

## Artigo de Revisão

**Probióticos no pré, pós e perioperatório de câncer colorretal****Probiotics in colorectal cancer pre, post and perioperative care**<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v11i2.9755>

Daniella Miriê Yamaguti Senga<sup>1</sup> ORCID <http://orcid.org/0000-0002-6881-8824>, Ângela Sun Li Wu Liu<sup>1</sup> ORCID <http://orcid.org/0000-0002-8215-8332>, Vera Silvia Frangella<sup>2\*</sup> ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6280-4459>

**RESUMO**

**Introdução:** O câncer colorretal (CCR) é o terceiro mais incidente no mundo e apresenta estimativas alarmantes e agravadas pelos transtornos decorrentes da pandemia mundial de COVID-19. A doença e seu tratamento modificam profundamente o microbioma intestinal, podendo interferir no curso da enfermidade e desfecho clínico. **Objetivo:** Identificar os benefícios e os tipos de probióticos empregados no pré, pós e perioperatório de adultos e idosos com CCR. **Materiais e métodos:** Revisão integrativa baseada em artigos divulgados no período de 2011 até 2021, nos idiomas português e inglês, utilizando a combinação dos descritores: Idosos; Neoplasias Colorretais; Probióticos; Pré-operatório; Pós-operatório; Terapia Nutricional. **Resultados:** Selecionaram-se 6 artigos internacionais separados em: uso de probióticos somente no pré-operatório; apenas no pós-operatório; e no perioperatório de CCR. Dentre os benefícios encontrados destacam-se: redução da permeabilidade intestinal e da morbidade séptica pós-cirúrgica; modulação do sistema imunológico e resistência à antibioticoterapia, mas não se observou melhora da diarreia e nem interferência na ocorrência do íleo paralytico. As cepas comercializadas do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, administradas via oral, foram as mais citadas, sendo mais benéficas quando usadas no perioperatório. **Conclusão:** Os estudos apontam a segurança e os vários efeitos favoráveis do uso dos probióticos na assistência da população avaliada.

**Palavras-chave:** Câncer colorretal; Probióticos; Microbiota Intestinal; Pré-operatório; Pós-operatório.

1 Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, Centro Universitário São Camilo.

\* **Autor correspondente:** Centro Universitário São Camilo – Campus Ipiranga. Endereço: Av. Nazaré, 1501 - Ipiranga, São Paulo – SP, Brasil. CEP: 04263-200. E-mail: [nutriclinica@saocamilo-sp.br](mailto:nutriclinica@saocamilo-sp.br)

## ABSTRACT

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is the third most incident in the world, presents alarming estimates aggravated by the global pandemic of COVID-19. The disease and its treatment profoundly modify the intestinal microbiome, which can interfere with the course of disease and clinical outcome.

**Objective:** Identify benefits and types of probiotics used in the pre, post and perioperative period of adults and elderly people with CRC. **Materials and methods:** Integrative review based on articles published between 2011 and 2021, in Portuguese and English, using the combination of descriptors: Elderly; Colorectal Neoplasms; Probiotics; Preoperative; Postoperative; Nutritional Therapy. **Results:** Six international articles were selected, separated into: use of probiotics only in preoperative period; only in postoperative period; and in perioperative period of CRC. Among the benefits found, following stand out: reduction of intestinal permeability and post-surgical septic morbidity; modulation of immune system and resistance to antibiotic therapy, but there was no improvement in diarrhea or interference in occurrence of paralytic ileus. The commercialized strains of genus *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, administered orally, were most cited, being more beneficial when used in perioperative period. **Conclusion:** Studies point to safety and favorable effects of the use of probiotics in assistance of the evaluated population.

**Keywords:** Colorectal câncer; Probiotics; Gastrointestinal Microbiome; Preoperative care; Postoperative care.

## INTRODUÇÃO

O câncer de cólon e reto (CCR), abrange os tumores localizados no início do cólon (intestino grosso) e reto (porção final do intestino, até o ânus)<sup>1, 2</sup>. No ano de 2018 o CCR acometeu 1,8 milhões de pessoas, representando o terceiro tipo de câncer mais incidente no mundo. Dentre as mulheres, é o segundo mais ocorrente (9,5%) e o terceiro mais frequente no sexo masculino (10,9%)<sup>3</sup> with a focus on geographic variability across 20 world regions. There will be an estimated 18.1 million new cancer cases (17.0 million excluding nonmelanoma skin cancer). Há evidências de que países com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) detêm maior incidência de CCR, possivelmente relacionados com os próprios fatores de risco para o desenvolvimento do CCR, que são: idade igual ou superior a 50 anos; presença de obesidade; sedentarismo; tabagismo; consumo elevado de carne vermelha e/ou processada; baixa ingestão de cálcio; consumo excessivo de álcool e alimentação pobre em frutas e fibras em geral, ou seja, longevidade, dieta e fatores ambientais típicos de países desenvolvidos<sup>4, 2</sup>.

Para o Brasil, apesar de ser um país em desenvolvimento<sup>5</sup>, estima-se a ocorrência, para cada ano do triênio de 2020-2022, de 20.540 novos casos em homens e 20.470 em mulheres, esperando-se 92.540 novos casos para 2040<sup>1, 6, 7</sup>.

Seu diagnóstico precoce, no estágio em que esse câncer não tenha atingido órgãos adjacentes, traz melhores resultados aos tratamentos e grandes possibilidades de cura da doença<sup>8, 2</sup>. No entanto, atualmente, por conta da pandemia mundial de COVID-19, seu diagnóstico precoce foi prejudicado devido às restrições impostas para evitar a disseminação do vírus, uma vez que exames preventivos, consultas presenciais e cirurgias sem caráter emergencial foram canceladas e/ou adiadas. Estudo realizado em 2020, nos Estados Unidos<sup>9</sup>, confirmou o descrito, pois constatou que o volume de exames preventivos como o teste imunológico fecal (FIT), ou sangue oculto nas fezes, como conhecemos no Brasil, foi reduzido em 85% e que a colonoscopia diminuiu 90%<sup>9</sup>. Esta redução no volume de exames preventivos pode resultar em diagnósticos tardios e, portanto, trazer maiores chances de mortalidade por CCR<sup>9, 10, 11</sup>.

O tratamento inicial para o CCR é a cirurgia, onde se retira a região do intestino afetada pelo câncer, bem como os gânglios linfáticos abdominais. As próximas etapas desse tratamento cirúrgico geralmente incluem: radioterapia associada, ou não, à quimioterapia, para se reduzir as chances de

ocorrer recidiva do tumor<sup>12, 2</sup>.

