

Desvendando a associação de probióticos, simbióticos e microbioma intestinal em pacientes com câncer de mama: uma revisão integrativa

Unveiling the association among probiotics, symbiotics and gut microbiome in breast cancer patients: an integrative revision

DOI: 10.37111/braspenj.2023.38.1.11

Lailton Oliveira da Silva¹
Ismenia Martineli Lima de Sousa²
Raquel Texeira Terceiro Paim³
Anderson Weiny Barbalho Silva⁴
José Juvenal Linhares⁵

Unitermos:

Probióticos. Câncer de Mama. Bactérias. Simbióticos.

Keywords:

Probiotics. Breast Cancer. Bacteria. Symbiotic.

Endereço para correspondência:

Lailton Oliveira da Silva
Universidade Federal do Ceará, Campus Sobral
Av. Cmte. Maurocélvio Rocha Pontes, 100 Derby Clube – Sobral, CE, Brasil – CEP: 62042-250
E-mail: lailtonutri@hotmail.com

Submissão

27 de janeiro de 2023

Aceito para publicação

25 de março de 2023

RESUMO

Introdução: O câncer de mama promove diversas alterações metabólicas, além de ser o mais comum entre o sexo feminino. Nesse contexto, surge a busca de novas alternativas para o tratamento não farmacológico, que tenha como benefício melhorar o prognóstico das pacientes. Os probióticos e simbióticos ganham importância nesse cenário, pois ajudam a mitigar o efeito de diversas manifestações clínicas, podendo modular o microbioma intestinal. O objetivo do presente estudo foi identificar e descrever as melhores evidências científicas sobre os probióticos e simbióticos associados ao microbioma intestinal de pacientes com câncer de mama. **Método:** Uma revisão integrativa da literatura foi realizada de forma cega e independente, em janeiro de 2023, de acordo com as diretrizes PRISMA. Os resultados foram obtidos por acesso direto online utilizando as bases de dados PubMed, Science Direct e Capes, empregando a combinação dos seguintes descritores em inglês: *Probiotics, Breast Cancer, Bacteria e Symbiotic*. **Resultados:** Foram selecionados um total de sete artigos, com uma amostragem de 717 pacientes, com média de idade de 50 anos. Os estudos incluíram as cepas: *Lactobacillus Casei, Acidophilus, Rhamnosus e Bulgaricus*, entre outras. Elas melhoraram a saúde física e psicológica dos pacientes com câncer de mama. A microbiota intestinal parece estar associada com o estágio do câncer e um pior prognóstico. **Conclusões:** Os pacientes com câncer de mama podem se beneficiar com a suplementação de probióticos e simbióticos, melhorando aspectos relacionado à microbiota intestinal, promovendo resultados promissores sobre a qualidade de vida e alguns parâmetros nutricionais gerais. No entanto, as evidências encontradas demonstram a necessidade de novos estudos, para que se possa descrever quais tipos de cepas podem ser aplicados para um resultado efetivo. Recomenda-se que mais ensaios clínicos randomizados sejam realizados para obter resultados mais concisos.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer promotes several metabolic changes, in addition to being the most common among females. Therefore, it is vital to search for new alternatives for non-pharmacological treatment that can benefit and improve the prognosis of patients. Probiotics and symbiotics gain importance in this scenario because they can help mitigate the effects of several clinical manifestations, being able to modulate the intestinal microbiome. The aim of this study was to identify and describe the best scientific evidence on probiotics and symbiotics associated with the intestinal microbiome of patients with breast cancer. **Methods:** An integrative literature review was conducted blindly and independently in January 2023, according to PRISMA guidelines. The results were obtained by direct online access using the databases: PubMed, Science Direct and Capes. A combination of the following descriptors in English was used to search for papers: *Probiotics, Breast Cancer, Bacteria and Symbiotic*. **Results:** A total of seven articles were selected, with a sample of 717 participants with a mean age of 50 years. The studies included the strains: *Lactobacillus Casei, Acidophilus, Rhamnosus and Bulgaricus*, among others, which improved the physical and psychological health of breast cancer patients. Intestinal microbiota appears to be associated with cancer stage and a worse prognosis. **Conclusions:** Patients with breast cancer can benefit from probiotic and symbiotic supplementation. This supplementation can improve aspects related to the intestinal microbiota and promote positive results on quality of life and some general nutritional parameters. However, the evidence found demonstrates the need for further studies to be carried out, in order to describe which types of strains can be applied for an effective result. It is recommended that more randomized clinical trials be performed to obtain more concise results.

