

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRURGICAS

**ADMINISTRAÇÃO PERIOPERATORIA DE SIMBIOTICOS EM DE
PACIENTES COM CÂNCER COLORETAL REDUZ A INCIDÊNCIA DE
INFECCÕES PÓS-OPERATÓRIAS – ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO
DUPLO-CEGO**

Tese de Doutorado

Aluna

Aline Gamarra Taborda Flesch

Orientador

Professor Dr. Daniel Damin

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRURGICAS

**ADMINISTRAÇÃO PERIOPERATORIA DE SIMBIOTICOS EM DE
PACIENTES COM CÂNCER COLORETAL REDUZ A INCIDÊNCIA DE
INFECÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS – ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO
DUPLO-CEGO**

Tese de Doutorado

Aluna

Aline Gamarra Taborda Flesch

Orientador

Professor Dr Daniel Damin

2016

Ficha catalográfica

Ao meu filho Pedro

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

(Leonardo da Vinci)

AGRADECIMENTOS

Embora uma tese seja, pela sua finalidade acadêmica, um trabalho individual, há contribuições de natureza diversa que não podem – nem devem – deixar de ser realçadas. Por essa razão, desejo expressar os meus sinceros agradecimentos:

Ao Professor Dr. Daniel Damin cuja orientação permanente, disponibilidade e apoio em todos os momentos desde a idealização do projeto até a sua finalização me permitiram executar com êxito essa tese.

Aos meus pais Rejane e Taborda, pelo estímulo e apoio incondicional desde a primeira hora; pela paciência e grande amizade com que sempre me ouviram e sensatez com que sempre me ajudaram. E por serem o exemplo de caráter, honestidade e persistência para minha vida.

Ao meu marido Félix pelo amor, companheirismo, auxílio e claro pela paciência e compreensão reveladas ao longo destes anos.

Ao Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas pela oportunidade e apoio no decorrer do doutorado.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) pelo apoio financeiro a esse estudo.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução dessa tese de doutorado.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação clínica TNM para tumores colorretais.....	13
Tabela 2: Eficácia dos microrganismos <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> em variadas situações clínicas.....	19
Tabela 3: Dose recomendada baseadas em evidências.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS

Avaliação nutricional subjetiva global (ANSG)

Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (ASG-PPP)

Índice de massa corporal (IMC)

Infecção de sítio cirúrgico (ISC)

Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Nutrição parenteral (NP)

Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO/WHO)

Frutoligossacarídeos (FOS)

TNM (tumor-linfonodo-metástase)

Unidade Formadora de Colônia (UFC)

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	9
1 – INTRODUÇÃO.....	10
2 – REFERENCIAL TEORICO.....	12
2.1 Câncer colorretal.....	12
2.2 Avaliação nutricional e bioquímica.....	13
2.3 Simbióticos	16
2.4 Probióticos.....	17
2.5 Prebióticos.....	21
2.6 Dose indicada para uso de simbiótico.....	23
2.7 Simbióticos em cirurgia.....	24
3 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS–	27
4 – OBJETIVO.....	32
5 – ARTIGO Em Português.....	33
6 – ARTIGO Em Inglês.....	50
7 – Anexos	67
Anexo 1 – ASG-PPP	67
Anexo 2 – Ficha de acompanhamento	70
Anexo 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido	72

RESUMO

A cirurgia é ainda o principal tratamento para os pacientes com câncer de cólon e reto. Apesar de inúmeros e recentes avanços técnicos na cirurgia do intestino grosso, a infecção pós-operatória se constitui na complicação mais frequente deste tipo de procedimento. Há, portanto, necessidade de implementação de novas estratégias para redução da incidência e gravidade das infecções pós-operatórias, particularmente a infecção de sítio cirúrgico (ISC). Neste contexto, os agentes simbióticos, que combinam a ação de agentes prébióticos com probióticos têm sido estudados. Tendo em vista o número limitado de estudos avaliando o uso de simbióticos em cirurgia colorretal, o presente estudo foi planejado para estudar prospectivamente o efeito destes compostos administrados no período perioperatório a pacientes com diagnóstico de câncer colorretal no que se refere a incidência de infecções tanto de sítio cirúrgico como remotas. Foi realizado um ensaio clínico randomizado duplo cego, que incluiu 91 pacientes (49 no grupo de simbióticos e 42 no grupo de controle) que consumiram 1 sachê 2x ao dia dos compostos durante 5 dias pré operatorios e 14 pós operatorio. A infecção em ferida pós - opertória ocorreu em 1 (2,0%) paciente no grupo de simbióticos e em 9 (18,3%) dos pacientes no grupo de controle ($p = 0,002$). Três casos de abscesso intra-abdominal e quatro casos de pneumonia foram diagnosticados no grupo controle, enquanto nenhuma dessas infecções foi observada em pacientes que receberam simbióticos ($p = 0,001$). Nossos dados demonstram que a administração perioperatória de simbióticos reduziu as taxas de infecção em pós-operatórios de pacientes com câncer colorretal.

ABSTRACT

Surgery remains the primary treatment for patients with colon and rectal cancer. Although several technical advances have been implemented in colorectal surgery, postoperative infection remains its most frequent surgical complication. Thus, there is a need to implement new strategies to reduce the incidence and severity of post-operative infections related to these surgical procedures. In this context, the synbiotic agents that combine the action of prebiotic agents (nutritional nondigestible ingredients) with probiotics (live microorganisms that can provide health benefits to the host) have been investigated. Synbiotics reduce infections through multifactorial mechanisms, including modification of the physico-chemical conditions of the colon and the metabolism of the intestinal microbiota, increased production of short chain fatty acids (SCFA) and better immune response. Due to the limited number of studies evaluating the use of symbionts in colorectal surgery, this study was designed to prospectively study the clinical effect of the perioperative use of synbiotics in patients with colorectal cancer. A randomized double blind clinical trial was conducted, including 91 patients (49 in the synbiotic group and 42 in the control group). Surgical site infection occurred in 1 (2.0%) patients in synbiotic and 9 (18.3%) in patients in the control group ($p = 0.002$). Three cases of intra-abdominal abscess, and four cases of pneumonia were diagnosed in the control group, while none of these infections was observed in patients who received synbiotics ($p = 0.001$). Our data demonstrate that perioperative administration of Symbiotic reduces rates of postoperative infection in patients with colorectal cancer.

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é a terceira neoplasia maligna mais comum no mundo em ambos os sexos ^(1,2). No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) tem incidência semelhante em homens e mulheres, tendo uma discreta inclinação para o sexo feminino (3). Existem inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento da doença, incluindo (3,4) história familiar de câncer de cólon e reto e fatores ambientais como dieta com base em gorduras animais, baixa ingestão de frutas, vegetais e cereais, assim como consumo excessivo de álcool e tabagismo (5).

O tratamento primário do câncer colorretal é a ressecção cirúrgica. Contudo, todos os pacientes submetidos à cirurgia colorretal eletiva, que é considerada uma cirurgia do tipo contaminada, têm risco importante de apresentar infecção pós-operatória em decorrência do elevado número de microrganismos presentes na microflora do intestino. Alguns fatores relacionados ao procedimento cirúrgico estão relacionados com a elevação do risco de infecção como o tempo prolongado dos procedimentos (Tempo > 240 minutos), a classificação da cirurgia de acordo com o potencial de contaminação e a abordagem cirúrgica aberta em comparação à laparoscópica (6,7).

Nos pacientes cirúrgicos, a infecção de sítio cirúrgico (ISC) é a infecção hospitalar mais comum, sendo que dois terços ocorrem ao nível da incisão, e um terço envolve órgãos e espaços abordados durante o procedimento. As taxas de ISC em cirurgias de cólon encontradas na literatura variaram de 3,5 a 21,3%, e são apontadas

como as maiores taxas de ISC entre os procedimentos eletivos (8). Apesar das técnicas de limpeza do cólon, dos antibióticos profiláticos e de todas as melhorias na estrutura hospitalar implementadas nas últimas décadas, há uma ainda uma alta incidência de ISCs nas cirurgias colorretais, persistindo a necessidade da redução de tais índices (9).

A ocorrência de alterações na composição da flora gastrointestinal humana, que é capaz de ser modificada por fatores ambientais e alimentares, favorece a ocorrência de infecções perioperatórias (10,11). Há inúmeros fatores associados ao desenvolvimento de infecções cirúrgicas (12). Dentre eles, a translocação bacteriana é considerada a maior causa de infecção pós-operatória (13). A proximidade da microbiota do TGI com a mucosa e tecido linfóide do intestino ajuda a esclarecer o motivo pelo qual uma microbiota equilibrada é capaz de preservar a saúde das mucosas e, em contrapartida, por que uma composição desequilibrada pode aumentar a prevalência de doenças sistêmicas, incluindo doenças auto-imunes, alergias, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, obesidade, e câncer do cólon. (14,15,16)

Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi investigar se a ingestão de simbióticos no período peri-operatório de pacientes com adenocarcinoma colorretal submetidos à ressecção cirúrgica curativa poderia resultar em alteração na incidência de complicações infecciosas pós-operatórias.

2.0 REFERENCIAL TEORICO

2.1. Câncer colorretal

O número de casos novos de câncer de cólon e reto estimado para o Brasil é de 35.000 em 2016, sendo 16.660 em homens e de 17.620 em mulheres, correspondendo a 16,84 casos novos a cada 100 mil homens e 17,1 para cada 100 mil mulheres (12). A incidência do câncer colorretal varia entre as diferentes regiões mundiais, o que sugere uma forte influência de fatores ambientais na carcinogênese colorretal. No Brasil, as regiões Sul e Sudeste apresentam elevada incidência da neoplasia em comparação às regiões Norte e Nordeste, possivelmente em consequência de diferenças nos padrões dietéticos e de desenvolvimento socioeconômico (16).