Os pacientes com CCR submetidos à cirurgia de ressecção tumoral têm seu microbioma modificado não só pela doença, mas também pelo trauma cirúrgico, porção intestinal ressecada e/ou tratamentos como antibioticoterapia profilática, podendo apresentar diversas complicações infecciosas pós operatórias, como: infecção do sítio cirúrgico (muito frequente), bem como todos os efeitos deletérios potencializados pelo prolongamento da estadia hospitalar<sup>13</sup>. Além disso, os tratamentos posteriores de quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia também podem ter efeitos adversos agravados pela alteração radical no microbioma desses pacientes, afetando a resposta ao tratamento<sup>14</sup>.

O microbioma intestinal humano influencia tão profundamente a saúde do hospedeiro, que estudos sugerem que o genoma da microbiota intestinal codifica 100 vezes mais genes que o genoma humano, modulando condições de saúde e doença que antes só eram relacionadas com alterações genéticas cromossômicas<sup>15</sup>. A microbiota humana, portanto, proporciona inúmeros benefícios ao seu hospedeiro. No entanto, estão suscetíveis a interferências exógenas e/ou endógenas, que podem interromper este relacionamento sinérgico. Esta alteração na composição da microbiota humana entende-se por disbiose<sup>16</sup>.

Há vários relatos de que a administração de probióticos tem demonstrado bastante eficácia e segurança na prevenção do quadro de diarreia associada a antibióticos, reduzindo a incidência em até 51%, sem aumento aparente de efeitos colaterais e auxiliando no restabelecimento da homeostase intestinal<sup>17, 18</sup>.

Segundo Guarner, Schaafsma<sup>19</sup> (1998) apud FAO<sup>20</sup> (2001), os probióticos são:

“(...) microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”.<sup>20, página 3</sup>

Os efeitos benéficos dos probióticos relacionam-se com os seus mecanismos gerais de ação. De um modo geral, eles modulam a resposta imunitária, interagem com a microbiota intestinal, reforçam a barreira epitelial intestinal e influenciam outros órgãos do organismo através do sistema imunitário e da produção de neurotransmissores<sup>21</sup>.

Apesar de a suplementação com probióticos ser relacionada com a prevenção e tratamento do CCR, favorecendo a melhora da barreira intestinal, redução da translocação bacteriana e inflamação, através da modulação da microbiota intestinal<sup>22,23</sup>, ainda há poucos estudos que exploraram seu uso em pacientes com câncer colorretal, principalmente relatando o período pré, pós ou perioperatório, por conta, especialmente de questões éticas<sup>24, 25, 26, 27</sup>.

O Brasil apresenta estimativas alarmantes para a incidência de CCR<sup>7</sup> e que podem ser ainda piores, levando em consideração o atraso nos diagnósticos precoces e cirurgias adiadas devido à pandemia mundial de COVID-19<sup>28, 29, 30</sup>. Dessa forma, evidencia-se a necessidade de maiores investigações sobre o tema apresentado no presente estudo, assim como sobre o papel da microbiota intestinal no CCR e seus tratamentos<sup>14, 31</sup>.

Mediante esse cenário, justifica-se a importância e necessidade do desenvolvimento deste estudo que visa identificar quais são os probióticos e seus impactos empregados no pré, pós e perioperatório de adultos e idosos com CCR.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo se caracteriza como revisão integrativa da literatura científica<sup>32</sup>, pois permite a combinação de metodologias, ampliando a visão sobre a questão da pesquisa, potencializando a busca de evidências que apoiem a prática clínica.

A pergunta da pesquisa foi estruturada utilizando a estratégia PICO (acrônimo: P – População/

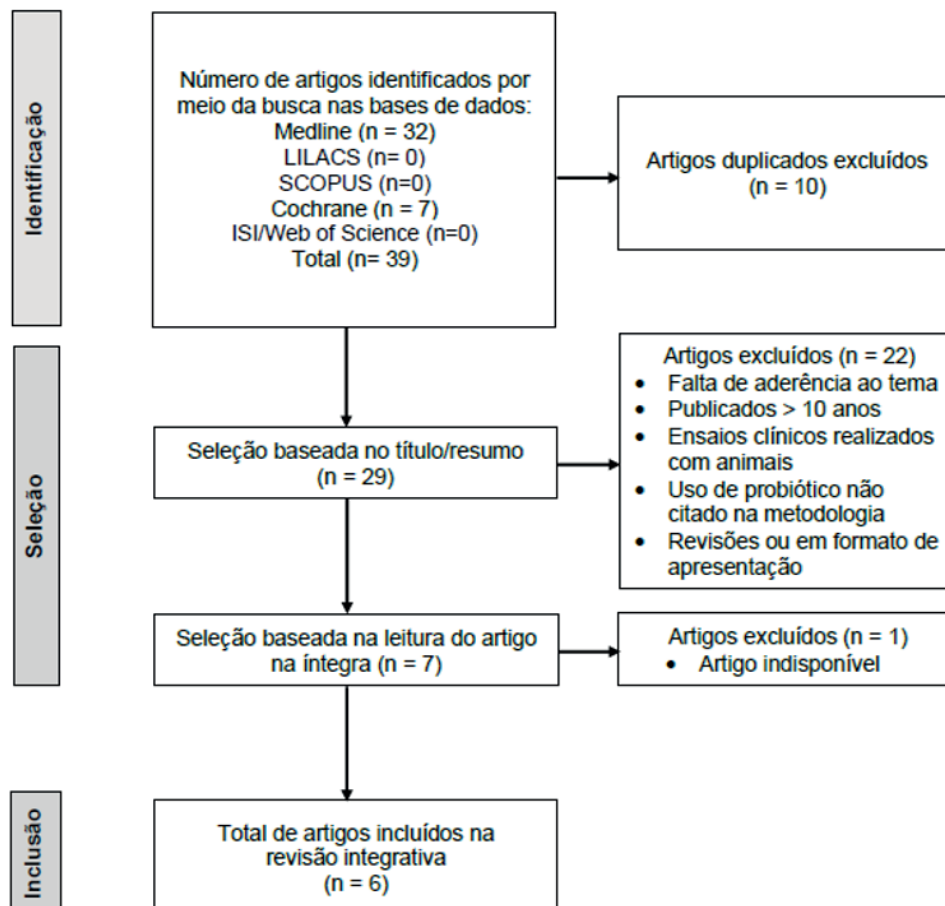
problema: adultos e idosos com câncer colorretal pré e/ou pós cirúrgico; I – Interesse/Intervenção: suplementação de probióticos; C: Controle – sem suplementação de probióticos; e O: Outcome/desfecho – benefícios trazidos com o uso de probióticos). As buscas foram norteadas pela seguinte questão: Quais são os probióticos e os impactos de seu uso em adultos e idosos com câncer colorretal no pré e/ou pós-operatório?

As bases de dados utilizados foram: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*); LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scopus (SciVerse Scopus)*; ISI / WoS (*Institute for Scientific Information / Web of Science*), via Periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e Cochrane (*Cochrane Library*).