1. Nutricionista. Mestrando em Ciências da Saúde, no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS-UFC), Sobral, CE, Brasil.
2. Nutricionista. Pós-graduanda em Vigilância Sanitária, no Programa de Pós-Graduação Vigilância Sanitária (UECE), Fortaleza, CE, Brasil.
3. Nutricionista. Doutora em Biotecnologia (RENORBIO-UFC). Professora no Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO, Fortaleza, CE, Brasil.
4. Biólogo. Doutor em Biotecnologia (RENORBIO-UFC). Professor Permanente no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFC campus Sobral, Sobral, CE, Brasil.
5. Médico. Doutor em Ciências Médicas e Biológicas (UNIFESP). Professor Permanente no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFC campus Sobral, Sobral, CE, Brasil.

INTRODUÇÃO

A neoplasia mamária é a primeira causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. No ano de 2023, já foram estimados cerca de 73.000 novos casos. No cenário global, em 2020, o câncer de mama (CM) passou a ser o câncer mais diagnosticado no mundo. Com isso, o CM é considerado um problema de saúde pública mundial, que acarreta diversas alterações clínicas nos pacientes. Essas manifestações podem aparecer em diferentes etapas do tratamento, em detrimento das terapêuticas que são adotadas^{1,2}.

Nesse contexto, foi despertado o interesse da comunidade científica para buscar e identificar novas alternativas não farmacológicas que pudessem ser associadas à terapia convencional, e juntas estabelecer um quadro de melhor prognóstico para os pacientes³.

Os probióticos e simbióticos surgem nessa conjuntura, uma vez que diversos trabalhos realizados demonstraram os efeitos benéficos no microbioma intestinal. Esses, por consequência, agiam beneficemente no eixo intestino-cérebro, e em outras doenças, como dermatites, alergias, diabetes, hipertensão, alguns tipos de cânceres, entre outros^{4,5}.

O interesse pelos probióticos no CM surge a partir da hipótese de que, por meio indireto, eles podem mitigar o estresse oxidativo e a inflamação, reduzindo vias e mediadores inflamatórios e contribuir para o crescimento de bactérias benéficas que promovam um melhor ambiente da microbiota intestinal⁶.

No entanto, existem poucos estudos na literatura que realizam intervenções e estudos de ensaios clínicos para esclarecer o papel dos probióticos e simbióticos nos pacientes portadores de CM. Somado a isso, permanece a dúvida de que cepas deveriam ser utilizadas, o tempo mínimo de intervenção e quantidade de cápsulas necessárias para estabelecer o emprego dessas substâncias de forma segura durante o tratamento do CM.

Diante disso, o objetivo do estudo é demonstrar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, quais os benefícios do uso de probiótico e simbióticos na saúde de pacientes com CM, além descrever o ambiente (microbioma) intestinal desses indivíduos.

MÉTODO

Esta revisão integrativa segue as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews – PRISMA*⁷. A questão norteadora formada pela sigla PICOS é: Quais as evidências científicas de probióticos e simbióticos na saúde de indivíduos adultos com CM? Também foram investigados estudos que abordassem resultados sobre o microbioma intestinal de pacientes com CM.

Foram realizadas pesquisas eletrônicas utilizando os descritores *Probiotics*, *Breast Cancer*, *Bacteria* e *Symbiotic*,

em três bases de dados: PubMed; ScienceDirect e Capes. Todos os títulos e resumos encontrados na busca eletrônica foram analisados manualmente por dois revisores, de forma cega e independente, no período de 13/01/2023 a 23/01/2023. As discrepâncias foram resolvidas por um terceiro autor. As listas de referências de todos os artigos relevantes foram examinadas para identificar outros estudos elegíveis.

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram definidos de acordo com a sigla PICOS, considerando população, intervenção, comparação e delineamento do estudo (Tabela 1). Os estudos elegíveis para esta revisão foram: a) ensaios clínicos randomizados, transversais, entre outros; b) realizada em adultos (18 anos); c) de ambos os sexos; d) no tratamento e pós-tratamento do CM; e) publicados em inglês, espanhol e português, nos últimos 5 anos; f) estudos que deveriam investigar intervenções com probióticos e simbióticos no tratamento do CM, com resumo e texto completo disponíveis no período de 13/01/2023 a 23/01/2023.

As informações sobre a pesquisa estão descritas pelos revisores na Figura 1, apresentadas no fluxograma, com descrição do processo de busca, seleção, inclusão e

Tabela 1 – Critérios para inclusão e exclusão de estudos segundo PICOS, 2023.

		Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
P	Participantes	Mulheres adultas em tratamento e pós-tratamento de CM, maiores de 18 anos	Mulheres com presença de comorbidades, homens portadores de CM, estudos em animais e <i>in vivo</i>
I	Intervenção	Qualquer intervenção de probióticos e simbióticos	Uso de medicamentos ou suplementos complementares, como, vit. D, multivitamínicos, Ômegas 3,6,9, entre outros
C	Comparação	Grupo controle. Grupo de intervenção	Nenhum grupo para comparações
O	Resultado	Efeitos das cepas probióticas e simbióticos na saúde de pacientes com CM	–
S	Estudos	Ensaio clínicos randomizados, transversais, entre outros que abordem resultados voltados para os probióticos e simbióticos em pacientes com CM	Revisões de literatura, estudos de caso, dissertações, teses, capítulos de livros, resumos apresentados em congressos, opiniões de especialistas, comentários do editor e referências duplicadas

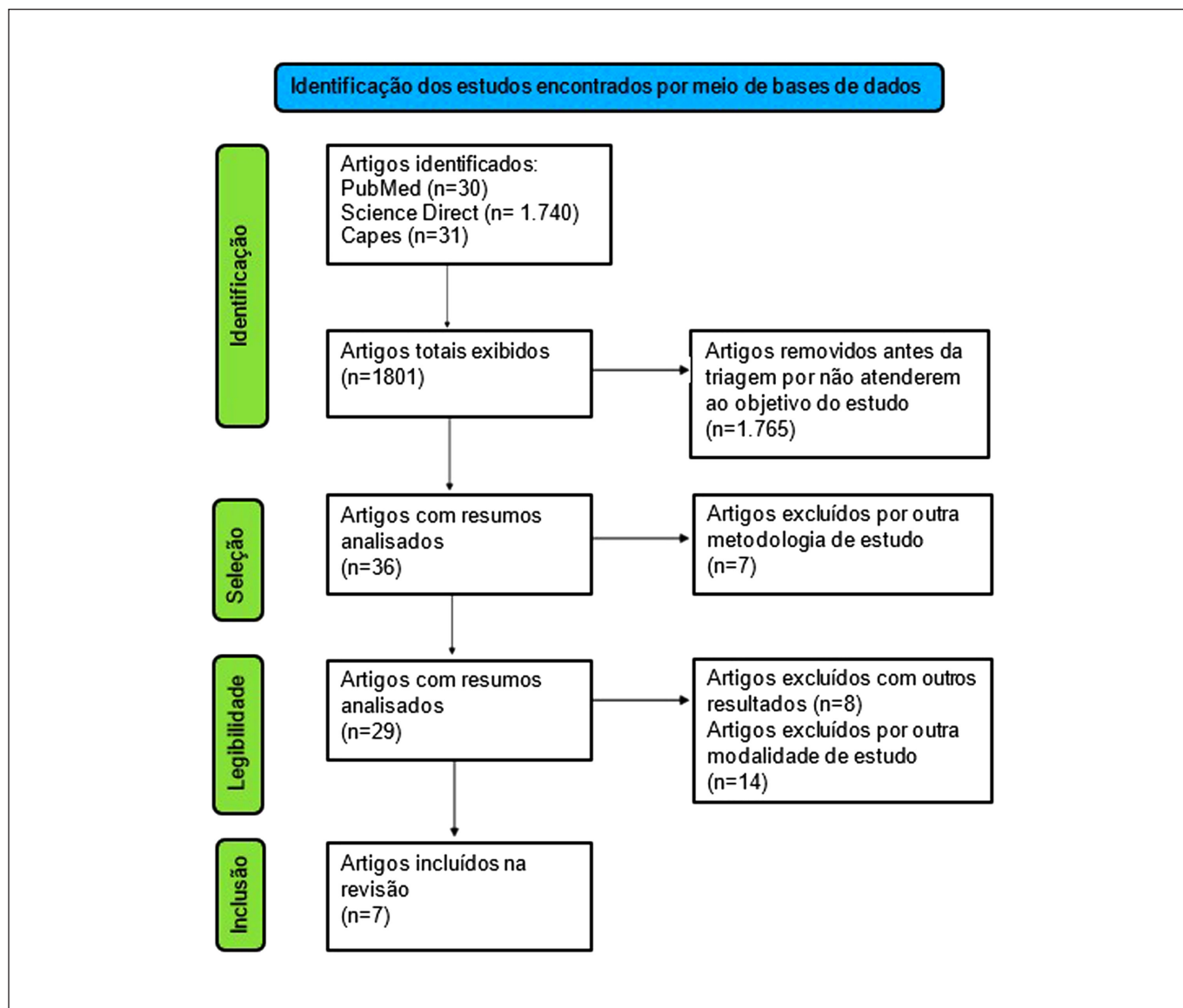


Figura 1 - Fluxograma da estratégia de seleção de estudos, segundo o modelo PRISMA, 2023.

