

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO

Rosane Faraco Santolin
Sabrina Saturnino Rodrigues

**USO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS EM PACIENTES COM
CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À CIRURGIA ELETIVA: UMA REVISÃO
NARRATIVA COM BUSCA SISTEMATIZADA**

Florianópolis

2022

Rosane Faraco Santolin
Sabrina Saturnino Rodrigues

**USO DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS EM PACIENTES COM
CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À CIRURGIA ELETIVA: UMA REVISÃO
NARRATIVA COM BUSCA SISTEMATIZADA**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade, Dr.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Faraco Santolin, Rosane

Uso de prebióticos, probióticos e simbióticos em pacientes com câncer colorretal submetidos à cirurgia eletiva: uma revisão narrativa com busca sistematizada / Rosane Faraco Santolin, Sabrina Saturnino Rodrigues ; orientador, Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade, 2022.

52 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Câncer colorretal. 3. Prebióticos. 4. Probióticos. 5. Simbióticos. I. Saturnino Rodrigues, Sabrina. II. Santos de Moraes Trindade, Erasmo Benicio. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Nutrição. IV. Título.

Rosane Faraco Santolin
Sabrina Saturnino Rodrigues

Uso de prebióticos, probióticos e simbióticos em pacientes com câncer colorretal submetidos à cirurgia eletiva: uma revisão narrativa com busca sistematizada

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Nutricionista e aprovado em sua forma final pelo Curso de Nutrição.

Local: Florianópolis, 25 de novembro de 2022.

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof.(a) Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade Dr.(a)

Orientador(a)

Aline Valmorbida, Me.
Doutoranda PPGN/UFSC

Giovanna Mozzaquattro do Nascimento
Doutoranda PPGN/UFSC

Florianópolis, 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DO ORIENTADOR

Eu, Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade, professor do Curso de Nutrição, lotada no Departamento de Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), declaro anuência com a versão final do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) das alunas Rosane Faraco Santolin e Sabrina Saturnino Rodrigues, submetido ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 25 de novembro de 2022.

Prof. Dr. Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade
Orientador do TCC

AGRADECIMENTOS

Ao fim deste trabalho, com muita alegria e satisfação, gostaríamos de começar agradecendo aos nossos familiares, amigos e apoiadores, que vêm nos acompanhando em nossa caminhada, com todas as felicidades, angústias e desafios que ela nos traz;

Agradecemos aos nossos colegas, professores e funcionários da Universidade Federal de Santa Catarina, que nos auxiliaram neste processo;

Agradecemos à nossa banca, Giovanna e Aline, pela disponibilidade e contribuições com o nosso trabalho;

Agradecemos ao nosso querido professor orientador, Dr. Erasmo, por todas as orientações e ensinamentos nesta etapa e em muitas outras ao longo do curso;

E, por fim, um agradecimento especial à doutoranda Luana Pucci, por toda sua atenção, dedicação, gentileza e ensinamentos nesta pesquisa.

RESUMO

Introdução: O câncer colorretal é o terceiro tipo de câncer mais incidente no mundo e seu principal tratamento é a intervenção cirúrgica. Os procedimentos perioperatórios, como preparo mecânico e a terapia antibiótica profilática, podem causar muitos efeitos indesejados e complicações pós-operatórias. A modulação da microbiota intestinal tem sido estudada como uma estratégia promissora para aumentar a eficácia dos tratamentos e reduzir os efeitos colaterais nestes casos.

Objetivo: Apresentar o que há na literatura sobre o uso de prebióticos, probióticos e simbióticos no período perioperatório em pacientes adultos com câncer colorretal submetidos à cirurgia eletiva. **Métodos:** Revisão narrativa com busca sistematizada em três bases de dados com combinações dos termos “Neoplasms”, “Colorectal Neoplasms”, “Perioperative Period”, “Prebiotics”, “Probiotics” e “Symbiotics”.

Resultados: Foram encontrados 20 artigos conforme os critérios de inclusão e exclusão. As cepas utilizadas, suas concentrações e o período de administração variaram conforme os estudos. Dentre os principais desfechos analisados estavam desenvolvimento de infecções pós-operatórias, modulação intestinal, tempo de internação hospitalar, complicações pós-operatórias e análise de marcadores inflamatórios. Todos os estudos apresentaram em seus resultados alguma melhora no grupo intervenção tanto pelo uso de probióticos (14 estudos), quanto pelo uso de simbióticos (5 estudos) ou prebióticos (1 estudo). **Conclusão:** A administração de prebióticos, probióticos e simbióticos pode ser eficaz na redução de complicações pós-cirúrgicas, como infecções e marcadores inflamatórios, porém, ainda tem sido pouco estudado em desfechos clínicos como mortalidade, tempo de internação e qualidade de vida. A heterogeneidade dos estudos também deve ser considerada para essa análise e destaca-se a necessidade de mais estudos capazes de fornecer dados mais delineados, com intervenções equiparáveis em cepas, quantidades e período de administração, proporcionando, então, resultados mais conclusivos sobre os reais benefícios desse tipo de suplementação em pacientes oncológicos.

Palavras-chave: câncer colorretal; período perioperatório; prebióticos; probióticos; simbióticos.

ABSTRACT

Introduction: The colorectal cancer (a tumor on the colon, rectum and/or anus) is the third most common cancer type worldwide and its main treatment is surgical intervention. The perioperative procedures, such as mechanical bowel preparation and antibiotic therapy, may cause a lot of undesired effects and complications after surgery. Microbiota modulation has been studied as a promising strategy with the purpose of enhancing treatments efficacy and reduce side effects in those circumstances. **Aims:** To present what there is on literature about prebiotics, probiotics and symbiotics' use within the perioperative period in adult colorectal cancer patients that have undergone elective surgery. **Methods:** Narrative review with systematized search in three databases with the keywords combination of "Neoplasms", "Colorectal Neoplasms", "Perioperative Period", "Prebiotics", "Probiotics" and "Symbiotics". **Results:** 20 articles were selected according to the inclusion and exclusion criteria. Employed strains, its concentrations and the administration period varied according to the studies. Among the main analyzed outcomes, there was postoperative infections, microbiota modulation, length of hospital stay, postoperative complications and inflammatory biomarkers. All studies have found some improvement in the intervention group either for the use of probiotics (14 studies) or symbiotics (5 studies) or prebiotics (1 study). **Conclusion:** The administration of prebiotics, probiotics and symbiotics may be efficient in the reduction of postoperative complications, such as infections and inflammatory biomarkers, although it has still not been sufficiently studied in terms of clinical outcomes, namely mortality, length of hospital stay and quality of life. The studies' heterogeneity should also be considered to this analysis and it is pointed out the need for further studies, able to provide more precise data, equivalent strains interventions and quantities, and administration period; thus, providing more conclusive results on the real benefits of this type of supplementation in cancer patients.

Keywords: neoplasms; colorectal neoplasms; perioperative period; prebiotics; probiotics; symbiotics.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	MÉTODOS.....	12
3	RESULTADOS.....	13
4	DISCUSSÃO.....	43
5	CONCLUSÃO.....	48
	REFERÊNCIAS.....	49

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal abrange os tumores que atingem o cólon, o reto e o ânus (INCA, 2022). Sua localização é a terceira mais incidente no mundo (WHO, 2022), e varia de segundo a quarto tipo de câncer mais comum no Brasil, de acordo com as diferentes regiões do país (INCA, 2020).

Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal estão os hábitos inadequados de estilo de vida, como alimentação e falta de atividade física (INCA, 2022) e alterações da microbiota intestinal (ALLEGRA *et al.*, 2020). Dentre os hábitos alimentares, pode-se citar o consumo de carnes processadas, que produzem aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos com potencial carcinogênico em pessoas com predisposição genética, e o consumo excessivo de álcool, através da formação de acetoaldeído no organismo e o papel solvente do etanol, que facilita a entrada de substâncias carcinogênicas nas células (INCA, 2022). Além disso, o sobrepeso e a obesidade também aumentam o risco para o aparecimento deste câncer, já que o estado de inflamação crônica gerado pelo excesso de adiposidade, assim como a inibição do processo de apoptose decorrente do aumento de insulina e crescimento celular são promotores carcinogênicos nas células intestinais (INCA, 2022). Disbiose, homeostase de ácidos biliares prejudicada, adipocinas e outros hormônios podem também estar envolvidos e ter importante participação no complexo metabolismo da tumorigênese do câncer colorretal (YE *et al.*, 2020). Alterações na microbiota intestinal causadas por mudanças ambientais, tais como infecções, dieta e estilo de vida, podem perturbar a relação simbiótica entre os microorganismos e o trato digestivo do hospedeiro, promovendo, entre outras desordens, o câncer (GAGNIÈRE *et al.*, 2016).

Um dos principais tratamentos para os diferentes estágios do câncer colorretal é a intervenção cirúrgica (NCI, 2022). Os procedimentos perioperatórios, especialmente o preparo mecânico do cólon e a terapia antibiótica profilática, podem causar mudanças importantes na composição e diversidade da microbiota intestinal (KOLIARAKIS *et al.*, 2020). Além disso, as infecções, geralmente causadas por bactérias intestinais, ainda representam uma das principais complicações pós-operatórias (HE *et al.*, 2013). Os procedimentos perioperatórios associados ao estresse cirúrgico podem levar à maior virulência, proliferação de patógenos,

diminuição dos microorganismos benéficos ao intestino e estar associados às infecções e deiscência de anastomose (KOLIARAKIS *et al.*, 2020). Visto que a microbiota tem papel essencial no processo de cicatrização pós-cirúrgica, a sua modulação tem sido estudada como uma estratégia promissora para aumentar a eficácia dos tratamentos e reduzir os efeitos das terapias para o câncer colorretal (WONG; YU, 2019).

Probióticos são microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (HILL *et al.*, 2014), ao passo que prebióticos são ingredientes seletivamente fermentáveis que resultam em mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota intestinal, conferindo benefícios ao hospedeiro (ROBERFROID, 2010). Por sua vez, simbiótico é o produto que contém tanto prebióticos quanto probióticos (GUARNER *et al.*, 2012). Estudos com prebióticos, probióticos e simbióticos vêm sugerindo que a modulação da microbiota pode atuar em diferentes tipos de inflamações e infecções, já que podem interferir na diferenciação de células imunológicas, além de promover a produção de ácidos graxos de cadeia curta e possível promoção da proteção da barreira mucosa intestinal (KIM; LIM, 2022), e também modificar o processo de diferenciação de células malignas (YOUSEFI *et al.*, 2019) em pacientes com câncer colorretal.

A partir dos dados expostos e da relevância deste tema, o objetivo desta revisão é apresentar o que há na literatura sobre o uso de prebióticos, probióticos e simbióticos no período perioperatório em pacientes adultos com câncer colorretal submetidos à cirurgia eletiva.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa com busca sistematizada realizada para responder a seguinte pergunta: “O que há na literatura sobre a suplementação com prebióticos, probióticos e simbióticos em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de câncer colorretal no período perioperatório?”.

