



**UNIVERSIDADE CATÓLICA DO SALVADOR**

**CURSO DE NUTRIÇÃO**

**ELISANA AMENO MONTEIRO DOS REIS**

**A INTRODUÇÃO DE PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO DE CÂNCER DE  
MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR**

**2020**

ELISANA AMENO MONTEIRO DOS REIS

**A INTRODUÇÃO DE PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO DE CÂNCER DE MAMA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, no curso de Bacharelado em Nutrição da Universidade Católica do Salvador

Orientação: Prof<sup>a</sup> MSc. Sheila Suarez Fontes

**SALVADOR**

**2020**

ELISANA AMENO MONTEIRO DOS REIS

**A INTRODUÇÃO DE PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO DE CÂNCER DE MAMA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição no curso de Bacharelado em Nutrição da Universidade Católica do Salvador.

Salvador, 08 de junho de 2020

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. MSc. Sheila Suarez Fontes – Universidade Católica do Salvador – Orientador

Prof. MSc Sara Parente Neves – Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz

Prof. MSc. Ana Carolina Borges da Cruz Rodrigues – Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz

*Ao meu esposo Paulo Sergio Buri que contribuiu de forma fundamental no incentivo a continuidade da minha jornada, pela compreensão das horas em que me fiz ausente e pelas palavras que me deram ânimo e perseverança para a conclusão dessa trajetória.*

## **AGRADECIMENTOS**

É chegado ao fim um ciclo de muitas risadas, choro, felicidade, frustrações e vitórias.

Sendo assim dedico este trabalho em primeiro lugar a Deus, que me deu saúde e forças para superar todos os momentos difíceis em que eu me deparei ao longo da minha graduação.

A minha mãe (*in memoriam*) e aos meus filhos por serem essenciais na minha vida.

A toda minha família e amigos por me incentivarem a não desistir dos meus sonhos.

Aos colegas e professores que passaram em minha vida acadêmica de forma construtiva e que contribuíram muito durante essa jornada.

A minha orientadora Sheila Suarez por todo apoio e paciência ao longo da elaboração do meu trabalho. Você é a grande responsável por essa conquista! Serei sempre grata!

# A INTRODUÇÃO DE PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO DE CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Elisana Ameno Monteiro dos Reis<sup>1</sup>  
Sheila Suarez Fontes<sup>2</sup>

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Estudos epidemiológicos e de saúde ocupacional apoiam a importância de fatores como estilo de vida e exposição a carcinogênicos conhecidos ou suspeitos no desenvolvimento do câncer. Estima-se que 30 a 35% dos casos de câncer de mama estejam associados a dieta, atividade física e/ou balanço energético. Para diminuir a incidência global de carcinomas de mama, uma das maneiras promissoras seria a aplicação de bactérias probióticas. Diversos estudos demonstram a capacidade preventiva e terapêutica do uso destas bactérias em diferentes doenças incluindo câncer. **OBJETIVOS:** Descrever o uso de probióticos na prevenção do câncer de mama. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão sistemática da literatura com pesquisas realizadas no Pubmed e BVS no período de janeiro a outubro de 2019. **RESULTADOS:** Foram encontrados nas bases de dados 51 artigos e 41 foram excluídos, permanecendo 10 artigos que foram incluídos na revisão. Desses 10 estudos, dois utilizaram delineamento experimental (n = 2; 20%), e oito realizaram estudo de caso-controle (n = 8, 80%). **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A modificação dos hábitos alimentares é importante para a prevenção do câncer de mama e o uso de probióticos, tem se mostrado como possibilidade de contribuir com novas terapêuticas.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>2 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>9</b>
<b>3 RESULTADOS.....</b>	<b>10</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>17</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>18</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A neoplasia mamária é a principal causa de morte relacionada ao câncer entre mulheres, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento e sua incidência e mortalidade associadas estão aumentando em todo o mundo<sup>1</sup>. Muitos estudos epidemiológicos e de saúde ocupacional apoiam a importância de fatores como estilo de vida e exposição a carcinogênicos conhecidos ou suspeitos no desenvolvimento de câncer<sup>2</sup>.