A pesquisa foi conduzida a partir da combinação dos seguintes termos identificados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Idosos / Aged; Neoplasias Colorretais / Colorectal Neoplasms; Probióticos / Probiotics; Pré-operatório / Preoperative care; Pós-operatório / Postoperative care; Terapia Nutricional / Nutritional Therapy. Buscaram-se artigos publicados no período de 2011 até 2021, nos idiomas português e inglês.

Excluíram-se artigos que não atendiam aos critérios e objetivos da pesquisa: artigos em duplicata, estudos de revisões bibliográficas narrativas e ensaios-clínicos realizados com animais. Nesta busca, inicialmente foram encontrados 39 artigos, sem considerar as duplicatas (n=10), sendo 4 nacionais e 35 internacionais. A seleção dos artigos foi realizada em duas fases: 1) análise por título e resumo; e 2) análise pela leitura dos artigos na íntegra. Dois revisores independentes e cegos realizaram as revisões e decisão do par para inclusão dos artigos em cada etapa da seleção. As discordâncias foram resolvidas por consenso e, no último caso, por um terceiro pesquisador. Esta seleção está exemplificada no fluxograma (Figura 1) adaptado do PRISMA<sup>33</sup>.

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa.



Fonte: Adaptado do PRISMA<sup>33</sup>.

Após leitura dos artigos selecionados, seus fichamentos foram sintetizados e suas informações registradas uma planilha construída com o auxílio do Excel, sendo elas: ano e local de publicação; autores; país; cepa e unidades formadoras de colônias; tempo de uso; e via de administração.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final foi composta por 6 artigos internacionais, publicados no período de 2013 a 2021 e o idioma inglês foi predominante. Estes foram agrupados em 3 categorias: 1) Uso de probióticos somente no pré-operatório de CCR (n=4); 2) Uso de probióticos apenas no pós-operatório de CCR (n=1); e 3) Uso de probióticos no perioperatório de CCR (n=1).

A planilha resumo de seus fichamentos está descrita no Quadro 1.

**Quadro 1.** Resumo dos artigos que descrevem os estudos selecionados na revisão integrativa (n=6).

Ano de publicação, autores, país	Tamanho da amostra	Pré e/ou pós-operatório	Gênero da cepa	Dosagem	Tempo de uso	Via de administração	Principais resultados
2016, Tan et al., Austrália e Malásia <sup>34</sup>	40 (controle: 20; caso: 20)	Pré-operatório	<b>Mistura de 6 cepas, dos gêneros:</b> - <i>Lactobacillus</i> (3) - <i>Bifidobacterium</i> (3)	<b>2 sachês de 3g cada:</b> 1 sachê pela manhã e 1 sachê à noite	7 dias consecutivos antes da cirurgia	Via oral	Modulação do microbioma; redução da permeabilidade intestinal
2020, Mao et al., China <sup>35</sup>	122 (controle: 60; caso: 62)	Pré-operatório	<i>Bifidobacterium</i>	*	*	*	Aumento das células TCD8+; redução da carga tumoral
2021, Rodríguez-Padilla et al., Espanha e Equador <sup>36, 37</sup>	69 (controle: 35; caso: 34)	Pré-operatório	<b>Mistura de 11 cepas, dos gêneros:</b> - <i>Lactobacillus</i> (4) - <i>Bifidobacterium</i> (3) - <i>Streptococcus</i> (1)	Solução com 4,5 mg de probióticos diluídos em 250 mL de soro fisiológico 0,9% - Infusão lenta, por 20-30 min	10 sessões de estimulação antes da cirurgia reconstrutiva - a cada 2 dias durante 20 dias. Cirurgia realizada nas 48 horas seguintes.	Via intravenosa (IV), por cateter Foley nº 14 Ch estéril conectado a um conjunto de infusão	Não obteve resultados significativos para redução de íleo paralítico
2021, Rodríguez-Padilla et al., Espanha e Equador <sup>36, 37</sup>	69 (controle: 35; caso: 34)	Pré-operatório	<b>Mistura de 11 cepas, dos gêneros:</b> - <i>Lactobacillus</i> (4) - <i>Bifidobacterium</i> (3) - <i>Streptococcus</i> (1)	Solução com 4,5 mg de probióticos diluídos em 250 mL de soro fisiológico 0,9% - Infusão lenta, por 20-30 min	10 sessões de estimulação antes da cirurgia reconstrutiva - a cada 2 dias durante 20 dias. Cirurgia realizada nas 48 horas seguintes.	Via intravenosa (IV), por cateter Foley nº 14 Ch estéril conectado a um conjunto de infusão	Modulação do sistema imunológico; redução de parâmetros inflamatórios
2019, Zaharuddin et al., Malásia <sup>38</sup>	60 (controle: 30; caso: 30)	Pós-operatório	<b>Mistura de 6 cepas, dos gêneros:</b> - <i>Lactobacillus</i> (3) - <i>Bifidobacterium</i> (3)	<b>Em formato de sachê:</b> 2x/dia, quatro semanas após cirurgia	6 meses	Via oral	Redução de citocinas pró-inflamatórias; retorno mais rápido da função intestinal
2013, Liu et al., China <sup>39</sup>	150 (controle: 75; caso: 75)	Perioperatório	<b>Mistura de 3 cepas, dos gêneros:</b> - <i>Lactobacillus</i> (2) - <i>Bifidobacterium</i> (1)	2g/dia em uma dose diária de $2,6 \times 10^{14}$ UFC	<b>16 dias:</b> - 6 dias no pré-operatório - 10 dias no pós-operatório	Via oral	Redução da permeabilidade intestinal e translocação bacteriana

\* As informações de dosagem, tempo de uso e via de administração não estão disponíveis no artigo Mao et al., 2020<sup>35</sup>.

De acordo com os parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) e Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), o uso terapêutico adjuvante de probióticos, principalmente em condições de doença imunossupressora, como o CCR, precisa ser segura e eficaz, devendo os benefícios serem superiores aos riscos<sup>40, 41</sup>, uma vez que a associação com culturas patogênicas pode aumentar o risco de infecções oportunistas e de resistência aos antibióticos<sup>42, 41</sup>. As bactérias mais empregadas como probióticos e reconhecidas com uso seguro, fazem parte do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*<sup>43</sup>. Os resultados encontrados nos estudos avaliados confirmam que o uso de probióticos é seguro para indivíduos com CCR submetidos à cirurgia e traz vários benefícios quando utilizados tanto no pré quanto no pós-operatório e especialmente quando usados no pré e com tratamento continuado no pós-operatório. Estes benefícios serão descritos e discutidos nos tópicos seguintes.

