

Marta Daniela Pereira Andrade

Manipulação do microbioma como adjuvante em tratamentos de cancro

Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Marta Daniela Pereira Andrade

Manipulação do microbioma como adjuvante em tratamentos de cancro

Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Marta Daniela Pereira Andrade

Manipulação do microbioma como adjuvante em tratamentos de cancro

Declaro para os devidos efeitos ter atuado com integridade na elaboração deste Trabalho de Projeto, atesto a originalidade do trabalho, confirmo que não incorri em plágio e que todas as frases que retirei de textos de outros autores foram devidamente citadas ou redigidas com outras palavras e devidamente referenciadas na bibliografia.

Marta Daniela Pereira Andrade

(Marta Daniela Pereira Andrade)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de licenciado em Ciências da Nutrição.

Orientadora:

Professora Doutora M^a Pia Ferraz

I. Dedicatória

À minha mãe, ao meu pai, ao Vasco, ao Eduardo e à minha avó por todo o amor, por estarem sempre do meu lado. Pela força e por, juntamente comigo, acreditarem.

A todos os amigos de longa data, aos amigos da faculdade, aos que se tornaram e são família e a todos os que tive o gosto de conhecer durante a vida académica. Um forte agradecimento pela felicidade que me proporcionaram.

À professora M^a Pia Ferraz, minha orientadora, pela disponibilidade que sempre demonstrou e por toda a dedicação depositada na elaboração deste trabalho.

A todos, o meu sincero obrigado.

II. Índice

I. Dedicatória	I
III. Índice de tabelas e figuras	III
IV. Lista de abreviaturas.....	IV
V. Título/autores/afiliação académica	V
VI. Resumo.....	VI
VII. Abstract	VII
1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	2
3. O Microbioma Humano.....	3
3.1. O microbioma humano como promotor de tumores	4
4. A microbiota intestinal	6
4.1. Fatores que influenciam a microbiota intestinal	7
4.2. Manipulação do microbioma.....	7
4.2.1. Probióticos.....	7
4.2.2. Prebióticos	9
4.2.3. Simbióticos.....	9
4.2.4. Transplante de microbiota fecal	10
4.3. A microbiota intestinal na eficácia da quimioterapia.....	11
4.3.1. <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> : um modelo probiótico no cancro ...	12
5. Discussão e Conclusão	13
7. Bibliografia.....	15
8. Tabelas e figuras.....	20

III. Índice de tabelas e figuras

Tabela 1: Microrganismos identificados como carcinogéneos de Classe 1 pela *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, pertencente á OMS. Adaptado de Bhatt *et al.* 20

Tabela 2: Mecanismos de interação entre probióticos, prebióticos e o hospedeiro. Adaptado de *WGO Global Guideline Probiotics and prebiotic*..... 20

Figura 1: A influência da microbiota intestinal no desenvolvimento do cancro. São elucidados vários mecanismos através dos quais a disbiose é proposta para afetar a carcinogénese e / ou o crescimento do tumor nos vários tipos de cancro, incluindo hepatobiliar, gástrico, cólon e de mama. Adaptado de Helmink *et al.* 21

Figura 2: Microbiota intestinal humana. Ecossistema diverso e dinâmico adaptado a viver no intestino. Adaptado de *WGO Global Guideline Probiotics and prebiotic* 21

IV. Lista de abreviaturas

ADN- Ácido desoxirribonucleico

CagA- Citotoxinas do gene A associado

IARC- *International Agency for Research on Cancer*

LGG- *Lactobacillus rhamnosus GG*

MALT- Tecido linfoide associado à mucosa

NF-kB- Fator nuclear kappa B

OMS- Organização Mundial de Saúde

SII- Síndrome do intestino irritável

TMF- Transplante de microbiota fecal

Manipulação do microbioma como adjuvante em tratamentos de cancro

Manipulation of the microbiome as a component of cancer treatment

Marta Andrade¹; M^a Pia Ferraz².

1. Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

2. Professora Associada da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

Marta Daniela Pereira Andrade

E-mail: 37057@ufp.edu.pt

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa

Morada: Rua Carlos da Maia, 296. 4200-150, Porto

Contagem de palavras: 9796

Número de figuras/tabelas: 4

Número de referências bibliográficas: 48

Conflito de interesses: nada a declarar

VI. Resumo

Os microrganismos presentes no microbioma humano coexistem em harmonia com o seu hospedeiro, mas podem, em determinadas circunstâncias, causar doença. O estudo do microbioma humano e, em particular, da microbiota intestinal está em franco desenvolvimento, tendo vindo a surgir novas evidências relativas à sua associação a diferentes patologias e ao seu papel na fisiologia humana.

O microbioma humano é caracterizado pela sua complexa plasticidade e um aumento do seu conhecimento é visto como promissor para o entendimento de vários processos e doenças, incluindo cancro. A sua relação com a saúde é muito abrangente e ainda pouco conhecida. Inúmeros estudos são desenvolvidos como forma de explorar novas estratégias de tratamento.

Além das intervenções já aplicadas, a manipulação do microbioma humano através do uso de probióticos e prebióticos, de uma combinação de ambos e do transplante de microbiota fecal (TMF), têm vindo a ser consideradas opções em relação e em complemento à antibioterapia para potenciar a eficácia dos tratamentos, reduzir a toxicidade e prevenir a carcinogénese.

Nesta revisão, são apresentadas formas de manipulação do microbioma como adjuvantes ao tratamento do cancro.

Palavras-chave: Microbioma humano, microbiota, cancro, probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal.

VII. Abstract

Microorganisms present in the human microbiome coexist in harmony with their host but can be the origin of disease under certain circumstances. Study of the human microbiome and particularly of the intestinal microbiota is developing, with new evidence emerging regarding its association with different pathologies and its role in human physiology.

Human microbiome is characterized by its complex plasticity and an increase in knowledge is seen as promising for the understanding of various processes and diseases, including cancer. Human microbiome relationship with health is very wide and still little known. Numerous studies are being carried out as a way to explore new treatment strategies.

