

***Lactobacillus acidophilus*: efeito funcional como adjuvante na terapia oncológica e prevenção ao desenvolvimento de Câncer Colorretal**

***Lactobacillus acidophilus*: functional effect as an adjuvant in oncological therapy and prevention of the development of Colorectal Cancer**

DOI:10.34119/bjhrv4n1-311

Recebimento dos originais: 22/01/2021

Aceitação para publicação: 28/02/2021

Bruna Brasil Rodrigues Furtado

Mestre, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

E-mail:brunabelatriz@gmail.com

Luciana Oliveira de Fariña

Doutora, Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Endereço:Rua Universitária, 2069 – Bairro Universitário, Cascavel/Paraná – Brasil

E-mail:luciana.farina@unioeste.br

RESUMO

Lactobacillus acidophilus é uma espécie de bactérias ácido-lática com atividade probiótica reconhecida. Diversos estudos têm demonstrado atividade funcional das cepas bacterianas desse gênero, com relevância de efeitos antioxidantes em doenças como o câncer colorretal. O objetivo do trabalho é revisar os efeitos funcionais relacionados com a administração de *L. acidophilus* como adjuvante na terapia oncológica e como prevenção ao desenvolvimento de câncer colorretal. Foram consultadas bases de dados como Google Acadêmico, Pubmed, Scielo, Scopus e Web of Science selecionando artigos que apresentavam atividade de *Lactobacillus acidophilus* em estudos in vitro, em animais e em seres humanos com câncer colorretal. Os estudos in vitro realizados em linhagens celulares e em animais demonstraram alguns mecanismos de ação das cepas e de frações bacterianas, como inibição da proliferação celular, supressão de fatores pró-carcinogênicos, melhoria dos níveis de sistemas antioxidantes e melhora da homeostase intestinal. Os estudos em seres humanos feitos exclusivamente contendo *L. acidophilus* em câncer colorretal são poucos, estando geralmente associado à outros probióticos, mas demonstram efeitos interessantes na minimização de complicações pós operatórias e melhora da integridade da barreira intestinal. Esses resultados sugerem a necessidade de mais estudos com *L. acidophilus* para verificar seus mecanismos a nível celular e molecular para posteriormente, ser possível realizar estudos em seres humanos com a bactéria isolada.

Palavras-chave: Probióticos, Antioxidantes, Neoplasias Colorretais.

ABSTRACT

Lactobacillus acidophilus is a species of acid-lactic bacteria with recognized probiotic activity. Several studies have demonstrated functional activity of bacterial strains of this genus, with relevance of antioxidant effects in diseases such as colorectal cancer. The aim of this study was to review functional effects related to the administration of *L. acidophilus* as an adjuvant in cancer therapy and as a prevention of the development of colorectal cancer. Databases such as Google Acadêmico, Pubmed, Scielo, Scopus and Web of Science were searched for articles that showed *Lactobacillus acidophilus* activity in in vitro studies in animals and in humans with colorectal cancer. In vitro studies carried out in cell lines and in animals demonstrated some mechanisms of action of strains and bacterial fractions, such as inhibition of cell proliferation, suppression of pro-carcinogenic factors, improvement of levels of antioxidant systems and improvement of intestinal homeostasis. Studies in humans made exclusively containing *L. acidophilus* in colorectal cancer are few and are generally associated with other probiotics, but they demonstrate interesting effects in minimizing post-operative. These results suggest the need for further studies with *L. acidophilus* to verify its mechanisms at the cellular and molecular level and, later, it is possible to conduct studies in humans with the bacterium alone.

Keywords: Probiotics, Antioxidants, Colorectal Neoplasms.

1 INTRODUÇÃO

Lactobacillus acidophilus é um gênero de bactérias ácido lácticas com reconhecido potencial probiótico. Com diversas cepas que têm seu potencial funcional explorado em alimentos e formas farmacêuticas para ação no trato gastrointestinal, em doenças do trato respiratória e da pele, além de doenças crônicas, etc. [1].