## Uso de probióticos somente no pré-operatório de CCR

Cirurgias abdominais como a de ressecção de cólon podem ser traumáticas imunologicamente, devendo-se levar ainda em consideração os fatores: polifarmácia e antibioticoterapia profilática; comprometimento do consumo alimentar pelo jejum para exames, cirurgia e preparo intestinal; desnutrição proteico-calórica prévia e localização e estágio do CCR. Todos esses fatores alteram a microbiota intestinal e podem ter impacto no desfecho clínico<sup>44</sup> and to propose appropriate nutrition strategies. METHODS: A total of 202 consecutive surgical patients admitted to our hospital with a diagnosis of colon cancer or rectal cancer from January 2010 to July 2010, meeting the requirements of Nutrition Risk Screening 2002, were enrolled in our study. Laboratory tests were performed to analyze the nutrition status of each patient, and the clinical outcome variables, including postoperative complications, hospital stay, cost of hospitalization and postoperative outcome, were analyzed. RESULTS: The "non-risk" patients who did not receive postoperative nutrition support had a higher rate of postoperative complications than patients who received postoperative nutrition support ( $2.40 \pm 1.51$  vs  $1.23 \pm 0.60$ ,  $P = 0.000$ ).<sup>45</sup>

No estudo realizado por Tan et al.<sup>34</sup> foi utilizado o probiótico HEXBIO®, sachê de 3g, com o conteúdo de 107 mg compostos por 30 bilhões de unidades formadoras de colônia (UFC) de uma mistura de seis cepas bacterianas, sendo: três do gênero *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis*) e três do gênero *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*), resistentes ao ácido e bile, por um período de 7 dias antes da cirurgia de ressecção. Ao comparar o grupo de intervenção com o controle, os resultados demonstraram um retorno significativamente mais rápido da função intestinal ( $p = 0,022$ ) no grupo intervenção, com mediana de 108,5 h (80-250 h) versus 156,5 h (94-220 h), respectivamente. O grupo tratado com probióticos também apresentou menor tempo de internação (6,5 versus 13 dias), sendo considerado estatisticamente significativo ( $p = 0,012$ )<sup>34</sup>. Concluíram, então, que os probióticos auxiliam no retorno mais rápido da função intestinal reduzindo, assim, o tempo de internação hospitalar e as complicações infecciosas pós-cirúrgicas<sup>34</sup>. O mecanismo de ação para explicar os benefícios encontrados nesse estudo é advindo da possibilidade de modular e regular o microbioma intestinal, fortalecendo o epitélio e reduzindo a permeabilidade intestinal<sup>45</sup>.

Mao et al.<sup>35</sup> exploraram os mecanismos imunológicos do uso de probióticos no pré-operatório, por meio do uso de cápsulas de *Bifidobacterium*, sugerindo que podem aumentar a resposta imune anti-tumoral de células T CD8+, que fazem parte do sistema imune adaptativo, sendo capazes de induzir a morte de células infectadas, o que ocorre através de mecanismos citotóxicos. Assim, desempenham papel antitumoral sinérgico através da regulação da flora intestinal. Os resultados da imunohistoquímica (citometria de fluxo) mostraram que a proporção de células T CD8+ nos pacientes tratados com esse probiótico antes da cirurgia aumentaram significativamente ( $p = 0,029$ ) quando comparados aos indivíduos sem probióticos ( $p = 0,033$ ). As estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier também apontaram que as células T CD8+, estadiamento tumoral (TNM), grau de patologia, metástase linfática e tratamento com probióticos foram significativamente associados com a sobrevida livre de progressão (PFS) ( $\chi^2 = 9,684$ ,  $p = 0,002$  para células T CD8+;  $\chi^2 = 5,878$ ,  $p = 0,015$  para o estágio TNM;  $\chi^2 = 7,398$ ,  $p = 0,004$  para grau de patologia;  $\chi^2 = 8,847$ ,  $p = 0,003$  para metástases linfáticas; e  $\chi^2 = 4,622$ ,  $p = 0,032$ )<sup>35</sup>. Assim, Mao et al.<sup>35</sup> associam o consumo de probióticos pré-operatórios com a redução da carga tumoral pelo aumento das células T CD8+, através da modulação da flora intestinal, o que auxilia também na redução da resistência medicamentosa<sup>35, 37</sup>. Outros estudos confirmam que o uso de probióticos no pré-operatório melhoraram a resistência a antibióticos<sup>42, 46</sup>

O estudo de Rodríguez-Padilla et al.<sup>36</sup>, investigou a eficácia e a segurança da estimulação com probióticos na alça intestinal eferente no pré operatório de cirurgia de reconstrução de trânsito em pacientes com ileostomia protetora após cirurgia de ressecção de carcinoma colorretal. A via de administração utilizada foi intravenosa (IV), através de infusão lenta (20-30 min), da solução Vivomixx®, com 4,5 mg de probióticos diluídos em 250 mL de soro fisiológico 0,9%, contendo bactérias vivas liofilizadas, na dosagem  $4,5 \times 10^{11}$  de quatro cepas de *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*), três cepas de *Bifidobacterium* (*B. breve*,

*B. longum*, *B. infantis*) e uma cepa de *Streptococcus* (*S. thermophilus*). Neste estudo não foram encontrados resultados significativos, pois a incidência de íleo pós-operatório (também conhecido como íleo paralítico) foi semelhante em ambos os grupos,  $p = 0,192$ . Assim, os autores concluíram que a suplementação com probióticos não foi fator determinante para prevenção de íleo paralítico no pós-operatório<sup>36</sup>.

Outro estudo realizado por Rodríguez-Padilla et al.<sup>37</sup>, derivado do citado anteriormente, investigou a modificação de biomarcadores inflamatórios no sangue após a mesma estimulação com probióticos antes do fechamento da ileostomia protetora, assim como a possibilidade de se estabelecer uma relação entre a gravidade da inflamação no segmento colorretal que estava desfuncionalizado (também conhecido como colite de derivação fecal, uma complicação pós ressecção colorretal). Os resultados encontrados demonstram uma diminuição significativa na proteína C reativa (PCR), proporção de neutrófilos / linfócitos (proporção de NLR) e proporção de monócitos / linfócitos (proporção de LMR) no grupo intervenção frente ao grupo controle ( $p < 0,001$ ), bem como aumento significativo nos valores de transferrina e na razão plaquetas / linfócitos (PLR) após a estimulação com probióticos ( $p < 0,001$ ). A normalização dos níveis de PCR e transferrina foi observada no terceiro mês de acompanhamento após o fechamento da ileostomia. As relações NLR, LMR e PLR foram iguais em ambos os grupos. A diminuição da pontuação prognóstica modificada de Glasgow foi encontrada no grupo intervenção em comparação com o grupo controle após a estimulação probiótica ( $p < 0,001$ ). O estudo concluiu que a gravidade endoscópica e histológica da inflamação do segmento colorretal que estava desfuncionalizado pós ressecção colorretal está associada a uma maior alteração dos biomarcadores inflamatórios sanguíneos e que a estimulação com probióticos antes da cirurgia reconstrutiva proporciona normalização precoce desses parâmetros, tornando-se uma opção para pacientes que são não elegíveis para tratamento cirúrgico. Desta forma, Rodríguez-Padilla et al.<sup>37</sup>, sugerem que a terapia adjuvante com probióticos pode modificar parâmetros inflamatórios, modulando o sistema imunológico no pré-cirúrgico, indicando redução da inflamação no pós-operatório<sup>37</sup>.