Para recuperar os estudos, foi realizada uma busca nas bases de dados Cochrane® (<https://www.cochrane.org/>), Embase® (<https://www.embase.com/>) e PubMed® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) com combinações dos termos “Neoplasms”, “Colorectal Neoplasms”, “Perioperative Period”, “Prebiotics”, “Probiotics” e “Symbiotics”, combinando termos indexados (“Mesh terms” e “Emtree”) e termos livres. Não foi realizado nenhum filtro para ano ou idioma. Posteriormente, foram utilizados os softwares Mendeley® (<https://www.mendeley.com/>) para remoção de artigos duplicados e Rayyan® (<https://www.rayyan.ai/>) para a seleção dos estudos.

A avaliação da elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas: análise de título e resumo e leitura do texto completo. Todo o processo foi realizado por duas revisoras de forma independente e os resultados foram confrontados. No caso de divergências um terceiro revisor foi consultado.

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos realizados em humanos adultos e idosos, que utilizaram a suplementação de prebióticos, probióticos e/ou simbióticos por via oral, enteral ou parenteral, no período perioperatório do tratamento de câncer colorretal, escritos na língua inglesa ou portuguesa. Os desfechos não foram utilizados como critério para inclusão ou exclusão dos estudos. Artigos de revisões, revisões sistemáticas, resumos para congressos, relatos de caso e quaisquer outras publicações que não abordassem especificamente o tema, estudos incompletos ou em outras línguas, foram excluídos.

3 RESULTADOS

Foram recuperadas 6.353 publicações nas bases de dados, após a remoção das duplicatas restaram 5.223 publicações. Após a leitura de título e resumo, foram selecionados 26 artigos. Destes, foram excluídos mais 5 estudos, pois 4 estavam em outro idioma (chinês) e um não se encontrava disponível para acesso. Após a leitura completa dos artigos, mais um estudo foi excluído, pois não era delineado como ensaio clínico. Assim, os 20 estudos remanescentes foram incluídos neste trabalho, conforme mostra a Figura 1.

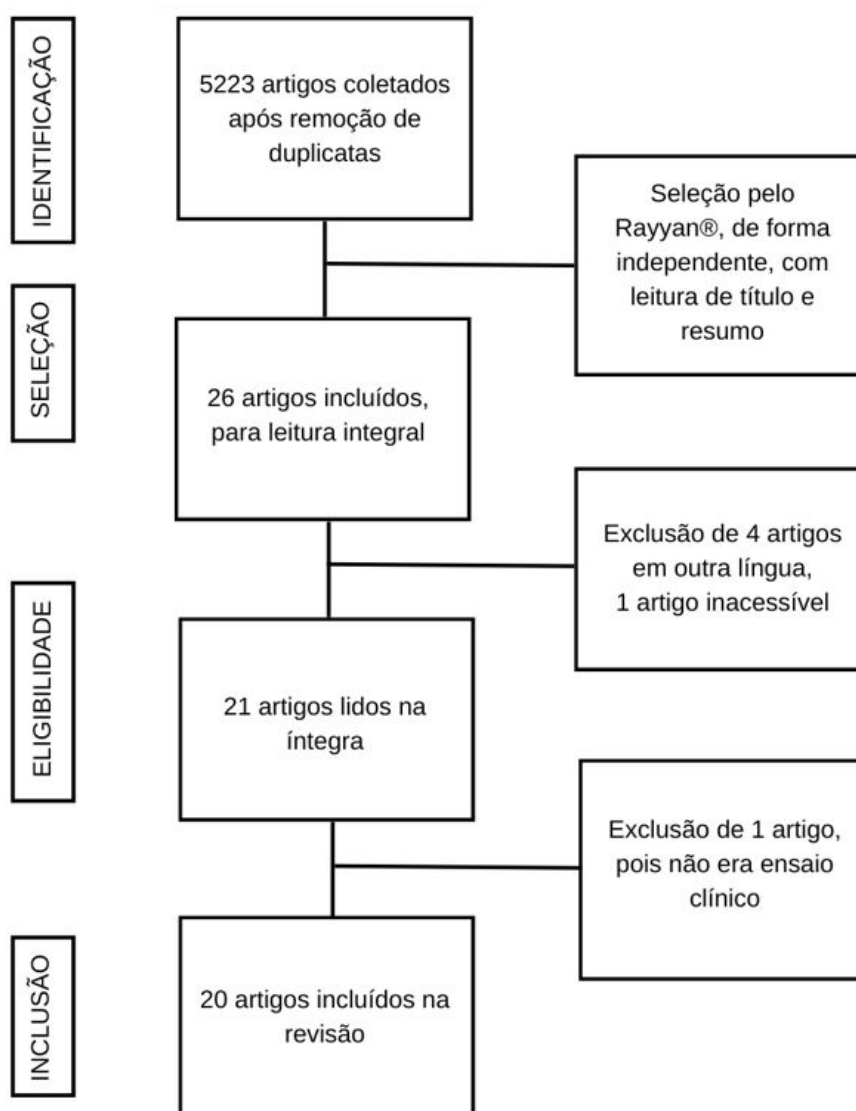


Figura 1 - Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão

Características do tipo de estudo (randomização e controle), da população e os critérios de inclusão e exclusão estão descritos na Tabela 1. Os 20 ensaios clínicos, publicados entre os anos de 2010 e 2020, totalizaram 1938 participantes, sendo que 31 indivíduos foi o menor tamanho amostral (GIANOTTI *et al.*, 2010) e 362 o maior (KOMATSU *et al.*, 2015). A média de idade das populações ficou aproximada, sendo 64,8 anos para o grupo intervenção e 64,6 anos para o grupo controle. Já com relação ao sexo, os homens constituíram a maior parte dos estudos, representando 56,5% do grupo intervenção (mulheres com 43,5%) e 57,6% do grupo controle (mulheres com 42,4%).

Quatorze estudos (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015; ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; GIANOTTI *et al.*, 2010; XIE *et al.*, 2018; PARK *et al.*, 2020; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; FLESCHE *et al.*, 2017; TAN *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2012; HORVAT *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2010; THEODOROPOULOS *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2016) realizaram o cegamento duplo. Cinco estudos não tiveram cegamento (XU *et al.*, 2019; KOMATSU *et al.*, 2015; OHIGASHI *et al.*, 2011; AISU *et al.*, 2015; BAJRAMAGIC *et al.*, 2019) e um apresentou cegamento simples (MIZUTA *et al.*, 2016). Seis estudos realizaram o controle sem placebo (XIE *et al.*, 2018; XU *et al.*, 2019; KOMATSU *et al.*, 2015; AISU *et al.*, 2015; MIZUTA *et al.*, 2016; BAJRAMAGIC *et al.*, 2019) e apenas um estudo não dispôs de grupo para controle (OHIGASHI *et al.*, 2011). Além disso, dois estudos não foram randomizados (OHIGASHI *et al.*, 2011; AISU *et al.*, 2015).

Os critérios de inclusão mais observados foram a indicação de ressecção colorretal eletiva, sendo que apenas dois estudos (OHIGASHI *et al.*, 2011; XU *et al.*, 2019) não utilizaram este critério. Kotzampassi *et al.* (2015), Xie *et al.* (2018) e Bajramagic *et al.* (2019) trouxeram como critérios de inclusão valores normais ou de não suplementação de albumina no período pré-operatório. Apenas Kotzampassi *et al.*, (2015) e Xie *et al.*, (2018) apresentaram escore de triagem nutricional entre os seus critérios de inclusão, com NRS 2002 ≤ 3 e < 3 , respectivamente.

Já entre os critérios de exclusão, a presença de metástase foi um dos mais prevalentes, em nove estudos (ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; XIE *et al.*, 2018; PARK *et al.*, 2020; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; HORVAT *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2010; THEODOROPOULOS *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2016), e o tratamento com quimioterapia e radioterapia foi citado em 7 estudos

(KOTZAMPASSI *et al.*, 2015; XIE *et al.*, 2018; PARK *et al.*, 2020; FLESCHE *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2016).

O uso de antibióticos antes da cirurgia também foi citado como critério de exclusão em 8 estudos (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015; ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; XIE *et al.*, 2018; PARK *et al.*, 2020; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2016), enquanto que a evidência de infecções recentes foi critério para dez estudos (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015; ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; GIANOTTI *et al.*, 2010; PARK *et al.*, 2020; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; TAN *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2016). Xie *et al.* (2018) ainda traz como critério de exclusão a infecção pós-operatória. O uso prévio de prebióticos, probióticos e simbióticos foi citado como critério de exclusão em seis dos estudos (ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; XIE *et al.*, 2018; PARK *et al.*, 2020; KOMATSU *et al.*, 2015; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; FLESCHE *et al.*, 2017).

Dos 20 ensaios selecionados, 14 usaram intervenção com probióticos (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015; ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; GIANOTTI *et al.*, 2010; XU *et al.*, 2019; PARK *et al.*, 2020; OHIGASHI *et al.*, 2011; AISU *et al.*, 2015; MIZUTA *et al.*, 2016; TAN *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2016; BAJRAMAGIC *et al.*, 2019), 5 com simbióticos (KOMATSU *et al.*, 2015; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; FLESCHE *et al.*, 2017; HORVAT *et al.*, 2010; THEODOROPOULOS *et al.*, 2016) e um estudo (XIE *et al.*, 2018) teve como intervenção somente prebióticos. Apenas um estudo não expôs a concentração dos probióticos usados (BAJRAMAGIC *et al.*, 2019). O detalhamento das intervenções, assim como os desfechos e os resultados, está descrito na Tabela 2.

As intervenções mais utilizadas foram as cepas *Lactobacillus acidophilus* (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015; ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; OHIGASHI *et al.*, 2011; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; FLESCHE *et al.*, 2017; TAN *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2016; BAJRAMAGIC *et al.*, 2019), *Bifidobacterium longum* (ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; GIANOTTI *et al.*, 2010; MIZUTA *et al.*, 2016; TAN *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2016;) e *Lactobacillus plantarum* (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015; PARK *et al.*, 2020; HORVAT *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2010; THEODOROPOULOS *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2013; BAJRAMAGIC *et al.*, 2019). A combinação de cepas mais utilizada foram duas cepas de *Lactobacillus* ssp. com

uma cepa de *Bifidobacterium* ssp. (PARK *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013). Já com relação às fibras, a mais utilizada foi FOS (frutooligossacarídeos), presente em 3 estudos (XIE *et al.*, 2018; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; FLESCH *et al.*, 2017), seguida da combinação de amido resistente, pectina, inulina e betaglucana (HORVAT *et al.*, 2010; THEODOROPOULOS *et al.*, 2016;). Os simbióticos mais utilizados foram a combinação de *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus plantarum* com betaglucana, inulina, pectina e amido resistente (HORVAT *et al.*, 2010; THEODOROPOULOS *et al.*, 2016) e a combinação de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* e *Bifidobacterium lactis* com frutooligossacarídeo (POLAKOWSKI *et al.*, 2019; FLESCH *et al.*, 2017). Dentro do grupo placebo, o composto mais utilizado foi a maltodextrina (GIANOTTI *et al.*, 2010; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; FLESCH *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2016;).