In addition to the interventions already applied: manipulation of the human microbiome using probiotics and prebiotics, a combination of both and the fecal microbiota transplantation (FMT), are being considered options to support antibiotic therapy to enhance effectiveness of treatments, reduce toxicity and prevent carcinogenesis.

In this paper, ways of manipulating the microbiome as a component of cancer treatment are presented.

Keywords: Human microbiome, microbiota, cancer, probiotics, prebiotics and fecal microbiota transplantation.

1. Introdução

O cancro é uma patologia multifatorial e está entre as predominantes causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Apenas nos Estados Unidos, onde o cancro é a principal causa de morte em indivíduos com idade compreendida entre 45 e 64 anos, no ano de 2020, foram diagnosticados aproximadamente 1,8 milhões de casos e mais de 600 000 mortes (1). Portugal, no ano de 2019 apresentou 29 096 óbitos de causa tumoral (2).

Além do sofrimento que inflige, o forte peso económico e social do cancro, bem como o aumento dos custos do tratamento tornam-no uma prioridade. Somente nos Estados Unidos os custos de tratamento rondaram os 173 mil milhões de dólares americanos anuais (3) e em Portugal 867 milhões de euros, o que corresponde a 5,5% da despesa total em saúde (4).

Apesar de um vasto número de estudos expor que o cancro é principalmente estocástico, devido à acumulação espontânea de mutações durante a replicação do ácido desoxirribonucleico (ADN) em tecidos onde as células estaminais passam por um número relativamente grande de divisões celulares (5), acreditasse amplamente que o ambiente, nomeadamente a exposição a diferentes fatores e estilo de vida influenciam significativamente o risco de cancro.

O corpo humano é colonizado por inúmeros microrganismos, e esses juntamente com os seus genes, dão origem ao microbioma humano, que habita diferentes áreas do organismo. Vários são os estudos que indicam que o microbioma desempenha um papel significativo no desenvolvimento e curabilidade do cancro, essencialmente devido à capacidade microbiana de modular as respostas imunológicas e inflamatórias ao cancro e aos tratamentos terapêuticos.

A microbiota intestinal é a parte do microbioma humano com o maior predomínio de estudos no sentido de possível manipulação do mesmo. Os probióticos têm mostrado representar uma abordagem válida para prevenir o cancro e o início da sua progressão, para melhorar a eficácia clínica dos tratamentos atuais e para mitigar os eventos adversos prejudiciais que, muitas vezes levam a doses crescentes de medicamentos. Os prebióticos, os simbióticos e o TMF, são outras formas de manipular o microbioma.

Nesta revisão bibliográfica iremos analisar a utilização do microbioma como adjuvante ao tratamento e prevenção do cancro.

2. Metodologia

A informação usada para a elaboração desta revisão bibliográfica foi obtida a partir de estudos de revisão sistemática, meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte publicados em revistas científicas, com a finalidade de avaliar a existência de métodos associados à manipulação do microbioma como adjuvante em tratamentos de cancro.

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica recorrendo a diferentes motores de busca: PubMed, Science Direct e também sites oficiais. Para esta revisão bibliográfica, utilizou-se a seguinte expressão de pesquisa: (microbiota OR microbiome) AND (cancer OR neoplasms) AND (Therapeutics OR treatment) com seleção de artigos publicados entre 2015-2021.

Destes, foram excluídas as publicações de índole bastante específica e selecionados aqueles que se mostraram mais relevantes para a realização deste trabalho. Para complementar, foram selecionados artigos com dados de carácter factual. Deste modo, o trabalho é composto por 48 referências bibliográficas.

3. O Microbioma Humano

O microbioma humano é caracterizado por uma complexa e grande variedade de microrganismos que colonizam o organismo humano e estão distribuídos por todo o corpo, que inclui bactérias, fungos, vírus e protozoários (6). O desenvolvimento do microbioma é um processo dinâmico, que varia ao longo da vida e, juntamente com o hospedeiro, é parte ativa de numerosos processos biológicos e fisiológicos no organismo, como proteção contra agentes patogénicos, estimulação de angiogénese, processamento de nutrientes, manutenção do sistema imunitário e da barreira epitelial intestinal, entre outros, evoluindo assim para formar um superorganismo (7). Desta forma, o seu comprometimento pode acarretar complicações sendo necessário manter o equilíbrio homeostático do mesmo.

O desenvolvimento do microbioma humano é particularmente importante após o nascimento com a colonização de microrganismos através do meio ambiente. São vários os fatores influenciadores desta colonização nos primeiros momentos de vida, dentre eles o tipo de parto e as diferentes formas de aleitamento. Não obstante, fatores como a região geográfica, o impacto ambiental, as condições sanitárias do local e o uso de antibióticos vão modular o microbioma infantil (8). Posteriormente, salvo fatores influenciadores, por volta dos 3 anos de idade o processo de colonização estabiliza (9).

É certo que, fatores externos (como o uso de antibióticos, alterações na dieta ou estados de infeção no organismo hospedeiro) alteram o microbioma humano, pois este, ao contrário do genoma, é variável. Apesar disso, há medidas capazes de o manipular, como terapias medicamentosas, uso de probióticos e prebióticos e ainda o TMF, impedindo assim o desenvolvimento e prevalência de algumas doenças e a promoção de uma vida saudável (7).

O microbioma associa-se ao cancro de diversas formas, tal como será exposto, adiante, neste trabalho.

Sendo o microbioma de vital importância para a saúde humana, uma melhor compreensão e conhecimento da sua complexa dinâmica, cria oportunidades de manipulação do mesmo para melhoria da qualidade de vida e até mesmo tratamento de certas patologias, como o cancro.