Os resultados descritos nos estudos apresentados apontam os benefícios que podem ser potencializados com a associação de probióticos como adjuvantes no preparo imunológico pré-operatório. Além disso, observou-se que os probióticos industrializados, produzidos pela indústria farmacêutica, parecem ter maior segurança e eficácia, principalmente para serem utilizados em pacientes oncológicos e/ou em preparo pré-operatório, necessitando-se de mais estudos, especialmente no tocante à relação do uso de probióticos com a ocorrência do íleo paralítico. Vários estudiosos afirmam que os benefícios ocorrem especialmente quando esses probióticos são resistentes à secreção gástrica e provenientes de combinações de cepas, pautando-se em evidências científicas robustas e em bons resultados obtidos em ensaios clínicos<sup>47, 48, 45, 49</sup>.

Os três estudos utilizaram cepas dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e um estudo somente a *Bifidobacterium*, fator que sugere maior segurança na utilização de cepas destes gêneros, sendo a *Bifidobacterium* a mais empregada. Contudo, cabe salientar que os estudos analisados apresentam metodologias e investigações heterogêneas, dificultando um consenso sobre a eficácia da suplementação de probióticos e com essas cepas no pré-operatório de CCR.

### **Uso de probióticos apenas no pós-operatório de CCR**

Dos artigos selecionados, somente o realizado por Zaharuddin et al.<sup>38</sup> IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C and IL-22 investigou os efeitos da terapia adjuvante do probiótico HEXBIO® no pós-operatório de CCR, o mesmo utilizado no estudo de Tan et al.<sup>34</sup>. Essa investigação teve a duração de seis meses, sendo a terapia iniciada após quatro semanas da cirurgia. Os resultados encontrados sugeriram redução significativa nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C e IL-22), nos pacientes que receberam probióticos em comparação com os níveis pré-intervenção ( $p < 0,05$ ). No entanto, não houve diferença significativa no IFN- $\gamma$  em ambos os grupos. Níveis de IL-6 em pacientes que receberam probióticos foi significativamente reduzido ( $3,88 \pm 3,41$  pg

/ mL para  $1,44 \pm 1,39$  pg / mL), assim como dos pacientes que receberam placebo ( $4,25 \pm 4,047$  pg / mL para  $0,91 \pm 0,49$  pg / mL). O estudo também descreveu que a diarreia induzida por quimioterapia foi observada em ambos os grupos e também não houve diferença nos escores de gravidade da diarreia, indicando que o uso de probióticos pós-cirúrgicos para CCR não teve controle na diarreia. Os resultados encontrados demonstraram, portanto, segurança e eficácia do uso de probióticos no pós-operatório de CCR, havendo redução sistêmica das citocinas pró-inflamatórias, favorecendo a prevenção de complicações pós-cirúrgicas e o retorno mais rápido da função intestinal, mas sem controle na diarreia<sup>38</sup>IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C and IL-22.

A intervenção cirúrgica, ainda mais quando se trata da ressecção de um segmento intestinal, bem como outras terapêuticas, podem ocasionar intenso desequilíbrio metabólico e imunológico, levando ao quadro de disbiose, que propicia a colonização de bactérias patogênicas e podem levar à contaminação por *Clostridium difficile*, que é uma das principais causas de infecção hospitalar e complicação infecciosa pós-operatória. Os probióticos, portanto, podem atuar como moduladores da microbiota intestinal, reduzindo a permeabilidade intestinal e fortalecendo a barreira intestinal com o aumento de bactérias bifidogênicas, atenuando a disbiose e reduzindo a incidência de translocação bacteriana<sup>52</sup>, que ocorre pelo aumento da permeabilidade intestinal e ruptura do epitélio intestinal, aumentando a morbidade séptica pós-operatória<sup>53</sup>.

A diretriz do Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), em português recuperação aprimorada após a cirurgia, apresenta evidências que sugerem que a alimentação oral precoce demonstra melhores desfechos clínicos com menores taxas de infecções e deiscência de anastomose na fase pós-operatória, sugerindo  $\approx 1.200\text{--}1.500$  kcal/dia de forma segura<sup>54</sup>, reforçando a importância da retomada da função intestinal o mais precocemente possível. Essas afirmativas reforçam os resultados encontrados, uma vez que os probióticos auxiliam na redução de citocinas pró-inflamatórias, prevenção de infecções pós-cirúrgicas e podem reduzir tempo de internação pela retomada mais breve da função intestinal, através da modulação da microbiota<sup>38</sup>IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C and IL-22.<sup>55</sup>

### Uso de probióticos no perioperatório de CCR

O estudo realizado por Liu et al.<sup>39</sup>, visou investigar os efeitos da administração perioperatória de probióticos nas concentrações de zonulina sérica, uma proteína que participa da integridade do epitélio intestinal, assim como sobre a permeabilidade intestinal e o efeito subsequente nas complicações infecciosas pós-operatórias, em pacientes submetidos à cirurgia colorretal. Foram utilizadas cápsulas resistentes à secreção ácida, na dosagem de 2g/dia, em uma dose diária total de  $2,6 \times 10^{14}$  UFC, com as cepas *Lactobacillus plantarum* ( $\geq 10^{11}$ ), *Lactobacillus acidophilus* ( $\geq 7,0 \times 10^{10}$  UFC/g) e *Bifidobacterium longum* ( $\geq 5,0 \times 10^{10}$  UFC/g). O período de intervenção durou 16 dias, 6 dias no pré-operatório e 10 dias no pós-operatório. A permeabilidade intestinal foi avaliada através do teste com lactulose e manitol (L/M) e os resultados apontaram que não houve diferença significativamente estatística entre os dois grupos antes do tratamento ( $0,160 \pm 0,058$  e  $0,155 \pm 0,066$ ;  $p = 0,623$ ). A razão L/M pré-operatória foi maior no grupo controle do que no grupo probiótico ( $0,196 \pm 0,062$  e  $0,156 \pm 0,052$ ;  $p = 0,001$ ) e a razão L/M no grupo controle foi semelhante ao grupo probiótico 3 dias após a cirurgia ( $0,222 \pm 0,059$  e  $0,231 \pm 0,058$ , respectivamente;  $p = 0,348$ ). Nos dez dias de pós-operatório, a média da razão L/M no grupo probiótico ( $0,166 \pm 0,039$ ) foi significativamente menor do que no controle ( $0,216 \pm 0,061$ ;  $p = 0,001$ ). Foi encontrada uma correlação direta entre concentração de zonulina sérica PO e a razão L/M ( $r = 0,504$ ,  $p = 0,001$ ), sugerindo que os probióticos reduzem a permeabilidade intestinal após 10 dias do pós-operatório. Observou-se, também, que a resistência transepitelial média da mucosa do cólon (TER) no grupo controle ( $12,66 \pm 5,86$  ômega/cm<sup>2</sup>) foi significativamente menor do que que no grupo dos probióticos ( $19,21 \pm 6,02$  ômega/cm<sup>2</sup>;  $p = 0,001$ ). Encontrou-se correlação direta entre a concentração sérica de zonulina pós-operatória e TER ( $r = 0,900$ ,  $p = 0,037$ ). ou seja, os probióticos reduziram significativamente ( $p = 0,001$ ) a concentração de zonulina sérica no pós-operatório (grupo controle= $1,08 \pm 0,28$  ng/mg proteína e grupo probiótico= $0,39 \pm 0,26$  ng/mg de proteína), sendo a concentração antes do tratamento não significativamente



