

IMPACTO DO CONSUMO DO FRUTO OLIGOSSACARIDEO (FOS) NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Demonstração do frutooligossacarídeo (FOS) através de revisão, como sendo coadjuvante na prevenção e tratamento do câncer colorretal bem como sua funcionalidade.

Maria Virgínia Rodrigues de Gusmão; 2017120013@app.asces.edu.br; +5581986771861¹

Maria Vitória de Lima Vieira

Josefa Milena Simões da Silva

Claudenise Caldas da Silva Dantas

Introdução: O câncer colorretal desenvolve-se a partir da reprodução acelerada e desordenada de células cancerígenas em porções do cólon. Pesquisas apontam que estratégias dietéticas como uso de carboidratos não digeríveis podem ser usadas na prevenção e tratamento da referida doença, portando o estudo avalia através de revisão sistemática na literatura, a utilização eficaz do frutooligossacarídeo (FOS) **Métodos:** Foi utilizado o produto das informações contidas nas bases de dados: Pubmed, Scielo (Scientific Electronic Library Online), INCA (instituto nacional de câncer), LILACS e Google acadêmico, também foram empregados critérios de exclusão e inclusão e operadores booleanos para melhor excelência de resultados. **Resultados:** Foram coletados 35 artigos que seguiram os critérios de inclusão, destes; 6 autores discutiram os mecanismos de ação do FOS no câncer colorretal, 7 artigos classificavam os prebióticos e definiram o FOS.; 5 tratavam do cólon sua microbiota e gênese no câncer colorretal e os remanescentes dados epidemiológicos. **Conclusão:** A utilização de FOS demonstra eficácia indiscutível na prevenção e melhoria da microbiota intestinal, ademais, a sinergia deste prébiotico mais um probiótico surtiria efeitos ainda mais desejantes no tratamento de pacientes com neoplasia cólon retal. **Palavras-chave:** FOS, microbiota, fibras, neoplasias intestinais

¹ Graduanda em nutrição pelo centro universitário Tabosa de Almeida-Asces-Unita, Av. Portugal, 1290-Universitário, Caruaru- PE, 55016400, Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer de intestino ou câncer colorretal é uma neoplasia que se desenvolve a partir de uma reprodução acelerada e desordenada de células cancerígenas nos pólipos do cólon, manifestando diversos sintomas em estágios avançados. Na maioria das vezes em que é diagnosticado primariamente designa grandes chances de resposta positiva ao tratamento e cura INCA (2019).

No Brasil, estimam-se, para cada ano do triênio (2020-2022) 20.520 casos de câncer de colorretal em homens e 20.470 em mulheres. INCA (2019).

As pesquisas realizadas nos últimos anos pautadas principalmente em relacionar o câncer colorretal com fatores associados, afirmam que existe uma forte ligação entre hábitos saudáveis e diminuição dele. ZANDONAI, A. P. et al (2011) cita em seu estudo a associação da diminuição do risco de câncer com a limitação do contato a agentes cancerígenos.

Como bem salientado por Friedrich (2008) é perceptível a existência da linha tênue entre alimentação equilibrada rica em frutas e verduras contemplando em sua composição micronutrientes como fibras atribuindo sua funcionalidade no organismo a prevenção contra patologias no cólon.

Eventualmente estratégias nutricionais são traçadas para fornecer um aporte necessário no manejo de pacientes acometidos, entre elas a ingestão do frutooligossacarídeo (FOS) representa um novo e inovador direcionamento nutricional antitumoral.