O diagnóstico da doença é realizado por meio de exames endoscópicos (colonoscopia, retossigmoidoscopia) que permitem a detecção da lesão e biópsia para diagnóstico histológico (4,5). A base do tratamento curativo continua sendo a ressecção cirúrgica, combinada ou não com radioterapia e/ou quimioterapia, dependendo da localização do tumor e de seu estadiamento clínico-patológico.

O sistema de classificação atualmente mais utilizado para o estadiamento do câncer colorretal é TNM (tumor-linfonodo-metástase) da American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (17).

Tabela 1: Classificação clínica TNM para tumores colorretais I

TX - O tumor primário não pode ser avaliado. T0 –Sem evidencia de tumor primário Tis - Carcinoma <i>in situ</i> .
T1 - Tumor invade a lâmina própria ou a submucosa. T2 - Tumor invade muscular própria ou a subserosa T2a - Tumor invade muscular própria T2b- Tumor invade a subserosa T3 - Tumor penetra na serosa sem invasão das estruturas adjacentes T4 - Tumor penetra nas estruturas adjacentes
NX - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados. N0 – Nenhuma metástase para linfonodo regional N1 - Metástases em 1 a 6 linfonodos regionais. N2 – Metástases em 7 a 15 linfonodos regionais N3 - Metástases em mais de 15 linfonodos regionais.
M0 - Ausência de metástases à distância. Mx- Não se pode avaliar a metástase à distância M1- Metástases à distância

2.2. Avaliação Nutricional e Bioquímica

A avaliação nutricional é a peça chave do nutricionista para o manejo clínico do seu paciente, pois é através dela que se determina o diagnóstico nutricional no qual irá se

basear a conduta de correção nutricional. A avaliação nutricional objetiva é baseada em parâmetros comumente utilizados, tais como: peso, altura, índice de massa corporal (IMC), medidas de pregas cutâneas, da circunferência do braço, circunferência muscular do braço e o índice creatinina/altura. Incluem-se também os dados da anamnese nutricional do paciente e o exame físico, que investiga sinais de deficiências nutricionais. De acordo com Jeejeebhoy et al.(22), apenas um dado antropométrico é insuficiente para classificar um indivíduo como desnutrido. São necessários pelo menos três para que se possa concluir por desnutrição. O IMC, no entanto, sozinho não é considerado como bom parâmetro para a avaliação nutricional (18,20). Aliados a esses dados, alguns exames laboratoriais são também utilizados: proteínas plasmáticas (albumina, pré-albumina, transferrina, hemoglobina e hematócrito), métodos imunológicos (contagem total de linfócitos, testes de hipersensibilidade cutânea tardia) e balanço nitrogenado (8,23).

Frequentemente, devido às condições do paciente, o profissional tem dificuldade de obter dados objetivos para definir seu estado nutricional (pesar, medir, obter outros dados antropométricos ou exames laboratoriais). Aplica, então, a avaliação nutricional subjetiva global (ANSG), uma forma simples de se avaliar aspectos nutricionais e se chegar ao diagnóstico nutricional.

A avaliação antropométrica (ver anexo 2) mede, de maneira objetiva os diversos compartimentos corporais. Os resultados obtidos por este tipo de biometria são indicadores objetivos e necessários na prática clínica. Como métodos antropométricos, destacam-se alguns parâmetros rotineiramente utilizados na prática clínica como: massa

corporal atual e usual, perda ponderal nos últimos 6 meses, pregas cutâneas e circunferências musculares (19,20). A massa corporal é a soma de todos os componentes de cada nível da composição corporal, e representa as reservas totais de energia do corpo. A perda de massa corporal involuntária representa risco nutricional, o qual deve ser detectado o mais precocemente, assim proporcionando melhores planos dietoterápicos. (21)

Relatos prévios demonstraram que 40-80% dos pacientes com câncer apresentam algum grau de desnutrição clínica (18). Estudos demonstram que em cerca de 20% dos casos de câncer, as causas principais de óbito estão relacionadas à desnutrição (18,19).

Pacientes desnutridos têm menor probabilidade de tolerar cirurgia, radioterapia e quimioterapia do que os bem nutridos e, geralmente, apresentam complicações como dificuldade de cicatrização, formação de fístula e infecção. Pacientes desnutridos tendem a apresentar maior tempo de hospitalização, qualidade de vida diminuída e redução no índice de sobrevida em comparação a pacientes bem nutridos. (9,19)

A avaliação subjetiva global (ASG) é um dos instrumentos mais utilizados atualmente para a avaliação nutricional em pacientes hospitalizados, sendo um método simples e de baixo custo (ver anexo 1). Uma das críticas ao método é que, por ser uma avaliação subjetiva, com apenas três categorias, não tem sensibilidade suficiente para detectar pequenas variações no estado nutricional no acompanhamento dos pacientes (12). Ottery propôs uma modificação do método, denominando-a “avaliação subjetiva

global produzida pelo paciente: ASG-PPP. Sua principal característica é a pontuação a partir de escores, sendo a avaliação final um somatório dos itens avaliados. Tem-se então um escore contínuo que possibilita não só a criação de categorias de risco nutricional, que podem orientar a intervenção nutricional precoce, mas que também permite que a avaliação seja repetida periodicamente, buscando pequenas variações na avaliação do risco nutricional (19,20).

Segundo estudo de Guo (25), a ASG no pré-operatório é o mais eficiente fator preditivo de complicações infecciosas no pós-operatório quando comparada com a albumina, a transferrina, a hipersensibilidade cutânea tardia, a antropometria, o índice creatinina-altura e o índice prognóstico nutricional (25,20).

2.3 Probióticos

A FAO/WHO (Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura) caracteriza probióticos como sendo microorganismos vivos que, quando administrados em doses adequadas, conferem benefícios a saúde do hospedeiro. Dentre os efeitos benéficos que podem ser produzidos podemos destacar: alívio dos sintomas causados pela intolerância à lactose, tratamento de diarreias, diminuição do colesterol séricos, aumento da resposta imune e efeitos anticarcinogênicos (26).

Rafter sugere vários mecanismos de atuação, incluindo o estímulo da resposta imune do hospedeiro (por aumentar a atividade fagocitária, a síntese de IgA e a ativação

de linfócitos T e B), a ligação e a degradação de compostos com potencial carcinogênico, alterações qualitativas e/ou quantitativas na microbiota intestinal envolvidas na produção de carcinógenos e de promotores, produção de compostos antitumorígenos ou antimutagênicos no cólon (como o butirato), alteração da atividade metabólica da microbiota intestinal, alteração das condições físico-químicas do cólon com diminuição do pH e efeitos sobre a fisiologia do hospedeiro (26,27). Outras evidências também sugerem que os probióticos reduzam a resposta inflamatória (com diminuição das citocinas, da hipersensibilidade e aumento da atividade fagocitária), alterem a atividade metabólica das bactérias intestinais e reduzam o número de bactéria (28,29).

Os probióticos podem conter bactérias totalmente conhecidas e quantificadas ou, culturas bacterianas não definidas. *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium* e especialmente *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* estão presentes em todas as misturas de culturas definidas. Quando as bactérias com capacidade probiótica são retiradas (isoladas) do seu habitat convencional e subcultivadas e/ou liofilizadas, algumas das suas propriedades são perdidas. Por outro lado, não se conhece ainda nem a composição total, nem a perfeita combinação entre elas que melhor estimula as propriedades probióticas "in vivo" (10,30,31).

Os lactobacilos são bactérias gram-positivas e anaeróbicas facultativas, normalmente predominantes no intestino delgado. Entre suas espécies podemos citar os *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* (31). Os lactobacilos inibem a proliferação de microrganismos não benéficos, pela competição

com locais de ligação e nutrientes e produzem ácidos orgânicos, que reduzem o pH intestinal, retardando o crescimento de bactérias patogênicas (29). As bifidobactérias são bactérias anaeróbicas ou anaeróbicas estritas, normalmente predominantes no intestino grosso, que têm papel benéfico nos quadros de diarreia (29).

Tabela 2. Eficácia dos microrganismos *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum* em variadas situações clínicas.

Cepa	Situação Clínica
<i>Lactobacillus casei</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Prevenção da diarreia associada a antibióticos em adultos - Prevenção de diarreia por <i>Clostridium difficile</i> em adultos - Terapia adjuvante para erradicação de <i>Helicobacter pylori</i> - Complementa o crescimento do <i>Lactobacillus acidophilus</i> - Auxilia na digestão e redução à intolerância à lactose e constipação
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Prevenção da enterocolite necrosante em lactente pré-maturo - Prevenção de diarreia por <i>C. difficile</i> em adultos - Prevenção da diarreia associada a antibióticos em adultos - Tratamento da diarreia aguda infecciosa em crianças - Produz enzima lactase - Aumenta a imunidade
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento da diarreia aguda infecciosa em crianças - Prevenção da diarreia associada a antibióticos em crianças - Prevenção da diarreia associada a antibióticos em adultos - Prevenção da diarreia nasocomial em crianças - Terapia adjuvante para erradicação de <i>H. pylori</i> - Alivia alguns sintomas da síndrome do intestino irritável
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Prevenção da enterocolite necrosante em lactente pré-maturo - Prevenção de diarreia por <i>Clostridium difficile</i> em adultos - Prevenção e manutenção da remissão na pouchit

Fonte: adaptado de “Indicações baseada na evidência de probióticos e prebióticos em gastroenterologia” OMGE (2008).

2.4 Prebióticos

O termo prebiótico foi empregado por Gibson e Roberfroid em 1995 para designar "ingredientes nutricionais não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro estimulando seletivamente o crescimento e atividade de uma ou mais bactérias benéficas do cólon, melhorando com isso a saúde do seu hospedeiro" (11).

A principal ação dos prebióticos é estimular o crescimento e/ou ativar o metabolismo de algum grupo de bactérias benéficas do trato intestinal. Desta maneira, os prebióticos agem intimamente relacionados aos probióticos, constituindo o "alimento" das bactérias probióticas (24). O uso de produtos denominados prebióticos em associação como os probióticos apresenta ações benéficas superiores aos antibióticos promotores de crescimento, notadamente, não deixando resíduos nos produtos de origem animal e não induzindo o desenvolvimento de resistência às drogas, por serem produtos essencialmente naturais (15).