exclusão. Os artigos foram inicialmente classificados e analisados pelo título e aqueles que não atenderam aos critérios da pesquisa foram excluídos. A ação seguinte foi a leitura dos resumos, considerando que também foram retirados os artigos discordantes ou duplicados. Após a triagem, os artigos foram lidos na íntegra, para que o processo de seleção dos estudos fosse concluído. Depois de pesquisar estudos para a revisão integrativa, aqueles que abordaram os efeitos dos probióticos e simbióticos no tratamento do CM foram incluídos.

A investigação e discussão dos resultados foram realizadas por meio da extração de dados referentes aos autores e ano de publicação. A seguir, obteve-se o tamanho total da amostra, cepas utilizadas/investigadas, tempo de intervenção, idade dos participantes, subtipo molecular do câncer, tipo de estudo, métodos e resultados principais.

RESULTADOS

Ao todo foram encontrados 1801 estudos nas bases de dados, com as palavras chaves e os filtros aplicados, sendo 30 artigos encontrados no PubMed, 1.740 no Science Direct e 31 nos Periódicos da Capes. Após a leitura do título, foram excluídos 1.765 estudos, por não atenderem ao objetivo do estudo. Posteriormente, 7 artigos foram excluídos na segunda etapa, por cumprir os critérios de inclusão com outras abordagens metodológicas, por ter estudos em animais, indivíduos com outras comorbidades ou menores de 18 anos e por não ter a intervenção dos probióticos e simbióticos nos pacientes com CM. Na última análise, 29 estudos foram lidos na íntegra, e 22 foram excluídos por apresentarem desfechos diferentes da investigação principal e utilizarem metodologias diferentes. Com isso, sete artigos foram incluídos nesta revisão integrativa⁹⁻¹⁵.

Tabela 2 – Especificidades dos estudos elegíveis sobre a amostra, cepas utilizadas/analizadas, tempo de intervenção, idade, subtipo molecular, tipo do estudo, métodos e resultados principais, 2023.

	Autor/Ano/ País	Tamanho amostral total	Cepa utilizadas/analizadas	Tempo da intervenção com probióticos	Idade	Subtipo Molecular do CM	Tipo do estudo	Métodos	Resultados Principais
1	Smith et al. ⁹ , 2019 - EUA	83 Mulheres	–	–	Idade média 45 anos	22 Pacientes Luminal A, 14 Luminal B, 6 Her2+ e 15 CMTN, 15 não identificados	Estudo Transversal	Foi analisado o microbioma de mulheres com CM e sem CM por meio do sequenciamento do gene 16S rRNA	Mulheres com CMTN possuem mais bactérias do gênero <i>Streptococcaceae</i> e <i>Ruminococcus</i> . Já mulheres com subtipo luminal A com <i>Xanthomonadales</i> , e Luminal B com clostridium. As pacientes com Her2+ predominaram o gênero <i>Akkermasia</i> . O gênero <i>Streptococcaceae</i> também estava mais presente de acordo com o estágio do CM
2	Frugé et al. ¹⁰ , 2020 - EUA	32 mulheres	<i>Akkermansia muciniphila</i>	–	Idade média 61 anos	–	Estudo controlado randomizado longitudinal	Foi analisado o microbioma a partir da coleta de amostras fecais das pacientes. Foi realizado a randomização para pacientes do grupo intervenção (perda de peso) e controle	Pacientes que tinham maior gordura corporal tinham menores níveis de AM tiveram melhor, e maiores níveis de IL-6, sugerindo que AM pode não ter um papel essencial na mitigação de inflamação sistêmica
3	Shrode et al. ¹¹ , 2023 - EUA	47 mulheres	–	–	Idade média 62 anos	4 pacientes com CMTN, 18 com RH+, e 4 Her2+	Estudo transversal	O microbioma foi analisado a partir da coleta de amostras fecais das pacientes. Em seguida, foi realizado a extração de DNA e sequenciamento do gene 16S rRNA. Dois grupos foram analisados o grupo com CM e o grupo controle.	Os pacientes com CM tinham uma composição da microbiota intestinal diferente dos controles, com mais espécies de: <i>Intestibacter bartletti</i> e <i>Faecalitalea</i> espécies, além de apresentarem disbiose, com presença dessas bactérias, aumenta a produção de AGCC, que pode agravar o quadro inflamatório das pacientes com CM
4	Tzeng et al. ¹² , 2021 - EUA	308 mulheres	–	–	Idade média 57 anos	15 pacientes Her2+, 30 CMTN, 154 Luminal A, não foi possível identificar 110 pacientes	Estudo transversal	O microbioma das pacientes com CM foi caracterizado a partir do gene 16S rRNA.	Pacientes em estágios mais avançados tinham a presença elevada de <i>Porphyromonas</i> , <i>Lacibacter</i> , <i>Ezakiella</i> e <i>Fusobacterium</i> , sugerindo que determinadas cepas estão correlacionadas com piores prognósticos