Todos os estudos tinham como via principal a oral, sendo a sonda nasogástrica utilizada apenas em caso de impossibilidade de ingestão via oral. O momento da suplementação mais relatado foi o perioperatório, em 10 estudos (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015; GIANOTTI *et al.*, 2010; PARK *et al.*, 2020; KOMATSU *et al.*, 2015; AISU *et al.*, 2015; MIZUTA *et al.*, 2016; FLESCH *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2016), enquanto que a intervenção pré-operatória foi utilizada por 5 estudos (XIE *et al.*, 2018; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; TAN *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2012; HORVAT *et al.*, 2010) e pós-operatória também em 5 estudos (ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; XU *et al.*, 2019; OHIGASHI *et al.*, 2011; THEODOROPOULOS *et al.*, 2016; BAJRAMAGIC *et al.*, 2019). Apenas um estudo informou ter utilizado a suplementação no dia da cirurgia (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015).

Na intervenção pré-operatória, o tempo de suplementação variou de um (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015) a 15 dias (AISU *et al.*, 2015), sendo 7 dias o tempo mais frequente (XIE *et al.*, 2018; PARK *et al.*, 2020; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; TAN *et al.*, 2016). Já na intervenção pós-operatória, a variação foi mais ampla: a menor intervenção foi de 3 dias (GIANOTTI *et al.*, 2010) e a maior de um ano (BAJRAMAGIC *et al.*, 2019), sendo a mais frequente de 14 dias (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015; MIZUTA *et al.*, 2016; FLESCH *et al.*, 2017).

Dentre os principais desfechos analisados estavam desenvolvimento de infecções pós-operatórias (ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; XU *et al.*, 2019; KOMATSU *et al.*, 2015; MIZUTA *et al.*, 2016; FLESCH *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2013), modulação intestinal (GIANOTTI *et al.*, 2010; XIE *et al.*, 2018; KOMATSU *et al.*, 2015; AISU *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2010; BAJRAMAGIC *et al.*, 2019), tempo de internação hospitalar (FLESCH *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2016; BAJRAMAGIC *et al.*, 2019); complicações pós-operatórias (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015; PARK *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2010; BAJRAMAGIC *et al.*, 2019) e análise de marcadores inflamatórios (ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; PARK *et al.*, 2020; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; XU *et al.*, 2019). Alguns estudos utilizaram questionários de qualidade de vida (PARK *et al.*, 2020; OHIGASHI *et al.*, 2011; THEODOROPOULOS *et al.*, 2016); e apenas um estudo (PARK *et al.*, 2020) mencionou o índice de triagem nutricional como um desfecho a ser analisado.

Todos os estudos apresentaram em seus resultados alguma melhora no grupo intervenção tanto pelo uso de probióticos, quanto pelo uso de simbióticos ou prebióticos. Entre os principais resultados estão: menor tempo de internação hospitalar no grupo intervenção dos estudos que utilizaram *Lactobacillus acidophilus* LA-5 $1,75 \times 10^9$ UFC + *Lactobacillus plantarum* $0,5 \times 10^9$ UFC + *Bifidobacterium lactis* BB-12 $1,75 \times 10^9$ UFC + *Saccharomyces boulardii* $1,5 \times 10^9$ UFC (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015); *Lactobacillus acidophilus* NCFM 1×10^9 UFC + *Lactobacillus rhamnosus* HC001 1×10^9 UFC + *Lactobacillus paracasei* LPC-37 1×10^9 UFC + *Bifidobacterium lactis* HN019 1×10^9 UFC + frutooligossacarídeo (FOS) 6g (POLAKOWSKI *et al.*, 2019); *Bifidobacterium longum* BB536 5×10^{10} UFC (MIZUTA *et al.*, 2016); 30 bi UFC de: *Lactobacillus acidophilus* BCMCTM12130 + *Lactobacillus casei* BCMCTM12313 + *Lactobacillus lactis* BCMCTM12451 + *Bifidobacterium bifidum* BCMCTM02290 + *Bifidobacterium longum* BCMCTM02120 + *Bifidobacterium infantis* BCMCTM02129 (TAN *et al.*, 2016); *Pediococcus pentosaceus* 5–33:3 1×10^{10} UFC + *Leuconostoc mesenteroides* 32–77:1 1×10^{10} UFC + *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* 19 1×10^{10} UFC + *Lactobacillus plantarum* 2362 1×10^{10} UFC + betaglucana 2,5g + inulina 2,5g + pectina 2,5g + amido resistente 2,5g (HORVAT *et al.*, 2010); *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus casei* + *Lactobacillus plantarum* + *Lactobacillus rhamnosus* + *Bifidobacterium lactis* + *Bifidobacterium bifidum* + *Bifidobacterium breve* +

Streptococcus thermophilus (BAJRAMAGIC *et al.*, 2019), redução de complicações pós-operatórias no grupo intervenção dos estudos que utilizaram *Lactobacillus acidophilus* LA-5 $1,75 \times 10^9$ UFC + *Lactobacillus plantarum* $0,5 \times 10^9$ UFC + *Bifidobacterium lactis* BB-12 $1,75 \times 10^9$ UFC + *Saccharomyces boulardii* $1,5 \times 10^9$ UFC (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015); *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HY8802 1×10^8 UFC + *Lactobacillus casei* HY2782 5×10^7 UFC + *Lactobacillus plantarum* HY7712 5×10^7 UFC (PARK *et al.*, 2020); 0,21g (1×10^8 UFC/g) de *Bifidobacterium longum* + *Lactobacillus acidophilus* + *Enterococcus faecalis* (ZHANG *et al.*, 2012); *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus casei* + *Lactobacillus plantarum* + *Lactobacillus rhamnosus* + *Bifidobacterium lactis* + *Bifidobacterium bifidum* + *Bifidobacterium breve* + *Streptococcus thermophilus* (BAJRAMAGIC *et al.*, 2019) e redução nas complicações infecciosas no grupo intervenção dos estudos que utilizaram *Lactobacillus acidophilus* LA-5 $1,75 \times 10^9$ UFC + *Lactobacillus plantarum* $0,5 \times 10^9$ UFC + *Bifidobacterium lactis* BB-12 $1,75 \times 10^9$ UFC + *Saccharomyces boulardii* $1,5 \times 10^9$ UFC (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015); 3×10^{10} UFC de *Lactobacillus acidophilus* BCMC® 12130 + *Lactobacillus lactis* BCMC® 12451 + *Lactobacillus casei* subsp. BCMC® 12313 + *Bifidobacterium longum* BCMC® 02120 + *Bifidobacterium bifidum* BCMC® 02290 + *Bifidobacterium infantis* BCMC® 02129 (ZAHARUDDIN *et al.*, 2019); 2 mg *Enterococcus faecalis* T110 + 10 mg *Clostridium butyricum* TO-A + 10 mg *Bacillus mesentericus* TO-A (AISU *et al.*, 2015); *Lactobacillus acidophilus* NCFM 1×10^9 UFC + *Lactobacillus rhamnosus* HC001 1×10^9 UFC + *Lactobacillus paracasei* LPC-37 1×10^9 UFC + *Bifidobacterium lactis* HN019 1×10^9 UFC + frutooligossacarídeo (FOS) 6g (POLAKOWSKI *et al.*, 2019); *Lactobacillus acidophilus* NCFM 1×10^9 UFC + *Lactobacillus rhamnosus* HC001 1×10^9 UFC + *Lactobacillus paracasei* LPC-37 1×10^9 UFC + *Bifidobacterium lactis* HN019 1×10^9 UFC + frutooligossacarídeo (FOS) 6g (FLESCH *et al.*, 2017). Komatsu *et al.* (2015) não encontrou diferenças significativas de complicações pós-operatórias entre o grupo controle e o grupo comparador.

Aumento nas concentrações de *Bifidobacterium* no grupo intervenção foi encontrado nos ensaios clínicos que utilizaram: 30g de frutooligossacarídeo (25%) + xilooligossacarídeo (25%) + polidextrose (25%) + dextrina resistente (25%) (Xie *et al.*, 2018); solução de glicose 12,5% (pré) + bífido-tríplo viável (pós) (Xu *et al.*, 2019); *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HY8802 1×10^8 UFC + *Lactobacillus casei*

HY2782 5×10^7 UFC + *Lactobacillus plantarum* HY7712 5×10^7 UFC (PARK *et al.*, 2020); *Bifidobacterium breve* Yakult 1×10^{10} UFC + *Lactobacillus casei* Shirota 4×10^{10} UFC + 2,5 g de galactooligossacarídeos (Komatsu *et al.*, 2015); 2 mg *Enterococcus faecalis* T110 + 10 mg *Clostridium butyricum* TO-A + 10 mg *Bacillus mesentericus* TO-A (AISU *et al.*, 2015); 0,21g (1×10^8 UFC/g) de *Bifidobacterium longum* + *Lactobacillus acidophilus* + *Enterococcus faecalis* (ZHANG *et al.*, 2012); 2g (2.6×10^{14} UFC) de *Lactobacillus plantarum* 1258 1×10^{11} UFC/g + *Lactobacillus acidophilus* LA-11 7×10^{10} UFC/g + *Bifidobacterium longum* BL-88 5×10^{10} UFC/g (Liu *et al.*, 2010). Também foi observado aumento nas concentrações de *Lactobacillus* no grupo intervenção nos estudos que utilizaram: 10^9 UFC de *Lactobacillus johnsonii* La1 (50%) + *Bifidobacterium longum* BB536 (50%) (Gianotti *et al.*, 2010); solução de glicose 12,5% (pré) + bífido-triplo viável (pós) (Xu *et al.*, 2019); *Bifidobacterium breve* Yakult 1×10^{10} UFC + *Lactobacillus casei* Shirota 4×10^{10} UFC + 2,5 g de galactooligossacarídeos (Komatsu *et al.*, 2015); 2g (2.6×10^{14} UFC) de *Lactobacillus plantarum* 1258 1×10^{11} UFC/g + *Lactobacillus acidophilus* LA-11 7×10^{10} UFC/g + *Bifidobacterium longum* BL-88 5×10^{10} UFC/g (Liu *et al.*, 2010).

Tabela 01 - Características dos estudos incluídos

Autores	Ano	Randomização	Cegamento	Nº de grupos	População - Número (Intervenção / Controle)	População - Idade (Intervenção / Controle)*	População - Sexo (Homem - Mulher; Intervenção / Controle)	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Kotzampassi <i>et al.</i>	2015	Sim	Duplo	1 Probiótico / 1 Placebo	164: 84 / 80	65,9 ± 11,5 / 66,4 ± 11,9	57 - 27 / 58 - 22	Ambos os sexos; >18 anos; Estado nutricional "aceitável" (ex: albumina sérica > 3,5 g/dl e escore NRS 2002 ≤ 3); Ressecção colorretal eletiva programada.	<18 anos; Recusa ou incapacidade de consentimento; Necessidade de cirurgia de emergência ou paliativa; ASA classe IV ou V; Gravidez ou lactação; Doença inflamatória intestinal; Uso pré-cirúrgico (10 dias) de antibióticos; Uso recente de esteroides ou quimio ou radioterapia pré-operatória; Sinais de infecção bacteriana (definida por contagem de leucócitos e temperatura corporal); Infecção pelo vírus da hepatite B ou C por HIV ou citomegalovírus.
Zaharuddin <i>et al.</i>	2019	Sim	Duplo	1 Probiótico / 1 Placebo	52: 27 / 25	67,3 ± 9,4 / 66,5 ± 8,6	19 - 08 / 15 - 10	>18 anos; Indicação de ressecção colorretal eletiva.	Uso de antibióticos e uso de pró/pré/simbióticos duas semanas antes do recrutamento; Câncer colorretal recorrente;

									Metástase avançada; Evidência de infecções recentes; Gravidez ou lactação.
Gianotti <i>et al.</i>	2010	Sim	Duplo	2 Probióticos / 1 Placebo	31: <u>Dose baixa:</u> 11 / <u>Dose alta:</u> 10 / <u>Controle:</u> 10	<u>Dose baixa:</u> 64,7 ± 4,8 / <u>Dose alta:</u> 62,7 ± 7,8 / <u>Controle:</u> 63,3 ± 10,2	<u>Dose baixa:</u> 8 - 3 / <u>Dose alta:</u> 7 - 3 / <u>Controle:</u> 7 - 3	Ambos os sexos; >18 e <80 anos; Indicação de ressecção colorretal eletiva.	Consentimento negado; Amostra de fezes não coletada 4 dias antes da operação; Tumor irressecável; Ascite neoplásica; Disfunção ou insuficiência pulmonar, cardiovascular, hepática ou renal cl clinicamente relevante; Pacientes em nutrição parenteral total; Distúrbios imunológicos; Pacientes com infecção em curso ou até nos últimos 30 dias; Gravidez; Participação em outro ensaio clínico.
Xie <i>et al.</i>	2018	Sim	Duplo	1 Prebiótico / 1 Não prebiótico (não placebo)	135: 66 / 69	62,6 ± 9,6 / 60,3 ± 9,5	44 - 22 / 43 - 26	>40 e <75 anos; Diagnóstico radiológico e patológico com subsequente ressecção colorretal; Ausência de hidrotórax, ascite, discrasia, obstrução intestinal completa, disfunção	Infecção pós-operatória; Complicações de falência de múltipla de órgãos.