Características gerais dos Prebióticos:

- Não devem ser metabolizados ou absorvidos durante a sua passagem pelo trato digestivo superior;

- Devem servir como substrato a uma ou mais bactérias intestinais benéficas (estas serão estimuladas a crescer e/ou tornarem-se metabolicamente ativas);
- Possuir a capacidade de alterar a microflora intestinal de maneira favorável à saúde do hospedeiro;
- Devem induzir efeitos benéficos sistêmicos ou na luz intestinal do hospedeiro.

Alguns açúcares absorvíveis ou não, fibras, álcoois de açúcares e oligossacarídeos estão dentro deste conceito de prebióticos. Destes, os oligossacarídeos - cadeias curtas de polissacarídeos compostos de três a 10 açúcares simples ligados entre si, têm recebido mais atenção pelas inúmeras propriedades prebióticas atribuídas a eles (14,24).

Os frutoligosacarídeos (FOS) são polissacarídeos que têm demonstrado excelentes efeitos prebióticos, "alimentando", seletivamente, algumas espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e, desta maneira, reduzindo a quantidade de outras bactérias como *Bacteroides*, *Clostridium* e *coliformes* (14,15). Os prebióticos podem ser obtidos na forma natural em sementes e raízes de alguns vegetais como a chicória, cebola, alho, alcachofra, aspargo, cevada, centeio, grãos de soja, grão-de-bico e tremoço. Também, podem ser extraídos por cozimento ou através de ação enzimática ou alcoólica. Há, também, os oligossacarídeos sintéticos obtidos através da polimerização direta de alguns dissacarídeos da parede celular de leveduras ou fermentação de polissacarídeos. Os oligossacarídeos sintéticos têm apresentado melhores resultados como prebiótico e menos efeitos colaterais (14,20).

As substâncias prebióticas agem alimentando e estimulando o crescimento de diversas bactérias intestinais benéficas, cujos metabólitos atuam também reduzindo o pH através do aumento da quantidade de ácidos orgânicos, presentes nos cecos. Por outro lado, atuam bloqueando os sítios de aderência (principalmente a D-Manose), imobilizando e reduzindo a capacidade de fixação de algumas bactérias patogênicas na mucosa intestinal. Especula-se que os oligossacarídeos possam atuar também estimulando o sistema imune, através da redução indireta da translocação intestinal por patógenos, que determinariam infecções após atingir a corrente sanguínea. (14,24)

2.5 Simbióticos

Alimentos simbióticos são aqueles resultantes da combinação de culturas probióticas com ingredientes prebióticos. Essa combinação deve possibilitar a sobrevivência da bactéria probiótica no alimento e nas condições do meio gástrico até que possam atuar no intestino grosso, sendo que os efeitos desses ingredientes podem ser sinérgicos (24). O uso do simbiótico, entre outros benefícios, pode promover aumento do número de bifidobactérias, controle glicêmico, redução da taxa de colesterol sanguíneo, balanceamento da microbiota intestinal saudável que auxilia na redução da obstipação e da diarreia, melhora da permeabilidade intestinal e estimulação do sistema imunológico (14,24). Os simbióticos, portanto, proporcionam a ação conjunta de probióticos e prebióticos, podendo ser classificados como componentes dietéticos funcionais que podem aumentar a sobrevivência dos probióticos durante sua passagem pelo trato gastrointestinal superior (15,25).

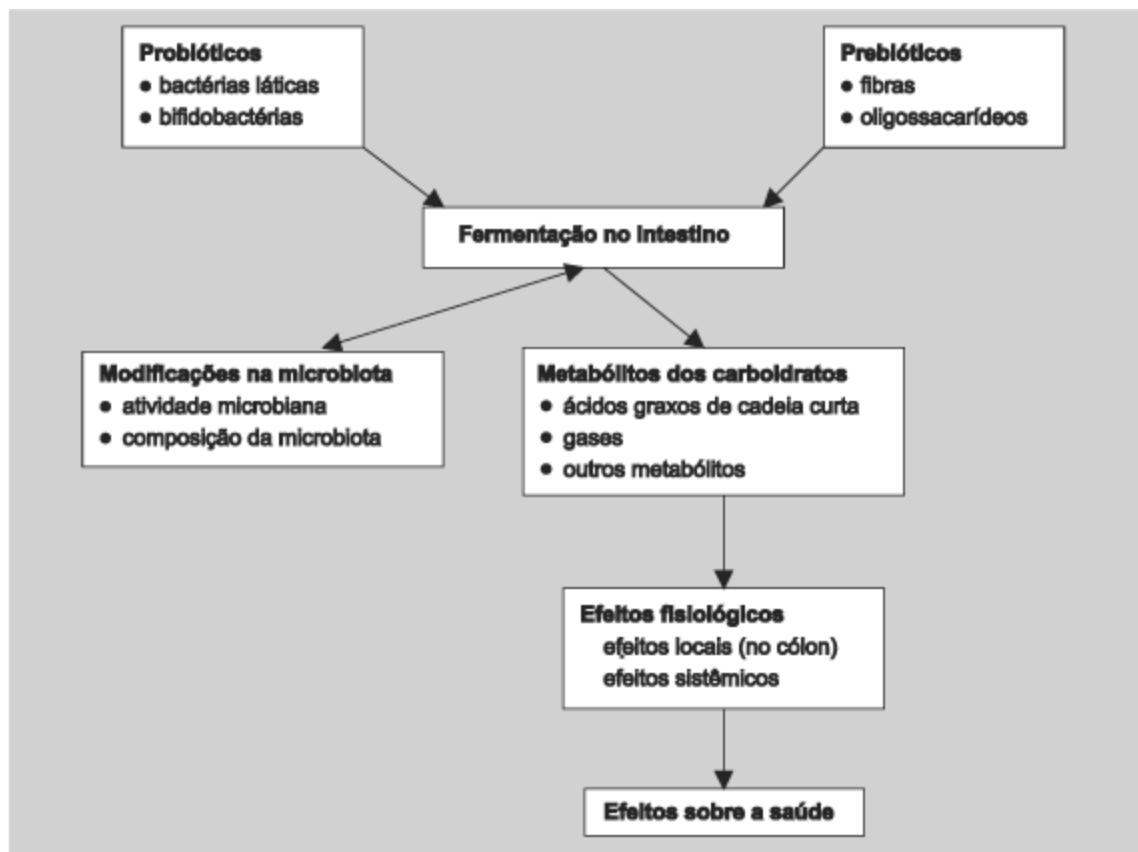


FIGURA 1 - Reações dos ingredientes alimentares probióticos e prebióticos com a microbiota intestinal, relativo a seus efeitos sobre a saúde. Adaptado de Puupponen-Pimiä *et al.* (2002).

2.6 Dose indicada para uso de simbiótico

Segundo o Regulamento Técnico de 2005 da ANVISA a porção probiótica de um simbiótico deve ter quantidade mínima viável na faixa de 10^8 a 10^9 Unidade Formadora de Colônia (UFC) na recomendação diária do produto pronto para consumo. Segundo Stefe *et al* , 2008 a concentração de células viáveis deve ser ajustada na preparação inicial, levando-se em conta a capacidade de sobrevivência de maneira a atingir o mínimo de 10^7 UFC do conteúdo intestinal.

Na Tabela 3 pode-se observar a dose recomendada (UFC) dos probióticos mais utilizados.

Tabela 3 Dose recomendada baseadas em evidências:

Cepa	Dose
<i>Lactobacillus casei</i>	10 ¹⁰ UFC - 2x/dia
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10 ⁹ - 10 ¹⁰ UFC – 1 a 3x/dia
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	10 ¹⁰ -10 ¹¹ UFC - 2 x/dia
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	10 ¹⁰ UFC - 2x/dia

Fonte: adaptado de “Indicações baseada na evidência de probióticos e prebióticos em gastroenterologia” OMGE(2008).

Quanto à porção prebiótica, Roberfroid (11), demonstrou que 10g/dia de FOS constitui uma dose ideal e bem tolerada, mas que 4g/dia de FOS ou inulina é o mínimo necessário para promover crescimento de bifidobactérias e, além disso, demonstrou que o uso de 14g/dia ou mais de inulina pode causar desconforto intestinal.

2.7 Simbióticos e cirurgia

Há muitos benefícios atribuídos aos simbióticos como menor adesão de patógenos à mucosa, diminuição na produção e captação de toxinas, melhora na integridade da barreira física e imunológica do hospedeiro e competição por nutrientes. Existem, no entanto, muitos aspectos obscuros e ainda não solucionados da ação dos simbióticos que permitem traçar perspectivas futuras guiando novas estratégias em promoção e recuperação da saúde (24).

A utilização de simbióticos tem sido amplamente estudada em pacientes cirúrgicos, se mostrando como uma alternativa promissora no uso combinado a

antibióticos ou isoladamente. Reestabelecer o microambiente gastrintestinal melhora a absorção e aumenta a imunidade nesses pacientes (14,27). O comprometimento do estado geral e, sobretudo nutricional de pacientes oncológicos aumenta o risco de complicações pós-operatórias. É comum a ocorrência de alterações na composição da flora gastrointestinal que pode ser afetada por fatores ambientais e alimentares, favorecendo o desenvolvimento de doenças, redução de eficiência na absorção dos alimentos e diminuição da imunidade (10,31).

Pacientes oncológicos são notadamente mais susceptíveis a infecções relacionadas à cirurgia que os demais pacientes. Há vários fatores envolvidos nesta predisposição, como maior translocação bacteriana (considerada a maior causa de infecção pós-operatória), redução da imunidade, diminuição da motilidade intestinal, icterícia, manipulação das alças intestinais, uso de nutrição parenteral (NP), cirurgia de grande porte e tempo de hospitalização. Há, desta forma, falhas funcionais na barreira intestinal, permitindo a passagem de bactérias patogênicas para os linfonodos mesentéricos e corrente sanguínea (32,33).