Continuação Tabela 2 – Especificidades dos estudos elegíveis sobre a amostra, cepas utilizadas/analizadas, tempo de intervenção, idade, subtipo molecular, tipo do estudo, métodos e resultados principais, 2023.

Autor/Ano/ País	Tamanho amostral total	Cepa utilizadas/ analisadas	Tempo da intervenção com probióticos	Idade	Subtipo Molecular do CM	Tipo do estudo	Métodos	Resultados Principais
5 Juan et al. ¹³ , 2021 – China	92 mulheres	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Enterococcus faecalis</i> todos com (1 x 10 ⁷ UFC)	12 semanas (3 cápsulas 2x ao dia)	Idade média 46 anos	GI: 13 pacientes com luminal A e 18 com Luminal B, 10 com Her2+ e 6 CMTN. GC: 10 pacientes Luminal A e 19 B, 8 com Her2+ e 8 com CMTN	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Os pacientes foram divididos em dois grupos: intervenção e placebo. Foram investigados o peso e gordura corporal, além de outros mediadores, como insulina em jejum, glicose plasmática, entre outros. A microbiota foi analisada por meio das amostras fecais das pacientes com sequenciamento do gene 16S rRNA	O grupo de intervenção obteve melhoras significativas menores em relação a peso e gordura corporal, e LDL sendo p=0,03, p=0,02 e p=0,002, respectivamente. O probiótico pode ser uma estratégia utilizada durante a quimioterapia, para mitigar alterações metabólicas e disbiose intestinal
6 Pellegrini et al. ¹⁴ , 2020 – Itália	34 mulheres	<i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (4 x 10 ⁹ UFC)	8 semanas (1 sachê/dia)	–	–	Ensaio clínico randomizado	Os pacientes foram divididos em dois grupos: intervenção e controle. Foram investigados a composição da microbiota intestinal por meio da amostra fecal, com o sequenciamento do DNA do gene 16S rRNA. A avaliação antropométrica foi realizada antes e depois da intervenção, por meio do IMC, CQ, entre outros	Ao final da intervenção, o grupo que recebeu probiótico apresentou mudanças significativas diminuídas em relação ao grupo controle na CC, RCQ e insulina em jejum, sendo p=0,012, p=0,045 e p=0,017, respectivamente. Em relação à microbiota intestinal, no grupo intervenção, foi possível aumentar consideravelmente a quantidade de <i>Eubacterium</i> e <i>Lruminococcus</i> em relação ao grupo controle (p=0,01) e diminuiu a quantidade de <i>Firmicutes</i> , o que pode resultar em um melhor prognóstico para os pacientes com CM
7 Vafa et al. ¹⁵ , 2020 - Irã	121 mulheres	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Streptococcus termófilos</i> (1 x 10 ⁹ UFC) e 38,5mg de prebiótico	10 semanas (1 cápsula/dia)	Idade média 53 anos	–	Ensaio clínico randomizado	Os pacientes foram divididos em dois grupos: intervenção e placebo. Foi avaliado a qualidade de vida por meio do LLIS, e IMC por meio do peso e altura	O grupo intervenção teve uma melhora significativa em relação ao grupo placebo, na qualidade de vida geral e IMC, sendo p = 0,004 e p=0,001, respectivamente. É sugerido que os simbióticos utilizados possam melhorar o prognóstico do paciente em relação os sintomas psicológicos do CM

AGCC: ácidos graxos de cadeia curta; CMTN: Câncer de Mama Triplo Negativo; CM: Câncer de Mama; RH: Receptor de Hormônio; HER2: Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano; UFC: Unidades Formadoras de Colônia; IMC: Índice de Massa Corporal; CQ: Circunferência do Quadril; LDL: Lipoproteína de Baixa Intensidade; HDL: Lipoproteína de Alta Intensidade; PCR: Proteína C-Reativa; CC: Circunferência da Cintura; RCQ: Relação Cintura-Quadril; LLIS: *Lymphedema Life Impact Scale*.