Alguns desses efeitos funcionais estão relacionados à frações celulares de cepas de *L. acidophilus* denominadas exopolissacarídeos (EPS). Os EPS de *L. acidophilus* apresentam propriedades imunomodulatórias, anti-hipertensivas, antitumorais e antioxidantes, além de terem potencial como aditivo tecnológico alimentar, melhorando a textura de alimentos [2].

O efeito antioxidante tem sido apontado por diversos estudos como um mecanismo interessante para prevenção e controle de doenças com elevado estresse oxidativo, como o câncer de cólon e reto ou câncer colorretal. O câncer colorretal (CCR) é uma neoplasia que envolve tumores malignos com localização no intestino grosso (cólon), reto e ânus, sendo tratável e curável quando diagnosticado em estágios iniciais e quando não apresenta metástases em outros órgãos. É a terceira neoplasia mais prevalente a nível global e é evidenciado que hábitos nutricionais com excesso de gorduras saturadas

e carboidratos refinados, além da pobreza de fibras e proteínas está relacionado ao aumento de risco de desenvolvimento das diversas formas de CCR [3 - 4].

O objetivo do presente trabalho é a realização de uma revisão sobre a caracterização e aplicação funcional de cepas de *Lactobacillus acidophilus* em alimentos funcionais e em nutracêuticos para utilização preventiva ou como terapia adjuvante em processos de câncer colorretal, de forma isolada ou em associação com outros probióticos e substâncias, determinando quais os principais efeitos fisiológicos e mecanismos envolvidos na aplicação dessa espécie probiótica, principalmente aqueles relacionados à efeitos antioxidantes.

2 METODOLOGIA

A pesquisa é um revisão bibliográfica realizada durante março de 2017 a março de 2018 nas bases de dados Google Acadêmico, Pubmed, Scielo, Scopus e Web of Science, além da busca manual nas referências dos artigos selecionados previamente.

Usaram-se como palavras-chave os termos: probióticos, câncer colorretal, *Lactobacillus acidophilus*, estresse oxidativo e atividade antioxidante. Os termos foram usados em diversas combinações em cada base de dados.

Foram selecionados artigos realizados com metodologias *in vitro*, com cobaias e com seres humanos com diversas formas de câncer colorretal ou células de linhagem CCR e verificação da atividade de *L. acidophilus* de forma isolada ou em combinação com outras bactérias probióticas. Os estudos com seres humanos selecionados deveriam ter aprovação do comitê de ética e registro comprobatório.

Limitou-se o idioma, selecionando-se artigos nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa.

A escolha do gênero *Lactobacillus acidophilus* e cepas correspondentes se deve ao fato desta ser uma bactéria objeto de pelo grupo de pesquisa que efetuou o presente trabalho, que é o Grupo de Pesquisa em Ciência e Tecnologia de Alimentos da UNIOESTE – *Campus* Cascavel.

3 CARACTERIZAÇÃO DO *Lactobacillus acidophilus*

O gênero *Lactobacillus* conta com microrganismos Gram-positivos, não esporulados, formando cocos ou cocobacilos. Aerotolerantes, crescem tanto em presença quanto em ausência de oxigênio, porém, geralmente crescem em ambiente anaeróbico e

não possuem catalase. Possuem a enzima superóxido dismutase e outras enzimas alternativas que detoxificam os radicais peróxidos gerados em meio aeróbico [5 - 3].

Lactobacillus acidophilus é uma bactéria do gênero *Lactobacillus* obrigatoriamente homofermentativa, produzindo ácido lático como o maior produto final (> 85%) da fermentação. Não possui citocromos, porfirinas e enzimas respiratórias, sendo incapaz de sofrer qualquer fosforilação oxidativa ou respiração. Possuem a capacidade de fermentar diversos açúcares para fermentação (glicose, lactose, celobiose, etc.), e com isso habitam ambientes com alta concentração de açúcares como o trato gastrointestinal humano e de animais [6].

Na saúde humana, no uso em alimentos ou em formas farmacêuticas, a atividade funcional de *L. acidophilus*. é bem estabelecida não apenas para a modulação da saúde do trato gastrointestinal, mas também apresenta outras vantagens na melhora da resposta imune humoral, biotransformação de isoflavonas para sintomas de pós-menopausa, bioconversão de biopeptídeos ativos no controle da hipertensão arterial, redução do colesterol sérico, melhoras dos sintomas de asma, melhoria do quadro de dermatite atópica e também utilização transtornos de saúde mental como a depressão, por liberação de aminas neuroativas em seu metabolismo, etc. [7 - 8].