Estima-se que 15 a 20% dos casos de câncer sejam causados por agentes infecciosos, 20 a 30% dos casos de câncer são devidos principalmente ao uso de tabaco e 30 a 35% dos casos estão associados a dieta, atividade física e/ou balanço energético (por exemplo, obesidade)<sup>2</sup>.

Novas estratégias preventivas acessíveis ao público em geral são necessárias para diminuir a incidência global de carcinomas de mama. Uma das maneiras promissoras que tem sido sugeridas por pesquisas, seria a aplicação de bactérias probióticas. Diversos estudos demonstram a capacidade preventiva e terapêutica de certas cepas bacterianas em diferentes doenças incluindo câncer, especialmente os probióticos, que vem apresentando efeitos benéficos<sup>3</sup>.

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que são conhecidos por serem benéficos para os organismos hospedeiros. Algumas cepas probióticas têm sido relatadas para prevenção do câncer em modelos animais através de vários mecanismos de ação, como a modulação do sistema imunológico e/ou a geração de metabólitos biologicamente ativos no intestino. As pesquisas vêm mostrando que este papel protetor não está confinado apenas ao intestino, mas a ativação das células T e B que podem migrar através da placa de Peyer para os locais remotos das mucosas, como as glândulas mamárias e exercer recursos de proteção<sup>4</sup>.

A maioria dos probióticos em uso hoje pertence aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os lactobacilos produzem ácido láctico e compreendem um grupo importante de bactérias lácticas. O *Lactobacillus plantarum* é encontrado em vários produtos alimentícios fermentados, como legumes, peixes e laticínios e também faz parte da microbiota do trato gastrointestinal humano. O *Lactobacillus casei* Shirota, uma cepa probiótica, é conhecida por prevenir o câncer<sup>1</sup>.

Atualmente a incidência do câncer de mama em mulheres e sua mortalidade vêm crescendo em todo mundo, com essa estimativa faz-se necessário o aprofundamento e pesquisas que demonstrem a importância do uso de probióticos, pois são bactérias que trazem benefícios a saúde do hospedeiro podendo prevenir essa doença. Assim, este trabalho teve como objetivo descrever o uso de probióticos na prevenção do câncer de mama.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura com caráter descritivo e abordagens quantitativas. O uso da técnica de revisão sistemática consiste em um processo formal, organizado e controlado para avaliação e síntese de estudos em diversas áreas do conhecimento.

Para a produção deste estudo foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Pubmed e Biblioteca virtual em Saúde (BVS) no período de janeiro a outubro de 2019. Foram realizadas buscas avançadas nas bases de dados com os descritores de assunto existentes na lista de descritores da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): “probióticos”; “câncer de mama”; “prevenção”, “sistema imunológico”, “mecanismo de ação” e os mesmos termos em língua inglesa existentes na lista de descritores do Medical Subject Headings (MESH): “probiotics”, “breast câncer”, “prevention”, “immune system”, “mechanism of action”.