Dos sete artigos incluídos, três estudos realizaram intervenções com probióticos. Os outros quatro estudos foram incluídos por apresentarem considerações relevantes em relação ao microbioma intestinal das pacientes com neoplasias mamárias.

Todos os participantes dos estudos foram diagnosticadas com CM nas regiões dos lóbulos e/ou ductos mamários. A média de idade dos pacientes foi 50, com intervalo entre 46 e 62 anos. Isso ocorre devido ao CM atingir mulheres com mais de 50 anos de idade com maior frequência⁸. Apenas um estudo não demonstrou a média de idade dos participantes.

Ao todo foram incluídas 717 mulheres nos estudos, sendo o menor estudo com 32 participantes e o maior com 308. Em relação ao estágio do CM, um estudo foi conduzido com pacientes nos estágios I ao IV⁹, dois estudos foram realizados em pacientes com estágio 0-II^{10,11}, um estudo com estágio 0 ao III¹² e dois estudos do I ao III^{13,14}. Não foi possível identificar o estágio do câncer de um dos estudos, pois este não foi relatado¹⁵.

O ano com mais publicações foi 2020, com três estudos^{10,14,15}. O ano de 2021 teve dois estudos^{12,13}, e nos anos de 2019 e 2023, um estudo de cada ano foi incluído^{9,11}.

Os estudos foram elaborados em vários continentes. Quatro deles foram conduzidos na América do Norte (EUA)⁹⁻¹¹, um estudo na Europa (Itália)¹⁴, Ásia Oriental (China)¹³ e Ásia Ocidental (Irã)¹⁵.

Sobre a metodologia dos estudos selecionados, quatro deles utilizaram ensaios clínicos randomizados^{10-13,15} e três utilizaram estudos transversais^{9,11,12}.

Sobre as intervenções, seis estudos avaliavam o microbioma intestinal das pacientes com CM e todos esses fizeram a análise por meio do sequenciamento do DNA do gene 16S rRNA⁹⁻¹⁴. Dois estudos não realizaram intervenções sobre a microbiota intestinal^{9,12}.

Três estudos conduziram os experimentos em grupos placebos e intervenção. Os probióticos utilizados foram *Lactobacillus Casei*, *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Bulgaricus*, *Bifidobacterium Longum*, *Streptococcus Termófilos*, e *Enterococcus Faecalis*¹³⁻¹⁵.

Os protocolos utilizados por esses estudos variaram de 8 a 12 semanas. Dois estudos realizaram a intervenção com cápsulas e um estudo em sachê¹³⁻¹⁵. Os probióticos eram ingeridos diariamente, ao menos 1 vez ao dia, depois da refeição principal, podendo ser o almoço, jantar ou café da manhã.

Para melhor explicação e visualização dos resultados aqui descritos, foi elaborado esquema, demonstrado na Tabela 2 para descrever as características específicas de cada estudo selecionado.

DISCUSSÃO

Essa é a primeira revisão realizada no Brasil a investigar os efeitos dos probióticos e simbióticos em pacientes com CM e descrever o perfil da microbiota intestinal do CM por subtipos moleculares.

Os estudos que realizaram intervenção com os probióticos tiveram melhor resultados sobre qualidade de vida geral e medidas antropométricas, ressaltando a importância de tratamentos alternativos. Diferentemente das drogas farmacêuticas normalmente utilizadas, os probióticos podem somar e acrescentar resultados positivos para as pacientes com CM¹³⁻¹⁵.

Os outros estudos avaliados descreveram a microbiota intestinal de pacientes com CM e encontraram diferenças significantes entre o grupo intervenção e controle, em relação ao perfil de bactérias que promovem mais ácidos graxos de cadeia curta e, conseqüentemente, acarretam um quadro mais inflamatório⁹⁻¹².

Em um estudo, mulheres com CM triplo negativo possuem mais bactérias do gênero *Streptococcaceae* e *Ruminococcus*. Já mulheres com subtipo Luminal A têm mais bactérias *Xanthomonadales*. Mulheres com subtipo Luminal B têm mais bactérias *Clostridium*. Em pacientes com Her2+, predominaram o gênero *Akkermasia*. E ainda, em relação ao estágio do câncer, quanto mais avançado, mais o gênero *Streptococcaceae* se apresentava como um marcador de disbiose⁹.

Em outro estudo, os resultados foram diferentes, uma vez que pacientes em estágios mais avançados tinham a presença elevada de *Porphyromonas*, *Lacibacter*, *Ezakiella* e *Fusobacterium*. Isto sugere que determinadas cepas estão correlacionadas com piores prognósticos¹².