Estudos controlados demonstram que o tratamento com probióticos pode ser uma boa estratégia na prevenção e diminuição das infecções pós-operatórias, custos hospitalares, morbimortalidade associados a essas e outras complicações cirúrgicas já descritas. Alguns probióticos são capazes de prevenir infecções bacterianas em pacientes cirúrgicos. A magnitude do seu efeito depende de vários fatores como o tipo de preparação e da concentração do microrganismo (34,35,36).

No estudo de Gianotti, 2010 onde se investigou se as bactérias probióticas, administradas perioperatoriamente, podiam aderir à mucosa colônica, reduzindo assim a concentração de patógenos nas fezes e modulando a função imunológica local observou-se que as algumas bactérias aderem à mucosa colônica e afetam modulando a microbiota intestinal reduzindo a concentração de patógenos.

3.0 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Grady WM. Genomic instability and colon cancer. *Genomic Metastasis Rev* 2004;23:11-27.
- 2 Lin OS. Colorectal cancer screening in patients at moderately increased risk due to family history. *World J Gastrointest Oncol*. 2012 Jun 15;4(6):125-30.
- 3 Fay F, Ren JS, Masuyer E, et al. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133-45
- 4 Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012 Jun 21;366(25):2345-57. Epub 2012 May 21.
- 5 Mitry E, Guiu B, Coscinea S, et al. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010;59:1383–1388.
- 6 Goldberg RM. Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2005;10:40-8.
- 7 Grant SW, Hopkins J, Wilson SE. Operative site bacteriology as an indicator of postoperative infectious complications in elective colorectal surgery. *Am. Surg*. 1995; 61:856-861.
- 8 Cheadle WG. Risk factors for surgical site infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7 Suppl 1:S7-11.

- 9 ANVISA. Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica. Módulo V. 2004. Disponível em: [http:// www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/microbiologia/mod_5_2004.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/microbiologia/mod_5_2004.pdf)
- 10 Fooks, LJ and G.R. Gibson, Probiotics as modulators of the gut flora. Br J Nutr, 2002. 88 Suppl 1: p. S39-49.
- 11 Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. Journal of Nutrition 1995; 125: 1401-1412.
- 12 Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp>
- 13 Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al., Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. Ann Surg, 2007. 246(1): 36-41.
- 14 Ruemmele, F.M., Bier D, Marteau P, et al., Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009. 48(2): p. 126-41.
- 15 Gillor, O., A. Etzion, and M.A. Riley, The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. Appl Microbiol Biotechnol, 2008. 81(4): p. 591-606.
- 16 [Usami M](#), Miyoshi M, Kanbara Y, [et al](#). Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011 May;35(3):317-28.

- 17 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1471-4.
- 18 Pinho MSL, Ferreira LC, Brigo MJK, , et al. Incidência do câncer colorretal na região de saúde de Joinville (SC). *Rev Bras Coloproctol.* 2003;23(2):73-76.
- 19 Farber B, Kaiser D, Wenzel R. Relation between surgical volume and incidence of postoperative wound infection. *N Engl J Med* 1981; 305:200-204.
- 20 Blackburn, GL., Bistrain BR., Maini BS. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN, Silver Spring ME, v.1, n.1, 11-32, 1977.*
- 21 Barbosa-Silva, M.C.G. Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? *Crit Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008, 11:248-254.
- 22 Jeejeebhoy KN; Detsky AS & Baker JP. Assessment of nutritional status. *J Parenter Enteral Nutr*, 1990; 14 (suppl): 193s-196s.
- 23 Coppini LZ. Avaliação nutricional no paciente com cancer. In: *Dieta, nutrição e câncer.* São Paulo: Editora Atheneu; 2004; 44, 385-391.
- 24 Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(suppl) :1147S–51S.
- 25 Guo Y, Palmer JL, Kaur G, Hainley S, et al. Nutritional status of cancer patients and its relationship to function in an inpatient rehabilitation setting. *Support Care Cancer.* 2005;13:169-75.
- 26 Ollenschlager G, Viell B, Thomas W, et al. Tumor anorexia: causes, assessment, treatment. *Recent Results Cancer Res.* 1991;121:249–59.

- 27 Park J and Floch M H, Prebiotics, probiotics, and dietary fiber in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007. 36(1): 47-63.
- 28 Hord NG. Eukaryotic-microbiota crosstalk: potential mechanisms for health benefits of prebiotics and probiotics. *Annu Rev Nutr*, 2008. 28: 215-31.
- 29 Gaudier E, Michel C, Segain JP, et al. The VSL#3 probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. *J Nutr*. 2005;135:2753-61.
- 30 Rafter J. Probiotics and colon cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:849-59.
- 31 Delcenserie, V, Martel D, Lamoureux M, et al., Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol*, 2008. 10(1-2): 37-54
- 32 Denipote, F.G., E.B. Trindade, and R.C. Burini, Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer. *Arq Gastroenterol*, 2010. 47(1): p. 93-8.
- 33 Tanaka K, Yano M, Motoori M, et al. Impact of perioperative administration of synbiotics in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: A prospective randomized controlled trial. *Surgery*. 2012
- 34 Mizuno T, Yokoyama Y, Nishio H, et al., Intraoperative bacterial translocation detected by bacterium-specific ribosomal rna-targeted reverse-transcriptase polymerase chain reaction for the mesenteric lymph node strongly predicts postoperative infectious complications after major hepatectomy for biliary malignancies. *Ann Surg*, 2010. 252(6): 1013-9.

- 35 Van Santvoort HC, Besselink MG, Timmerman HM, et al. Probiotics in surgery. Surgery. 2008 Jan;143(1):1-7. Epub 2007 Nov 8.
- 36 Gianotti L, Morelli L, Galbiati F, et al A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients World J Gastroenterol 2010 Jan 14; 16(2): 167-175.

4.0 OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Avaliar a influência da administração perioperatória de simbióticos na incidência de complicações infecciosas em pacientes com câncer colorretal submetidos à ressecção cirúrgica potencialmente curativa.

Objetivos Específicos:

Avaliar a incidência de complicações não infecciosas pós-operatória com o uso de simbióticos.

Avaliar a influência da administração perioperatória de simbióticos no tempo de internação hospitalar.

Artigo em Português

**ADMINISTRAÇÃO PERIOPERATORIA DE SIMBIOTICOS EM DE
PACIENTES COM CÂNCER COLORETAL REDUZ A INCIDÊNCIA DE
INFECCÕES PÓS-OPERATÓRIAS – ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO
DUPLO-CEGO**

Aline T. Flesch^a, Stael T. Tonial^a, Paulo C. Contu^b, Daniel C. Damin^{a,b}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS , Brasil

^b Divisão de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS , Brasil

Declaramos não haver conflitos de interesse no estudo.

RESUMO

A cirurgia continua a ser o tratamento curativo do câncer colorretal. Entretanto as infecções pós-operatórias, principalmente as causadas por bactérias de origem entérica, representam uma importante causa de morbidade. Os probióticos e prebióticos são compostos que têm a capacidade de proteger a barreira intestinal e prevenir a translocação bacteriana e complicações infecciosas. Neste ensaio randomizado, os pacientes com câncer colorretal a serem submetidos a uma ressecção cirúrgica potencialmente curativa foram alocados para receber simbióticos ou placebo. O desfecho principal do estudo foi o desenvolvimento de complicações infecciosas, em particular infecção do sítio cirúrgico (ISC), no período de 30 dias após cirurgia. Noventa e um pacientes foram estudados (49 para o grupo de simbióticos e 42 para o grupo de controle) e consumiram 1 sachê 2x ao dia dos compostos por 5 dias antes do procedimento e 14 dias após. A ISC ocorreu em 1 (2,0%) paciente no grupo de simbióticos e em 9 (18,3%) dos pacientes no grupo de controle ($p = 0,002$). Três casos de abscesso intra-abdominal e quatro casos de pneumonia foram diagnosticados no grupo controle, enquanto nenhuma dessas infecções foi observada em pacientes que receberam simbióticos ($p = 0,001$). Nossos dados apontam que a administração perioperatória de simbióticos reduz as taxas de infecção em pós-operatórios de pacientes com câncer colorretal. Contudo, mais estudos são necessários para confirmar o papel dos simbióticos no tratamento cirúrgico do câncer colorretal.

Palavras-chave: simbióticos, câncer colorrectal, infecção, complicação pós-operatória

INTRODUÇÃO

Apesar dos recentes avanços na cirurgia colorectal, tais como as técnicas de cirurgia minimamente invasiva e melhorias nos cuidados pós-operatórios, a incidência de complicações infecciosas pós-operatórias permanece elevada. A infecção de sítio cirurgico (ISC) é relativamente comum, com taxas de incidência que variam de 5 % a 26 % [1,2]. A ISC parece resultar em parte de desequilíbrios da microflora e perturbação da função de barreira intestinal que favorecem a ocorrência de infecção peri-operatória, especialmente em pacientes com câncer colorretal [3,4].

Estudos avaliaram diferentes cirurgias gastrointestinais, incluindo duodenopancreatectomia, ressecção hepatobiliar e transplante de fígado, demonstraram que o uso de simbióticos pode representar uma abordagem promissora para a prevenção da infecção pós-operatória [5,6,7]. Os simbióticos são compostos formados pela combinação de prebióticos e probióticos. Os prebióticos são ingredientes alimentares não digeríveis que alteram seletivamente o crescimento e atividade das bactérias do cólon. Os probióticos são bactérias viáveis utilizados para regular o equilíbrio da microflora intestinal [8,9]. Embora o cólon seja um importante reservatório para os microrganismos comensais, o uso de simbióticos em cirurgia colorectal tem sido controverso [10-12].

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da administração perioperatória de simbióticos na incidência de infecção em sítio cirúrgico no pós-operatório em pacientes que se submeteram a uma ressecção cirúrgica potencialmente curativa de câncer colorretal.