								<p>cardiopulmonar e enfermidade debilitante crônica (por exemplo, diabetes); Pouca ou ausente rádio ou quimioterapia pré- cirúrgica; Sem suplementação nutricional intestinal e de albumina nas 2 semanas pré- cirúrgicas; Ausência de metástase; Ausência de disfunção hepatorrenal; Ausência de doença metabólica congenita ou lesão do trato gastrointestinal; Capacidade de ficar em pé, andar, compreender e responder; Nenhum tratamento com antibióticos nos 6 meses pré- cirúrgicos; NRS 2002 pré- operatório com escore <3; Pacientes que não</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

								havia consumido alimentos contendo prebióticos.	
Xu <i>et al.</i>	2019	Sim	Não	1 Probiótico / 1 Glicose (não placebo)	60: 30 / 30	61,0 ± 15,3 / 62,3 ± 13,7	20 - 10 / 18 - 12	Diagnóstico por exame citopatológico.	Disfunção orgânica grave; Diabetes mellitus; Retardo do esvaziamento gástrico; Outras contraindicações cirúrgicas.
Park <i>et al.</i>	2020	Sim	Duplo	1 Probiótico / 1 Placebo	60: 29 / 31	60,1 ± 10,4 / 61,0 ± 7,0	19 - 10 / 13 - 18	>18 e <75 anos; Adenocarcinoma de cólon sigmoide confirmado histologicamente; Indicação de ressecção anterior.	Uso de antibióticos ou probióticos na semana anterior à triagem; Incontinência fecal ou urinária pré-existente; Metástase; Obstrução endoscópica ou sintomática pré-operatória; Doença cerebrovascular ou cardíaca grave; Gravidez ou lactação; Doença inflamatória intestinal; Histórico de quimioterapia ou radioterapia; Sintomas de doença infecciosa ou imunológica; Creatinina anormal (2x maior do que o normal); Aspartato/alanina aminotransferase anormal (3x maior do que o normal); Hipertensão ou diabetes não controlada; Recusa em participar da pesquisa.

Komatsu <i>et al.</i>	2015	Sim	Não	1 Simbiótico / 1 Não simbiótico (não placebo)	362: 168 / 194	66,7 ± 11,6 / 67,7 ± 10,7	92 - 76 / 118 - 76	Indicação de ressecção colorretal eletiva.	Necessidade de tratamentos cirúrgicos adicionais; Uso habitual de pró ou simbióticos; Oposição ou preferência por não tomar probióticos ou simbióticos; Dificuldade em ingestão hídrica devido a doenças (como obstrução intestinal); Cronograma que não permitisse o tratamento com simbióticos por mais de 7 dias antes da cirurgia; Falta de compreensão do conceito do estudo.
Ohigashi <i>et al.</i>	2011	Não	Não	1 Probiótico	63	<u>Câncer cólon direito:</u> 68,0 ± 9,0 / <u>Câncer cólon esquerdo:</u> 63,0 ± 9,0 / <u>Câncer retal:</u> 65,0 ± 7,0	<u>Câncer cólon direito:</u> 11 - 7 / <u>Câncer cólon esquerdo:</u> 12 - 9 / <u>Câncer retal:</u> 12 - 10	Câncer colorretal primário.	Câncer em estadiamento IV, recorrente ou neoplasia primária múltipla; Doença cerebral, respiratória ou cardíaca grave; Pacientes que tinham realizado ressecção transanal local, abdominoperineal ou do esfíncter anal interno.
Aisu <i>et al.</i>	2015	Não	Não	1 Probiótico / 1 Não probiótico (não placebo)	156: 75 / 81	68,0 ± 13,8 / 69,1 ± 11,3	47 - 28 / 44 - 37	Indicação de ressecção colorretal eletiva.	Impossibilidade de cirurgia; Não consentimento.

				placebo)					
Polakowski <i>et al.</i>	2019	Sim	Duplo	1 Simbiótico / 1 Placebo	73: 36 / 37	60,9 ± 6,7 / 58,9 ± 6,3	20 - 16 / 19 - 18	Indicação de ressecção colorretal eletiva como tratamento de primeira linha.	Imunodeficiência; Metástase; Terapia de nutrição enteral; Tumores irressecáveis; Infecções sistêmicas com necessidade de tratamento com antibióticos nos 30 dias anteriores à cirurgia; Gravidez ou lactação; Uso de prebióticos, probióticos ou simbióticos nos 3 meses antes da intervenção; Perda do acompanhamento.
Mizuta <i>et al.</i>	2016	Sim	Simples	1 Probiótico / 1 Não probiótico (não placebo)	60: 31 / 29	68,9 ± 10,4 / 71,2 ± 9,5	20 - 11 / 15 -14	>20 e <85 anos; Indicação de ressecção colorretal eletiva.	Doença grave do fígado, rim, coração e pulmão; Alergia alimentar; Obstrução intestinal.
Flesch <i>et al.</i>	2017	Sim	Duplo	1 Simbiótico / 1 Placebo	91: 49 / 42	64,5 ± 11,4 / 61,1 ± 13,4	18 - 31 / 19 - 23	Adenocarcinoma colorretal histologicamente comprovado com indicação de ressecção colorretal;	Gravidez; Dificuldade em relação à compreensão do estudo; Quimio ou radioterapia; Uso prévio de produtos com função prebiótica, probiótica e/ou simbiótica ou módulo de fibra; Tumores irressecáveis; Outros órgãos ressecados concomitantemente.

Tan <i>et al.</i>	2016	Sim	Duplo	1 Probiótico / 1 Placebo	40: 20 / 20	64,3 ± 14,5 / 68,4 ± 11,9	11 - 9 / 13 - 7	>18 anos; Diagnóstico de câncer colorretal; Indicação de ressecção colorretal eletiva.	Obstrução intestinal aguda; Imunodeficiência; Evidência de infecção preexistente; Cirurgia de emergência; Incapacidade de tolerar a ingestão oral regular de probióticos dentro de 1 semana antes do recrutamento.
Zhang <i>et al.</i>	2012	Sim	Duplo	1 Probiótico / 1 Placebo	60: 30 / 30	67,5 (45-87) / 61,5 (46-82)	10 - 20 / 14 - 16	>45 e <90 anos; Diagnóstico de adenocarcinoma colorretal patologicamente documentado; Indicação de ressecção radical eletiva do CCR com laparotomia.	Indisponibilidade para coleta de amostras fecais 6 dias antes da operação; Falha na ressecção radical do CCR; Ascite maligna; Disfunção cardíaca, pulmonar, hepática ou renal moderada a grave; Doença autoimune preexistente; Doença infecciosa nos 30 dias anteriores à participação; Envolvimento em qualquer outro ensaio clínico nos últimos 6 meses.
Horvat <i>et al.</i>	2010	Sim	Duplo	1 Simbiótico / 1 Prebiótico + probióticos inativos / 1 Controle com	68: 20 / 28 / 20	62 (42-86) / 62 (29-80) / 65 (52-78)	9 - 11 / 10 - 18 / 11 - 9	Diagnóstico de adenocarcinoma colorretal; Indicação de ressecção colorretal eletiva.	<18 anos; Malignidade múltipla do cólon; Quaisquer sinais clínicos, laboratoriais ou de imagem de doença maligna avançada (invasão de órgãos

				preparação mecânica do cólon					adjacentes, metástases à distância); Sinais de obstrução gastrointestinal; Doença inflamatória intestinal; ASA classe >3; Não consentimento.
Liu <i>et al.</i>	2010	Sim	Duplo	1 Probiótico / 1 Placebo	100: 50 / 50	65,3 ± 11,0 / 65,7 ± 9,9	28 - 22 / 31 - 19	>25 e <75 anos; Diagnóstico confirmado por biópsia e exame histológico de câncer colorretal; Indicação de ressecção eletiva; Sofreu ressecção radical e sem metástase.	>75 anos; Gravidez; Intolerância à lactose; Imunodeficiência clinicamente significativa; Uso de antibióticos nos 10 dias pré-cirúrgicos; Distúrbios gastrointestinais adicionais (doença de Crohn ou colite ulcerativa); Evidência de infecção; Uso de probióticos ou ingestão excessiva de fibras nas duas últimas semanas; Cirurgia de emergência; Preparo intestinal para colonoscopia em 6 dias pré-cirúrgicos; Proctectomia com anastomose retal baixa ou cirurgia para lesão polipoide; Cirurgia laparoscópica prévia; Quimioterapia ou radioterapia como tratamento pré-operatório.