3.1. O microbioma humano como promotor de tumores

O microbioma tem sido implicado no desenvolvimento do cancro de variados modos. A microbiota intestinal, segundo resumido por Zitvogel *et al.* (10), pode contribuir para a oncogénese por meio de diversos mecanismos: Por efeito oncogénico direto dos microrganismos e dos seus produtos, alterando os metabolitos circulantes que por sua vez se tornam pró- carcinogénicos, estimulando a síntese de fatores tróficos pelo hospedeiro e interrompendo a imunovigilância do cancro do hospedeiro através da indução do processo inflamatório e por efeito imunossupressor.

Na Tabela 1 (11), estão representados os microrganismos que são identificados como carcinogénicos de Classe 1 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) bem como onde os mesmos provocam o desenvolvimento de cancro.

A respeito de um dos principais e mais conhecidos microrganismos, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Este, coloniza a mucosa gástrica de cerca de metade da população mundial e induz inflamação gástrica crónica, que pode progredir para Adenocarcinoma gástrico e Linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) (12). Apresenta efeitos genotóxicos diretos que resultam na alteração das principais vias de sinalização intracelular que regulam o crescimento e a proliferação das células da mucosa e é considerado um agente etiológico de gastrite e úlceras gástricas. No entanto, é visto como protetor contra o esôfago de Barrett e Adenocarcinoma esofágico, possivelmente devido ao pH do estômago que se reflete numa melhoria do refluxo ácido (11).

Assim, é demonstrada que a relação entre os microrganismos patogénicos e o hospedeiro é consideravelmente complexa. A heterogeneidade de ambas as partes, afeta a prevalência e a gravidade do cancro. Por exemplo, o mecanismo pelo qual *H. pylori* induz cancro gástrico é amplamente atribuído à presença de citotoxinas do gene A associado (CagA) e à secreção de fatores de virulência, para promover a inflamação crônica, danos no ADN do hospedeiro e stresse oxidativo que favorecem a carcinogénese (13).

Apenas 1 a 3% dos indivíduos colonizados com *H. pylori* desenvolvem cancro gástrico, no entanto como coloniza grande parte da população, contribui substancialmente para a morbidade global e letalidade por cancro (13).

A microbiota intestinal é associada a um conjunto de outras malignidades. Na Figura 1 (14), são elucidados vários mecanismos através dos quais a disbiose é proposta

para afetar a carcinogénese e / ou o crescimento do tumor nos vários tipos de cancro, incluindo hepatobiliar, gástrico, cólon e de mama.

No que respeita a vírus, existem vários conhecidos por proporcionar o desenvolvimento de cancro, porém o papel do viroma humano na saúde não é bem compreendido. As associações identificadas, podem ser observadas na Tabela 1. Os mecanismos pelos quais estes vírus atuam são bastante complexos, os próprios codificam oncoproteínas para transformar determinados tipos de células não permissivas e induzir tumores (15).

4. A microbiota intestinal

A microbiota intestinal é o conjunto dos microrganismos que existem no intestino humano. Estes microrganismos estabelecem com o hospedeiro uma relação de mutualismo, em que ambos contribuem e beneficiam.

A microbiota intestinal é bastante diversificada e numerosa e apresenta uma vasta gama de funções, interagindo com o hospedeiro para além do suporte fisiológico que lhe confere. Esta faz parte e regula a barreira de mucosa intestinal, auxilia na maturação de tecidos imunológicos, regula a absorção de nutrientes e o metabolismo e previne a propagação de microrganismos. A mesma também estimula o sistema imunitário, uma vez que é um eficaz mecanismo de defesa contra agentes estranhos ao organismo (16). Além dos efeitos na imunofisiologia local, a microbiota intestinal desempenha um papel sistémico em todo o organismo (17).

O equilíbrio microbiano intestinal tem um papel fundamental no correto cumprimento de todas estas funções metabólicas essenciais. Qualquer desequilíbrio neste delicado equilíbrio pode levar a um comprometimento da microbiota, condição chamada disbiose, ligada a várias patologias humanas, como doença inflamatória intestinal, esclerose múltipla, obesidade, doença cardiovascular, alergia, incluindo o cancro (18). Com o avançar da ciência e do conhecimento inerente a ela, a microbiota revela-se um ponto crucial de atuação.

No que respeita ao microbioma do estômago, este tem uma taxa populacional muito baixa comparativamente ao intestino devido ao facto de secretar ácido clorídrico e pepsinogénio e com isso dispor de um pH bastante ácido, o que faz que qualquer possível colonização seja impedida. Contudo, a transição é gradual e no peristaltismo intestinal, o ácido clorídrico que provém do estômago e a concentração elevada em sais biliares levam a que haja um número baixo de microrganismos no intestino delgado. À medida que se vai progredindo no duodeno até ao íleo, a densidade bacteriana vai aumentando, sendo que no começo do intestino delgado existe uma microbiota semelhante aos microrganismos presentes no estômago, enquanto na parte terminal do intestino delgado está presente uma, em tudo parecida com a do intestino grosso (19).

Na Figura 2 (19), podemos notar que a microbiota intestinal humana forma um ecossistema diverso e dinâmico.

4.1. Fatores que influenciam a microbiota intestinal

Manter um estilo de vida saudável é um pré-requisito para a conservação do microbioma e da saúde humana. No entanto, o decorrer do tempo e as constantes alterações no estilo de vida podem comprometer o equilíbrio do organismo. São vários os fatores influentes na alteração da microbiota intestinal.

Múltiplos fatores externos, já elucidados, contribuem para a alteração da microbiota. Como exemplo, a influência da dieta na microbiota intestinal e na saúde humana, ou seja, a ingestão de alimentos vai causar efeitos biológicos desde a alteração no metabolismo, sistema imune e produção de metabolitos pro e anti-inflamatórios quer sejam eles proteínas, lípidos, hidratos de carbono, polifenóis e pre ou probióticos. Tais modificações poderão provocar no organismo diversas doenças (20).