A atividade antioxidante realizada por essa espécie e suas frações celulares (como superóxido dismutase, glutathione sequestrante e exopolissacarídeos - EPS) têm ganhando evidência e gerando novas perspectivas tecnológicas e funcionais têm sido analisadas com a crescente comprovação da capacidade antioxidante de *L. acidophilus*. Especificamente os EPS têm sido relacionados a diversos efeitos benéficos à saúde, incluindo atividade antitumoral entre outras doenças crônicas, reforçando seu efeito antioxidante, já que estes distúrbios estão relacionados com o desequilíbrio entre radicais livres e sistemas antioxidantes [2 - 3].

Huratoshi [6] adiciona que EPS apresenta propriedades imunomodulatórias, atividade antiviral e atividade anti-hipertensiva, além de aditivo tecnológico para melhoria da textura de alimentos, complementando que o aumento de sua produção por BAL está relacionada com a presença de carboidratos prebióticos.

Alguns efeitos funcionais são específicos e bem documentados de algumas cepas. Por exemplo, *L. acidophilus* NCFM demonstrou eficácia na minimização do crescimento do tumor colônico em roedores e no intestino humano está relacionado à redução de metabólitos pró-carcinogênicos [9 - 10].

Lactobacillus acidophilus INMIA 9602 Er 317/402 revelou ser um antagonista

interessante a diversos microrganismos patogênicos Gram-positivos e Gram negativos, como *Clostridium difficile*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* [11].

Uma cepa de origem do trato intestinal humano (*L. acidophilus* DDS-1) apresentou efeitos funcionais superiores a outras espécies probióticas (como *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* UABla, *L. plantarum* e *Streptococcus thermophilus*) quanto a capacidade de adesão, taxas de sobrevivência e efeito imunomodulatório [12].

4 CÂNCER COLORRETAL

O câncer de cólon e reto, também denominado como câncer colorretal (CCR), é a terceira neoplasia maligna mais prevalente no mundo, tanto em homens quanto mulheres, e o segundo mais fatal. O aumento da prevalência de CCR no último século possivelmente é resultante da industrialização e mudanças de estilo de vida, desenvolvimento e fatores dietéticos [13 - 2].

Quando diagnosticado em estágios iniciais, o CCR pode ser tratado com ressecção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia, tratamentos que reduzem drasticamente a qualidade de vida do paciente. Dessa forma, a estratégia de prevenção é interessante para lidar com esse tipo de câncer e conhecer os fatores relacionados ao desenvolvimento da patologia é muito relevante [4 - 14].

Os fatores envolvidos no desenvolvimento do CCR se encontram fatores genéticos, estilo de vida, meio-ambiente e dieta. A dieta é possivelmente o principal fator de risco para CCR, estimando-se que 90% dos casos da doença poderiam ser prevenidos por intervenções nos hábitos alimentares ou com suplementos dietéticos preventivos ao CCR. A dieta inclusive tem a capacidade de modular a microbiota intestinal, promovendo sua proteção ou aumentando o risco de carcinogênese [3 - 4].

De acordo com Liu *et al.* [15], muitos estudos têm demonstrado que o microbioma pode agir potencializando o desenvolvimento do CCR, através de bactérias patogênicas (*Escherichia coli*, por exemplo) ou bactérias que estimulam a mutagênese (*Bacteroides fragilis* e *Fusobacterium*, por exemplo); ou prevenindo, através de bactérias probióticas que secretam substâncias que inibem a adesão de bactérias patogênicas e reforçando a proteção de barreira das células intestinais, impedindo a translocação de microrganismos patogênicos para o interior dessas células ou para a corrente sanguínea.

É importante ressaltar que o efeito das bactérias probióticas e a manutenção de uma microbiota saudável estão intrinsecamente relacionados com hábitos alimentares

adequados, com a ingestão regular de alimentos ricos em fibras solúveis e insolúveis, consumo adequado de água e diminuição do consumo de gorduras que aumentam a produção de sais biliares que aumentam a citotoxicidade e o dano ao DNA, aumentando com isso o risco de colite ulcerativa e câncer de cólon [16 - 13].