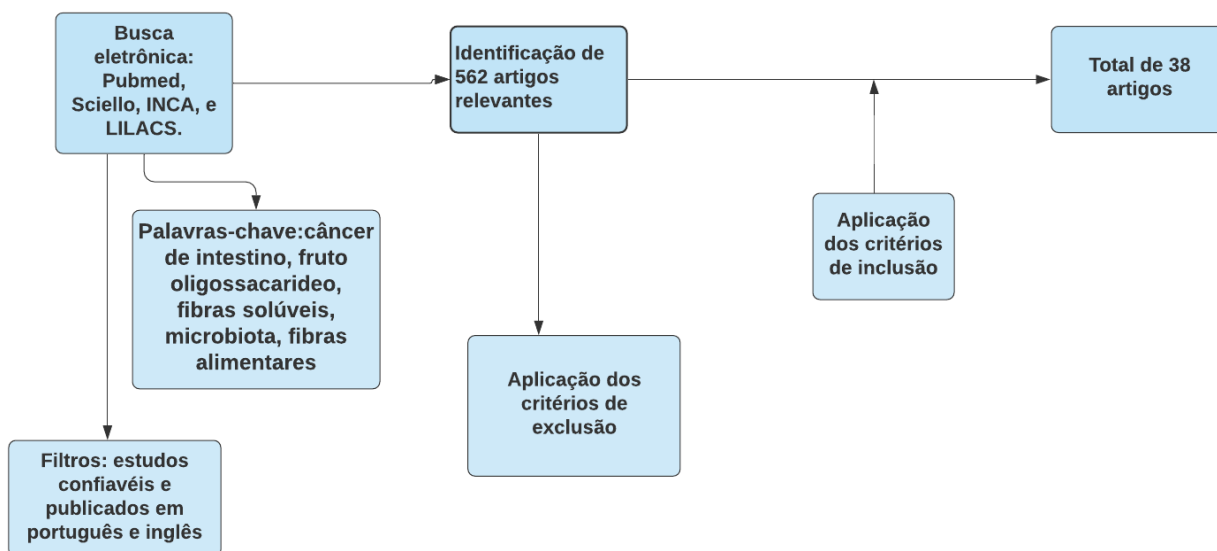
Por tratar-se de uma neoplasia que acarreta altos investimentos de instituições públicas e privadas é relevante o incentivo a pesquisas que apontarão a variedade de fatores preventivos do câncer colorretal em diferentes âmbitos, no alimentar por exemplo o trabalho contempla a associação da fibra insolúvel: FOS, um insumo natural.

Assim o estudo foi construído por meio de abordagem sistemática artigos disponíveis na literatura que contenham as temáticas elucidadas no trabalho que comprovem a aplicabilidade do frutooligossacarídeo, pois espera-se que a fibra estimule a saúde intestinal diminuindo a atividade carcinogênica.

MÉTODOS

Neste estudo através de uma revisão sistemática realizado de novembro de 2019 a setembro de 2020 serão analisados criteriosamente artigos indexados nos bancos de dados dos sites: Pubmed, Sciello (Scientific Electronic Library Online), INCA (instituto nacional de câncer), LILACS e Google acadêmico. Como método de inclusão foram considerados os artigos escritos em língua portuguesa, e inglesa que tratem sobre as temáticas de: câncer de intestino, estudos com homens e mulheres acometidos ou não e com os descritores: FOS, microbiota, fibras, e neoplasias intestinais para um refinamento mais eficaz foi utilizada ainda a ferramenta de operadores booleanos com as conjunções “e” e “ou” para melhor objeção dos artigos disponíveis. Como critério de exclusão serão todos os artigos que continham outros tipos de câncer (mama, útero, pulmão etc.) pois os objetivos não eram o tratamento do câncer colorretal, estudos incompletos, por fim, estudos de confiabilidade questionável já que se preza por dados que sejam verdadeiros. Não houve delimitação quanto ao ano de publicação nem idade dos participantes mencionados nos estudos.

Figura 1- Fluxograma das etapas de seleção de artigos



RESULTADOS

Tabela 1. Artigos inclusos na revisão de acordo com autor, ano de publicação e enfoque de assuntos mais pertinentes.

Autores	Cólon: microbiota e câncer	Prébióticos	Mecanismos de ação do FOS na
AÏT-AISSA A, 2014	-	Sim	-
Buringo T et al; 2007	-	-	-
Burini, R. C. et al; 2019	-	-	-
Berg R; 1996	Sim	-	-
Badaró, A et al; 2008	-	Sim	-
Boutron- Ruault et al; 2005	-	-	Sim
Cummings J. H. , et al 2002	-	Sim	-
De Oliveira GLV, et al 2017	Sim	-	-
Eaden, JÁ et al; 2001	-	-	Sim
Femia AP et al; 2002	-	sim	-
Gibson G.R et al; 1995	-	-	-
Guerra, M R et al; 2005	-	-	-
Guarner Francisco et al; 2017	-	Sim	-
Habr- Gama; 2005	Sim	-	-