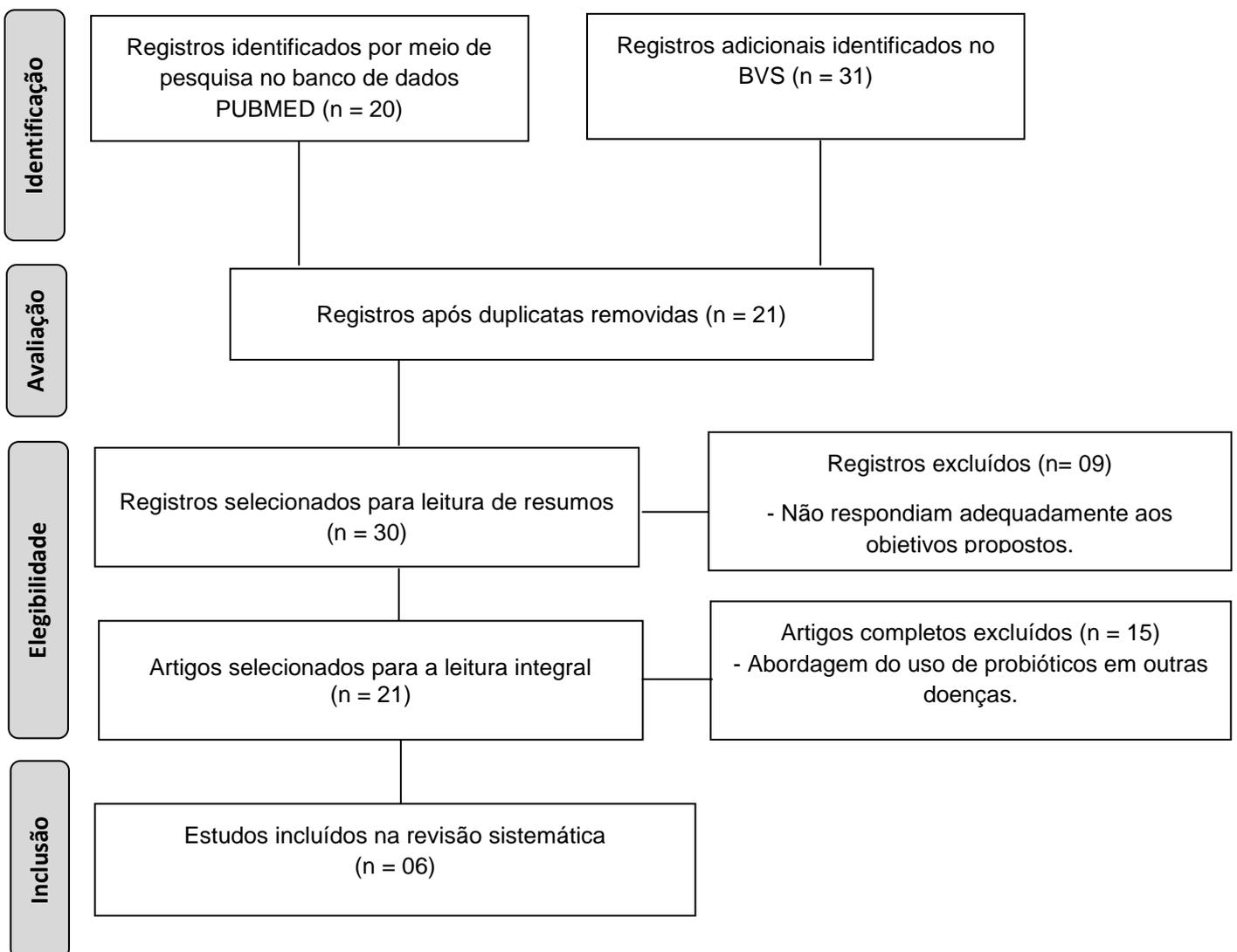
Foram incluídos artigos originais, de língua inglesa e portuguesa, que abordaram o tema probióticos na prevenção do câncer de mama disponíveis nas bases de dados na íntegra publicados no período compreendido entre 2010 a 2019. Um total de 10 artigos foram selecionados atendendo a esses critérios.

Foram realizadas a leitura dos títulos e resumos dos artigos científicos publicados em diferentes periódicos para a produção de fichamentos, nos quais foram selecionadas as principais ideias de cada autor, considerando as convergências e divergências entre eles e os resultados foram apresentados em forma de tabelas, gráficos e textos descritivos e todos os dados coletados foram registrados e tabulados em uma planilha Excel.

Para a redação do artigo foram utilizadas as recomendações da declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que contém um conjunto mínimo de itens baseados em evidências para relatórios em revisões sistemáticas e meta-análise.

### 3 RESULTADOS

Foram encontrados a partir das bases de dados utilizadas na pesquisa, 51 artigos e excluídos 21 trabalhos por estarem em duplicatas nas bases de dados, permanecendo elegíveis 30 publicações para leitura dos resumos. Destes, 09 foram excluídos por não responder adequadamente aos objetivos propostos. Assim, 21 trabalhos foram lidos na íntegra e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, permaneceram 06 artigos que foram incluídos na revisão (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma das etapas na revisão sistemática que envolve a inclusão e exclusão dos trabalhos.