Outro exemplo, é o uso generalizado dos antibióticos. Os agentes patogénicos têm repetidamente adquirido a capacidade genética para sobreviverem a tratamentos com os mesmos. Dada especial atenção aos antibióticos de largo espectro pois estes necessitam de ser bem controlados, com abordagens precisas que devem ser complementadas com métodos para restaurar a microbiota. Por conseguinte, podem causar desequilíbrio no microbioma humano, criando circunstâncias favoráveis para a seleção de estirpes resistentes aos antibióticos e para o sobrecrecimento de espécies potencialmente patogénicas (21).

Aqui são apenas elucidados dois exemplos de fatores que contribuem para a alteração na composição da microbiota, conhecida como disbiose, que pode levar à interrupção da homeostase fisiológica das células epiteliais intestinais (22). Esta não é apenas a consequência, mas muitas vezes também a causa de respostas diferenciais aos tratamentos.

4.2. Manipulação do microbioma

Dado o papel significativo que o microbioma parece desempenhar no cancro, a manipulação do mesmo pode permitir a alteração do curso da doença. De seguida são expostas algumas formas através das quais, o microbioma pode ser manipulado.

4.2.1. Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (23), com maior popularidade a nível gastrointestinal. Eles afetam o ecossistema intestinal estimulando

os mecanismos imunes da mucosa, interagindo com microrganismos comensais ou potencialmente patogénicos, gerando produtos metabólicos finais, como ácidos gordos de cadeia curta e comunicam com as células do hospedeiro através de sinais químicos. Estes mecanismos podem conduzir ao antagonismo de potenciais patógenos, à melhoria do ambiente intestinal, ao fortalecimento da barreira intestinal, à regulação negativa da inflamação e à regulação positiva da resposta imune a desafios antigénicos. Estima-se que, esses fenómenos conduzem a efeitos benéficos, inclusive redução da incidência e gravidade da diarreia, a patologia que mais se beneficia do uso de probióticos (24).

4.2.1.1. Diferentes estudos sobre a eficácia dos probióticos

Alterar a microbiota pode afetar o crescimento de cancro e prevenir a recorrência do mesmo. A área é emergente e um crescente número de estudos corroborou o papel fundamental do microbioma no cancro. De seguida, serão expostos alguns exemplos sobre a eficácia dos probióticos nesta patologia.

A suplementação de probióticos, em modelo de murganho de cancro do cólon induzido por inflamação, diminuiu a proliferação de células tumorais, bem como a ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) e promoveu o crescimento de bactérias comensais benéficas no intestino (25).

O tratamento probiótico em aerossol, num modelo de melanoma em roedores demonstrou promover imunidade contra metástases pulmonares (26).

Num ensaio clínico randomizado, incluindo doentes em tratamento de carcinoma nasofaríngeo (realização de quimio e radioterapia) aquando da receção de uma combinação de probióticos, com a finalidade de prevenir disbiose, obtiveram uma resposta imune aumentada e uma taxa reduzida de toxicidades da radiação. A combinação probiótica aumentou o número de linfócitos T CD4 +, T CD8 + e T CD3 + e o aparecimento de mucosite oral diminuiu significativamente (27).

Pela primeira vez, em 2015, um ensaio clínico avaliou uma fórmula probiótica contendo uma mistura de 10 estirpes diferentes, na prevenção de diarreia em doentes com cancro colorretal metastático, tratados com quimioterapia baseada em irinotecano, expondo que a administração de tais probióticos reduz a incidência e gravidade da diarreia induzida pelo tratamento bem como reduz a toxicidade gastrointestinal associada (28).

A combinação de prebióticos e probióticos foi administrada em doentes submetidos a ressecção de cancro colorretal e demonstrou aliviar a síndrome do intestino irritável (SII), várias vezes após a operação (29).

Outro estudo, utilizando o probiótico *Saccharomyces boulardii* em doentes com cancro colorretal, diminuiu as citocinas pró- inflamatórias, porém não demonstrou efeitos na redução da taxa de infeção pós-operatória (30).

Consoante o resultado de um ensaio publicado em 2017, a administração de *Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus acidophilus* para doentes com cancro colorretal, provou que estes podem alterar os padrões epigenéticos de tecido tumoral, com potenciais benefícios terapêuticos (31).

Na mesma linha, um ensaio clínico randomizado com doentes com cancro colorretal constatou que a administração peri operatória de uma mistura de prebióticos e probióticos, reduziu significativamente taxas de infeção pós-operatória nos doentes (32).

Em doentes com tratamento de quimioterapia neoadjuvante para cancro de esôfago, o tratamento com simbióticos contendo *Bifidobacterium breve* e *Lactobacillus casei* juntamente com galactooligosacarídeos diminuiu efeitos como diarreia, neutropenia e linfopenia (33).

Independentemente dos efeitos benéficos observados, são ainda necessários mais ensaios clínicos controlados de forma a assegurar a eficácia e a segurança da administração de espécies probióticas e também prebióticos durante ou após os tratamentos.

4.2.2. Prebióticos

Os prebióticos são ingredientes seletivamente fermentados que permitem mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal (24). São constituintes da dieta, não digeríveis, que estimulam seletivamente o crescimento e/ou atividade de um ou de um número limitado de bactérias, beneficiando assim a saúde do hospedeiro (34).

Conhecidas como fibras dietéticas não digeríveis ou absorvíveis pelo hospedeiro, os prebióticos aumentam a colonização e a expansão relativa de bactérias e os seus metabolitos específicos, que podem ter um efeito benéfico no tratamento do cancro. É de lembrar que o potencial efeito dos prebióticos depende da presença de bactérias benéficas anteriormente no intestino do hospedeiro. (35)

4.2.3. Simbióticos

Os simbióticos, são produtos que contêm tanto probióticos como prebióticos, que conferem benefícios à saúde. O tratamento simbiótico envolve uma combinação de ambos

numa tentativa de sinergia de efeitos de bactérias e substratos (36). Tal como referido acima, o potencial efeito dos prebióticos depende da presença de bactérias benéficas já existente no intestino do hospedeiro. Assim, a combinação simbiótica, parece promissora.