PACIENTES E MÉTODOS

Este é um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. O estudo foi realizado no Serviço de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre Junho de 2013 e Abril de 2015. Foram considerados elegíveis para participação no estudo pacientes com adenocarcinoma colorectal comprovado histologicamente a serem submetidos eletivamente uma ressecção colorretal potencialmente curativa. Os critérios de exclusão foram gravidez, limitação do nível intelectual que pudesse impedir a compreensão adequada do estudo, tratamento neoadjuvante (quimioterapia e radioterapia), a utilização de produtos com função de prebiótico, probiótico e/ou simbiótica, e recusa em participar ou assinar o termo de consentimento informado do estudo. Pacientes com tumores que foram considerados não ressecáveis durante a cirurgia ou que necessitaram da ressecção concomitante de outros órgãos (útero, bexiga, fígado, baço) foram excluídos durante a análise.

O presente estudo foi realizado após aprovação pelos Comitês de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O consentimento informado foi obtido de todos os pacientes antes de

serem incluídos no estudo. O protocolo foi registrado no ClinicalTrials.gov pelo identificador NCT 02571374.

Grupos de estudo

A avaliação pré-operatória dos pacientes incluídos consistia de história clínica completa e exame físico, dosagem do antígeno carcinoembrionário, colonoscopia, tomografia computadorizada de abdome e pelve e radiografia de tórax e/ou tomografia computadorizada de tórax. Além disso, todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação subjetiva global e avaliações antropométricas [13]. Os pacientes foram alocados aleatoriamente para o grupo intervenção (simbióticos) ou o grupo controle (placebo). Ambos receberam duas vezes ao dia um sachê contendo os compostos ativos (grupo de intervenção) ou placebo (grupo controle) durante 5 dias antes do procedimento cirúrgico e durante 14 dias após a cirurgia. O grupo de intervenção recebeu sachês contendo *Lactobacillus acidophilus* 10^8 - 10^9 UFC, *Lactobacillus rhamnosus* 10^8 - 10^9 UFC, *Lactobacillus casei* 10^8 - 10^9 UFC, *Bifidobacterium* 10^8 a 10^9 UFC e 6g de frutooligossacarídeos (FOS). O grupo de controle recebeu sachês contendo maltodextrina 96% (5,76g), maltose a 3% (0,18 g), e glicose a 1% (0,06 g). Os sachês de ambos os grupos tinham a mesma aparência e os compostos tinham a mesma cor e sabor. Tanto os investigadores com os pacientes eram cegos quanto à alocação dos grupos de estudo. No entanto, o cegando poderia ser quebrado se os pacientes apresentassem eventos adversos graves que pudessem estar relacionados aos compostos pesquisados. Na véspera da cirurgia, todos os pacientes foram submetidos ao preparo intestinal de rotina. Eles

também receberam gentamicina e metronidazol por via intravenosa 1 hora antes da cirurgia. Quando o tempo de operação excedeu 3 horas, doses de antibiótico adicionais foram administradas.

Variáveis clínicas

A infecção pós-operatória foi definida como a que ocorre dentro de 30 dias após a cirurgia. As infecções foram classificadas como ISC incisional (na ferida operatória) ou ISC órgão/espaco (no local em que a cirurgia foi realizada), ou infecção em local distante (infecção do trato urinário, pneumonia). Tempo de permanência hospitalar foi definido como o número de dias da cirurgia até a alta. As mortes que ocorrem dentro de 30 dias da operação foram consideradas com relacionadas à cirurgia..

Análise estatística

Foi realizado cálculo do tamanho amostral para um nível de significância fixado em $P < 0,05$. Os dados foram analisados utilizando o programa Statistical Package for Social Sciences versão 20.0 (SPSS Inc. , Chicago, IL , EUA, 2008) para Windows. O estudo da distribuição dos dados das variáveis contínuas foi realizado utilizando o teste de Kolmogorov- Smirnov. Para a análise bivariada das variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui -quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas, ao comparar dois grupos independentes o teste t -Student ou teste de Mann Whitney U foram aplicadas .

RESULTADOS

Cem pacientes foram inicialmente incluídos no estudo. Nove pacientes foram excluídos: 4 pacientes, porque eles tinham tumores não ressecáveis , e 5 pacientes que tiveram ressecção concomitante de outros órgãos. Após exclusões, o grupo de intervenção (simbióticos) foi composto por 49 pacientes , eo grupo controle (placebo) de 42 pacientes . Ambos os grupos de estudo foram semelhantes, não apresentando diferenças estatísticas em características demográficas e clínicas (Tabela 1).

Tabela 1: Variáveis avaliadas em estudo randomizado duplo cego sobre a utilização de simbióticos em uma população com câncer colo retal

Variáveis	Grupos				P
	Intervenção (n=49)		Controle (n=42)		
	n	%	n	%	
Idade (anos)	64,5	11,4	61,1	13,4	0,192
BMI (kg/m²)	26,57	3,8	25,7	5,3	0,353
Gênero					
Feminino	31	54,8	23	63,3	0,542
Masculino	18	45,2	19	36,7	
DM	9	21,4	12	24,5	0,924
Doenças Cardiovasculares	29	60,4	19	36,6	0,264
Doenças Pulmonares	5	10,2	5	11,9	1,0
Outras	16	36,7	12	28,6	0,847
Albumina					0,100
Abaixo de 3.5mg/dl	8	16,3	2	4,8	
Maior ou igual 3.5 mg/dl	41	83,7	40	95,2	
ASA					0,259
I	8	16,3	12	28,3	
II	35	71,4	28	66,7	
III	6	12,2	2	4,8	
IV	0	0	0	0	
Ostomias	22	44,9	20	47,6	0,961
Reinternação	5	10,20	5	11,9	1,0
Tipo de cirurgia					0,872
Aberta	43	87,75	35	83,33	
Laparoscópica/Robotica	6	12,24	7	16,66	
Localização tumoral					1,0
Reto	28	53,8	24	57,1	
Colon	21	42,9	18	42,9	
Estágio tumoral					0,146
I	14	28,6	11	26,2	

II	20	40,8	20	47,6
III	14	28,6	6	14,3
IV	1	2	5	11,9
Avaliação Subjetiva Global				0,764
A	43	87,8	35	83,3
B	6	12,2	7	16,7

Apenas um paciente no grupo simbióticos teve infecção da ferida , enquanto que 9 casos foram diagnosticados ($p = 0,002$) no grupo controle. Houve também uma diferença significativa entre os grupos em relação a outras complicações infecciosas. Enquanto três casos de abscesso intra-abdominal e quatro casos de pneumonia foram diagnosticados no grupo controle, não houve casos de tais complicações infecciosas diagnosticados no grupo simbióticos ($p = 0,001$).

A incidência de complicações pós-operatórias não infecciosas , tais como náuseas , vômitos, distensão abdominal, illeus, diarreia ou prisão de ventre não foi significativamente diferente entre os grupos de estudo ($p = 0,161$) . O tempo médio de internação para os pacientes do grupo caso foi 11,20 dias , enquanto a média para os pacientes do grupo controle foi de 12,69 dias , sem significância estatística ($p >0,09$). Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nas taxas de mortalidade e reinternação.

DISCUSSÃO

Estudos clínicos recente têm avaliado o efeito de dietas imunomoduladoras com probióticos ou simbióticos na incidência de infecções relacionadas a diferentes cirurgias gastrointestinais. Resultados promissores foram demonstrados em ressecções de

pâncreas, fígado e esófago [5,7,14] . Em relação às ressecções colorretais , no entanto, os resultados até agora têm sido conflitantes, provavelmente refletindo diferenças nas populações estudadas, tipo de cirurgia , tipo de probióticos/simbióticos utilizados e métodos de análise [11,12,15,16].

O presente estudo é o primeiro a avaliar o efeito de simbióticos não só em pacientes com câncer submetidos à cirurgia colorretal minimamente invasiva, incluindo ressecções robóticas e laparoscópicas, mas também em pacientes submetidos à cirurgia colorretal convencional por via laparotômica. Neste sentido, avaliamos prospectivamente uma população homogênea de pacientes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma colorretal submetidos à ressecção oncológica eletiva e potencialmente curativa. Decidimos não incluir doentes submetidos à cirurgia para as doenças coloretais benignas, considerando os aspectos nutricionais e imunológicos específicos de pacientes com câncer colorretal. Pacientes submetidos à ressecção de múltiplos órgãos ou órgãos adjacentes foram excluídos, uma vez que estas cirurgias são mais extensas e relacionadas com o aumento de morbidade. Além disso, foram excluídos os pacientes cujos tumores foram considerados irressecáveis. Como mostrado na Tabela 1, após a randomização, os pacientes de ambos os grupos de estudo apresentavam características clínicas e demográficas semelhantes.

Considerando a natureza da cirurgia colorretal, complicações infecciosas, especialmente infecções de ferida operatória, são extremamente comuns, tendo impacto negativo na qualidade de vida, tempo de permanência hospitalar e custos financeiros. Em

nosso estudo, a utilização perioperatória de simbióticos reduziu significativamente a incidência de ISC.

Entre as as diversas funções dos simbióticos, a mais interessante nesse caso é o aumento da resistência das cepas contra os agentes patogênicos. Isso ocorre através do uso de culturas probióticas que competem com microrganismos patogênicos, cujo crescimento é inibido pela produção de ácidos orgânicos (lactato, propionato, butirato e acetato), reforçando os mecanismos de defesa naturais [17-19]. A modulação da microbiota intestinal por os microrganismos probióticos ocorre através de um mecanismo conhecido como "exclusão competitiva" e as cepas que atuam benéficamente em tais casos são *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus plantarum* [20].