Theodoropoulos, <i>et al.</i>	2016	Sim	Duplo	1 Simbiótico / 1 Placebo	75: 38 / 37	66,8 ± 2,2 / 69,0 ± 1,4	20 - 18 / 23 - 14	Ambos os sexos; >18 e <80 anos; Diagnóstico confirmado por exame histológico de câncer colorretal; Indicação de ressecção eletiva.	Consentimento negado; Gravidez; Câncer hereditário; Histórico de doença inflamatória intestinal; Metástase; Necessidade de estoma permanente ou temporário; Cirurgia de emergência; Complicações pós- operatórias importantes; Progressão da doença durante o período do estudo; Não tolerar dieta líquida até o 5º dia pós- operatório.
Liu <i>et al.</i>	2013	Sim	Duplo	1 Probiótico / 1 Placebo	150: 75 / 75	66,1 ± 11,0 / 62,3 ± 12,4	38 - 37 / 40 - 35	>25 e <75 anos; Diagnóstico confirmado por biópsia e exame histológico de câncer colorretal; Ressecção eletiva radical realizada; sem metástase.	>75 anos; Gravidez; Intolerância à lactose; Imunodeficiência; Uso de antibióticos nos 10 dias pré-cirúrgicos; Distúrbios gastrointestinais adicionais (doença de Crohn ou colite ulcerativa); Evidência de infecção; Uso de probióticos ou prebióticos ou ingestão excessiva de fibras nas duas últimas semanas; Cirurgia de emergência; Preparo intestinal para colonoscopia em 6 dias pré-cirúrgicos;

									<p>Proctectomia com anastomose retal baixa ou cirurgia para lesão polipoide; Cirurgia laparoscópica prévia; Quimioterapia ou radioterapia como tratamento pré-operatório; Metástase distante.</p>
Yang <i>et al.</i>	2016	Sim	Duplo	1 Probiótico / 1 Placebo	60: 30 / 30	63,9 ± 12,2 / 62,2 ± 11,1	15 - 15 / 12 - 18	<p>>25 e <80 anos; Diagnóstico de câncer colorretal confirmado por biópsia e coleta de dados do histórico familiar; Indicação de ressecção eletiva; Sem evidência de metástase; Cirurgia curativa tolerada; Consentimento.</p>	<p><25 ou >80 anos; Distúrbios gastrointestinais coocorrentes (doença inflamatória intestinal); Outras neoplasias; Doença cardiovascular ou cerebrovascular que grave; Metástase distante; Uso recente de probióticos ou prebióticos; Infecção ou uso recente de antibióticos; Cirurgia de emergência ou cirurgia laparoscópica; Uso recente de quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia; Gravidez; Imunodeficiência.</p>
Bajramagic <i>et al.</i>	2019	Sim	Não	1 Probiótico / 1 Não probiótico (não	78: 39 / 39	Não informa	Não informa	Diagnóstico de câncer colorretal confirmado por exame histológico;	Não informa

				placebo)				Índice de Karnofsky ≥80%; ASA classe ≤3; Sem doenças cardíacas e neurológicas significativas; Valores normais de albumina pré-operatória; Tumor estágio III; Procedimento padrão de cirurgia com abordagem ampla para o tratamento do câncer; Indicação de ressecção eletiva.	
--	--	--	--	----------	--	--	--	---	--

* Média +- Desvio Padrão.

Tabela 2 - Síntese dos resultados encontrados

Autores	Ano	Suplementação	Dose	Via	Momento	Desfechos analisados	Principais Resultados
Kotzampassi <i>et al.</i>	2015	Intervenção <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5	4x 1º dia;	Oral ou sonda	1 dia pré + dia da	Complicações pós-cirúrgicas dentro de 30	Estudo interrompido precocemente devido à eficácia nos desfechos

		<p>1,75 x 10⁹ UFC + <i>Lactobacillus plantarum</i> 0,5 x 10⁹ UFC + <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 1,75 x 10⁹ UFC + <i>Saccharomyces boulardii</i> 1,5 x 10⁹ UFC</p> <p>Grupo comparador Cápsulas idênticas de polímeros de glicose em pó</p>	2x dia	naso-gástrica	cirurgia + 14 dias pós	dias	<p>primários; complicações gerais de 48,8% no grupo controle e 28,6% no intervenção; redução significativa no grupo intervenção de: quaisquer complicações importantes; quaisquer complicações infecciosas (pneumonia, infecções no local da cirurgia, infecção do trato urinário, bacteremia, sepse severa); deiscência de anastomose; necessidade de ventilação mecânica; tempo do aparecimento de complicações inferior no grupo controle; duração de tempo internação hospitalar e alta inferior no grupo intervenção (10 dias/8 dias); expressão gênica de SOCS3 positivamente associada à expressão gênica de TNF e concentração sérica de IL-6 no grupo intervenção.</p>
Zaharuddin et al.	2019	<p>Intervenção 3 x 10¹⁰ UFC de: <i>Lactobacillus acidophilus</i> BCMC® 12130 + <i>Lactobacillus lactis</i> BCMC® 12451 + <i>Lactobacillus casei</i> subsp. BCMC® 12313 + <i>Bifidobacterium longum</i> BCMC® 02120 + <i>Bifidobacterium bifidum</i> BCMC® 02290 + <i>Bifidobacterium infantis</i> BCMC® 02129</p> <p>Grupo comparador</p>	2x dia	Oral	180 dias pós (início no 28º dia)	Complicações infecciosas, diarreia e marcadores inflamatórios (TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C e IL-22)	<p>Sem ocorrência de infecção pós-cirúrgicas; sem necessidade de tratamento com terapia antibiótica; diarreia decorrente de quimioterapia observada em ambos os grupos; redução significativa nos níveis das seguintes citocinas pró-inflamatórias no grupo intervenção foi observada, quando comparada ao pré-tratamento: TNF-α, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C e IL-22. Sem diferença significativa de IFN-γ nos grupos.</p>

		Idêntico em gosto e textura, apenas exceção dos microorganismos					
Gianotti <i>et al.</i>	2010	<p>Intervenção <u>Dose baixa:</u> 10⁹ UFC de: <i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (50%) + <i>Bifidobacterium longum</i> BB536 (50%);</p> <p><u>Dose alta:</u> 10⁹ UFC de: <i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (50%) + <i>Bifidobacterium longum</i> BB536 (50%)</p> <p>Grupo comparador Maltodextrina com 100 ml de suplemento nutricional</p>	2x dia	Oral	3 dias pré + 3 dias pós (início no 2º dia)	Aderência das bactérias probióticas à mucosa colônica, estimar se o tratamento poderia mudar a microbiota intestinal ao reduzir bactérias potencialmente patogênicas e se a resposta imune intestinal poderia ser modulada nesta amostra de pacientes com câncer submetidos à ressecção colorretal.	Significante relação linear positiva entre o número de <i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 e a dose dada; o grupo de pacientes recebendo a dose alta de probióticos apresentou menor contagem de <i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Enterococci</i> quando comparados ao grupo controle. La1 afeta a mucosa intestinal através da redução na concentração de patógenos e modula imunidade local.
Xie <i>et al.</i>	2018	<p>Intervenção 30g de: frutooligossacarídeo (25%) + xilooligossacarídeo (25%) + polidextrose (25%) + dextrina resistente (25%)</p> <p>Grupo comparador Sem prebióticos</p>	1x dia	Oral	7 dias pré	Efeitos dos prebióticos nas mudanças dos índices imunológicos e na estrutura intestinal da microbiota durante o período perioperatório.	Suplementação com prebióticos aumentou significativamente níveis de transferrina, IgG e IgM no pré-operatório e IgG, IgA, CD3+, CD8+ e CD19+ no pós-operatório. Prebióticos modificaram a abundância de <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> e <i>Enterococcus</i> .
Xu <i>et al.</i>	2019	<p>Intervenção Solução de glicose 12,5% (pré) + bífido-triplo viável (pós)</p> <p>Grupo comparador</p>	1x dia	Oral	1 dia pré (glicose) + 6 dias pós	Resposta inflamatória precoce; função da barreira intestinal; complicações infecciosas pós-operatórias.	Nível de endotoxinas, nível de IGF-1, ácido láctico sérico, níveis urinários de lactulose/manitol, PCR, contagem de glóbulos brancos mais reduzidos no grupo intervenção quando comparado ao grupo controle;

		Solução de glicose 12,5% (pré) (não houve cegamento)					<i>Bifidobacteria</i> e <i>Lactobacillus</i> mais reduzidos no grupo controle; <i>Escherichia coli</i> e <i>Enterococcus faecalis</i> aumentados no grupo controle; duração de febre no período pós-operatório, frequência média cardíaca 7 dias após a cirurgia e tempo para primeiro escape foram mais curtos no grupo intervenção.
Park <i>et al.</i>	2020	<p>Intervenção <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> HY8802 1 x 10⁸ UFC + <i>Lactobacillus casei</i> HY2782 5 x 10⁷ UFC + <i>Lactobacillus plantarum</i> HY7712 5 x 10⁷ UFC</p> <p>Grupo comparador Lactose, xilitol, maltitol, saborizante de morango, 350 mg de xilooligossacarídeos e 36 mg de frutooligossacarídeos como prebióticos sem cepas probióticas</p>	2x dia	Oral	7 dias pré + 21 dias pós	Melhora na síndrome da ressecção anterior; alterações na microbiota fecal, marcadores inflamatórios (contagem de leucócitos, zonulina, TNF- α , IFN- γ , IL-6 e IL-10); índice de triagem nutricional; protocolo de qualidade de vida; (QoL) e complicações pós-operatórias.	Desconforto intestinal foi o evento adverso mais comum no grupo comparador; complicações pós-operatórias ocorridas em 2 e 10 pacientes no grupo intervenção e comparador; sem diferença no escores de síndrome da ressecção anterior após o uso de placebos ou antibióticos, mas diferença significativa no escore antes e depois da cirurgia, com menores mudanças proeminentes no grupo intervenção; controle de flatos melhorou significativamente no grupo intervenção; apenas zonulina apresentou diferença entre os grupos do início da intervenção e o declínio de zonulina foi três vezes maior no grupo intervenção; composição de razão de bactérias (<i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> , e <i>Verrucomicrobia</i>) ocorreu em ambos os grupos, porém, a razão do primeiro conjunto de bactérias foi maior no grupo intervenção e no segundo conjunto

							ocorreu o inverso.
Komatsu <i>et al.</i>	2015	<p>Intervenção <i>Bifidobacterium breve</i> Yakult 1×10^{10} UFC + <i>Lactobacillus casei</i> Shirota 4×10^{10} UFC + 2,5 g de galactooligossacarídeos</p> <p>Grupo comparador Sem ingestão de placebo (não houve cegamento)</p>	1x dia	Oral	7 a 11 dias pré + 2 a 7 dias pós	Desenvolvimento de infecções pós-operatórias, especialmente infecção de sítio cirúrgico dentro de 30 dias da cirurgia; efeito do tratamento com simbióticos na composição da microflora fecal e concentração de ácidos orgânicos fecais antes e depois da cirurgia.	Náuseas e diarreia decorrente de simbióticos não observada; sem diferença de complicações pós-operatórias significativa entre os grupos; número de bactérias anaeróbias obrigatórias e facultativas foi aumentado nos pacientes do grupo intervenção no pré-operatório; números de <i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Staphylococcus</i> e pseudomonas foram menores no grupo intervenção no pré-operatório; cepas de <i>L. casei</i> Shirota e <i>B. breve</i> foram detectadas apenas no grupo intervenção no pré-operatório; <i>C. coccoides</i> , <i>C. leptum</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , e <i>Lactobacillus</i> tiveram número significativamente maior no grupo intervenção no pós-operatório em relação ao grupo comparador; <i>C. perfringens</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>C. difficile</i> e Pseudomonas, estavam em menor quantidade no grupo intervenção quando comparado ao grupo comparador; concentrações de ácidos orgânicos totais e ácidos graxos de cadeia curta diminuíram significativamente com aumento de pH no grupo comparador e aumentaram significativamente no grupo intervenção.
Ohigashi <i>et al.</i>	2011	<p>Intervenção <i>Lactobacillus acidophilus</i> 30</p>	3x dia	Oral	Durante 90 dias pós	Comparação de desfechos funcionais e	40 dos 63 pacientes que tomaram probióticos relataram