Outra intervenção demonstrou que, além dos benefícios do perfil antropométrico (CC e RQC), os probióticos foram capazes de modular o crescimento bacteriano, ocasionando uma diminuição de Firmicutes. Essas bactérias acabam participando do processo de digestão de carboidratos complexos, e os seus metabólitos (carboidratos simples) se acumulam no tecido adiposo, contribuindo com a sinalização de mais citocinas pró-inflamatórias¹⁶. Por diminuir a quantidade dessas bactérias, os probióticos favorecem um melhor prognóstico para os pacientes com CM¹⁴.

O CM é uma neoplasia que está associada a diversas repercussões negativas para as pacientes, sejam elas na saúde psicológica ou física. Alguns subtipos moleculares promovem alterações mais significativas e têm um pior prognóstico, como o caso do CM triplo negativo¹⁷.

Nesse sentido, os profissionais da saúde e pesquisadores buscam cada vez mais novas alternativas acessíveis e seguras para minimizar o desfecho clínico negativo, proporcionando um melhor prognóstico, taxa de sobrevida e qualidade de vida.

Os probióticos, como já demonstrado em outros trabalhos, possuem características benéficas para a saúde física, contribuindo para um melhor equilíbrio da microbiota intestinal, modulando respostas inflamatórias e metabólicas e auxiliando na saúde mental dos pacientes, diminuindo problemas como ansiedade e depressão¹⁸⁻²⁰. Eles também participam da via que estimula os linfócitos B, por meio da interação com as placas de Payer, produção de IgA, e facilitação do processo fagocitário²¹⁻²³.

Em relação ao câncer, vários estudos *in vitro*, *in vivo* e em humanos demonstram que os probióticos são capazes de exercer efeitos inibitórios de crescimento celular, anti-inflamatório, estimular o sistema imune, e criar outros efeitos benéficos^{18,24,25}.

O grupo dos lactobacilos são os probióticos mais estudados e que promovem efeitos positivos nos hospedeiros, podendo estimular as células dendríticas, natural killer e linfócitos^{21,26}.

No entanto, poucos estudos investigam o papel curativo dos probióticos em humanos que estão em tratamento do CM. Isso ocorre devido à falta de segurança de administração dos probióticos, falta de informação sobre quais os efeitos que eles podem causar, a interação que os probióticos podem ter com outros medicamentos, quais cepas devem ser utilizadas, qual deve ser o tempo de intervenção e quantas cápsulas devem ser administradas.

Em nosso estudo, podemos afirmar que o efeito dos probióticos sobre os efeitos colaterais induzidos pela quimioterapia no CM foram contraditórios, mas mostraram um enorme potencial para mais investigações. Isso é especialmente verdade para os efeitos benéficos na qualidade de vida e parâmetros antropométricos. Os probióticos parecem ter um papel potencial no tratamento do CM. No entanto, mais estudos clínicos são necessários para elucidar sua eficácia e segurança.

Vale ressaltar ainda que são necessários estudos que abordem a terapêutica dos probióticos nos diferentes subtipos moleculares, pois, em alguns subtipos moleculares, a microbiota parece agir de forma diferente, podendo ocasionar um benefício anti-inflamatório ou até mesmo piorar o prognóstico do paciente.

CONCLUSÃO

O papel dos probióticos e simbióticos na terapia do CM permanece incerto, por mais que algumas cepas, como os *Lactobacilos Casei*, *Acidophilus*, *Rhamnosus* e *Bulgarius* promovam resultados significantes na melhora da qualidade de vida, e em alguns parâmetros nutricionais e bioquímicos.

Concomitantemente, o microbioma intestinal de pacientes com CM parece interagir com diversos fatores patogênicos

da própria neoplasia (como subtipo molecular e estágio do câncer) e pode ocasionar um pior prognóstico.