Na Tabela 2 (19) , são ilustrados os mecanismos de interação entre probióticos, prebióticos e o hospedeiro.

4.2.4. Transplante de microbiota fecal

O TMF, também denominado bacterioterapia fecal consiste em transplantar as bactérias comensais, derivadas de amostras de fezes de um indivíduo saudável para o intestino de um indivíduo com determinada patologia do foro intestinal a fim de corrigir a disbiose subjacente, restabelecer o equilíbrio microbiano intestinal e curar a doença (37).

O TMF pode ser realizado através de diferentes vias de administração, incluindo a forma de cápsulas orais. Destas fazem parte a sonda nasogástrica, a sonda nasojejunal, a esofagogastroduodenoscopia, a colonoscopia e o enema de retenção. Quando comparado, em termos estatísticos, a administração da solução pelo trato gastrointestinal superior, apresenta uma taxa de sucesso inferior à taxa de administração por colonoscopia ou enema de retenção, dado que a primeira requer assistência radiológica para a colocação da sonda, assim como desconforto, possíveis efeitos como vômito ou aspiração e maior custo, no entanto as vias endoscópicas apresentam a vantagem de poder incluir um exame da mucosa do cólon. Em contrapartida, o enema de retenção apresenta um baixo risco, sendo que é um método mais económico e pouco invasivo, contudo podem ser necessários vários tratamentos e, eventualmente, é difícil para o doente reter o material doado. Todas estas vias de administração são referidas como eficazes para o TMF, porém a escolha deve ter em consideração a situação clínica de cada doente (37)(38).

Para infeções oportunistas resistentes a antibióticos, os tratamentos alternativos são promissores quando comparados às abordagens apenas com fármacos. O TMF demonstrou benefício na infeção recorrente ou refratária por *Clostridium difficile* (*C. difficile*) (39).

A bactéria *C. difficile* apresenta uma relação de simbiose com o organismo humano, tornando-se oportunista e, desta forma, tem a capacidade de provocar infeção no intestino quando o equilíbrio da microbiota comensal é perturbado (40). Dependendo da gravidade da infeção, o TMF deve ser considerado (38).

Esta técnica é a forma mais presente do tratamento probiótico, já que é administrada de uma vez só, toda a comunidade microbiana que se encontra em equilíbrio, sem ser necessário saber quais os componentes necessários à patologia. Apesar dos transplantes fecais virem com muitas incógnitas num futuro próximo, podem tornar-se uma ferramenta crítica para limitar a disseminação de resistências aos antibióticos e poderá ser usada noutras doenças associadas a disbiose intestinal.

Além disso, apesar dos resultados encorajadores no tratamento do *C. difficile*, o TMF requer a consideração de vários fatores-chave, especialmente a escolha de um doador ideal. Idealmente, o doador deve ser um indivíduo com uma ampla variedade de composições microbianas, incluindo bactérias favoráveis (17).

4.3. A microbiota intestinal na eficácia da quimioterapia

A quimioterapia consiste na administração de fármacos que destroem as células cancerígenas, interferindo com os processos de crescimento e divisão das mesmas. Esta, ao intervir com as células saudáveis do organismo, pode levar ao aparecimento de sintomas indesejáveis, também consoante os fármacos utilizados (41). Manter um estilo de vida saudável aquando do tratamento com quimioterapia vê-se essencial para a eficácia da mesma. É de destacar que os tratamentos do cancro, quer seja quimio, radio ou imunoterapia podem causar diversos e até mesmo efeitos colaterais drásticos nos doentes e por isso vários estudos ensaios clínicos são desenvolvidos em prol de avaliar a eficácia geral dos probióticos na redução do risco e da gravidade de tais tratamentos tal como toxicidade relacionada, principalmente diarreia e mucosite (42).

Estudos recentes, reforçam a ideia de que a manipulação do microbioma por meio da alimentação ou suplementação pré / pró / simbiótica e o TMF pode aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade da quimioterapia e conseqüente os efeitos colaterais associados bem como prevenir a recorrência da doença e diminuir as metástases (43).

O intuito de fornecer probióticos aos doentes com cancro, principalmente *Lactobacillus*, é repovoar a microbiota intestinal que se encontra comprometida restabelecendo desta forma os níveis e a funcionalidade das bactérias comensais.

Comumente, os probióticos são vistos como seguros, e a prática de ministrá-los tem sido usada com sucesso, todavia em doentes com cancro surge uma principal preocupação, pois estes encontram-se imunocomprometidos e podem desenvolver infecções oportunistas e resistência aos antibióticos (44).

No futuro, uma abordagem personalizada poderá ser considerada, com base na composição específica do microbioma do doente, otimizando deste modo, todo o processo.

4.3.1. *Lactobacillus rhamnosus GG*: um modelo probiótico no cancro

Os probióticos têm sido estudados como forma de tratamento e suporte para a toxicidade gastrointestinal provocada pelos tratamentos do cancro, em especial a quimioterapia. Entre as espécies probióticas, *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) é uma das primeiras estudados especificamente em oncologia (45).

A LGG é uma bactéria residente no intestino que pelos seus efeitos anti-inflamatórios tem a capacidade de restaurar o equilíbrio microbiano e à vista disso, está atualmente em investigação o seu potencial papel na modulação direta do desenvolvimento do cancro, dadas as implicações benéficas que apresenta na melhoria dos efeitos colaterais relacionados aos tratamentos. Foi descoberto que a LGG exerce o seu efeito diretamente sobre as células cancerígenas ou indiretamente por meio da modulação do sistema imunológico, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (46).

Foi demonstrado em vários modelos de cancro *in vitro* que a LGG é capaz de exercer efeitos antimetastáticos e antiproliferativos (46). Em modelo de cancro colorretal de murganho, a LGG evita a formação bem como reduz o aparecimento de cancro associado à colite (47).