O efeito dos probióticos sobre a resposta imune tem sido demonstrado. Evidências em sistemas *in vitro* e em modelos animais sugerem que os probióticos estimulem a resposta imune inespecífica e específica. Estes efeitos são mediados através da ativação de macrófagos, por meio de um aumento nos níveis de citocinas e da atividade de células natural killers (NK). A mucosa intestinal é a primeira linha de defesa do corpo contra as invasões patogênicas e toxinas de alimentos. Após a ingestão, os antígenos se deparam com o GALT (tecido linfóide associado ao intestino), o qual protege o indivíduo contra agentes patogênicos, inibindo as proteínas de hiperestimulação da resposta imunitária através de um mecanismo conhecido como tolerância ao conteúdo ingerido. O principal mecanismo de proteção do GALT é a resposta imune humoral mediada por IgA

secretória, que previne a entrada de antígenos potencialmente nocivos e, ao mesmo tempo, interagindo com agentes patogênicos das mucosas, sem causar danos. Vários estudos demonstraram que cepas probióticas podem aumentar IgA secretora e modular a produção de citocinas envolvidas na regulação, ativação, crescimento e diferenciação de células do sistema imunológico. Os efeitos benéficos dos probióticos sobre o sistema imunológico ocorrem sem desencadear uma resposta inflamatória prejudicial. No entanto, nem todas as cepas de bactérias que produzem ácido láctico são igualmente eficazes. A resposta imune pode ser aumentada quando um ou mais probióticos são consumidos simultaneamente e atuam sinergicamente, como parece ser o caso de *Lactobacillus* administrados em conjunto com *Bifidobacterium* (DAS), os quais foram utilizados neste estudo [21-23].

Em nosso estudo, o uso de simbióticos também reduziu a incidência de infecções remotas como a pneumonia, a qual ocorreu apenas no grupo de controle. Este resultado está em linha com os resultados de uma meta-análise realizada por Yang e colaboradores [24] que analisaram 28 ensaios clínicos randomizados envolvendo 2511 pacientes submetidos a diferentes cirurgias abdominais, incluindo esofagectomia, pancreaticoduodenectomia, hepatectomia, transplante de fígado e colectomia. A incidência de complicações infecciosas foi menor entre os pacientes que receberam simbióticos do que entre controles (odds ratio [OR] = 0,35; 95% intervalo de confiança [IC], 0,24-0,50), particularmente em relação as infecções respiratórias (OR = 0,44; IC 95%, 0,28-0,68), infecção do trato urinário (OR = 0,30; IC 95%, 0,16-0,55) e infecção da ferida operatória (OR = 0,58; IC 95%, 0,42-0,80). O período de internação (distância

mediana [MD] = -3,20; IC de 95%, -4,87 para -1,54) também foi menor nos pacientes que receberam simbióticos [18]. Em nosso estudo, o tempo de permanência hospitalar não foi diferente entre os grupos de estudo.

He e colaboradores realizaram uma metanálise específica para estimar a eficácia do tratamento pró/simbióticos em pacientes submetidos à ressecção colorretal [10]. Apenas 6 ensaios clínicos randomizados envolvendo 361 pacientes foram incluídos. Dois estudos voltados para uso pré-operatório de pro- ou simbióticos, um estudo sobre o tratamento pós-operatório, e três estudos avaliando de tratamento pré e pós-operatório. Além das diferenças nos produtos utilizados, também houve heterogeneidade entre os estudos nos critérios de inclusão e os tipos de cirurgia realizados. A administração pré ou perioperatória de simbióticos teve um efeito positivo sobre a incidência de infecções cirúrgicas totais (OR IC 0,39 , 95 % : 0,22-0,68 , P = 0,0010) e pneumonia (OR 0,32 , IC de 95% 0,11-0,93 , P = 0,04).

Mais recentemente, Komatsu e colaboradores realizaram um estudo unicêntrico controlado randomizado, incluindo pacientes submetidos à cirurgia colorectal laparoscópica eletiva [11]. Foram inicialmente avaliados 379 pacientes, os quais foram aleatoriamente distribuídos (173 ao grupo simbiótico e 206 para o grupo de controle). Após aplicar critérios de seleção, 362 pacientes (168 do grupo simbiótico e 194 para o grupo de controle) foram considerados elegíveis para o estudo. ISC ocorreu em 29 (17,3%) pacientes no grupo simbióticos e 44 (22,7%) pacientes do grupo controle (OR: 0,76, IC 95% 0,50-1,16; p = 0,20). Segundo os autores, os simbióticos não foram um

tratamento eficaz para reduzir a incidência de complicações infecciosas após ressecção colorretal.

Em nosso estudo, foram incluídos não só pacientes submetidos a cirurgias minimamente invasivas, mas também cirurgias abertas convencionais, o que representou a maioria dos nossos casos. Uma das potenciais vantagens da cirurgia minimamente invasiva é menor trauma cirúrgico com a resposta inflamatória menos aguda e distúrbios imunológicos. Curiosamente, todos os casos de infecção ocorreram entre os doentes submetidos à cirurgia aberta, o que sugere que o efeito de simbióticos seja mais importante neste tipo de cirurgia.

CONCLUSÃO

A administração perioperatória de simbióticos a pacientes com câncer colorretal submetidos à cirurgia eletiva reduziu significativamente a incidência de complicações infecciosas pós-operatórias. Nossos resultados sugerem que esta possa representar uma estratégia promissora para prevenir infecções cirúrgicas em pacientes com câncer colorretal. Mais estudos são necessários para confirmar o papel potencial destes microorganismos na cirurgia colorretal e seus mecanismos de ação.

REFERENCIAS

1. Fusco Sde FB, Massarico NM, Alves MV, et al.: Surgical site infection and its risk factors in colon surgeries. Rev Esc Enferm USP. 50(1), 43-49; 2016.

2. Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, et al.: Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control* 37(5), 387-397; 2009.
3. Howard DD, White CQ, Harden TR, et al: Incidence of surgical site infections postcolorectal resections without preoperative mechanical or antibiotic bowel preparation *Am Surg* 75(8), 259-63; 2009.
4. Fooks, L.J. and G.R. Gibson: Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr* 88 Suppl 1: S39-49; 2002.
5. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al.: Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 74(1),123-127; 2002.
6. Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, et al.: Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 390 (2), 104-113; 2005.
7. Sommacal HM, Bersch VP, Vitola SP, et al: Perioperative synbiotics decrease postoperative complications in periampullary neoplasms: a randomized, double-blind clinical trial. *Nutr Cancer* 67 (3),457-62; 2015.
8. Flesch AG, Poziomyck AK, Damin DC: The therapeutic use of symbiotics. *Arq Bras Cir Dig* 27(3), 206-209; 2014.
9. Denipote FG, Trindade EB, Burini RC: Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer. *Arq Gastroenterol* 47(1), 93-98; 2010.
10. He D, Wang HY, Feng JY, et al.: Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 37(4); 406–415; 2013.
11. Komatsu S, Sakamoto E, Norimizu S, et al.: Efficacy of perioperative synbiotics treatment for the prevention of surgical site infection after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Surg Today* 46 (4), 479-490; 2016.
 12. [Horvat M](#), [Krebs B](#), [Potrc S](#), et al: Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. [Wien Klin Wochenschr](#) 122 Suppl 2, 226-230; 2010.
 13. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al: What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 11(1), 8-13; 1987.
 14. Tanaka K, Yano M, Motoori M, Kishi K, Miyashiro I et al.: Impact of perioperative administration of synbiotics in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: a prospective randomized controlled trial. *Surgery* 152(5),832-842; 2012.
 15. Anderson AD, McNaught CE, Jain PK, et al: Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut.* 53(2), 241–245; 2004.
 16. Reddy BS, Macfie J, Gatt M, et al.: Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy. *Br J Surg.* 94(5), 546–554; 2007.
 17. Chan YK, Estaki M, Gibson DL: Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab* 63 Suppl 2, 28-40; 2013.
 18. Kinross JM, Markar S, Karthikesalingam A, et al. A meta-analysis of probiotic and synbiotic use in elective surgery: does nutrition modulation of the gut

- microbiome improve clinical outcome? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 37(2), 243-53; 2013.
19. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics: *Journal of Nutrition* 125, 1401-1412; 1995.
 20. Barrenetxe J, Aranguren P, Grijalba A, et al: Modulation of gastrointestinal physiology through probiotic strains of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium bifidum*. *An Sist Sanit Navar* 29(3), 337-47, 2006.
 21. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, et al: Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol* 10(1-2), 37-54; 2008.
 22. Gaudier E, Michel C, Segain JP, et al. The VSL#3 probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. *J Nutr.* 135, 2753-2761; 2005.
 23. Gillor O, Etzion A, Riley MA: The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*, 81(4), 591-606; 2008.
 24. Yang Z, Wu K, Liu Y, et al: Effect of Perioperative Probiotics and Synbiotics on Postoperative Infections After Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review With Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* pii: 0148607116629670. [Epub ahead of print]; 2016.

Perioperative Synbiotics Decrease Postoperative Infections in Patients with Colorectal Cancer: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial

Aline T. Flesch^a, Stael T. Tonial^a, Paulo C. Contu^b, Daniel C. Damin^{a,b}

^a Post Graduate Program in Surgical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

^b Division of Coloproctology, *Hospital de Clinicas de Porto Alegre*, and Department of Surgery, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Address correspondence to:

Daniel C. Damin, MD. Division of Coloproctology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Address: Rua Ramiro Barcelos 2350, sala (room) 600, Porto Alegre, RS, Brazil, postal code 90 035-903. E-mail: damin@terra.com.br. Phone: 55-51-9602 0442. Fax: 55-51-3328 5168.

There was no conflict of interest.

ABSTRACT

Surgery remains the cornerstone for curative treatment of colorectal cancer. Postoperative infections, mostly caused by bacteria of enteric origin, represent a significant cause of operative morbidity. Probiotics and prebiotics compounds have the ability to protect the intestinal barrier and prevent bacterial translocation and postoperative infectious complications. In this randomized controlled trial, patients scheduled to undergo elective colorectal surgery for treatment of colorectal cancer were randomly assigned to receive synbiotics or placebo. The primary study outcome was the development of infectious complications, particularly surgical site infection (SSI), within 30 days of surgery. Ninety patients were enrolled (49 to the synbiotics group and 41 to the control group). SSI occurred in 1 (2.0%) patient in the synbiotics group and in 9 (18.3 %) patients in the control group ($p = 0.002$). Three cases of intra-abdominal abscess and four cases of pneumonia were diagnosed in the control group, while no such infections were observed in patients who received synbiotics ($p = 0.001$). In conclusion, perioperative administration of synbiotics reduces postoperative rates of infection in patients with colorectal cancer. Further studies are warranted to confirm the potential role of synbiotics in the surgical treatment of colorectal cancer.