Hajishengallis G. et al; 2012	sim	-	-
Kaur N. et al; 2002	-	sim	
Olessen M; 2000	-	Sim	-
Passos. Et al; 2003			
Roberfroid, MB; 2001	-	-	Sim
Roberfroid MB; 2002	-	-	sim
Roberfroid MB; 2000	-	-	Sim
Raizel, R et al; 2011	-	sim	-
Rowland, Ir et al; 1998	-	-	Sim
Schwabe. R.F; 2013	-	-	Sim
Sabater-Molina et al; 2009	-	Sim	-
Turner N. D et al; 2013	sim	-	-
Vipperia K et al; 2013	sim	-	-

Após a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados os artigos constados na tabela acima que continham semânticas relacionadas desde a caracterização da microbiota bem como a gênese do câncer colorretal, perpassando a conteúdos de caráter conceitual sobre prebióticos e frutooligossacarídeo, e mecanismos de ação deste último. Os artigos eleitos demonstram que esses temas são bastante discutidos em meio científico.

Sete autores abordaram conceitos pautados na microbiota do cólon, microrganismos que o habitam e possíveis consequências de um desequilíbrio apontando relações com o surgimento de câncer colorretal e sua progressão, outros oito autores classificaram os prebióticos e especialmente o frutooligossacarídeo (FOS) segundo sua composição e papel decisivo na queda

de crescimento de bactérias patogênicas, reforço da barreira intestinal, além dos avanços científicos através de pesquisas demonstrando relações de sua aplicabilidade com a diminuição; seis estudos sugeriram que a diminuição de lesões na porção do cólon se deram pelo uso do FOS, dentre eles um estudos experimentais.

DISCUSSÃO

Epidemiologia do câncer colorretal no Brasil

Segundo (Guerra et Al; 2005) e (Zandonai et Al 2010) o câncer tornou-se um problema grave de saúde pública nacional e mundial. Vale salientar que é a segunda causa de morte no planeta com 9,6 milhões de mortes, está presente especialmente nos países em fase de transição para desenvolvimento, e nos centros industrializados. Estima-se que o câncer de próstata, pulmão e intestino possua maior incidência em homens, já no sexo feminino prevalece câncer de mama, colo do útero e por fim, colorretal. Ademais, o câncer de intestino possui maior número de casos nas regiões sul e sudeste, especialmente em São Paulo e Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro

No Brasil é possível observar a distribuição epidemiológica através de uma óptica de condicionantes socioeconômicos. O câncer um dos maiores problemas de saúde pública em países tanto desenvolvidos como em desenvolvimento, estando responsáveis por mais de 12% de causas de morte no mundo. Mesmo que as maiores taxas de incidência de câncer encontrem – se em países desenvolvidos, dos dez milhões de casos novos anuais de câncer, cinco milhões e meio são diagnosticados nos países em desenvolvimento. A distribuição epidemiológica no Brasil sugere uma transição em andamento, contestando um aumento entre os tipos de câncer frequentemente associados a alto status socioeconômicos – câncer de mama, próstata e colón e reto, conjuntamente, a presença de taxas de incidência persistentemente elevadas de tumores correntemente associados a pobreza – câncer de colo de útero, pênis, estômago e cavidade oral. Esta distribuição resulta a fatores sócias e ambientais relacionados ao processo de industrialização, como os agentes químicos, físicos e biológicos, e condições de vida. (Guerra et al; 2005)

Bem mencionado por (Denipote , Trindade e Burini (2010) termos de incidência, a neoplasia de cólon possui índice de sobrevida de 5 anos em 63% dos casos, diminuindo para 10% os casos que há indícios de metástase. É perceptível que os índices de diagnóstico de câncer colorretal apresenta um aumento contínuo já que desde 2008 no Brasil foi diagnosticado 12.490 casos em homens e de 14.500 em mulheres, conseqüentemente 13 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres.