A LGG também pode ajudar o hospedeiro a eliminar células cancerígenas em desenvolvimento e desta forma impactar o sistema imunológico. Fica provado pelo ensaio realizado em modelo de rato, com cancro induzido por dimetil-hidrazina, que a administração de LGG é capaz de reduzir a massa tumoral através da modulação do microbioma intestinal comensal e da regulação negativa de moléculas pró-inflamatórias produzidas por células gastrointestinais e células imunes residentes no intestino (48).

5. Discussão e Conclusão

São variados os estudos desenvolvidos no microbioma e a manipulação do mesmo parece ser uma excelente forma de otimização do cancro e dos seus tratamentos. Manter a eubiose ou uma composição ótima da microbiota aparenta ser a chave para a prevenção de eventos que, podem iniciar ou prejudicar o desenvolvimento de doenças, incluindo cancro. Portanto, há claramente toda uma área de estudo emergente com um enorme potencial para exploração científica, dada a sua complexidade ainda pouco explorada.

Cada indivíduo herdou uma pegada específica da microbiota intestinal, que desenvolve mudanças com o envelhecimento, a dieta e a exposição ao longo da vida ao ambiente heterogéneo que é sujeito. De facto, esse equilíbrio é muito delicado e dependente de múltiplas mudanças durante toda a vida.

São necessárias intervenções controladas que documentem a utilidade de vários suplementos probióticos, prebióticos e simbióticos bem como aprimorar os nutrientes e alimentos eficazes na manipulação do microbioma. Este é um caminho que poderá fornecer informações para uma nutrição precisa e focada no microbioma de cada região do corpo humano, em específico.

Hoje em dia, há uma atenção crescente para a caracterização do sistema gastrointestinal, composição e funcionalidades da microbiota e os probióticos mostram ser uma excelente fonte capaz de proteger o hospedeiro, restabelecendo as condições de uma microbiota intestinal saudável em doentes com disbiose e com cancro. A LGG é um bom exemplo de um probiótico bem estudado no cancro, muitas vezes administrado como tratamento complementar para tratar a disbiose. É de esperar num futuro próximo probióticos microencapsulados mais aptos do que antes, e que os estudos se possam centrar no desenvolvimento de fórmulas que combinem probióticos com prebióticos e/ou antibióticos.

O TMF é outra possível forma de manipulação do microbioma, no entanto precisa de ser mais amplamente estudado e requer a consideração de vários fatores-chave, especialmente a escolha de um doador ideal.

Estas abordagens, requerem métodos de triagem rápidos, robustos e acessíveis para avaliar a composição do microbioma dos doentes. O principal desafio será desenvolver modelos adequados para caracterizar e entender o microbioma, e desenvolver fórmulas de tratamento eficazes como o direcionamento de probióticos diretamente no alvo terapêutico, sendo considerada uma abordagem integrada e

personalizada, levando em conta o histórico clínico e patológico de cada doente a ser tratado, a fim de obter apenas resultados positivos da administração de probióticos e / ou transplantes de microbiota fecais, possivelmente sem qualquer efeito colateral.

A era do microbioma chegou silenciosamente e estudos sobre o papel que desempenha no cancro tornaram-no uma estratégia promissora para o tratamento do mesmo. A partir das evidências, fica claro que o microbioma desempenha um papel complexo no cancro humano e nos tratamentos associados, reduzindo a toxicidade e até mesmo prevenindo a carcinogénese.

Embora grande parte dos estudos desenvolvidos ainda esteja em fase inicial e as tecnologias usadas para análise continuem a evoluir, há um potencial óbvio para utilizar o microbioma de vários locais do corpo para prever o desenvolvimento do cancro e atuar como um biomarcador no prognóstico no mesmo.

Assim, a continuação do estudo do microbioma e da microbiota em especial, mostra-se um caminho promissor para descobrir um pouco mais sobre esta doença multifuncional e extremamente complexa, que é o cancro.

7. Bibliografia

1. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):1–14.
2. Portal do INE [Internet]. [cited 2021 Sep 6]. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0008281&selTab=tab0&xlang=pt
3. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the Cost of Cancer Care in the United States : 2010 – 2020. 2010;117–28.
4. Lopes JM, Gonçalves FR, Borges M, Redondo P, Laranja-Pontes J. The cost of cancer treatment in Portugal. *Ecancermedicalscience*. 2017;11:1–10.
5. Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions HHS Public Access. *Science* (80-). 2015;347(6217):78–81.
6. McDonald D, Hyde E, Debelius JW, Morton JT, Gonzalez A, Ackermann G, et al. American Gut: an Open Platform for Citizen Science Microbiome Research Downloaded from. [cited 2021 Sep 11]; Available from: <http://msystems.asm.org/>
7. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nat* 2016 5357610 [Internet]. 2016 Jul 6 [cited 2021 Sep 6];535(7610):75–84. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature18848>
8. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. [cited 2021 Sep 6]; Available from: <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>
9. Nelson MH, Diven MA, Huff LW, Paulos CM. Harnessing the Microbiome to Enhance Cancer Immunotherapy. 2015 [cited 2021 Sep 6]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/368736>
10. Zitvogel L, Daillère R, Roberti MP, Routy B, Kroemer G. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol* 2017 158 [Internet]. 2017 May 22 [cited 2021 Sep 6];15(8):465–78. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.44>
11. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ, Hill C, Sciences G, Hill C, et al. The Role of the Microbiome in Cancer Development and Therapy. 2018;67(4):326–44.
12. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8.