**Fonte:** Elaborado pelo autor com base nos dados bibliográficos. Salvador, 2019.

Dos 06 estudos, um utilizou delineamento experimental ( $n = 1$ ; 16,6%) (ARAGON *et al.* 2015), e cinco realizaram estudo de caso-controle ( $n = 5$ , 83,3%) (YAZDI *et al.* 2012; KAGA *et al.* 2013; ZAMBERI *et al.* 2016; KOSSAYOVÁ *et al.* 2014; LAKRITZ *et al.* 2014).

A seguir apresentamos uma tabela com as informações dos estudos por autor, ano, tipo de estudo, tamanho amostral e local onde foi realizado a pesquisa.

**Tabela 1.** Representação dos estudos selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

**Fonte:** Elaborado pelo autor com base nos dados bibliográficos. Salvador, 2020.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	TAMANHO AMOSTRAL	LOCAL DO ESTUDO
Aragon et al 2015	Experimental	45	Argentina
Kaga et al, 2013	Caso-controle	168	Japão
Kossayová et al, 2014	Caso-controle	120	República Eslovaca
Lakritz et al, 2014	Caso-controle	NR	Massachusetts
Yazdi et al, 2012	Caso-controle	45	Iran
Zamberi et al, 2016	Caso-controle	21	Malásia

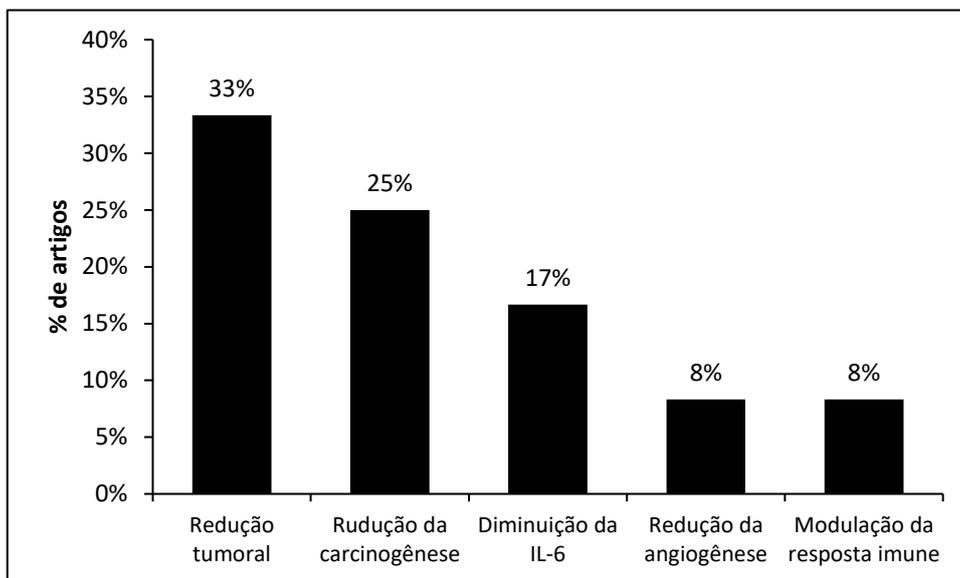
A suplementação por probióticos nos estudos analisados, tiveram alguns efeitos benéficos, sendo que 33% confirmaram a diminuição das células tumorais e redução do tumor; 8% dos artigos relataram que a suplementação de probióticos trouxeram benefícios e melhora do sistema imunológico; 25% dos artigos relatam a diminuição da carcinogênese e em 8,0% observou-se a diminuição da angiogênese; 17% demonstram que após a suplementação dos probióticos, houve a diminuição da IL-6, que é uma citocina pró-inflamatória.