Por tratar-se de uma doença multifatorial há uma relação direta de sua prevalência com hábitos alimentares, é possível comprovar que sua incidência está relacionada também com fatores genéticos, sedentarismo, idade. (INCA 2019)

Cólon: microbiota e câncer

Um intestino considerado saudável abriga pelo menos de 30 a 400 trilhões de organismos vivos incluindo bactérias, fungos, protozoários e vírus. A composição da microbiota está relacionada com fatores extrínsecos sendo estes os determinantes diretos da composição que começa logo no início da vida: o tipo do parto (em partos naturais o neonato tem contato direto com a microbiota vaginal da mãe, que mais tarde resultará na composição da sua), hábitos alimentares, idade, e composição de microrganismos presente no trato gastro intestinal da mãe. A maturação da microbiota ocorre geralmente aos 3 anos e permanece por anos no hospedeiro, mas, ocasionalmente pode ser desequilibrada sob condições de exposição a elementos ambientais, alterações no sistema imune, hábitos alimentares e de higiene, e uso de antibióticos. (De Oliveira Glv et al; 2017)

Assim como ecossistema é composto por espécies que promovem equilíbrio a natureza, as bactérias do intestino provem homeostase a saúde do hospedeiro. Mais especificamente o cólon que há muito tempo era tido como órgão de função excretora, hoje, consegue destacar-se no trato gastro intestinal pela quantidade de bifidobacterias além de abrigar um acervo de células com bioatividade dinâmica, chega a alcançar cerca de 10^{11} a 10^{12} unidades

formadoras de colônia por mililitros, cerca de 70% dos microorganismos do indivíduo (Berg R; 1996).

A microbiota humana é predominantemente dominada por 3 filos fundamentais: *Firmicutes* (30%-50%), *Bacteroidete* (20-40%) e *Actinobacteria* (1%-10%) (Zoetendal E; 2006)

A dieta é altamente influenciável nos organismos que compõe o cólon e o ambiente em que estas residem. Ao digerirem fibras dietéticas as bactérias fermentam o produto: ácidos graxos de cadeia curta usados pelo colonócitos como fonte de energia (Whitney E; 2008)

Nada obstante, a indução de inflamação crônica e posteriormente o agravamento para a carcinogênese no cólon pode ocorrer por meio de ações inapropriadas do hospedeiro. A ocorrência dessas promove uma atenuação de bactérias patógenas levando ao quadro de inflamação, uma vez que o organismo entra em disbiose. Oscilações destas interações designam alguns estágios de doença e interferem no conceito de microbiota em homeostase. (Vipperia K et al; 2013)

Outra linha de estudo sugere que a relação de indução do câncer colorretal com a microbiota desregulada oriunda de patógenos “gatilhos” que só poderiam existir nesse ambiente níveis inferiores, é nesse contexto que os patógenos contribuem para a iniciação da carcinogênese colorretal (Hajishengallis G, 2012)

A gênese do câncer de cólon é indiscutivelmente afetada pela microbiota intestinal. As interações entre hospedeiro e microflora intestinal são influenciadas por processos metabólicos que envolvem desde sistema imunológico até transcrições genéticas. Estudos mais concisos poderiam explicar a definição do perfil dos microrganismos patógenos e delimitar estratégias mais personalizadas (Turner Nd; 2013)

Uma gama de estudos conclui que a microflora intestinal é fator primordial de inflamação no colón e está proporcionalmente para o desenvolvimento de câncer colorretal (Schwabe e Jobin, 2013). Ainda que existam sucessivos

estudos, os meios de como os microrganismos influenciam diretamente na concepção de doenças ainda não é muito assimilado. Entretanto é sabido que o aumento de incidência de câncer colorretal se dá através de inflamações intestinais resultantes de doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn, colite ulcerativa) que predispõem o referido câncer. (Eaden et al; 2001)

Prébióticos

Prebióticos, são definidos como ingredientes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, por estimular o crescimento ou atividade de uma ou de um número limitado de bactérias que podem melhorar a saúde do comensal. (Guarner Francisco et al; 2017)

Possuem a capacidade de inibição de agente patógenos, inviabilizando sua multiplicação agressiva. Atuam em maior quantidade no intestino grosso e estimulam o crescimento de organismos importantes da biodinâmica intestinal como as bifidobacterias e os lactobacilos. (Badaró et al; 2008).