diferente entre os dois grupos ( $0,32 \pm 0,30$  e  $0,36 \pm 0,28$  ng/mg de proteína;  $p = 0,545$ )<sup>39</sup>. Além disso, descrevem que a incidência de septicemia pós-operatória foi significativamente menor ( $p = 0,017$ ) no grupo probiótico. A incidência de septicemia pós-operatória com concentrações elevadas de zonulina sérica não diferiram significativamente entre os grupos ( $p = 0,921$ ). Quanto à concentração sérica de zonulina, independentemente do grupo de tratamento, a incidência de septicemia pós-operatória foi significativamente maior em níveis elevados de zonulina sérica ( $p = 0,001$ ). A duração da pirexia pós-operatória, assim como da antibioticoterapia tiveram resultados semelhantes aos da septicemia. Os pacientes tratados com probióticos tiveram tempo de internação hospitalar menor. Assim, a incidência de septicemia pós-operatória foi correlacionada com a concentração sérica de zonulina ( $r = 0,634$ ,  $p = 0,001$ ). Os resultados também mostraram menor incidência pós-operatória de translocação bacteriana no grupo de probióticos ( $p = 0,027$ ), ocorrendo em 10 dos 75 pacientes (13%) no grupo probiótico e em 21 dos 75 pacientes (28%) no grupo controle. Além disso, durante o período pós-operatório de 72 horas, foi avaliada a taxa total de hemocultura positiva de DNA de bactérias através de amostras sanguíneas, cateter e escarro, e os resultados encontrados no grupo controle foi significativamente superior ao grupo dos probióticos ( $p = 0,034$ ). A taxa de hemocultura positiva de DNA bacteriano no grupo controle (25%, 19/75) foi significativamente maior do que no grupo de probióticos ( $p = 0,019$ ). Apenas 2 patógenos foram detectados nas amostras de sangue: *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*; sendo a *E. coli* mais ocorrente (identificada em 83% das amostras com bactérias). Os probióticos, portanto, reduziram a taxa de infecção pós-operatória e a hemocultura positiva de DNA microbiano. A permeabilidade intestinal pré-operatória foi menor no grupo de probióticos e, conseqüentemente, reduziu a taxa de translocação bacteriana (septicemia) no pós-operatório, estando relacionada à concentração sérica de zonulina. Observou-se também que os probióticos podem inibir a via de sinalização p38 MAPK, envolvida na proteção da permeabilidade intestinal e na função da barreira intestinal. O estudo concluiu que a suplementação de probióticos no pré-operatório e com o tratamento continuado no pós-operatório é eficiente e que a permeabilidade intestinal está correlacionada com melhores desfechos clínicos<sup>39</sup>.

A zonulina tem atividade na regulação das proteínas *tight junctions* estando, possivelmente, relacionada com a ativação do receptor do fator de crescimento epidérmico através do receptor tipo-2 ativado por protease que leva à fosforilação das proteínas *tight junctions* e rearranjo dos filamentos de actina, seguido pela repressão das proteínas *tight junctions* que, conseqüentemente, relaxa aumentando a permeabilidade intestinal<sup>56</sup>. Altos níveis de zonulina liberados por enterócitos permitem a migração de bactérias pelo epitélio, podendo provocar a progressão da sepse<sup>57</sup>, sendo uma das principais contribuintes para a sepse pós-operatória<sup>58</sup>. Desta forma, a redução significativa ( $p = 0,001$ ) encontrada no estudo de Liu et al.<sup>39</sup> pelo uso de probióticos na concentração de zonulina sérica no pós-operatório pode indicar que o uso de probióticos pode ajudar na redução da permeabilidade intestinal e, conseqüentemente, no controle da sepse. Uma meta-análise realizada por Ahmadi et.al.<sup>59</sup> contemplando 9 estudos, analisou o efeito da ingestão de probióticos (e simbióticos) nos níveis séricos de zonulina, e seus resultados também apontaram uma redução significativa na concentração sérica de zonulina nos indivíduos que receberam apenas probióticos quando a análise foi feita separadamente para o probiótico e o simbiótico<sup>59</sup>.

A redução da incubação e/ou infecção por *E. coli* pelo uso de probióticos pode estar relacionada com o fortalecimento do epitélio intestinal, reforçando a importância da integridade do epitélio intestinal, primeira linha de defesa contra agressões microbianas, para redução de translocação bacteriana do trato gastrointestinal para a corrente sanguínea, ou seja, da septicemia pós-operatória<sup>39, 60, 61</sup>. Esses fatores justificam os resultados relatados nos artigos avaliados.

Os resultados encontrados no estudo de Liu et al.<sup>39</sup> sugerem a necessidade de novos avanços nos estudos de metagenômica, possibilitando a extração e sequenciamento do DNA de amostras de colônias microbianas de diferentes ecossistemas permitindo, assim, identificar individualmente as cepas microbianas e suas funções, favorecendo uma possível combinação personalizada de acordo com as necessidades e os objetivos de tratamento<sup>62</sup>.

Os fatores limitantes do presente trabalho estão relacionados às metodologias heterogêneas

empregadas pelos estudos selecionados, bem como à não descrição, por vezes, da cepa utilizada na pesquisa, dificultando a identificação assertiva da cepa, sua via de administração e quantidades adequadas para uso nos diferentes momentos da cirurgia do CCR de adultos e idosos.

## CONCLUSÕES

Conclui-se, de acordo com os artigos analisados, que: a) as cepas mais utilizadas pelos estudos foram do gênero *Lactobacillus* e, principalmente, *Bifidobacterium*; b) os benefícios relacionados ao uso de probióticos em adultos e idosos com CCR no pré e/ou pós-operatório foram: redução das complicações infecciosas e inflamações, promovendo melhores desfechos clínicos; diminuição das deiscências anastomóticas e translocação bacteriana; modulação da permeabilidade e função intestinal por meio das concentrações de zonulina e inibição da via de sinalização p38 MAPK e, conseqüentemente, menor tempo de internação hospitalar.