**Tabela 2.** Representação dos principais resultados dos estudos selecionados.

AUTOR / ANO	CEPA	AMOSTRA	DOSE	TEMPO DE ADM	RESULTADOS
Aragon et al, 2015	<i>L. casei</i>	45 camundongos BALB/c	1x10 <sup>9</sup> UFC	28 dias	Retardou o desenvolvimento do tumor
Kaga et al, 2013	<i>L. casei</i> <i>L. shirota</i>	168 Ratos Sprague - Dawley	2 × 10 <sup>11</sup> UFC/kg de ração	2 semanas	Inibição da carcinogênese
Kassayová et al, 2014	<i>L. plantarum</i>	120 Ratos Sprague - Dawley	20 g/kg ou 8,4x10 <sup>8</sup> UFC	112 dias	Suprimiu significativamente a frequência tumoral com aumento das células T
Lakritz et al, 2014	<i>L. reuteri</i>	Camundongos Swiss e FVB HER2	3,5x10 <sup>2</sup> /dia UFC	92 dias	Inibição do carcinoma mamário e reduziu o risco de câncer e carcinogênese, houve benefício para o sistema imune
Yazdi et al, 2012	<i>L. plantarum</i>	45 camundongos BALB/c	2,5 × 10 <sup>8</sup> UFC/mL	30 dias	Modulação da resposta imune e redução do tumor
Zamberi et al, 2016	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. lactes kefir</i>	21 camundongos BALB/c	150 mg/kg	28 dias	Redução do tumor e da angiogênese

**Fonte:** Elaborado pelo autor com base nos dados bibliográficos. Salvador, 2020.

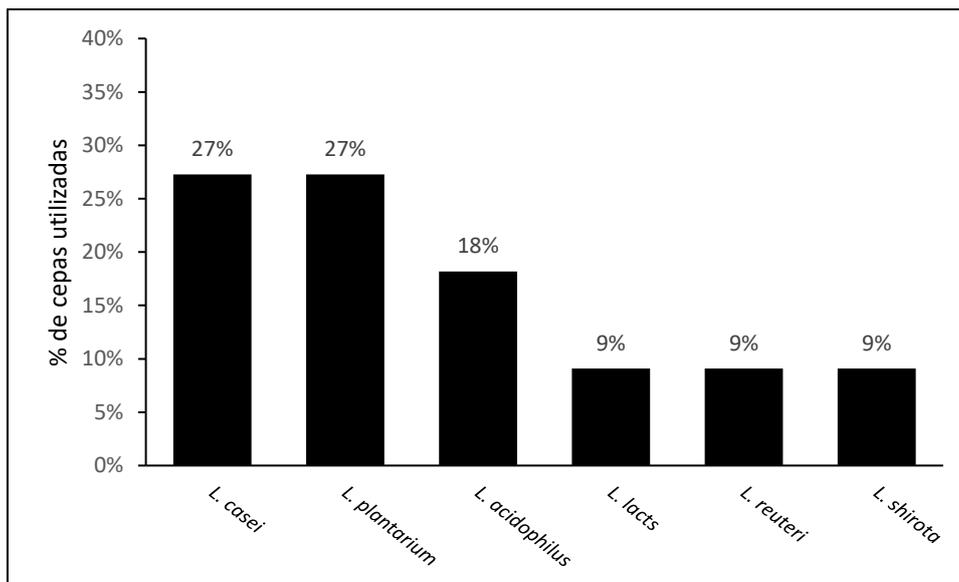
Os artigos foram categorizados por seus eixos temáticos, representados na figura 2. Podemos verificar que os temas abordados envolviam estudos que avaliaram a redução do tumor, a ativação do sistema imunológico, aumento de interleucinas anti-inflamatórias como a IL-10 e a diminuição de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 assim como a diminuição do processo de carcinogênese.



**Figura 2.** Categorização dos artigos por eixo temático de acordo com os experimentos.

**Fonte:** Elaborado pelo autor com base nos dados bibliográficos. Salvador, 2019.

Houve um efeito preventivo e modulador em relação ao câncer de mama sendo que em 18,2% dos estudos foi usado *L. acidophilus* com capacidade de aumentar a resposta imune e diminuir a angiogênese; 27,2% dos artigos foi usado *L. casei* que retardou o desenvolvimento do tumor e diminuiu a angiogênese; 9% dos artigos foi usado *L. reuteri* e *L. lactis*, com redução da angiogênese, inibição do carcinoma mamário e aumento da resposta imunológica; 27,3% dos artigos usaram *L. plantarum* e verificaram diminuição das células tumorais e diminuição do tumor com aumento das células T (Fig. 3).