Estes mecanismos podem conduzir ao antagonismo de patógenos potenciais, a melhorar o ambiente intestinal, fortalecer a barreira intestinal, à regulação negativa da inflamação e à regulação positiva da resposta imune a desafios antigênicos (Guarner Francisco et al, 2017)

Em termos de classificação os prebióticos podem ser fibras solúveis, insolúveis ou mistas, podem ser fermentáveis ou não-fermentáveis. O frutoligosacarídeo e a inulina são fibras prebióticas de maior importância, através da classificação ambas são fibras insolúveis e não digeridas pelas substâncias digestivas, além de possuir altos números de componentes de monossacarídeo. (Raizel et al, 2011)

A função determinada pela inulina e a oligofrutose na redução da formação das criptas aberrantes, um marcador pré-neoplásico precoce do potencial maligno no processo de carcinogênese do cólon, sugere que eles têm potencial para suprimir a carcinogênese no cólon. Essa prevenção provavelmente ocorre através da modificação da microbiota do cólon (Kaur G 2002)

Estudos sobre prébióticos demandam um grande interesse na comunidade científica, a classe dos oligossacarídeos lactulose, galactoligossacarídeos (GOS), e frutoligossacarídeo (FOS) têm sido aplicada vigorosamente em pesquisas cujo o objetivo fora prevenção de câncer colorretal uma vez que fragmentos destas fermentações demonstraram impacto indutivo de apoptose celular em porções pré-cancerígenas (Ait-Aissa, 2014)

A alimentação obtém fator expressivo na vulnerabilidade do câncer colorretal, uma vez implementada a estratégia dietética voltada para o consumo de prebióticos mudanças significativas acontecem nos seres vivos do trato gastrointestinal, a referida estratégia oferta substrato suficiente uma vez que estes chegam intactos ao cólon não sendo previamente digeridos afinal por classificação designam de amidos resistentes a digestão duodenal. É sabido que possuem efeitos anticancerígenos pois reduzem a produção de ácidos graxos de cadeia curta, reduzem a expressão de COX-2, glutatona peroxidase gastrointestinal e criptas aberrantes do cólon. (Femia AP, 2002)

•Frutooligossacarídeo (FOS)

Para (Carabin, Flamm, 1999; e Biedrzycka, Bielecka, 2004) sob a perspectiva da bioquímica, pode-se definir a molécula do frutooligossacarídeo (FOS) como uma composição de unidades lineares de frutose com ligações glicosídicas entre si, que pode conter com mais duas ou três ligações que sempre finalizam em uma glicose (1-kestose, nistose e frutofuranosil nistose). Ademais, cita-se os frutooligossacarídeos (FOS) ou frutanos, são carboidratos de cadeia curta, como a inulina que possui polimerização inferior a 10 unidades de monossacarídeos de frutose. Há, pelo menos duas formas de obtenção do FOS, primeira está relacionada com a hidrólise da inulina, enquanto a segunda é de forma natural presente em alguns artigos alimentares de caráter vegetal, já no caso dos produtos industrializados, são fabricados a partir da sacarose por meio da enzima frutotransferase que vem do fungo *Aspergillus niger*.

Segundo (M. Sabater-Molina et al; 2009) o consumo do FOS proporciona diversos benefícios para saúde humana que estão relacionados desde proteção contra diversos patógenos presentes no trato gastrointestinal até diminuição da pressão arterial. Outro fator relevante está nas suas características, como pouco

sabor doce mesmo sendo um açúcar, não possui calorias, não são cariogênicos e, vale ressaltar que são considerados fibra alimentar solúvel, de grande relevância para o âmbito nutricional já que compete inúmeros pontos positivos para saúde do estômago, intestino e cólon.

Os frutos oligossacarídeos (FOS), são oligossacarídeos de ocorrência natural (vegetais) resistentes as enzimas digestivas e promovem seletivamente o crescimento das bactérias não patogênicas como as Bifidobactérias.(Passos P; 2003). Além disso, o FOS tem efeitos fisiológicos benéficos importantes, como baixa carcinogenicidade, melhor absorção de minerais e níveis reduzidos de colesterol sérico, triacilgliceróis e fosfolipídios. Atualmente os FOS são cada vez mais incluídos em produtos alimentícios e fórmulas infantis devido ao seu efeito prebiótico de estimulação ao crescimento da microflora intestinal não patogênica. (Sabater-Molina et al; 2009)

Segundo (Ten Bruggencate et al, 2003) quando o FOS chega no trato gastrointestinal, visto que possui a característica de manter a propriedade intacta, ou seja, não sofre degradação total da sua estrutura, proporcionando assim benefícios para o hospedeiro, estimulando a flora intestinal produzindo ácidos orgânicos que são capazes de contribuir para a não proliferação de patógenos presentes nesta região.