		<p>mg + <i>Bacillus natto</i> 10 mg</p> <p>Grupo comparador Sem grupo comparador</p>			(início até o 180º dia pós)	questionários de qualidade de vida (SF-36 e QLQ-C30) após cirurgia, comparando região retal, cólon direito e esquerdo; efeitos da administração de probióticos na mudança de desfechos funcionais e QOL.	melhora nos hábitos intestinais, com percentual maior nos que fizeram intervenção no lado direito do cólon e reto; melhora nos desfechos funcionais e/ou QOL foram observados em todos os grupos depois da administração de probióticos; no grupo do cólon direito, a frequência evacuatória, sensação de evacuação incompleta e QOL global no SF-36 foi significativamente melhorada; no grupo cólon esquerdo, a frequência evacuatória e constipação no QLQ-30 foi melhorada; no grupo de intervenção retal, QOL global, constipação e diarreia foi melhorada com o uso de probióticos.
Aisu et al.	2015	<p>Intervenção 2 mg <i>Enterococcus faecalis</i> T110 + 10 mg <i>Clostridium butyricum</i> TO-A + 10 mg <i>Bacillus mesentericus</i> TO-A</p> <p>Grupo comparador Sem uso de placebo</p>	6x dia	Oral	3 a 15 dias pré e pós (assim que o paciente começasse a tomar água)	Avaliar o efeito da administração perioperatória de probióticos em pacientes submetidos à cirurgia de câncer colorretal para infecções de sítio cirúrgico, resposta imune, microbiota intestinal e desfechos cirúrgicos no âmbito clínico.	A duração de tempo anterior à passagem de gases e ingestão de comida no grupo intervenção foi significativamente menor que no grupo comparador; dos pacientes que apresentaram infecção de sítio cirúrgico superficial, 16 estavam no grupo comparador e 5 no grupo intervenção; a administração de probióticos foi maior no grupo de pacientes sem infecção de sítio cirúrgico; a proporção média de <i>Bifidobacterium</i> aumentou no grupo intervenção.
Polakowski et al.	2019	<p>Intervenção <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM 1 x 10⁹ UFC +</p>	2x dia	Oral	7 dias pré	Avaliar o efeito da administração pré-operatória de	O grupo intervenção apresentou redução significativa nos níveis de IL-6 e PCR enquanto o grupo

		<p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> HC001 1 x 10⁹ UFC + <i>Lactobacillus paracasei</i> LPC-37 1 x 10⁹ UFC + <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 1 x 10⁹ UFC + Frutooligossacarídeo (FOS) 6g</p> <p>Grupo comparador Maltodextrina</p>				simbióticos na resposta inflamatória e na morbidade e mortalidade pós-operatória.	comparador não apresentou mudanças; complicações infecciosas foram menos frequentes no grupo intervenção; o tempo médio de uso de antibiótico foi menor no grupo intervenção; a média de internação hospitalar foi de 3 dias para o grupo intervenção e 4 dias para o grupo comparador.
Mizuta <i>et al.</i>	2016	<p>Intervenção <i>Bifidobacterium longum</i> BB536 5 x 10⁹ UFC</p> <p>Grupo comparador Sem probióticos</p>	1x dia	Oral	7 a 14 dias pré + 14 dias pós	Efeito nas funções imunes; respostas inflamatórias sistêmicas; infecções pós-operatórias; perfil microbial fecal.	Entre os pacientes que fizeram quimioterapia, um nível significativo mais alto de linfócitos e mais baixo de albumina foram observados entre os que estavam no grupo intervenção; tempo de internação hospitalar foi significativamente diminuído no grupo intervenção; aumentos significativos em glóbulos brancos e PCR e redução em eritrócitos, hemoglobina, linfócitos, proteína total, albumina e atividade de células NK pós-operatórios foram observados em ambos os grupos; a proporção de <i>Actinobacteria</i> e <i>Firmicutes</i> diminuiu significativamente no grupo intervenção.
Flesch <i>et al.</i>	2017	<p>Intervenção <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM 1 x 10⁹ UFC + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HC001 1 x 10⁹ UFC + <i>Lactobacillus paracasei</i> LPC-37 1 x 10⁹ UFC +</p>	4x dia	Oral	5 dias pré + 14 dias pós	Infecções pós-operatórias em 30 dias (incisional, no intestino ou em local distante), tempo de internação hospitalar e óbito.	Diferenças significativas: um paciente no grupo de simbióticos apresentou infecção de ferida operatória, e nove casos foram diagnosticados no grupo controle; três casos de abscesso intra-abdominal e quatro casos de pneumonia foram diagnosticados no

		<p><i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 1 x 10⁹ UFC + Frutooligosacarídeo (FOS) 6g</p> <p>Grupo comparador Maltodextrina</p>					grupo controle, nenhum caso foi diagnosticado no grupo de simbióticos.
Tan <i>et al.</i>	2016	<p>Intervenção 30 bi UFC de: <i>Lactobacillus acidophilus</i> BCMCTM12130 + <i>Lactobacillus casei</i> BCMCTM12313 + <i>Lactobacillus lactis</i> BCMCTM12451 + <i>Bifidobacterium bifidum</i> BCMCTM02290 + <i>Bifidobacterium longum</i> BCMCTM02120 + <i>Bifidobacterium infantis</i> BCMCTM02129</p> <p>Grupo comparador Aparência e gosto similares, sem probióticos</p>	2x dia	Oral	7 dias pré	Eficácia da administração pré-operatória de probióticos na promoção do retorno da função normal intestinal.	O grupo intervenção demonstrou retorno à função intestinal normal significativamente mais cedo que o grupo placebo; o tempo de internação hospitalar foi significativamente mais curto no grupo intervenção.
Zhang <i>et al.</i>	2012	<p>Intervenção 0,21g (1 x 10⁹ UFC/g) de: <i>Bifidobacterium longum</i> + <i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Enterococcus faecalis</i></p> <p>Grupo comparador Maltodextrina</p>	9x dia	Oral	3 dias (5 ^o a 3 ^o dia) pré	Elucidar os efeitos da suplementação de probióticos no perfil intestinal da microbiota no período pós-operatório; função da barreira intestinal, respostas imunes sistêmicas; complicações infecciosas pós-operatórias.	A contagem de <i>B longum</i> foi aumentada significativamente no grupo intervenção no dia 6; contagem de <i>E coli</i> foi significativamente maior no grupo placebo e <i>B longum</i> foi significativamente maior no grupo intervenção no pós-operatório; o nível de endotoxinas e ácido láctico foi significativamente maior no grupo placebo no dia 3; <i>E coli</i> foi rara nos dois grupos no dia 3 pré e pós-

							operatório, porém, a razão foi significativamente maior no grupo placebo; os níveis séricos de IgG no grupo placebo foram significativamente menores no primeiro dia pré-operatório; os níveis séricos de IgG foram significativamente mais altos no grupo intervenção no dia 9 pós-operatório; IL-6 foi mais alta no grupo intervenção no primeiro dia pós-operatório; complicações pós-operatórias ocorreram em 10% do grupo intervenção e 30% no grupo placebo.
Horvat <i>et al.</i>	2010	<p>Intervenção - Simbiótico <i>Pediococcus pentosaceus</i> 5–33:3 1 x 10¹⁰ UFC + <i>Leuconostoc mesenteroides</i> 32–77:1 1 x 10¹⁰UFC + <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> 19 1 x 10¹⁰ UFC + <i>Lactobacillus plantarum</i> 2362 1 x 10¹⁰ UFC + Betaglucana 2,5g + Inulina 2,5g + Pectina 2,5g + Amido resistente 2,5g</p> <p>Intervenção - Prebiótico Betaglucana 2,5g + Inulina 2,5g + Pectina 2,5g + Amido resistente 2,5g + Lactobacilos desativados por calor</p>	2x dia	Oral	3 dias pré	Estabelecer as diferenças entre pacientes recebendo probióticos e prebióticos no lugar de preparação mecânica do cólon em relação à resposta inflamatória sistêmica e desfechos clínicos.	O grupo simbiótico apresentou níveis significativamente maiores de IL-6 72h após a cirurgia e de fibrinogênio após 24h, quando comparado aos outros dois grupos; o tempo de internação hospitalar foi significativamente menor no grupo prebiótico.

		Grupo comparador Preparação mecânica do cólon					
Liu <i>et al.</i>	2010	<p>Intervenção 2g (2.6 x 10¹⁴ UFC) de: <i>Lactobacillus plantarum</i> 1258 1 x 10¹¹ UFC/g + <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-11 7 x 10¹⁰ UFC/g + <i>Bifidobacterium longum</i> BL-88 5 x 10¹⁰ UFC/g</p> <p>Grupo comparador Maltodextrina</p>	1x dia	Oral	6 dias pré + 10 dias pós	Alterações pós-operatórias na permeabilidade e integridade intestinal e microbiota, desfechos cirúrgicos.	O grupo intervenção teve uma incidência significativa menor de translocação bacteriana; a média de resistência transepitelial da mucosa colônica foi significativamente menor no grupo placebo; durante as 72h pós-operatórias, a taxa total de culturas bacterianas positivas foi significativamente maior no grupo placebo; a taxa de DNA bacterial positiva foi significativamente maior no grupo placebo; números bacterianos, tais como <i>Bifidobacteria</i> e <i>Lactobacilli</i> , aumentaram no grupo intervenção e diminuíram no grupo placebo após a cirurgia; <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> e <i>Candida</i> estavam significativamente diminuídas no grupo intervenção; o grupo intervenção teve significativamente tempo mais curto até a primeira defecação, menor incidência de diarreia, menor incidência de cólicas abdominais e distensão abdominal, menor duração de piroxia.
Theodoropoulos <i>et al.</i>	2016	<p>Intervenção <i>Pediococcus pentosaceus</i> 5-33:3 1 x 10¹¹ UFC + <i>Leuconostoc mesenteroides</i> 32-77:1 1 x 10¹¹ UFC + <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp.</p>	1x dia	Oral	15 dias pós (do início da tolerância de ingestão	Avaliação da função gastrointestinal relacionada à qualidade de vida 1, 3 e 6 meses pós-	Os “escores globais” da avaliação pós-operatória do GIQLI foram melhores no grupo simbióticos; a análise do modelo multivariado linear misto mostrou que a administração de simbióticos foi o único fator

		<p><i>paracasei</i> 19 1 x 10¹¹ UFC + <i>Lactobacillus plantarum</i> 2362 1 x 10¹¹ UFC + Betaglucana 2,5g + Inulina 2,5g + Pectina 2,5g + Amido resistente 2,5g</p> <p>Grupo comparador Betaglucana 2,5g + Inulina 2,5g + Pectina 2,5g + Amido resistente 2,5g</p>				operatórios usando o questionário GIQLI; avaliação de distúrbios funcionais intestinais (diarreia, constipação) 1, 3 e 6 meses pós-operatórios no instrumento validado EORTC QLQ-C30.	significativo estatisticamente independente para uma melhora substancial do escore global do GIQLI; mulheres apresentaram escore de subdomínio de função física menor quando comparadas a homens; o domínio social foi aumentado no grupo simbióticos.
Liu <i>et al.</i>	2013	<p>Intervenção 2g (2.6 x 10¹⁴ UFC) de: <i>Lactobacillus plantarum</i> 1258 1 x 10¹¹ UFC/g + <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-117 11 7 x 10¹⁰ UFC/g + <i>Bifidobacterium longum</i> BL-88 5 x 10¹⁰ UFC/g</p> <p>Grupo comparador Maltodextrina</p>	1x dia	Oral	6 dias pré + 10 dias pós	Efeitos da suplementação perioperativa de probióticos nos níveis séricos de concentrações de zonulina; permeabilidade intestinal; efeito subsequente nas complicações infecciosas pós-operatórias.	O grupo intervenção teve uma significativa diminuição na translocação bacteriana no pós-operatório; a média de resistência transepitelial da mucosa colônica foi significativamente menor no grupo controle; uma correlação direta foi encontrada na concentração sérica de zonulina e resistência transepitelial da mucosa colônica; a concentração sérica de zonulina no pós-operatório foi significativamente maior no grupo controle; a incidência de septicemia pós-operatória se correlacionou com a concentração sérica de zonulina; durante as 72h pós-operatórias, a taxa total de culturas bacterianas foi significativamente maior no grupo controle; a expressão de p38 MAPK foi menor no grupo intervenção.
Yang <i>et al.</i>	2016	Intervenção	1x dia	Oral ou	5 dias pré	Comparação entre	Os dias até o primeiro flatos e