Nesse sentido, é imprescindível que novos estudos como ensaios clínicos randomizados sejam feitos, a fim de averiguar o real papel dos probióticos nas neoplasias mamárias e os seus efeitos sobre o microbioma intestinal, além do seu possível efeito na saúde física e psicológica das pacientes. Essas intervenções são necessárias para preencher as lacunas da literatura, acerca de determinar as cepas que trazem benefícios aos pacientes, o tempo de intervenção, entre outros.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. [Internet] Rio de Janeiro: INCA, 2022. [citado 2023 jan 24]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>.
2. International Agency for Research Cancer (IARC). Estimated number of deaths in 2020, Word. [Internet] 2020. [citado 2023 jan 24]. Disponível em <https://gco.iarc.fr/today/home>.
3. Franzoi MA, Agostinetti E, Perachino M, Mastro LD, Azambuja E, Vaz-Luis I, et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):e303-13.
4. Ortega TT. Uso perioperatório de probióticos em pacientes submetidos a ressecção de câncer colorretal: uma revisão sistemática. *BRASPEN J*. 2020;35(1):97-102.
5. Miranda BL, Lima DO, Barbosa T, Barbosa MLMR, Silva HJN, Nascimento EMM, et al. Efeito dos probióticos na prevenção e tratamento de câncer e diabetes mellitus. *Research, Society and Development*. 2021;10(5):e41910514932.
6. Eslami-S Z, Majidzadeh-A K, Halvaei S, Babapirali F, Esmaeili R. Microbiome and breast cancer: new role for an ancient population. *Front Oncol*. 2020;12(10):120-135.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
8. Internacional Agency for Research on Cancer (IARC). List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monograph Volumes 1–133. [Internet] Lyon: IARC, 2020. [citado 2023 jan 24]. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>.
9. Smith A, Pierre JF, Makowski L, Tolley E, Lyn-Cook B, Lu L, et al. Distinct microbial communities that differ by race, stage, or breast-tumor subtype in breast tissues of non-Hispanic Black and non-Hispanic White women. *Sci Rep*. 2019;9(1):11940.
10. Frugé AD, Pol WV, Rogers LQ, Morrow CD, Tsuruta Y, Demark-Wahnefried W. Fecal *Akkermansia muciniphila* is associated with body composition and microbiota diversity in overweight and obese women with breast cancer participating in a presurgical weight loss trial. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(4):650-9.
11. Shrode RL, Knobbe JE, Cady N, Yadav M, Hoang J, Chervin C, et al. Breast cancer patients from the Midwest region of the United States have reduced levels of short-chain fatty acid-producing gut bacteria. *Sci Rep*. 2023;13(1) 526-36.
12. Tzeng A, Sangwan N, Jia M, Liu CC, Keslar KS, Downs-Kelly E, et al. Human breast microbiome correlates with prognostic features and immunological signatures in breast cancer. *Genome Med*. 2021;13(1):60.

13. Juan Z, Qing Z, Yongping L, Qian L, Wu W, Wen Y, et al. Probiotics for the treatment of docetaxel-related weight gain of breast cancer patients-a single-center, randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Front Nutr.* 2021;8:762929.
14. Pellegrini M, Ippolito M, Monge T, Violi R, Cappello P, Ferrocino I, et al. Gut microbiota composition after diet and probiotics in overweight breast cancer survivors: a randomized open-label pilot intervention trial. *Nutrition.* 2020;74:110749.
15. Vafa S, Zarrati M, Malakootinejad M, Totmaj AS, Zayeri F, Salehi M, et al. Calorie restriction and synbiotics effect on quality of life and edema reduction in breast cancer-related lymphedema, a clinical trial. *Breast.* 2020;54:37-45.
16. Li Z, Lu G, Li Z, Wu B, Luo E, Qiu X, et al. Altered Actinobacteria and Firmicutes Phylum associated epitopes in patients with parkinson's disease. *Front Immunol.* 2021;12:632482.
17. Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: pitfalls and progress. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):95.
18. Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisz GJ Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: modulation of the brain-gut-microbiome axis. *Biomolecules.* 2021;11(7):1000.
19. Sharma H, Bajwa J. Approach of probiotics in mental health as a psychobiotics. *Arch Microbiol.* 2022;204(1):30.
20. Snigdha S, Ha K, Tsai P, Dinan TG, Bartos JD, Shahid M. Probiotics: potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan. *Pharmacol Ther.* 2022;231:107978.
21. Ciftciler R, Ciftciler AE. The importance of microbiota in hematology. *Transfus Apher Sci.* 2022;61(2):103320.
22. Kazemi A, Soltani S, Nasri F, Clark CCT, Kollahdouz-Mohammadi R. The effect of probiotics, parabiotics, synbiotics, fermented foods and other microbial forms on immunoglobulin production: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Food Sci Nutr.* 2021;72(5):632-49.
23. Hajare ST. Effects of potential probiotic strains LBKV-3 on immune cells responses in Malnurtite children: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Immunoassay Immunochem.* 2021;42(5):453-66.
24. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, McCulloch JA, Vetizou M, Cogdill AP, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science.* 2021;374(6575):1632-40.
25. Badgeley A, Anwar H, Modi K, Murphy P, Lakshmikuttyamma A. Effect of probiotics and gut microbiota on anti-cancer drugs: mechanistic perspectives. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1875(1):188494.
26. Manzoor S, Wani SM, Mir SA, Rizwan D. Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. *Nutrition.* 2022:111602.

Local de realização do estudo: Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.