O equilíbrio produzido na flora gastrintestinal é responsável por outros benefícios ao metabolismo humano, como a redução da pressão sanguínea em pessoas hipertensas, alteração do metabolismo de ácidos gástricos, redução da absorção de carboidratos e lipídeos, normalizando a pressão sanguínea e lipídeos séricos, melhorando o metabolismo de diabéticos (Zafar et al, 2004; Ducros et al., 2005; Barretau; Delattre; Michaud, 2006).

Mecanismos de ação do FOS (frutooligossacarideo) no câncer colorretal

O câncer colorretal se expande através de alterações genéticas malignas progressivas, a progressão para inflamação ocorre por décadas até que evolua para inflamação gerando lesões pré-malignas. Após essa fase ocorre a progressão nociva, classificada como sequencia adenoma-carcinoma (Vogelstein B et al; 2013)

Definidas pela literatura como criptas aberrantes, as lesões putrefativas que ocorrem no cólon são iniciadoras do desenvolvimento de adenomas e carcinomas. Em estudos com ratos a administração de prebióticos como frutooligossacarídeo e inulina inibiu a multiplicação destas criptas aberrantes (marcadores pré-neoplásico) sugerindo por tanto que tal suplementação foi capaz de anular atividades carcinogênicas no cólon em contraposto a dieta controle. A ação preventiva advém da modificação na microbiota do cólon através de mudanças dietéticas. (Kaur, Gupta, 2002; Roberfroid, 2002). Rowland et al demonstraram em seu experimento que a administração de simbióticos (probióticos e prebióticos) reduziu porções de criptas aberrantes em cerca de 59%, demonstrando que o tratamento associado a dois fatores foi mais eficaz.

Como bem referido os efeitos atribuídos aos prebióticos são incomensuráveis, moduladores de funções vitais fisiológicas e metabólicas e atuam diretamente na composição da microbiota do trato intestinal. Uma vez tendo influência direta a estes organismos, conseguem reduzir o risco de câncer de cólon. A bibliografia dispõe de informações que confirmam que através desta ingestão é possível melhorar o metabolismo de bifidobactérias, diminuindo o pH do intestino grosso e destroem bactérias putrefativas (Roberfroid, 2002)

Os frutos oligossacarídeos (FOS) atuam, através da produção de altas concentrações de ácidos graxos de cadeia curta (butirato, propionato e acetato), utilizados como fonte de energia pelas células epiteliais do cólon e são produzidos a partir da fermentação de carboidratos não digeríveis. Os frutos oligossacarídeos reduzem os agentes tóxicos do intestino e aumentam a produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que desativam componentes tóxicos (nitrosaminas e peróxido de hidrogênio) nas células do cólon de humanos, diminuem a formação de DNA e participa na diferenciação celular. Os frutos oligossacarídeos estimulam funções imunes altamente importantes em situações de risco carcinogênicos, e devido a uma alta concentração de bactérias produtoras de ácido láctico, há uma diminuição da ação de enzimas implicadas em carcinogênese, diminuição da concentração de amônia fecal e incidência de tumores. (Merete O et al; 2000).

Um estudo multicêntrico de (Boutron-Ruault et al; 2005) avaliou o efeito da suplementação diária por três meses com frutooligossacarídeo (FOS), dispostos da seguinte forma: 26 indivíduos com adenoma (s) colorretal pequeno, 18 com adenoma (s) grande (s) e 30 sem adenoma. No início do experimento, a concentração de butirato fecal foi menor nos grupos com adenoma do que no grupo sem adenoma, mas houve um aumento nesse grupo após a ingestão de FOS por 3 meses. Nos indivíduos sem acometimento, a ingestão de FOS foi associada a uma diminuição de ácidos como: ácido litocólico fecal e um aumento no ácido cólico, ácido quenodeoxicólico, ácidos biliares primários totais e ácido ursodesoxicólico. O pH fecal, os parâmetros sanguíneos e a proliferação de células criptogáficas não foram significativamente modificados pela ingestão de FOS em nenhum dos grupos. No grupo de indivíduos com e sem adenoma, o FOS afetou aspectos e características do ambiente colônico retal sugerindo que há prevenção da neoplasia colorretal após a administração deste.