		<p>2g de: <i>Bifidobacterium longum</i> 1 x 10⁷ UFC/g + <i>Lactobacillus acidophilus</i> 1 x 10⁷ UFC/g + <i>Enterococcus faecalis</i> 1 x 10⁷ UFC/g</p> <p>Grupo comparador Maltodextrina e sacarose</p>		sonda gástrica	+ 7 dias pós	<p>resultados pré e pós-operatórios, incluindo limpeza intracirúrgica intestinal, dias até a primeiros flatos, defecação, dieta branda, dieta sólida, duração de pirexia, batimentos cardíacos médios, duração de drenagem intraperitoneal, taxa de complicações não infecciosas, tempo de internação hospitalar, mortalidade; influência de diarreia; influência da função intestinal e outras complicações.</p>	<p>defecação foram significativamente mais curtos no grupo intervenção; a incidência de diarreia foi significativamente menor no grupo intervenção.</p>
Bajramagic et al.	2019	<p>Intervenção <i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus casei</i> + <i>Lactobacillus plantarum</i> + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> + <i>Bifidobacterium lactis</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> + <i>Bifidobacterium breve</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i></p> <p>Grupo comparador Sem administração de probióticos</p>	<p>2x1 por 30 dias, após 1x1 duas semanas no mês</p>	Oral	1 ano (início no 3º dia pós)	<p>Impacto da administração de probióticos em tratamento de um ano após a cirurgia; complicações pós-operatórias, tempo de internação hospitalar.</p>	<p>Diferença significativa foi observada nas complicações pós-operatória do íleo, estando mais presente no grupo comparador; duração de internação hospitalar significativamente menor no grupo intervenção; frequência significativamente maior de mortalidade nos seis meses subsequentes à cirurgia no grupo comparador; a maior redução significativa de complicações pós-operatórias no grupo intervenção se deu na região retal, seguida do cólon ascendente.</p>

4 DISCUSSÃO

Nossa revisão recuperou vinte ensaios clínicos que utilizaram como intervenção probióticos, simbióticos e prebióticos. Houve a predominância de estudos que analisaram a intervenção com probióticos e todos os estudos encontraram algum resultado positivo para os desfechos que analisaram. Observou-se, contudo, falta de homogeneidade nas intervenções, tanto pelas cepas utilizadas quanto por suas quantidades, tempo e momento de intervenção e desfechos investigados.

Os ensaios clínicos de Tan *et al.* (2016) e Zaharuddin *et al.* (2019) utilizaram em suas intervenções as mesmas cepas e concentrações de probióticos (3×10^{10} UFC de *Lactobacillus acidophilus* BCMC® 12130 + *Lactobacillus lactis* BCMC® 12451 + *Lactobacillus casei* subsp. BCMC® 12313 + *Bifidobacterium longum* BCMC® 02120 + *Bifidobacterium bifidum* BCMC® 02290 + *Bifidobacterium infantis* BCMC® 02129). Grande parte dos estudos envolvendo espécies probióticas têm usado o gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* entre as bactérias ácido-lácticas (AZAD *et al.*, 2018). Outros ensaios têm demonstrado que o consumo de *Lactobacillus acidophilus* com outras espécies de *Bifidobacterium* pode gerar benefícios à saúde do hospedeiro (BULL *et al.*, 2013) e são efetivos na decomposição de açúcares e na produção de ácido láctico (ESLAMI *et al.*, 2019). *Lactobacillus* atuam na produção de antioxidantes, na redução de inflamação e tamanho tumoral e *Bifidobacterium* tem sido associada a modificações das respostas imunológicas (ESLAMI *et al.*, 2019), sendo que diferentes combinações destes gêneros têm sido uma das escolhas mais frequentes nos estudos que analisam os benefícios de tais probióticos e o câncer, apesar de ainda serem limitados (ZAHARUDDIN *et al.*, 2019). Esses mesmos gêneros foram observados não apenas nestes dois estudos, mas em treze dos vinte estudos desta revisão (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015; ZAHARUDDIN *et al.*, 2019; GIANOTTI *et al.*, 2010; PARK *et al.*, 2020; KOMATSU *et al.*, 2015; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2016; BAJRAMAGIC *et al.*, 2019).

Ambos os estudos de Tan *et al.* (2016) e Zaharuddin *et al.* (2019) eram randomizados, com cegamento duplo e critérios de inclusão semelhantes, sendo eles a indicação de ressecção colorretal eletiva e idade maior que 18 anos. A

amostra de Tan *et al.* (2016) contou com 40 participantes que foram divididos entre grupo intervenção e placebo (20/20); já a amostra de Zaharuddin *et al.* (2019) era de 52 participantes, divididos também em grupo intervenção e placebo (27/25) e a média de idade de ambos os estudos em cada grupo foi semelhante. Em relação à intervenção, os dois estudos estabeleceram a suplementação dos probióticos duas vezes ao dia, por via oral. Contudo, a intervenção de Tan *et al.* (2016) deu-se sete dias antes da cirurgia e a de Zaharuddin *et al.* (2019) foi no período pós-operatório, começando a suplementação quatro semanas após a cirurgia, e mantendo-a por seis meses. Assim, os principais desfechos analisados por Tan *et al.* (2016) foram a eficácia da administração pré-operatória de probióticos na promoção do retorno da função intestinal e o tempo de internação hospitalar, os quais apresentaram resposta positiva, com retorno à função intestinal significativamente mais cedo no grupo intervenção, assim como o tempo de internação hospitalar neste grupo foi significativamente mais curto. Os desfechos analisados por Zaharuddin *et al.* (2019), em contrapartida, foram relacionados a possíveis complicações pós-operatórias, como infecção, diarreia, internação hospitalar durante o uso dos probióticos, além da análise de citocinas inflamatórias. O principal achado deste estudo foi a redução significativa nos níveis das citocinas inflamatórias TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C, e IL-22 nos pacientes do grupo intervenção quando comparados ao placebo, após os seis meses de intervenção.

Outros dois estudos também trazem a mesma composição e momento de intervenção: 2g (2.6×10^{14} UFC) de *Lactobacillus plantarum* 1258 1×10^{11} UFC/g, *Lactobacillus acidophilus* LA-11 7×10^{10} UFC/g e *Bifidobacterium longum* BL-88 5×10^{10} UFC/g, administrado uma vez ao dia, por 6 dias pré-operatórios e mais 10 dias pós-operatórios (LIU *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013). Trazem, ainda, populações parecidas e critérios de inclusão e exclusão semelhantes, como o uso de antibióticos 10 dias antes da cirurgia, mas informam a administração de antibióticos como profilaxia. Entre os resultados significativos em comum, o grupo intervenção teve uma incidência menor de translocação bacteriana, a média de resistência transepitelial da mucosa colônica foi menor no grupo placebo e, durante as 72h pós-operatórias, a taxa total de culturas bacterianas positivas foi maior no grupo placebo. O estudo de Liu *et al.* (2013), por sua vez, teve como desfecho a concentração de zonulina sérica, trazendo como resultado uma maior concentração sérica de

zonulina no pós-operatório no grupo controle, com correlação direta da resistência transepitelial da mucosa colônica e da septicemia pós-operatória. Park *et al.* (2020) também encontrou diferenças significativas nos níveis de zonulina em seu estudo, apresentando declínio três vezes maior no grupo intervenção que no grupo controle no período pós-operatório. A zonulina é uma proteína que constitui as *tight junctions* do trato digestivo e atua como biomarcador da permeabilidade intestinal, sendo o único modulador fisiológico conhecido de *tight junctions* intercelular descrito até agora (TRIPATHI, 2009). Um outro estudo de Liu *et al.* (2015) concluiu que o tratamento perioperatório com probióticos pode reduzir o nível sérico de zonulina, a taxa de septicemia pós-operatória e manter a barreira hepática em pacientes submetidos à cirurgia.

Ainda com a utilização dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, Gianotti *et al.* (2010) traz uma comparação entre duas concentrações diferentes (1×10^7 e 1×10^9 UFC) da mesma combinação de cepas, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus johnsonii*, sendo que apenas a última apresentou capacidade de adesão à mucosa colônica e colonização das fezes, juntamente com uma redução de bactérias potencialmente patogênicas e diminuição da estimulação de células dendríticas (diminuição da resposta inflamatória). Os pesquisadores concluíram que a dose e o tempo de administração dos probióticos são fatores-chave na obtenção dos resultados.

Os ensaios clínicos de Polakowski *et al.* (2019) e Flesch *et al.* (2017) utilizaram os mesmos simbióticos em suas intervenções (*Lactobacillus acidophilus* NCFM 1×10^9 UFC, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 1×10^9 UFC, *Lactobacillus paracasei* LPC-37 1×10^9 UFC, *Bifidobacterium lactis* HN019 1×10^9 UFC e 6g de frutooligosacarídeos). Ambos os estudos eram randomizados, com cegamento duplo e controlados por placebo (maltodextrina). Os critérios de inclusão eram semelhantes, mas Polakowski *et al.* (2019) excluiu pacientes que utilizaram antibióticos 30 dias antes da cirurgia ou que apresentaram metástase, enquanto Flesch *et al.* (2017) excluiu pacientes que fizeram tratamento com quimioterapia ou radioterapia. O estudo de Polakowski *et al.* (2019) contou com 73 participantes, sendo 36 alocados no grupo intervenção e 37 no grupo controle, enquanto o estudo de Flesch *et al.* (2017) apresentou 49 participantes no grupo intervenção e 42 no grupo controle, totalizando 91 participantes. A média de idade dos participantes se

mostrou maior no estudo de Flesch *et al.* (2017), que também apresentou uma população com mais mulheres em ambos os grupos. Este dado diverge dos demais estudos aqui apresentados, onde observou-se predominância de indivíduos do sexo masculino, tanto nos grupos controle quanto nos grupos intervenção.