Pacientes portadores de neoplasias possuem elevadas concentrações de marcadores de oxidação, assim como reduzidas concentrações de substâncias antioxidantes. O controle do estresse oxidativo, através desses marcadores, em pacientes oncológicos é importante para verificação do estágio da doença, que é influenciado tanto pela terapia (radioterapia, quimioterapia) quanto pela capacidade antioxidante total do organismo do indivíduo (sabe-se que conforme a progressão da doença, menores são as concentrações dos antioxidantes enzimáticos). Estas informações acrescentam a importância de aplicação de substâncias antioxidantes para prevenção e auxílio no tratamento de câncer colorretal [17].

5 EFEITOS FUNCIONAIS DE *Lactobacillus acidophilus*

Os EPS das cepas de *L. acidophilus* têm sido uma fração celular importante para analisar efeitos antioxidantes sobre linhagens celulares cancerígenas.

Estudo feito no Irã, verificou a atividade de extratos bacterianos e sobrenadantes de *L. acidophilus* e *L. casei* sobre células de adenocarcinoma colorretal CaCo-2. Os resultados demonstraram que os extratos bacterianos e os sobrenadantes das duas estirpes de *Lactobacillus* diminuíram a proliferação celular e aumentaram a apoptose celular, contudo, não tiveram efeito significativo sobre a necrose. O extrato lisado de *L. acidophilus* teve atividade significativamente superior ao do *L. casei* sobre a inibição da proliferação celular; porém quanto ao sobrenadante, o de *L. casei* teve maior atividade sobre a proliferação celular do que o sobrenadante de *L. acidophilus*. As duas cepas também apresentaram efeitos contra a migração celular, sem diferença significativa entre si. Também apresentaram efeito contra invasão celular, porém, as frações de *L. acidophilus* demonstraram significância estatística superior a *L. casei* [14].

A atividade anticancerígena do EPS de *L. acidophilus* foi demonstrada em condições de hipóxia nas linhagens HCT15 e CaCo2, onde as células que foram tratadas com EPS produziram menores quantidades de espécies radicais de oxigênio (EROs) na hipóxia do que aquelas que não foram tratadas com EPS. No mesmo estudo, foi demonstrado que o EPS afeta a integridade da barreira das células cancerígenas e uma concentração tóxica de EPS (5 mg/ml) para o RNAm, afetando a expressão de genes

essenciais para a angiogênese e sobrevivência do câncer. A atividade antioxidante foi corroborada por aumentar a expressão da hemeoxigenase-1 (HO-1), uma enzima que está envolvida em processos de proteção celular contra estresse, o que junto com a redução de EROs cria um ambiente que não é adequado para a sobrevivência da célula cancerígena [18].

O interesse que a bactéria *Lactobacillus acidophilus* desperta na comunidade científica de modo geral é bastante notável e significativo quando se percebe a grande produção de pesquisa envolvendo animais e o foco da pesquisa direcionado para doenças crônicas como o câncer colorretal. São relevantes por darem subsídios para estudos clínicos em seres humanos, apesar de terem diferenças fisiológicas e anatômicas substanciais, mas permitem compreender um pouco do comportamento e da atividade funcional dos probióticos.

Agah *et al.* [19] verificaram uma maior proteção ao desenvolvimento de câncer induzido por azoximetano em comparação a *Bifidobacterium bifidum*, em ratos machos BALB/c, com *L. acidophilus* diminuindo em 57% a incidência de lesões em comparação a 27% de redução de incidência em *B. bifidum*.

Patten *et al.* [20] acrescenta que o EPS de probióticos como *L. acidophilus* podem ter um papel significativo na homeostase intestinal, através da interação com células epiteliais intestinais, melhorando a resposta imune local, sugerindo um potencial efeito benéfico de garantir a homeostase intestinal e uma resposta mais rápida contra bactérias patogênicas.