Key words: synbiotics, colorectal cancer, infection, postoperative complication

INTRODUCTION

Despite recent advances in colorectal surgery, such as the techniques of minimally invasive surgery and improvements in postoperative care, incidence of postoperative infectious complications remains high. SSI is particularly common, with incidence rates ranging from 5% to 26% (1,2). This seems to result from microflora imbalances and disruption of intestinal barrier function that favor the occurrence of perioperative infection, especially in patients with colorectal cancer (3,4).

Studies evaluating various gastrointestinal surgeries, including pancreaticoduodenectomy, hepatobiliary resection and liver transplant, have demonstrated that the use of synbiotics may represent a promising approach for the prevention of postoperative infection (5,6,7). Synbiotics are compounds formed by the combination of prebiotics and probiotics. Prebiotics are indigestible food components that selectively alter the growth and activity of colonic bacteria. Probiotics are viable bacteria used to regulate the balance of intestinal microflora (8,9). Although the colon is an important reservoir for commensal microorganisms, the use of synbiotics in colorectal surgery has been controversial (10,12).

The objective of this study was to evaluate the effect of perioperative administration of synbiotics in the incidence of postoperative infection in patients submit to a potentially curative surgical resection of colorectal cancer.

PATIENTS AND METHODS

This is a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. The study was conducted within the Division of Coloproctology, at the Clinical Hospital of Porto Alegre, between June 2013 and April 2015. Patients with histologically proven colorectal adenocarcinoma who were electively scheduled for a potentially curative colorectal resection were eligible to participate in the study. The exclusion criteria were pregnancy, reduced intellectual level that could prevent proper understanding of the study, neoadjuvant treatment (chemotherapy and radiotherapy), use of products with prebiotic, probiotic and/or symbiotic function or fiber module, and refusal to participate and/or to sign the Consent Form. Patients with tumors that were either considered unresectable during the operation or had other organs concomitantly resected (uterus, bladder, liver, spleen) were also excluded from the analysis.

The present study was performed upon approval by the Ethics and Scientific Committee of the Clinical Hospital of Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul. Informed consent was obtained from all patients before being enrolled in the study. The protocol was registered at ClinicalTrials.gov by the identifier NCT 02571374.

Study Groups

Pre-treatment assessment of the patients included a complete medical history and physical examination, carcinoembryonic antigen measurement, colonoscopic

examination, computed tomography of abdomen and pelvis and chest radiograph and/or chest computed tomography. In addition, all patients underwent a subjective global assessment and anthropometric assessments (13).

Patients were randomly allocated to the intervention group (synbiotics) or the control group (placebo). Both received 1 capsule twice daily containing the active substance (intervention group) or placebo (control group) for 5 days prior to the surgical procedure and for 14 days after surgery. The intervention group received capsules containing *Lactobacillus acidophilus* 10^8 to 10^9 CFU, *Lactobacillus rhamnosus* 10^8 to 10^9 CFU, *Lactobacillus casei* 10^8 to 10^9 CFU, *Bifidobacterium bifidum* 10^8 to 10^9 CFU, and fructooligosaccharides (FOS). The control group received capsules containing maltodextrin 96% (5,76g), maltose 3% (0.18g), and glucose: 1% (0.06g). The capsules for both groups had the same appearance and the substances had the same color and flavor. All investigators and patients were blind to group allocation until the end of the trial. However, blinding could be broken if patients presented severe adverse events that could be related to the product being researched.

On the day before surgery, patients underwent routine mechanical bowel preparation. They also received gentamicin and metronidazole intravenously 1 hour before surgery. When the operation time exceeded 3 hours, additional antibiotic doses were administered.

Clinical Variables

Postoperative infection was defined as infection occurring within 30 days of the surgery. Infections were classified as incisional SSI (in the surgical wound) or organ/space SSI (in the site in which surgery was undertaken), or distant site infection (urinary tract infection, pneumonia). Length of hospital stay was defined as the number days from the surgery until discharge. Deaths occurring within 30 days of surgery were considered surgery-related.

Statistical Analysis

Data were analyzed using the *Statistical Package for Social Sciences* program version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2008) for Windows. The study of data distribution of continuous variables was performed using the *Kolmogorov-Smirnov* test. For the bivariate analysis of categorical variables we used Pearson's Chi-square test or Fisher's Exact Test. For continuous variables, when comparing two independent groups the *t-Student t* test or *Mann Whitney U* test were applied. The significance level was set at $P < 0.05$.

RESULTS

One hundred patients were initially enrolled in the study. Nine patients were excluded: 4 patients because they had unresectable tumors, and 5 patients who had

concomitant resection of other organs. After exclusions, the intervention group (synbiotics) was composed of 49 patients, and the control group (placebo) of 42 patients. Both study groups were similar, showing no statistical differences in demographic and clinical characteristics (Table 1).

Table 1: Clinical and demographic characteristics of the study population

Variables	Groups				P
	Intervention (n=49)		Control (n=42)		
	n	%	n	%	
Age (average years)	64,5	11,4	61,1	13,4	0,192
BMI (average kg/m2)	26,57	3,8	25,7	5,3	0,353
Gender					
Female	31	54,8	23	63,3	0,542
Male	18	45,2	19	36,7	
DM	9	21,4	12	24,5	0,924
Cardiovascular Diseases	29	60,4	19	36,6	0,264
Pulmonary Diseases	5	10,2	5	11,9	1,0
Others	16	36,7	12	28,6	0,847
Albumin					0,100
Greater than 3.5mg/dl	8	16,3	2	4,8	
Less than 3.5 mg/dl	41	83,7	40	95,2	
ASA					0,259
I	8	16,3	12	28,3	
II	35	71,4	28	66,7	
III	6	12,2	2	4,8	
IV	0	0	0	0	
Ostomies	22	44,9	20	47,6	0,961
Rehospitalisation (DEATH)	5	10,20	5	11,9	1,0
Type of Surgery					0,872
Open	43	87,75	35	83,33	
Laparoscopic/Robotic	6	12,24	7	16,66	
Tumour Location					1,0
Rectum	28	53,8	24	57,1	
Colon	21	42,9	18	42,9	
Tumor Stage					0,146
I	14	28,6	11	26,2	
II	20	40,8	20	47,6	
III	14	28,6	6	14,3	
IV	1	2	5	11,9	
Subjective Global Assessment					0,764
A	43	87,8	35	83,3	
B	6	12,2	7	16,7	

Only one patient in the synbiotics group had wound infection, while 9 cases were diagnosed ($p = 0.002$). There was also a significant difference between groups in relation to other infectious complications. While three cases of intra-abdominal abscess and four cases of pneumonia were diagnosed in the control group, no cases of such infectious complications were diagnosed in the synbiotics group ($p = 0.001$).

Incidence of non-infectious postoperative complications such as nausea, vomiting, abdominal distension, ileus, diarrhea or constipation was not significantly different between the study groups ($p = 0.161$). The average hospitalization time for the patients in the case group was 11.20 days, while the average for the patients in the control group was 12.69 days, with no statistical significance. No significant differences were observed between the groups with regard rates of mortality and rehospitalization.

DISCUSSION

Recent clinical studies have evaluated the effect of immunomodulatory diets with probiotics and/or synbiotics in the incidence of infections related to different gastrointestinal surgeries. Promising results have been demonstrated in resections of the pancreas, liver and esophagus (5-7,14). Regarding colorectal resections, however, the results so far have been conflicting due to differences in study populations, type of surgery, type of probiotics/synbiotics used, and methods of analysis (11,12,15,16).

This is the first study assessing the effect of synbiotics not only in patients with cancer undergoing minimally invasive colorectal surgery, including robotic and laparoscopic resections, but also in patients undergoing conventional open colorectal surgery. In this regard, we prospectively assessed a homogeneous population of patients with histologically confirmed colorectal adenocarcinoma undergoing elective and potentially curative oncologic resection. We decided not to include patients undergoing surgery for benign colorectal diseases, considering the particular nutritional and immunological aspects of patients with colorectal cancer. Patients submitted to resection of multiple organs adjacent organs were excluded, as these surgeries are usually more extensive and related with increased morbidity. In addition, patients whose tumors were considered unresectable were excluded. As showed in Table 1, after patient randomization, we ended up with the study groups showing similar clinical and demographic characteristics.

Due to the nature of colorectal surgery, infectious complications, especially wound infections, are extremely common, with negative impact on quality of life, length of hospital stay and costs. In this study, the perioperative use of synbiotics significantly reduced the incidence of wound infection.

Among the functions of synbiotics, the best characterized is the increased resistance of the strains against pathogens. The use of probiotic cultures compete with pathogenic microorganisms, whose growth is inhibited by the production of organic acids (lactate, propionate, butyrate and acetate), reinforcing the body's natural defence

mechanisms (17-19). The modulation of the intestinal microbiota by the probiotic microorganisms occurs through a mechanism called "competitive exclusion" and strains that act beneficially in such cases are *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* and *Lactobacillus plantarum* (20).