Em relação à intervenção, Polakowski *et al.* (2019) apresentou uma dosagem de 2 vezes ao dia, e Flesch *et al.* (2017) administrou a suplementação 4 vezes ao dia, ambos por via oral. Entretanto, a intervenção de Polakowski *et al.* (2019) foi de apenas 7 dias antes da cirurgia, ao passo que Flesch *et al.* (2017) administrou a suplementação 5 dias no período pré-operatório combinado com 14 dias após a cirurgia. O estudo de Polakowski *et al.* (2019) tinha como desfecho a resposta inflamatória, a morbidade e mortalidade pós-operatória, enquanto Flesch *et al.* (2017) investigou infecções pós-operatórias em 30 dias, tempo de internação hospitalar e mortalidade. Polakowski *et al.* (2019) identificou redução dos níveis de PCR e IL-6, menor frequência de complicações infecciosas, tempo médio de uso de antibióticos e tempo de internação hospitalar. Flesch *et al.* (2017) identificou menor frequência de infecções (incisional, abscessos intra-abdominal e pneumonia) e de tempo de internação hospitalar, mas não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto às taxas de mortalidade. Komatsu *et al.* (2015), que também administrou simbiótico no período perioperatório (*Bifidobacterium breve* Yakult 1×10^{10} UFC, *Lactobacillus casei* Shirota 4×10^{10} UFC e 2,5 g de galactooligosacarídeos, por 7 a 11 dias pré-operatório e 2 a 7 dias pós operatório), não encontrou diferença significativa de complicações pós-operatórias entre os grupos, mas observou um aumento das concentrações de ácidos graxos de cadeia curta nas fezes do grupo intervenção.

Os outros dois estudos que administraram simbióticos foram Horvat *et al.* (2010) e Theodoropoulos *et al.* (2016), que, apesar de utilizarem a mesma cepa (*Pediococcus pentosaceus* 5–33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32–77:1, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* 19, *Lactobacillus plantarum* 2362, betaglucana 2,5g, inulina 2,5g, pectina 2,5g e amido resistente 2,5g), utilizaram concentrações diferentes para os probióticos: 1×10^{10} UFC e 1×10^{11} UFC, respectivamente. Ainda, Horvat *et al.* (2010) administrou 3 dias pré-operatório enquanto Theodoropoulos *et al.* (2016) 15 dias após a cirurgia. Além disso, os desfechos analisados não foram equiparáveis: o primeiro analisou a resposta

inflamatória, enquanto o segundo analisou qualidade de vida. Theodoropoulos *et al.* (2016) encontrou uma melhora substancial do escore global do GIQLI com a sua intervenção. Horvat *et al.* (2010) encontrou um aumento nos níveis de IL-6 pós-operatório no grupo intervenção, porém, Polakowski *et al.* (2019), que também utilizou simbióticos por um período pré-operatório maior, com outras cepas e concentrações, encontrou um declínio nos níveis deste marcador inflamatório, sugerindo que as cepas, a dosagem e o tempo de administração são fatores importantes nos resultados.

Dos vinte ensaios clínicos desta revisão, apenas um utilizou intervenção exclusivamente com prebióticos (XIE *et al.*, 2018). Segundo Raman *et al.* (2013), os prebióticos alteram positivamente a microbiota intestinal e a sua dinâmica, ao estimular *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que prendem e eliminam carcinógenos do sistema intestinal. Entre os principais resultados, esteve o aumento significativo dos níveis de IgG e IgM na suplementação prebiótica pré-operatória. Imunoglobulinas G têm em suas funções a neutralização de partículas de vírus e toxinas (VIDARSSON; DEKKERS; RISPENS, 2014) e imunoglobulinas M estão entre os primeiros anticorpos secretados após a exposição de antígenos (KEYT *et al.*, 2020).

5 CONCLUSÃO

O câncer e seu tratamento acarretam efeitos colaterais e complicações significativas para o paciente. Uma das estratégias que vem sendo estudada para minimizar esses efeitos é a utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos no período perioperatório. De acordo com os resultados encontrados neste trabalho, a administração desses componentes pode ser eficaz na redução de complicações pós-cirúrgicas, como infecções e marcadores inflamatórios. Porém, ainda tem sido pouco estudado em desfechos clínicos como mortalidade, tempo de internação e qualidade de vida. A heterogeneidade dos estudos também deve ser considerada para essa análise e destaca-se a necessidade de mais estudos capazes de fornecer dados mais delineados, com intervenções equiparáveis em cepas, quantidades e período de administração, proporcionando, então, resultados mais conclusivos sobre os reais benefícios desse tipo de suplementação em pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

- ALLEGRA, A. *et al.* **Interactions between the microRNAs and microbiota in cancer development: roles and therapeutic opportunities.** *Cancers (Basel)*, v. 12, 2020.
- AISU *et al.* **Impact of perioperative probiotic treatment for surgical site infections in patients with colorectal cancer.** *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 10, n. 3, p. 966–972, 2015.
- AZAD, A. *et al.* **Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview.** *BioMed Research International*, v. 2018, p. 1-8, 2018.
- BAJRAMAGIC *et al.* **Usage of Probiotics and its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Suffering from Colorectal Carcinoma.** *Medical archives*, v. 73, n. 5, p. 316-320, 2019.
- BULL, M. *et al.* **The life history of *Lactobacillus acidophilus* as a probiotic: a tale of revisionary taxonomy, misidentification and commercial success.** *Microbiology Letters*, v. 349, p. 77-87, 2013.
- ESLAMI, M. *et al.* **Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer.** *Journal of Cellular Physiology*, v. 234, p. 17127-17143, 2019.
- FLESCH *et al.* **A administração perioperatória de simbióticos em pacientes com câncer colorretal reduz a incidência de infecções pós-operatórias: Ensaio clínico randomizado duplo-cego.** *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 44, n. 6, p. 567–573, 2017.
- GAGNIÈRE *et al.* **Gut microbiota imbalance and colorectal cancer.** *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, p. 501-518, 2016.
- GIANOTTI *et al.* **A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients.** *World journal of gastroenterology*, v. 16, n. 2 CC-HS-IBD CC-HS-HANDSRCH CC-Complementary Medicine, p. 167-175, 2010.
- GUARNER, F. *et al.* **World Gastroenterology Organisation Global guidelines: probiotics and prebiotics October 2011.** *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 46, p. 468-481, 2012.
- HE *et al.* **Use of pro-/symbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology*, v. 37, p. 406-415, 2013.
- HILL, C. *et al.* **Expert consensus document. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic.** *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11(8):506-14. 2014.

HORVAT *et al.* **Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery.** Wiener Klinische Wochenschrift, v. 122, n. SUPPL. 2, p. 26–30, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Câncer de intestino.** Rio de Janeiro, junho de 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/intestino>>.

_____. **Estatísticas de câncer.** Rio de Janeiro, junho de 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>>.

_____. **Estimativa 2020.** Rio de Janeiro, maio de 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>>.

KEYT, B. *et al.* **Structure, function, and therapeutic use of IgM antibodies.** Antibodies (Basel), v. 9, p. 1-35, 2020.

KIM, Sang; LIM, Yun. **The role of microbiome in colorectal carcinogenesis and its clinical potential as a target for cancer treatment.** Intestinal Research, v. 20, p. 31-42, 2022.

KOLIARAKIS *et al.* **Intestinal microbiota in colorectal cancer surgery.** Cancers (Basel), v. 12, 2020.

KOMATSU *et al.* **Efficacy of perioperative synbiotics treatment for the prevention of surgical site infection after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial.** Surgery Today, v. 46, n. 4, p. 479–490, 2016.

KOTZAMPASSI *et al.* **A Four-Probiotics Regimen Reduces Postoperative Complications After Colorectal Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.** World journal of surgery, v. 39, n. 11 CC-Complementary Medicine, p. 2776–2783, 2015.

LIU *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 Gastroenterology, 15:34, 2015.

LIU *et al.* **Randomised clinical trial: The effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery - A double-blind study.** Alimentary Pharmacology and Therapeutics, v. 33, n. 1, p. 50–63, 2011.

LIU *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.** American journal of clinical nutrition, v. 97, n. 1 CC-Complementary

Medicine CC-Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer, p. 117-126, 2013.

MIZUTA *et al.* **Perioperative supplementation with bifidobacteria improves postoperative nutritional recovery, inflammatory response, and fecal microbiota in patients undergoing colorectal surgery: A prospective, randomized clinical trial.** *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, v. 35, n. 2, p. 77–87, 2016.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). **Colon cancer treatment.** Estados Unidos, 2022. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq>>.

OHIGASHI *et al.* **Functional outcome, quality of life, and efficacy of probiotics in postoperative patients with colorectal cancer.** *Surgery Today*, v. 41, n. 9, p. 1200–1206, 2011.

PARK *et al.* **Effects of probiotics on the symptoms and surgical outcomes after anterior resection of colon cancer (Postcare): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 7, p. 1–16, 2020.

PDQ® Adult Treatment Editorial Board. **PDQ Colon Cancer Treatment.** Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq>>

POLAKOWSKI *et al.* **Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *Nutrition*, v. 58, p. 40–46, 2019.

RAMAN, M. *et al.* **Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer.** *Gut microbes*, v. 4, p. 181-192, 2013.

ROBERFROID, M. **Prebiotic effects: metabolic and health benefits.** *British Journal of Nutrition*, v. 104, p. S1-63, 2010.

TAN *et al.* **Pre-surgical Administration of Microbial Cell Preparation in Colorectal Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial.** *World Journal of Surgery*, v. 40, n. 8, p. 1985–1992, 2016.

THEODOROPOULOS *et al.* **Synbiotics and gastrointestinal function-related quality of life after elective colorectal cancer resection.** *Annals of Gastroenterology*, v. 29, n. 1, p. 56–62, 2016.

TRIPATHI *et al.* **Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(39):16799–16804.

VIDARSSON, Gestur; DEKKERS, Gillian; RISPENS, Theo. **IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions.** *Frontiers in Immunology*, v. 5, p. 1-17, 2014.

VYAS; RANGANATHAN. **Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond**. Gastroenterology Research and Practice, v. 2012, 2012.

WONG; YU. **Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications**. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v. 16, p. 690-704, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO); INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Colorectal Cancer Awareness Month 2022**. Suíça, março de 2022. Disponível em: <<https://www.iarc.who.int/news-events/global-burden-of-colorectal-cancer-in-2020-and-2040-incidence-and-mortality-estimates-from-globocan/>>.

_____; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO). **Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation**. Roma, 2006.

XIE *et al.* **Effects of prebiotics on immunologic indicators and intestinal microbiota structure in perioperative colorectal cancer patients**. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), v. 61, p. 132-142, 2019.

XU *et al.* **Effects of preoperative oral administration of glucose solution combined with postoperative probiotics on inflammation and intestinal barrier function in patients after colorectal cancer surgery**. Oncology Letters, v. 18, n. 1, p. 694–698, 2019.

YANG *et al.* **The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: Short-term outcomes of a randomized controlled trial**. Oncotarget, v. 7, n. 7, p. 8432–8440, 2016.

YE *et al.* **Linking obesity with colorectal cancer: epidemiology and mechanistic insights**. Cancer (Basel), v.12, 2020.

YOUSEFI *et al.* **Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer**. Journal of Cellular Physiology, v. 234, p. 17127-17143, 2019.

ZAHARUDDIN *et al.* **A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer**. BMC gastroenterology, v. 19, n. 1 CC-Complementary Medicine, p. 131, 2019.

ZHANG *et al.* **Preoperative probiotics decrease postoperative infectious complications of colorectal cancer**. The American journal of the medical sciences, v. 343, n. 3 CC-Wounds, p. 199–205, 2012.