Em estudo com câncer de cólon induzido por 1,2 dimetilhidrazina dicloreto (DMH) em ratos Sprague-Dawley, um simbiótico contendo inulina, *L. rhamnosus* e *L. acidophilus* contribuiu no ganho de peso, taxa de crescimento e diminuição da incidência do tumor nos ratos tratados com o simbiótico em comparação ao grupo tratado apenas com DMH. Os achados mais interessantes, entretanto, foram a redução de malondialdeído (um marcador oxidativo que é encontrado em pacientes com câncer, principalmente em estágios mais avançados) e aumento dos níveis de antioxidantes, glutathione redutase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase, no grupo tratado com simbióticos, um resultado superior aos grupos tratados apenas com probiótico ou prebiótico de forma isolada, pois o efeito sinérgico demonstrou resultados significativos que o uso isolado [3 - 17].

Este é um resultado bastante interessante quando analisa-se os estudos em seres humanos. Quando delineou-se o projeto de pesquisa que originou o artigo, o objetivo

principal era encontrar trabalhos em seres humanos que avaliassem o efeito antioxidante que a administração de *L. acidophilus* teria sobre marcadores tumorais ou de oxidação, como Oliveira *et al.* [21] fizeram ao determinar marcadores de estresse oxidativo em pacientes com hanseníase ou ainda, como o trabalho de Valentini *et al.* [22] que verificou o aumento de glutatona-S-transferase em idosos saudáveis após a administração de um mix de probióticos contendo *L. acidophilus*.

Entretanto, estudos com esse desenho em pacientes com CCR não foram encontrados contendo *L. acidophilus* entre os probióticos utilizados, ou ainda não era feito de forma exclusiva com pacientes com CCR. Mas encontrou-se diversos artigos que analisavam os efeitos sobre integridade da barreira intestinal, alterações de microbiota e ainda, diminuição de complicações pós-operatórias, porém, sempre com *L. acidophilus* associado a outros probióticos e/ou prebióticos.

Os estudos encontrados com pacientes com CCR geralmente não fazem uso de alimentos, mas sim de formas farmacêuticas (cápsulas e sachês, por exemplo), contendo não apenas uma bactéria probiótica, mas misturas com várias bactérias probióticas, buscando extrair de cada cepa probiótica empregada efeitos benéficos que atuam em sinergia com os demais. A maioria dos estudos são realizados em pacientes submetidos a colectomias durante o internamento para retirada dos tumores ou a partir de biópsias por colonoscopia [23 - 24 - 9].

A utilização de formas farmacêuticas garante por dose unitária uma carga de probióticos muito maior que em alimento. Além disso, ainda existe a vantagem de poder controlar sua liberação, com muitos estudos que buscam controlar o momento, lugar e velocidade de liberação, diminuir o número de administrações diárias e minimizar os efeitos colaterais e contra-indicações que podem ocorrer em um alimento desenvolvido a partir do leite, por exemplo. Em alguns estudos, a contagem de *L. acidophilus* por dose unitária chegou a ordem de 10^{11} , por sachê ou cápsula [25 - 24].

As misturas probióticas utilizadas nos estudos envolviam além de *L. acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum*, *L. casei*, *B. lactis*, *B. bifidum*, entre outras. A justificativa por essas associações é relacionada com a capacidade de melhorar qualitativamente e quantitativamente a microbiota intestinal, normalizando a disbiose, redução ao dano do DNA e efeito sinérgico, já que uma cultura probiótica contribui para o crescimento da outra [23 - 24].

Para Flesch *et al.* [26], a associação entre diversas bactérias probióticas é interessante por aumentar a resposta imune do hospedeiro, pela ativação de macrófagos

que aumenta os níveis de citocinas e da atividade de células natural killer (NK), assim como competem por exclusão com microrganismos patogênicos por receptores de mucosa, além de inibir o crescimento dos mesmos, através da produção de ácidos graxos de cadeia curta.