**Figura 3.** Categorização dos artigos de acordo com as cepas utilizadas nos experimentos.

**Fonte:** Elaborado pelo autor com base nos dados bibliográficos. Salvador, 2019.

## 4 DISCUSSÃO

No presente estudo, os efeitos preventivos de certas cepas bacterianas em câncer de mama foram discutidos, especialmente os probióticos, que vem apresentando efeitos benéficos.

Aragon e colaboradores<sup>3</sup> relataram que após análise feita em camundongos que receberam injeção subcutânea de células tumorais e desenvolveram tumores, foram administrados no grupo controle, leite e não houve diferença no volume do tumor. Já aos que foram ofertados leite fermentado por *Lactobacillus casei* retardou o desenvolvimento do tumor em comparação aos outros grupos com alterações e aumento nos leucócitos de acordo com o crescimento do tumor.

No estudo realizado no Japão por Aragon e colaboradores<sup>3</sup> mulheres que consumiram regularmente bebidas com *L. casei* e *L. shirota* tiveram menor incidência de tumores mamários. Em camundongos houve uma diminuição favorável quando administrado *L. casei*, *L. acidófilos* e *L. reuteri* refere tanto na supressão tumoral quanto na modulação da resposta imune, diminuindo o volume do tumor e aumentando a sobrevivência dos camundongos.

Nos estudos de Lakritz e colaboradores<sup>6</sup>, ao testar o consumo de *L. reuteri* em camundongos com dieta ocidentalizada que desenvolveram câncer de mama, descobriu-se que no grupo tratado com *L. reuteri* em água potável houve um atraso ou preveniu completamente o início do tumor em relação ao grupo que recebeu só água potável. Isso pode sugerir que o consumo de bactérias fermentativas como *L. reuteri* pode oferecer uma abordagem tratável de saúde pública para ajudar a neutralizar eventos cancerígenos genéticos e dietéticos acumulados

Os efeitos antitumorais dos probióticos estão principalmente relacionados às suas propriedades imunomoduladoras. Demonstrou-se que as cepas de Lactobacilos afetam a imunidade celular, humoral e inespecífica<sup>1</sup>.

Um dos mecanismos pelos quais os *Lactobacillus* estejam relacionados a prevenção do câncer é que estes aumentam as atividades imunoprotetivas, como as das células natural killer (NK), induzindo efeitos citotóxicos contra células tumorais, por meio da estimulação de várias produções de citocinas<sup>4</sup>.

Como a maioria das células tumorais secreta citocinas e quimiocinas, especialmente como consequência às mutações oncogênicas e às alterações de

sinalização no sítio tumoral, essas moléculas são potentes mediadores e reguladores da inflamação<sup>7</sup>.

No estudo de Yazdi e colaboradores<sup>8</sup> uma cepa de *Lactobacillus plantarum* foi selecionada e enriquecida com nanopartículas de selênio para imunomodular um modelo murino de câncer de mama. Os camundongos foram divididos em um grupo teste e um grupo controle. Receberam duas semanas antes da indução do tumor, uma administração oral diária de *L. plantarum* enriquecida com selênio, e, em seguida, as células tumorais foram injetadas por via subcutânea. A produção das citocinas pró-inflamatórias IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2 em culturas de células do baço foi aumentada em camundongos teste que receberam *L. plantarum* enriquecido com selênio. Os animais do grupo teste também mostraram aumentos significativos na atividade das células NK. Os volumes tumorais dos camundongos tratados diminuíram e sua taxa de sobrevivência aumentou notavelmente quando comparados aos camundongos que receberam *L. plantarum* isoladamente.

Levando a um declínio da frequência tumoral o *Lactobacillus plantarium* teve efeito preventivo na carcinogênese mamária. Ao ser introduzido prebiótico (ingredientes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento ou a atividade de uma ou de um número limitado de bactérias no cólon) no grupo controle, observou-se a elevação da atividade tumoral e com a introdução do probiótico houve uma redução tumoral significativa<sup>1</sup>.