CONCLUSÃO

Em resumo o frutooligossacarídeo designa um prebiótico eficaz capaz de adentrar a mucosa intestinal e chegar até a porção do cólon distal, tal feito possui benefícios na saúde do hospedeiro pois atua diretamente na proliferação de bifidobactérias, melhorias na imunidade, e diminuição de criptas aberrantes. Através das informações reunidas na literatura vigente, destaca-se que a fibra em questão contém propriedades terapêuticas preventivas a neoplasia colorretal através de mecanismos que beneficiam bifidobactérias. Ademais a utilização de probióticos em sinergia aos prebióticos, os chamados “simbióticos” no tratamento do câncer colorretal surtiria efeitos ainda mais excepcionais. Finalmente cumpre concluir que embora a literatura sugira resultados positivos sobre o frutooligossacarídeo, ainda requer ensaios clínicos, estudos epidemiológicos e experimentais na população específica em questão, dessa forma destaca-se a necessidade de experimentos a longo prazo que enfatizem melhor a aplicação.

CONFLITOS DE INTERESSE

Declaramos que não há conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Não há, bem como não houve incentivos financeiros.

REFERÊNCIAS:

AÏT-AÏSSA A e AÏDER M. (2014). Lactulose: produção e uso em alimentos funcionais, aplicações médicas e farmacêuticas: Revisão prática e crítica. *Institute of Food Science & Technology*, 45, 1245-1253. <https://doi.org/10.1111/ijfs.12465>

Denipote, Fabiana Gouveia, Trindade, Erasmo Benício Santos de Moraes, & Burini, Roberto Carlos. (2010). Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. *Arquivos de Gastroenterologia*, 47(1), 93-98. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000100016>

Berg R. D; 1996. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends in microbiology*, 4(11), 430–435. [https://doi.org/10.1016/0966-842x\(96\)10057-3](https://doi.org/10.1016/0966-842x(96)10057-3)

Badaró, Andreia Cátia Leal, Ana Paula Muniz Gutierrez, Ana Carolina Valente Rezende. Alimentos probióticos: aplicações como promotores da saúde humana: parte 1. *Revista Digital de Nutrição, Ipatinga*, v. 2, n. 3, p. 1-26, ago./jun. 2008.

BRASIL. Instituto nacional do câncer. Câncer de intestino. Recuperado de: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>

BRASIL. 2009 Instituto nacional do câncer. A situação do câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Recuperado de: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf

Boutron-Ruault, M. C., Marteau, P., Lavergne-Slove, A., Myara, A., Gerhardt, M. F., Franchisseur, C., Bornet, F., & Eripolyp Study Group (2005). Effects of a 3-mo consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on parameters of colorectal carcinogenesis in patients with or without small or large colorectal adenomas. *Nutrition and cancer*, 53(2), 160–168. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5302_

Cummings, J. H., & Macfarlane, G. T. (2002). Gastrointestinal effects of prebiotics. *The British journal of nutrition*, 87 Suppl 2, S145–S151. <https://doi.org/10.1079/BJNBJN/2002530>

de Oliveira, G., Leite, A. Z., Higuchi, B. S., Gonzaga, M. I., & Mariano, V. S. (2017). Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*, 152(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/imm.12765>

Eaden, J. A., Abrams, K. R., & Mayberry, J. F. (2001). The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 48(4), 526–535. <https://doi.org/10.1136/gut.48.4.526>

Femia, A. P., Luceri, C., Dolaro, P., Giannini, A., Biggeri, A., Salvadori, M., Clune, Y., Collins, K. J., Paglierani, M., & Caderni, G. (2002). Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, 23(11), 1953–1960. <https://doi.org/10.1093/carcin/23.11.1953>

Friederich, Roberta Roggia. 2008. A influência da alimentação no câncer colorretal. 2008. 51 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Medicina Social, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Recuperado de: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/15416>

Gibson, G R, and M B Roberfroid. “Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics.” *The Journal of nutrition* vol. 125,6 (1995): 1401-12. doi:10.1093/jn/125.6.1401

Guerra MR, Gallo CVM, Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes; *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2005 Rio de Janeiro, v.51, n.3, p.227-234. Recuperado de : http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v03/pdf/revisao1.pdf.