A média etária dos pacientes com CCR nos estudos encontrados e que tiveram intervenção com probióticos era de 63 anos. Como afirmado anteriormente, são estudos onde os pacientes foram submetidos à colectomia, o que necessitou-se de internação, preparação mecânica do intestino, uso de antibioticoterapia antes e após o procedimento, fatores estes que impactam na qualidade de vida do paciente. Uma característica importante dos estudos encontrados é que no grupo que teve intervenção probiótica, tempo de internação hospitalar, complicações pós-operatórias e uso de antibióticos foram reduzidos de forma significativa, o que diminui custos hospitalares e melhora a qualidade de vida dos pacientes [26 - 24 - 27].

Dois estudos feitos com um mix contendo *L. acidophilus*, *L. plantarum* e *B. longum* administrados em cápsulas demonstraram diminuição da translocação bacteriana e melhora de parâmetros relacionados a integridade da barreira intestinal, fatores que quando em desequilíbrio predis põe o indivíduo a riscos maiores de sepse e complicações pós-operatórias. Também determinaram que os grupos que receberam essa intervenção de probióticos apresentou redução dos níveis de patógenos (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*) na hemocultura e na cultura do cateter em comparação ao grupo placebo [24 - 27].

A integridade da barreira intestinal é um parâmetro importante considerado em diversos artigos de com neoplasias colorretais tratadas em hospitais, pois essas apresentam quatro aspectos que diminuem essa integridade: obstrução intestinal pelo tumor (impedindo o fluxo intestinal), aumento da permeabilidade intestinal (pois a proliferação de bactérias altera o pH da mucosa), nutrição parenteral total e jejum prolongado (esses dois ocorrem na cirurgia, para melhorar a cicatrização total). A diminuição da função de barreira intestinal aumenta o risco de translocação bacteriana da mucosa intestinal para a circulação, predispondo a ocorrência de bacteremia, sepse e infecção de outros sítios anatômicos [26 - 27].

Gao *et al.* [23] e Hibberd *et al.* [9] demonstraram que a administração de mix contendo probióticos adicionados de *L. acidophilus* alteraram a microbiota dos pacientes com câncer colorretal de forma quantitativa e qualitativa, aumentando o número de filos bacterianos relacionados a proteção de mucosa (por produzirem butirato, um ácido graxo

de cadeia curta que protege a mucosa) e reduzindo espécies como *Fusobacterium* e *Preptostreptococcus*, relacionados ao desenvolvimento de CCR.

Um único artigo avaliou o potencial antioxidante em pacientes, através da mensuração das enzimas hepáticas alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (AST). Essas enzimas estão envolvidas no dano hepático causado por bactérias e endotoxinas liberadas pela deficiência da integridade da mucosa. Nesse estudo, os autores determinaram que o grupo que recebeu a intervenção probiótica teve redução significativa dos níveis séricos dessas enzimas em comparação ao grupo placebo (LIU *et al*, 2015).

São muitos resultados clínicos positivos e significativo, porém, o questionamento de não ter mais estudos é inevitável. Entretanto, isso ressalta a importância e necessidade de mais estudos *in vitro* e em animais que elucidem melhor o comportamento celular e molecular desses microrganismos e suas frações. Alguns estudos sugerem um potencial pró-inflamatório de *L. acidophilus* por conta do ácido lipoteicóico da parede celular da bactéria, estando relacionado com a formação de pólipos intestinais [28].

Outro exemplo, é o trabalho de Lépine e Vos [29], que verificaram os efeitos imunoativos de *L. acidophilus* W37 isolado e associado a inulina em células dendríticas e sinalização dos receptores. *L. acidophilus* W37 teve um forte efeito pró-inflamatório quando administrado sozinha em células dendríticas sem células epiteliais intestinais, enquanto que, associado à inulina regulou às respostas de citocinas, demonstrando que o efeito sinérgico pode ser mais interessante que o uso isolado.

6 CONCLUSÃO

Os efeitos funcionais evidenciados nos estudos com seres humanos sugerem um futuro promissor da aplicação de bactérias probióticas na prática clínica, porém, também evidenciam a necessidade de mais estudos com *L. acidophilus* e outros probióticos de forma isolada em seres humanos para demonstrar seus reais efeitos em pacientes com câncer colorretal., incluindo, efeitos antioxidantes, porém, sempre preconizando a segurança do paciente, buscando maximizar efeitos benéficos e elucidando efeitos adversos, em conjunto com estudos *in vitro* e com animais.