Esse efeito do retardo da carcinogênese induzida experimentalmente em vários modelos animais, foi observada nos estudos de Kaga<sup>4</sup> após administração de *Lactobacillus casei Shirota*. Em estudos em humanos, a *Lactobacillus casei Shirota* preveniu o câncer de bexiga e suprimiu o desenvolvimento de câncer colorretal. Uma das vantagens de um modelo quimicamente induzido é simular o processo de alteração da célula do normal para o câncer.

Os grãos de kefir contêm vários tipos de flora microbiana, incluindo as espécies mais comumente estudadas com potencial probiótico, como *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Lactococcus lactis* subsp *Lactis*. O papel da água de kefir como agente antiangiogênico no câncer de mama foi investigado através da expressão de várias citocinas, genes e proteínas relacionados à angiogênese. Os fatores angiogênicos da IL-1 $\beta$  que estimulam a invasão tumoral foram observados em vários modelos experimentais. No ensaio de expressão de citocinas e genes, a água de kefir reduziu significativamente o nível de IL-1 $\beta$  no ambiente do tumor. Além disso, a água

de kefir também inibiu o nível de citocina IL-10, que está associado a um mau prognóstico<sup>9</sup>.

Visando a necessidade de tratamentos menos agressivos, seguimos para o conceito em realizar pesquisas mais robustas com seres humanos a fim de contribuir para prevenção dessa neoplasia na população.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Novas estratégias preventivas e acessíveis ao público em geral são necessárias para diminuir a incidência global de câncer de mama nos dias atuais. Uma das maneiras promissoras poderia ser a aplicação de bactérias probióticas.

A modificação dos hábitos alimentares é importante para a prevenção do câncer de mama. Considerando que as terapêuticas para o tratamento dessa neoplasia são bastantes invasivas, podemos optar por vias alternativas para modulação e prevenção, com o uso dos probióticos, gerando possibilidades de contribuir com novas terapêuticas.

Assim, na possibilidade da prevenção e modulação do câncer de mama por probióticos se faz necessários estudos mais aprofundados e com em seres humanos para melhor garantia desse recurso.

## REFERÊNCIAS

1. KASSAYOVÁ, M. et al. Preventive effects of probiotic bacteria lactobacillus plantarum and dietary fiber in chemically-induced mammary carcinogenesis. **Anticancer Res.**, v. 34, n. 9, p. 4969-4975, 2014.
2. BHATT, A. P.; REDINBO, M. R.; BULTMAN, S. J. **The role of the microbiome in cancer development and therapy.** CA. Cancer J. Clin., v. 67, n. 4, p. 326-344, 2017.
3. RANJBAR, S. et al. Emerging roles of probiotics in prevention and treatment of breast cancer: A comprehensive review of their therapeutic potential. **Nutr. Cancer**, v. 71, n. 1, p. 1-12, 2019.
4. KAGA, C. et al. Lactobacillus casei shirota enhances the preventive efficacy of soymilk in chemically induced breast cancer. **Cancer Sci.**, v. 104, n. 11, p. 1508-1514, 2013.
5. ARAGÓN, F. et al. Inhibition of growth and metastasis of breast cancer in mice by milk fermented with lactobacillus casei cri 431. **J. Immunother.**, v. 38, n. 5, p. 185-196, 2015.
6. LAKRITZ, J. R. et al. Beneficial bacteria stimulate host immune cells to counteract dietary and genetic predisposition to mammary cancer in mice. **Int. J. Cancer**, v. 135, n. 3, p. 529-540, 2014.
7. SANTIAGO, A. E. **Comparação dos níveis séricos de citocinas, quimiocinas e micropartículas em mulheres com câncer de mama e de ovário.** 42f. Dissertação de mestrado (Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2017.
8. YAZDI, M. H. et al. The preventive oral supplementation of a selenium nanoparticle-enriched probiotic increases the immune response and lifespan of 4t1 breast cancer bearing mice. **Arzneimittelforschung**, v. 62, n. 11, p. 525-531, 2012.
9. ZAMBERI, N. R. et al. The antimetastatic and antiangiogenesis effects of kefir water on murine breast cancer cells. **Integr. Cancer Ther.**, v. 15, n. 4, p. Np53-np66, 2016.