A maioria dos estudos apresentados utilizou como via de administração a oral, com combinações de cepas probióticas pré-estabelecidas e comercializadas pela indústria farmacêutica, demonstrando maior segurança e eficácia na utilização em pacientes imunocomprometidos. Além disso, segundo as análises dos artigos apresentados, o uso de probiótico no pré-operatório com tratamento continuado no pós-operatório de CCR parece ser mais eficaz.

Pelo exposto, percebe-se a importância e necessidade de desenvolvimento de novos estudos para aprofundar este assunto, se incluindo os voltados à área de metagenômica para possibilitar combinações mais personalizadas de cepas de acordo com as necessidades e objetivos de tratamento dessa população avaliada.

## Contribuição dos autores

DMYS: Contribuiu substancialmente na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; e, assim como, na redação e revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

ÂSLWL: Contribuiu substancialmente na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados; e, assim como, na redação e revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

VSF: Contribuiu substancialmente na concepção e no planejamento do estudo; e na redação e revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

## Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Tipos de câncer - Câncer de intestino - Introdução; 2022 [atualizado 2022 Jul 18; citado 2022 Jul 29]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/intestino>.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. Detecção Precoce do Câncer; 2021 [citado 2022 Jun 5]. Disponível em: [https://antigo.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/deteccao-precoce-do-cancer\\_0.pdf](https://antigo.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/deteccao-precoce-do-cancer_0.pdf).
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
4. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Tipos de câncer - Câncer de intestino - Versão para profissionais da saúde; 2022 [atualizado 2022 Jul 18; citado 2022 Jul 29]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/intestino>.
5. United Nations [Internet]. Data Center - Country Insights. Human Development Insights - Brazil; 2022 [citado 2022 Jul 27]. Disponível em: <https://hdr.undp.org/data-center/country-insights#/ranks>.
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil; 2019 [citado 2022 Fev 19]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
7. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer - Cancer Tomorrow [Internet]. Estimated number of new cases from 2020 to 2040, incidence, both sexes, age [0-85+]; 2022 [citado 2022 Jan 31]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.
8. World Health Organization. Early Detection. Knowledge into Action Cancer Control WHO Guide for Effective Programmes [Internet]; 2007 [citado 2022 Abr 18]. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43743/9241547338\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43743/9241547338_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
9. Patel S, Issaka RB, Chen E, Somsouk M. Colorectal Cancer Screening and COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2021 Fev 1;116(2):433-434. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000970
10. D'Ovidio V, Lucidi C, Bruno G, Lisi D, Miglioresi L, Bazuro ME. Impact of COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Screening Program. *Clin Colorectal Cancer*. 2021 Mar;20(1):e5–e11. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.07.006.
11. Yong JH, Mainprize JG, Yaffe MJ, Ruan Y, Poirier AE, Coldman A, et al. The impact of episodic screening interruption: COVID-19 and population-based cancer screening in Canada. *J Med Screen*. 2021 Jun;28(2):100–107. DOI: 10.1177/0969141320974711
12. Moura SF, de Mello MRSP, Muzi CD, Guimarães RM. Padrão Sintomatológico em Pacientes do Câncer Colorretal de acordo com a Idade. *Rev Bras Cancerol*. 2020 Mar 18;66(1):1–6. DOI: 10.32635/2176-9745.rbc.2020v66n1.474.
13. Fusco SDFB, Massarico NM, Alves MVMFF, Fortaleza CMCB, Pavan ECP, Palhares VC, et al. Surgical site infection and its risk factors in colon surgeries. *Rev Esc Enferm USP*. 2016 Fev;50(1):43-9. DOI: 10.1590/S0080-623420160000100006
14. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, Falzone L, Santagati M, Stefani S, et al. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 3;11(1):26–38. DOI: 10.3390/cancers11010038.
15. Grice EA, Segre JA. The Human Microbiome: Our Second Genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151-70. DOI: 10.1146/annurev-genom-090711-163814.
16. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016 Jul 7;535: 85–93. DOI: 10.1038/nature18849
17. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017 Oct 12;6(4):21. DOI: 10.3390/antibiotics6040021.

18. Squellati R. Evidence-Based Practice in the Treatment for Antibiotic-Associated Diarrhea in the Intensive Care Unit. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018 Mar;30(1):87-99. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.10.008.
19. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol.* 1998 Feb 17;39(3):237-8. DOI: 10.1016/s0168-1605(97)00136-0.
20. FAO/WHO. Probiotics in food - Health and nutritional properties and guidelines for evaluation [Internet]. 2001 Out [citado 2022 Jan 28]; 1-4. Disponível em: <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>.
21. Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, Lourenço A, Gueimonde M, Abellardo M. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res.* 2017 Jan;61(1): 1–15. DOI: 10.1002/mnfr.201600240
22. Javanmard A, Ashtari S, Sabet B, Davoodi SH, Rostami-Nejad M, Akbari ME, et al. Probiotics and their role in gastrointestinal cancers prevention and treatment; an overview. *Gastroenterol Hepatol From Bed to Bench.* 2018;11(4): 284–295.
23. So SSY, Wan MLY, El-Nezami H. Probiotics-mediated suppression of cancer. *Curr Opin Oncol.* 2017 Jan;29(1):62-72. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000342.
24. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol.* 2019 Set 28;29(9):1335-1340. DOI: 10.4014/jmb.1906.06064.
25. Ohara T, Suzutani T. Intake of *Bifidobacterium longum* and Fructo-oligosaccharides prevents Colorectal Carcinogenesis. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2018 Jan-Jun;8(1):11-17. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1251.
26. Genaro SC, Reis LSL, Reis SK, Socca EAR, Fávoro WJ. Probiotic supplementation attenuates the aggressiveness of chemically induced colorectal tumor in rats. *Life Sci.* 2019; 237: 30822–7 *Life Sci.* 2019 Nov 15;237:116895. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116895.
27. Liong MT. Roles of Probiotics and Prebiotics in Colon Cancer Prevention: Postulated Mechanisms and In-vivo Evidence. *Int J Mol Sci.* 2008 Mai; 9(5): 854-863. DOI: 10.3390/ijms9050854.
28. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Overview [citado 2022 Mar 20]. Disponível em: <https://covid19.who.int>.
29. Blayney DW, Bariani G, Das D, Dawood S, Gnant M, de Guzman R, et al. Spotlight on International Quality: COVID-19 and Its Impact on Quality Improvement in Cancer Care. *JCO Glob Oncol.* 2021 Set;7:1513-1521. DOI: 10.1200/GO.21.00281.
30. Costa AM da, Ribeiro AL, Ribeiro AG, Gini A, Cabasag C, Reis RM, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Cancer-Related Hospitalizations in Brazil. *Cancer Control.* 2021 Jan-Dez;28: 1–7. DOI: 10.1177/10732748211038736.
31. Kim YJ, Yu J, Park SP, Lee SH, Kim YS. Prevention of radiotherapy induced enteropathy by probiotics (PREP): protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial. *BMC Cancer.* 2021 Set 16;21(1):1032. DOI: 10.1186/s12885-021-08757-w; 21.
32. Whittemore R, Knafk K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005 Dez;52(5):546-53. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.
33. Galvão TF, Pansani T de SA. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2015 Jun [citado 2022 Jul 22]; 24(2): 335-342. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742015000200017&lng=pt](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000200017&lng=pt).
34. Tan CK, Said S, Rajandram R, Wang Z, Roslani AC, Chin KF. Pre-surgical Administration of Microbial Cell Preparation in Colorectal Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *World J Surg.* 2016 Ago;40(8):1985-92. DOI: 10.1007/s00268-016-3499-9.
35. Mao J, Zhang SZ, Du P, Cheng ZB, Hu H, Wang S. Probiotics Can Boost the Antitumor Immunity of CD8+T Cells in BALB/c Mice and Patients with Colorectal Carcinoma. *J Immunol Res.* 2020 Mai 9;2020:4092472. DOI: 10.1155/2020/4092472.