REFERÊNCIAS

1. WEST, NP, HORN, PL, BARRETT, S, WARREN, HS, LEHTINEN, MJ, KOERBIN, G, et al. Supplementation with a single and double strain probiotic on the innate immune system for respiratory illness. *e-SPEN J.* 2014; 9(n): e178-184.
2. GHANY, KAE, HAMOUDA, R, ELHAFEZ, EA, MAHROUS, H, SALEM-BEKHIT, M. A potential role of *Lactobacillus acidophilus* LA1 and its exopolysaccharides on cancer cells in male albino mice. *Biotechnol Biotechnol Equipment.* 2015; 29 (n): 977-983.
3. VERMA, A, SHUKLA, G. Synbiotic (*Lactobacillus rhamnosus*+*Lactobacillus acidophilus*+inulin) attenuates oxidative stress and colonic damage in 1,2 dimethylhydrazine dihydrochloride-induced colon carcinogenesis in Sprague-Dawley rats: a long-term study. *Eur J Cancer Prev.* 2014; 23 (6): 550-559.
4. OLIVEIRA, TR, FORTES, RC. Hábitos alimentares de pacientes com câncer colorretal. *J Health Sci. Inst.* 2013; 31 (1): 59-64.
5. FLOROU-PANERI, P, CHRISTAKI, E, BONOS, E. Lactic Acid Bacteria as Source of Functional Ingredients. In: Kongo, JM. *Lactic Acid Bacteria – R & D for Food, Health and Livestock Purposes.* London: InTech, 2013 [citado 2013 janeiro 30]. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/lactic-acid-bacteria-r-d-for-food-health-and-livestock-purposes/lactic-acid-bacteria-as-source-of-functional-ingredients>.
6. HARUTOSHI, T.. Exopolysaccharides of Lactic Acid Bacteria for Food and Colon health Applications. *Lactic Acid Bacteria – R & D for Food, Health and Livestock Purposes.* London: InTech, 2013 [citado 2013 janeiro 30]. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/lactic-acid-bacteria-r-d-for-food-health-and-livestock-purposes/exopolysaccharides-of-lactic-acid-bacteria-for-food-and-colon-health-applications>.
7. VANDENPLAS, Y, HUYS, G, DAUBE, G. Probiotics: an update. *J Pediatr.* 2015; 91 (1): 6-21.
8. HUANG, R, WANG, K, HU, J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2016; 8 (8): 483-494.
9. HIBBERD, AA, LYRA, A, OUWEHAND, AC, ROLNY, P, LINDEGREN, H, CEDGÄRD, L, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017 [citado 2017 maio 22]; 4:e000145). <http://doi: 10.1136 / bmjgast-2017-000145>.
10. MENG, J, ZHANG, Q,X, LU, R,R. Surface layer protein from *Lactobacillus acidophilus* NCFM inhibit intestinal pathogen-induced apoptosis in HT-29 cells. *Int J Biol Macromolecules.* 2017; 96: 766-774.