13. Rajagopala S V., Vashee S, Oldfield LM, Suzuki Y, Venter JC, Telenti A, et al. The human microbiome and cancer. *Cancer Prev Res*. 2017;10(4):226–34.
14. Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med* [Internet]. 2019;25(3):377–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0377-7>
15. Xu W, Liu Z, Bao Q, Qian Z. Mini-Review Viruses, Other Pathogenic Microorganisms and Esophageal Cancer. *Gastrointest Tumors* [Internet]. 2015 [cited 2021 Sep 6];2:2–13. Available from: www.karger.com/gat
16. Barko PC, Mcmichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. 2017;
17. Li W, Deng Y, Chu Q, Zhang P. Gut microbiome and cancer immunotherapy. *Cancer Lett* [Internet]. 2019;447(December 2018):41–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.01.015>
18. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. [cited 2021 Sep 6]; Available from: <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>
19. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotics and prebiotics. 2017;
20. Singh RK, Chang H-W, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 2017 151 [Internet]. 2017 Apr 8 [cited 2021 Sep 11];15(1):1–17. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>
21. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. 2016;
22. von Frieling J, Fink C, Hamm J, Klischies K, Forster M, Bosch TCG, et al. Grow With the Challenge – Microbial Effects on Epithelial Proliferation, Carcinogenesis, and Cancer Therapy. *Front Microbiol*. 2018 Sep 20;0(SEP):2020.
23. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 118 [Internet]. 2014 Jun 10 [cited 2021 Sep

- 6];11(8):506–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2014.66>
24. Melberg J. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia.
25. Rong J, Liu S, Hu C, Liu C. Single probiotic supplement suppresses colitis-associated colorectal tumorigenesis by modulating inflammatory development and microbial homeostasis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Sep 6];34(7):1182–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgh.14516>
26. Le Noci V, Guglielmetti S, Arioli S, Camisaschi C, Bianchi F, Sommariva M, et al. Modulation of Pulmonary Microbiota by Antibiotic or Probiotic Aerosol Therapy: A Strategy to Promote Immunosurveillance against Lung Metastases. *Cell Rep*. 2018 Sep 25;24(13):3528–38.
27. Jiang C, Wang H, Xia C, Dong Q, Chen E, Qiu Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Sep 6];125(7):1081–90. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.31907>
28. Mego M, Chovanec J, Vochyanova-Andrezalova I, Konkolovsky P, Mikulova M, Reckova M, et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Complement Ther Med*. 2015 Jun 1;23(3):356–62.
29. Theodoropoulos GE, Memos NA, Peitsidou K, Karantanos T, Spyropoulos BG, Zografos G. Synbiotics and gastrointestinal function-related quality of life after elective colorectal cancer resection. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 6];29(1):56. Available from: </pmc/articles/PMC4700848/>
30. Consoli ML, Silva RS, Nicoli JR, Bruña-Romero O, Silva RG da, Generoso S de V, et al. Randomized Clinical Trial: Impact of Oral Administration of *Saccharomyces boulardii* on Gene Expression of Intestinal Cytokines in Patients Undergoing Colon Resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Sep 6];40(8):1114–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917895/>
31. Hibberd AA, Lyra A, Ouwehand AC, Rolny P, Lindegren H, Cedgård L, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by

- probiotic intervention. *BMJ open Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 6];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944067/>
32. Flesch AT, Tonial ST, Contu P de C, Damin DC. Perioperative synbiotics administration decreases postoperative infections in patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind clinical trial. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Sep 6];44(6):567–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29267553/>
 33. Motoori M, Yano M, Miyata H, Sugimura K, Saito T, Omori T, et al. Randomized study of the effect of synbiotics during neoadjuvant chemotherapy on adverse events in esophageal cancer patients. *Clin Nutr* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 6];36(1):93–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644166/>
 34. Catry E, Bindels LB, Tailleux A, Lestavel S, Neyrinck A, Goossens J, et al. Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction. *Gut* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Sep 6];67(2):271–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377388/>
 35. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 148 [Internet]. 2017 Jun 14 [cited 2021 Sep 6];14(8):491–502. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.75>
 36. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* [Internet]. 2017 Sep 15 [cited 2021 Sep 6];9(9). Available from: </pmc/articles/PMC5622781/>
 37. Barnes D, Park KT. Donor Considerations in Fecal Microbiota Transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Sep 9];19(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28289858/>
 38. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2021 Sep 9];9(2):229. Available from: </pmc/articles/PMC4749851/>
 39. Picardo SL, Coburn B, Hansen AR. The microbiome and cancer for clinicians. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2019;141(March):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.06.004>

40. Groot P, Frissen M, Clercq N, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes* [Internet]. 2017 May 4 [cited 2021 Sep 9];8(3):253–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28609252/>
41. Quimioterapia | SNS24 [Internet]. [cited 2021 Sep 9]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-do-cancro/quimioterapia/>
42. Alexander JL, Wilson ID, Teare J, Marchesi JR, Nicholson, Kinross. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Sep 9];14(6):356–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28270698/>
43. Villéger R, Lopès A, Carrier G, Veziat J, Billard E, Barnich N, et al. Intestinal microbiota: A novel target to improve anti-tumor treatment? *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):1–25.
44. Zitvogel L, Ma Y, D R, Kroemer G, Gajewski T. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science* [Internet]. 2018 Mar 23 [cited 2021 Sep 9];359(6382):1366–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567708/>
45. Goldin BR, Gualtieri LJ, Moore RP. The effect of *Lactobacillus* GG on the initiation and promotion of DMH-induced intestinal tumors in the rat. *Nutr Cancer* [Internet]. 1996 [cited 2021 Sep 9];25(2):197–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8710689/>
46. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, Falzone L, Santagati M, Stefani S, et al. Gut microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1):1–26.
47. Ni Y, Wong VHY, Tai WCS, Li J, Wong WY, Lee MM. A metagenomic study of the preventive effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on intestinal polyp formation in *Apc Min/+* mice. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 9];122(3):770–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28004480/>
48. Gamallat Y, Meyiah A, Kuugbee ED, Hago, Chiwala, Awadasseid, et al. *Lactobacillus rhamnosus* induced epithelial cell apoptosis, ameliorates inflammation and prevents colon cancer development in an animal model. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Sep 9];83:536–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27447122/>

8. Tabelas e figuras

Tabela 1: Microrganismos identificados como carcinogêneos de Classe 1 pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), pertencente à OMS. Adaptado de Bhatt *et al.*