Guarner F, Khan AG, Garish J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. *Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia. Probióticos e prebióticos*. 2017

Habr-Gama, Angelita. (2005). Câncer coloretal: a importância de sua prevenção. *Arquivos de Gastroenterologia*, 42 (1), 2-3. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032005000100002>

Hajishengallis, G., Darveau, RP e Curtis, MA (2012). A hipótese do patógeno-chave. *Revisões da natureza. Microbiology*, 10 (10), 717–725. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>

Kaur, N., & Gupta, A. K. (2002). Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *Journal of biosciences*, 27(7), v.27 703–714. <https://doi.org/10.1007/BF02708379>

Marcel B Roberfroid, Prebiotics: preferential substrates for specific germs ?, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 73, Edição 2, fevereiro de 2001, Páginas 406 – 409, <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.406s>

Olesen, M., & Gudmand-Hoyer, E. (2000). Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome. *The American journal of clinical nutrition*, 72(6), 1570–1575. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.6.1570>

Passos, Luciana Maria Liboni, & Park, Yong Kun. (2003). Frutooligosacarídeos: implicações na saúde humana e utilização em alimentos. *Ciência Rural*, 33(2), 385-390. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782003000200034>

Roberfroid M. (2002). Functional food concept and its application to prebiotics. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 34 Suppl 2, S105–S110. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(02\)80176-1](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(02)80176-1)

.Roberfroid M. B. (2000). Concepts and strategy of functional food science: the European perspective. *The American journal of clinical nutrition*, 71(6 Suppl), 1660S–5S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.6.1660S>

Raizel, Raquel, Eliana Santini, Andressa Magali Kopper, Adilson Domingos dos Reis Filho. Efeitos de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. *Revista Ciências & Saúde*, Porto Alegre, v. 4, n. 2, p. 66-74, jul./dez. 2011.

Rowland, I. R., Rumney, C. J., Coutts, J. T., & Lievens, L. C. (1998). Effect of *Bifidobacterium longum* and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis*, 19(2), 281–285. <https://doi.org/10.1093/carcin/19.2.281>

Sabater-Molina, M., Larqué, E., Torrella, F. et al. Frutooligosacarídeos dietéticos e potenciais benefícios à saúde. *J Physiol Biochem* 65, 315–328 (2009). DOI <https://doi.org/10.1007/BF03180584>

Schwabe, R. F., & Jobin, C. (2013). The microbiome and cancer. *Nature reviews. Cancer*, 13(11), 800–812. <https://doi.org/10.1038/nrc3610>

Turner ND, Ritchie LE, Bresalier RS, Chapkin RS. O microbioma e a neoplasia colorretal: modificadores ambientais da disbiose. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15 (9): 346. doi: 10.1007 / s11894-013-0346-0

Ten Bruggencate, S. J., Bovee-Oudenhoven, I. M., Lettink-Wissink, M. L., Katan, M. B., & van der Meer, R. (2006). Dietary fructooligosaccharides affect intestinal barrier function in healthy men. *The Journal of nutrition*, 136(1), 70–74. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.70>

Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, VE, Zhou, S., Diaz Jr., LA e Kinzler, KW (2013) Cancer Genome Landscape. *Science*, 339, 1546-1558. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1235122> *Journal of Cancer Therapy*, Vol.7 No.6, 23 de junho de 2016

Vipperla, K., & O'Keefe, S. J. (2012). The microbiota and its metabolites in colonic mucosal health and cancer risk. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 27(5), 624–635. <https://doi.org/10.1177/0884533612452012>

Wijnands MV, Schoterman HC, Bruijntjes JB, Hollanders VM, Woutersen RA. Effect of dietary galacto-oligosaccharides on azoxymethane-induced aberrant crypt foci and colorectal cancer in Fischer 344 rats. *Carcinogenesis*. 2001 Jan;22(1):127-32. doi: 10.1093/carcin/22.1.127.

Whitney E. (2008). Entendendo os nutrientes. pp (18-28) Volume 1: Cengage CTP; Edição: 10ª. Cengage Learning; 1ª Edição (25 abril 2008).

Zandonai, A. P. et al, 2011, os fatores de riscos alimentares para câncer colorretal relacionado ao consumo de carnes, Rev. esc. enferm. USP vol.46 no.1 São Paulo Feb. 2012. Recuperado de :
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342012000100031