11. PEPOYAN, A, BALAYAN, M, MANVELYAN, A, GALSTYAN, L, PEPOYAN, S, PETROSYAN, S. *et al.* Probiotic *Lactobacillus acidophilus* Strain INMIA 9602 Er 317/402 administration reduces the numbers of *Candida albicans* and abundance of Enterobacteria in gut microbiota of familial mediterranean fever patients. *Front Immunol.* 2018; 9: 1426, 11 p.
12. VEMURI, R, SHINDE, T, SHASTRI, MD, PERERA, AP, TRISTRAM, S, MARTONI, CJ. *et al.* A human origin strain *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 exhibits superior *in vitro* probiotic efficacy in comparison to plant or dairy origin probiotics. *Int J Med Sci.* 2018; 15 (9): 840-848.
13. GONÇALVES, P, MARTEL, F. Regulation of colonic epithelial butyrate transport: Focus on colorectal cancer. *Porto Biomedical Journal.* 2016; 1 (3): 83-91.
14. SOLTAN DALLAL, MM, MOJARRAD, M, BAGHBANI, F, RAOOFIAN, R, MARDANEH, J, SALEHIPOUR, Z. Effects of probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* on colorectal tumor cells activity (CaCo-2). *Arch Iran Med.* 2015; 18 (3): 167-172.
15. LIU, H, WU, H, BILEGSAIKHAN, E, LU, EX, SHEN, X, LIU, T. Differential expression of intestinal microbiota in colorectal cancer compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9 (6): 10923-10930.
16. REIS, SA, CONCEIÇÃO, LL, SIQUEIRA, NP, ROSA, DD, SILVA, LL, PELUZIO, MCG. Review of mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. *Nutr Res.* 2017; 37: 1-19.
17. MENDONÇA, PS, CARIOCA, AAF, MAIA, FMM. Interações entre estresse oxidativo, terapia utilizada e estadiamento em pacientes com câncer colorretal. *Cancer Br.* 2014; 60 (2): 129-134.
18. DEEPAK, V, RAMACHANDRAN, S, BALAHMAR, RM, PANDIAN, SRK, SIVASUBRAMANIAM, SD, NELLAIAH, H, et al. In vitro evaluation of anticancer properties of exopolysaccharides from *Lactobacillus acidophilus* in colon câncer cell lines. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2016; 52 (2): 163-173.
19. AGAH, S, ALIZADEH, AM, MOSAVI, M, RANJI, P, KHAVARI, DANESHVAR, H, et al. More protection of *Lactobacillus acidophilus* than *Bifidobacterium bifidum* probiotics on azoxymethane induced mouse colon cancer. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018 [citado 2018 abril 22]. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9425-8>.
20. PATTEN, D.A.; LEIVERS, S.; CHADHA, M.J.; MAQSOOD, M.; HUMPHREYS, P.N.; LAWS, A.P.; COLLETT, A. (2014). The structure and immunomodulatory activity on intestinal epithelial cells of the EPSs isolated from *Lactobacillus helveticus* sp. Rosyjski and *Lactobacillus acidophilus* sp. 5e2. *Carbohydr Res.* 2014; 384: 119-127.

21. OLIVEIRA, FM, BARBOSA JÚNIOR, F, JORDÃO JÚNIOR, AA, FOSS, NT, NAVARRO, AM, FRADE, MAC. Estresse oxidativo e micronutrientes na hanseníase. *Rev Nutr.* 2015; 28 (4): 349-357.
22. VALENTINI, L, PINTO, A, BOURDEL-MARCHASSON, I, OSTAN, R, BRIGIDI, P, TURRONI, S, et al. (2015). Impact of personalized diet and probiotic supplementation on inflammation, nutritional parameters and microbiota intestinal – The “RISTOMED project”: randomized controlled trial in healthy older people. *Clin Nutr.* 2015; 34 (4): 593-602.
23. GAO, Z, GUO, B, GAO, R, ZHU, Q, WU, W, QIN, H. Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *Mol Med Rep.* 2015; 12 (n) 6119-6127.
24. LIU, Z, LI, C, HUANG, M, TONG, C, ZHANG, X, WANG, L, et al. Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double center and double-blind randomized clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15 (34): 13 p.
25. SANCHEZ, MT, RUIZ, MA, MORALES, ME. Microorganismos probióticos y salud. *Ars Pharm.* 2015; 56 (1): 45-59.
26. FLESCH, AT, TONIAL, ST, CONTU, PC, DAMIN, DC. A administração perioperatória de simbióticos em pacientes com câncer colorretal diminui a incidência de infecções pós-operatórias: ensaio clínico randomizado duplo-cego. *Rev Coe Bras Cir.* 2017; 44 (6): 567-573.
27. LIU, Z, HUANG, M, ZHANG, X, WANG, L, HUANG, N, PENG, H, et al. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97 (1): 117-126.
28. BULTMAN, SJ. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention. *Semin Oncol.* 2016; 43 (1): 97-106.
LEPINE, AFP, DE VOS, P. Synbiotic effects of the dietary fiber long-chain inulin and probiotic *Lactobacillus acidophilus* W37 can be caused by direct, synergistic stimulation of immune Toll-like receptors and dendritic cells. *Mol Nutr Food Res.* 2018 [citado 2018 junho 14]; 14:e1800251. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800251>