36. Rodríguez-Padilla Á, Morales-Martín G, Pérez-Quintero R, Gómez-Salgado J, Balongo-García R, Ruiz-Frutos C. Postoperative Ileus after Stimulation with Probiotics before Ileostomy Closure. *Nutrients*. 2021 Feb 15;13(2):626. DOI: 10.3390/nu13020626.
37. Rodríguez-Padilla Á, Morales-Martín G, Pérez-Quintero R, Gómez-Salgado J, Ruiz-Frutos C. Serological Biomarkers and Diversion Colitis: Changes after Stimulation with Probiotics. *Biomolecules*. 2021 Mai 2;11(5):684. DOI: 10.3390/BIOM11050684.
38. Zaharuddin L, Mokhtar NM, Nawawi KNM, Ali RAR. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2019 Jul 24;19(1):131. DOI: 10.1186/s12876-019-1047-4.
39. Liu ZH, Huang MJ, Zhang XW, Wang L, Huang NQ, Peng H, et al. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2013 Jan;97(1):117-26. DOI: 10.3945/ajcn.112.040949.
40. Miranda C, Contente D, Igrejas G, Câmara SPA, Dapkevicius MLE, Poeta P. Role of Exposure to Lactic Acid Bacteria from Foods of Animal Origin in Human Health. *Foods*. 2021 Set 4;10(9):2092. DOI: 10.3390/FOODS10092092.
41. FAO by Bajagai YS, Klieve AV, Dart PJ, et al. Probiotics in animal nutrition – Production, impact and regulation. *FAO Animal Production and Health Paper*. 2016;179. Disponível em: <https://www.fao.org/3/i5933e/i5933e.pdf>.
42. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol*. 2015 Out;27:51-6. DOI: 10.1016/j.mib.2015.07.007.
43. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Out;16(10):605-616. DOI: 10.1038/s41575-019-0173-3.
44. Chen Y, Liu BL, Shang B, Chen AS, Liu SQ, Sun W, et al. Nutrition support in surgical patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1779.
45. Milner E, Stevens B, An M, Lam V, Ainsworth M, Dihle P, et al. Utilizing Probiotics for the Prevention and Treatment of Gastrointestinal Diseases. *Front Microbiol*. 2021 Ago 9;12:689958. DOI: 10.3389/FMICB.2021.689958.
46. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 2010 Nov;156(11):3216-3223. DOI: 10.1099/mic.0.040618-0.
47. Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014 Out;25(10):1919-1929. DOI: 10.1093/annonc/mdu106.
48. Vanderhoof JA, Young R. Probiotics in the United States. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1;46(2):S67-72. DOI: 10.1086/523339.
49. van Schaik W. The human gut resistome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Jun 5;370(1670):20140087. DOI: 10.1098/rstb.2014.0087.
50. Sniffen JC, McFarland L V., Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One*. 2018 Dez 26;13(12):e0209205. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0209205.
51. Walter J. Ecological Role of Lactobacilli in the Gastrointestinal Tract: Implications for Fundamental and Biomedical Research. *Appl Environ Microbiol*. 2008 Ago;74(16):4985-96. DOI: 10.1128/AEM.00753-08.
52. Correia MITD, Liboredo JC, Consoli MLD. The role of probiotics in gastrointestinal surgery. *Nutrition*. 2012 Mar;28(3):230-4. DOI: 10.1016/j.nut.2011.10.013.
53. MacFie J, Reddy BS, Gatt M, Jain PK, Sowdi R, Mitchell CJ. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years. *Br J Surg*. 2006 Jan;93(1):87-93. DOI: 10.1002/bjs.5184.

54. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations. *World J Surg.* 2013 Feb;37(2):259-84. DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0.
55. Ouyang X, Li Q, Shi M, Niu D, Song W, Nian Q, et al. Probiotics for preventing postoperative infection in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2019 Mar;34(3):459-469. DOI: 10.1007/s00384-018-3214-4.
56. Fasano A. Intestinal Permeability and its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;10(10):1096-100. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.08.012.
57. Serek P, Oleksy-Wawrzyniak M. The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 21;22(21):11359. DOI: 10.3390/ijms222111359.
58. Klaus DA, Motal MC, Burger-Klepp U, Marschalek C, Schmidt EM, Lebherz-Eichinger D, et al. Increased plasma zonulin in patients with sepsis. *Biochem Med (Zagreb).* 2013;23(1):107-11. DOI: 10.11613/bm.2013.013.
59. Ramezani Ahmadi A, Sadeghian M, Alipour M, Ahmadi Taheri S, Rahmani S, Abbasnezhad A. The Effects of Probiotic/Synbiotic on Serum Level of Zonulin as a Biomarker of Intestinal Permeability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* 2020 Jul;49(7):1222-1231. DOI: 10.18502/ijph.v49i7.3575.
60. Resta-Lenert S, Barrett KE. Enteroinvasive bacteria alter barrier and transport properties of human intestinal epithelium: Role of iNOS and COX-2. *Gastroenterology.* 2002 Apr;122(4):1070-87. DOI: 10.1053/gast.2002.32372.
61. Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut.* 2003 Jul;52(7):988-97. DOI: 10.1136/gut.52.7.988.
62. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, Pasman L, Tan TG, Ortiz-Lopez A, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell.* 2017 Feb 23;168(5):928-943.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.022.