Microrganismo	Local do cancro
<i>Helicobacter pylori</i>	Estômago
Vírus da hepatite B (VHB) Vírus da hepatite C (VHC) <i>Opisthorchis viverrini</i> <i>Clonorchis sinensis</i>	Fígado
Vírus do papiloma humano (HPV)	Colo do útero; Vagina; Vulva; Ânus; Pénis; Orofaringe
Vírus Epstein-Barr (VEB)	Nasofaringe; Linfoma Não Hodgkin (LNH); Linfoma de Hodgkin
Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi (KSHV ou HHV8)	Sarcoma de Kaposi (SK) Linfoma de efusão primário
Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1)	Linfoma de células T do adulto
<i>Schistosoma haematobium</i>	Bexiga

Tabela 2: Mecanismos de interação entre probióticos, prebióticos e o hospedeiro. Adaptado de *WGO Global Guideline Probiotics and prebiotic.*

Probióticos	
Benefícios imunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Ativar os macrófagos locais para aumentar a apresentação dos antígenos para os linfócitos B e aumentar a produção de imunoglobulina A secretora (IgA) tanto local quanto sistemicamente • Modular os perfis das citocinas • Induzir tolerância aos antígenos alimentares
Benefícios não imunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Digerir os alimentos e competir com os patógenos pelos nutrientes • Alterar o pH local para criar um ambiente local desfavorável para os patógenos • Produzir bacteriocinas para inibir os patógenos • Fagocitar os radicais superóxidos • Estimular a produção epitelial de mucina • Aumentar a função da barreira intestinal • Competir pela adesão com os patógenos • Alterar as toxinas de origem patogénica
Prebióticos	
<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos metabólicos: produção de ácidos gordos de cadeia curta, absorção de iões (Ca, Fe, Mg) • Aumentar a imunidade do hospedeiro (produção de IgA, modulação de citocinas, etc.) 	

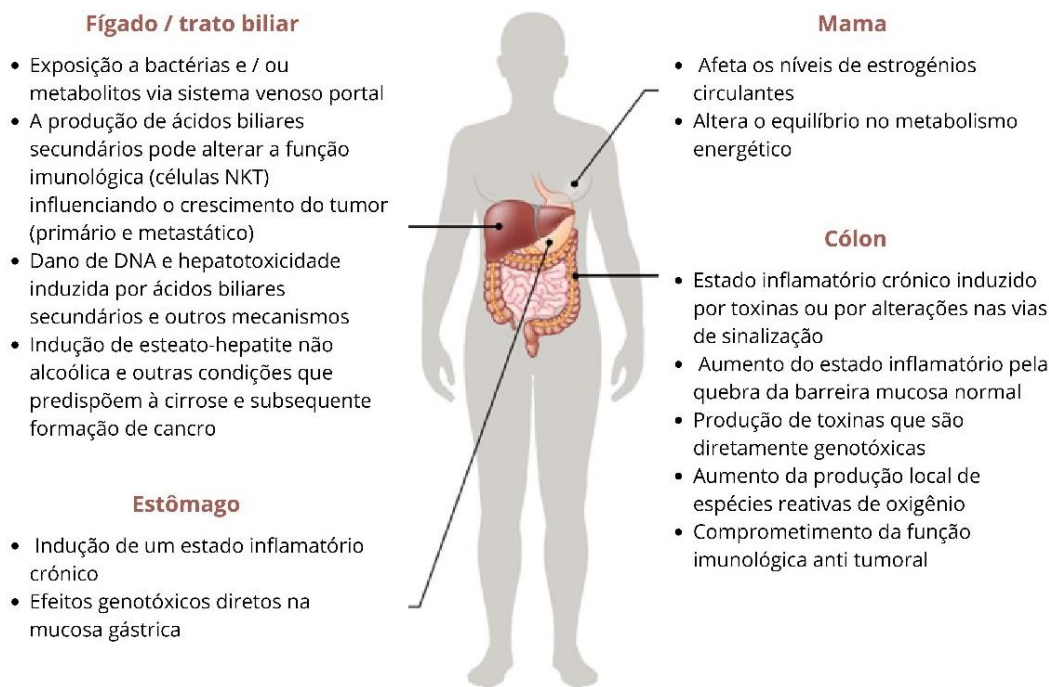


Figura 1: A influência da microbiota intestinal no desenvolvimento do cancro. São elucidados vários mecanismos através dos quais a disbiose é proposta para afetar a carcinogénese e / ou crescimento do tumor nos vários tipos de cancro, incluindo hepatobiliar, gástrico, cólon e de mama. Adaptado de Helmink *et al.*

Estômago e duodeno

- Quantidades muito baixas de microrganismos: $<10^3$ células bacterianas por grama de conteúdo
- Principalmente *Lactobacillus* e *Streptococcus*
- As secreções ácidas, biliares e pancreáticas suprimem a maioria dos microrganismos ingeridos
- A atividade motora propulsiva impede a colonização estável do lúmen (e de igual forma no intestino delgado)

Jejuno e íleo

- O número de bactérias aumenta progressivamente de umas 10^4 células no jejuno para 10^7 células por grama de conteúdo ílio distal

Intestino grosso

- Densamente povoado por anaeróbios: 10^{17} células por grama de conteúdo luminal

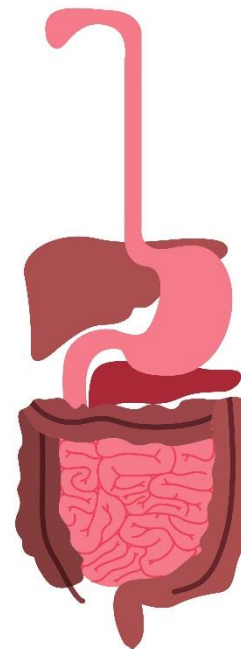


Figura 2: Microbiota intestinal humana. Ecossistema diverso e dinâmico adaptado a viver no intestino. Adaptado de WGO *Global Guideline Probiotics and prebiotic.*