The effect of probiotics on the immune response has been demonstrated. Evidences in *in vitro* systems and animal models suggest that probiotics stimulate both nonspecific and specific immune response. These effects are mediated by macrophage activation, through an increase in cytokine levels and activity of natural killer cells (NK). The intestinal mucosa is the body's first line of defense against pathogenic invasions and food toxicants. After ingestion, the antigens meet the GALT (gut-associated lymphoid tissue), which is a protection against pathogens. It also prevents protein hyper stimulation of the immune response through a mechanism known as ingested oral tolerance. The main protective mechanism of GALT is the humoral immune response mediated by secretory IgA, which prevents the entry of potentially harmful antigens, while at the same time interacting with pathogenic agents of the mucosa, without enhancing the damage. Numerous studies have shown that some probiotic strains may increase secretory IgA and modulate the production of cytokines that are involved in the regulation, activation, growth and differentiation of cells of the immune system. It should be emphasized that the beneficial effects of probiotics on the immune system occur without triggering a harmful inflammatory response. However, not all strains of lactic acid bacteria are equally effective. The immune response can be increased when one or more probiotics are consumed simultaneously and act synergistically, as seems to be the case of

Lactobacillus administered together with Bifidobacterium, which were used in this study (21-23).

In our study, the use of synbiotics also reduced the incidence of remote infections, such as pneumonia, a complication that was only observed in the control group. This finding is in line with the results of a meta-analysis conducted by Yang et al (24) . They analyzed 28 randomized controlled trials involving 2511 patients undergoing different abdominal surgeries, including esophagectomy, pancreaticoduodenectomy, hepatectomy, liver transplantation, and colectomy. The incidence of infectious complications was lower among patients receiving synbiotics than among those in the control group (odds ratio [OR] = 0.35; 95% confidence interval [CI], 0.24 to .50), particularly regarding respiratory infections (OR = 0.44; 95% CI, 0.28 to 0.68), urinary tract infection (OR = 0.30; 95% CI, 0.16 to 0.55) and wound infection (OR = 0.58; 95% CI, 0.42 to 0.80). In this study, the hospitalization period (median distance [MD] = -3.20; 95% CI, -4.87 to -1.54) were also lower in patients receiving synbiotics. ⁽¹⁸⁾ Length of hospital stay in our study was not different between study groups.

He et al. ⁽¹⁰⁾ conducted a specific meta-analysis to estimate the efficacy of pro-/synbiotics treatment in patients undergoing colorectal resection. Only 6 randomized controlled trials involving 361 patients were included. Two studies focused on preoperative use of pro- or synbiotics, one study on postoperative treatment, and the remaining three studies on preoperative plus postoperative treatment. Aside from the differences in the products used, there was also heterogeneity among the studies in the

inclusion criteria and the types of surgeries performed. Perioperative pro-/synbiotics administration had a positive effect on the incidence of total surgical infections (OR 0.39, 95% CI: 0.22 to 0.68, P = 0.0010), and pneumonia infection (OR 0.32, 95% CI 0.11 to 0.93, P = 0.04).

More recently, Komatsu et al. (11) conducted a single-centre randomized controlled trial, including patients scheduled to undergo elective laparoscopic colorectal surgery. A total of 379 patients were enrolled and randomly assigned (173 to the synbiotics group and 206 to the control group), of whom 362 patients (168 to the synbiotics group and 194 to the control group) were eligible for the study. SSI occurred in 29 (17.3 %) patients in the synbiotics group and 44 (22.7 %) patients in the control group (OR: 0.761, 95 % CI 0.50–1.16; p = 0.20). The authors concluded that synbiotics is not an effective treatment for reducing the incidence of infectious complications after laparoscopic colorectal resection.

In our study, we included not only patients undergoing minimally invasive surgeries, but also conventional open surgeries, which represented most of our cases. One of the potential advantages of minimally invasive surgery is less surgical trauma with less acute inflammatory response and immunological disturbance. Interestingly, all cases of infection occurred among patients undergoing open surgery, suggesting that the effect of synbiotics is more pronounced in this type of surgery.

CONCLUSION

The perioperative administration of synbiotics to patients undergoing elective surgery for colorectal cancer significantly reduced the rates of postoperative infection. Our results suggest that preoperative and postoperative oral intake of synbiotics may represent a promising strategy to prevent surgical infections in patients with colorectal cancer. More studies are needed to further elucidate and confirm the potential role of these microorganisms and their mechanisms of action.

FUNDING

This work was partially supported by FIPE, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Aline Aline T. Flesch received a grant from CAPES - Brazilian Government.

REFERENCES

1. Fusco Sde FB, Massarico NM, Alves MV, et al.: Surgical site infection and its risk factors in colon surgeries. *Rev Esc Enferm USP*. 50(1), 43-49; 2016.
2. Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, et al.: Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control* 37(5), 387-397; 2009.
3. Howard DD, White CQ, Harden TR, et al: Incidence of surgical site infections postcolorectal resections without preoperative mechanical or antibiotic bowel preparation *Am Surg* 75(8), 259-63; 2009.

4. Fooks, L.J. and G.R. Gibson: Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr* 88 Suppl 1: S39-49; 2002.
5. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al.: Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 74(1),123-127; 2002.
6. Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, et al.: Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 390 (2), 104-113; 2005.
7. Sommacal HM, Bersch VP, Vitola SP, et al: Perioperative synbiotics decrease postoperative complications in periampullary neoplasms: a randomized, double-blind clinical trial. *Nutr Cancer* 67 (3),457-62; 2015.
8. Flesch AG, Poziomyck AK, Damin DC: The therapeutic use of symbiotics. *Arq Bras Cir Dig* 27(3), 206-209; 2014.
9. Denipote FG, Trindade EB, Burini RC: Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer. *Arq Gastroenterol* 47(1), 93-98; 2010.
10. He D, Wang HY, Feng JY, et al.: Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 37(4); 406–415; 2013.
11. Komatsu S, Sakamoto E, Norimizu S, et al.: Efficacy of perioperative synbiotics treatment for the prevention of surgical site infection after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Surg Today* 46 (4), 479-490; 2016.

12. [Horvat M](#), [Krebs B](#), [Potrc S](#), et al: Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. [Wien Klin Wochenschr](#) 122 Suppl 2, 226-230; 2010.
13. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al.: What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 11(1), 8-13; 1987.
14. Tanaka K, Yano M, Motoori M, et al.: Impact of perioperative administration of synbiotics in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: a prospective randomized controlled trial. *Surgery* 152(5),832-842; 2012.
15. Anderson AD, McNaught CE, Jain PK, et al: Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut*. 53(2), 241–245; 2004.
16. Reddy BS, Macfie J, Gatt M, et al.: Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy. *Br J Surg*. 94(5), 546–554; 2007.
17. Chan YK, Estaki M, Gibson DL: Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab* 63 Suppl 2, 28-40; 2013.
18. Kinross JM, Markar S, Karthikesalingam A, et al. A meta-analysis of probiotic and synbiotic use in elective surgery: does nutrition modulation of the gut microbiome improve clinical outcome? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 37(2), 243-53; 2013.
19. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics: *Journal of Nutrition* 125, 1401-1412; 1995.

20. Barrenetxe J, Aranguren P, Grijalba A, et al: Modulation of gastrointestinal physiology through probiotic strains of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium bifidum*. *An Sist Sanit Navar* 29(3), 337-47, 2006.
21. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, et al: Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol* 10(1-2), 37-54; 2008.
22. Gaudier E, Michel C, Segain JP, et al. The VSL#3 probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. *J Nutr.* 135, 2753-2761; 2005.
23. Gillor O, Etzion A, Riley MA: The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*, 81(4), 591-606; 2008.
24. Yang Z, Wu K, Liu Y, et al: Effect of Perioperative Probiotics and Synbiotics on Postoperative Infections After Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review With Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* pii: 0148607116629670. [Epub ahead of print]; 2016.

ANEXO 1: ASG-PPP

<p>1. Peso (veja anexo 1)</p> <p>Resumo do meu peso atual e recente:</p> <p>Eu atualmente peso aproximadamente ____ kg</p> <p>Eu tenho aproximadamente 1 metro e ____ cm</p> <p>Há um mês atrás eu pesava aproximadamente ____ kg</p> <p>Há seis meses atrás eu pesava aproximadamente ____ kg</p> <p>Durante as 2 últimas semanas meu peso:</p> <p><input type="checkbox"/> diminuiu (1) <input type="checkbox"/> ficou igual (0) <input type="checkbox"/> aumentou (0)</p> <p style="text-align: right;">Caixa 1 <input type="checkbox"/></p>	<p>2. Ingestão alimentar: Em comparação a minha alimentação normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar durante o último mês como:</p> <p><input type="checkbox"/> sem mudanças (0)</p> <p><input type="checkbox"/> mais que o normal (0)</p> <p><input type="checkbox"/> menos que o normal (1)</p> <p>Atualmente, eu estou comendo:</p> <p><input type="checkbox"/> comida normal (alimentos sólidos) em menor quantidade (1)</p> <p><input type="checkbox"/> comida normal (alimentos sólidos) em pouca quantidade (2)</p> <p><input type="checkbox"/> apenas líquidos (3)</p> <p><input type="checkbox"/> apenas suplementos nutricionais (3)</p> <p><input type="checkbox"/> muito pouco de qualquer comida (4)</p> <p><input type="checkbox"/> apenas alimentos por sonda ou pela veia (0)</p> <p style="text-align: right;">Caixa 2 <input type="checkbox"/></p>
<p>3. Sintomas: Durante as 2 últimas semanas, eu tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):</p> <p><input type="checkbox"/> sem problemas para se alimentar (0)</p> <p><input type="checkbox"/> sem apetite, apenas sem vontade de comer (3)</p> <p><input type="checkbox"/> náusea (1) <input type="checkbox"/> vômito (3)</p> <p><input type="checkbox"/> constipação (1) <input type="checkbox"/> diarreia (3)</p> <p><input type="checkbox"/> feridas na boca (2) <input type="checkbox"/> boca seca (1)</p> <p><input type="checkbox"/> alimentos têm gosto estranho ou não têm gosto (1)</p> <p><input type="checkbox"/> os cheiros me enjoam (1) <input type="checkbox"/> problemas para engolir (2)</p> <p><input type="checkbox"/> rapidamente me sinto satisfeito (1)</p> <p><input type="checkbox"/> dor, onde?(3) _____</p> <p><input type="checkbox"/> outros**(1) _____</p> <p><small>** ex: depressão, problemas dentários ou financeiros</small></p> <p style="text-align: right;">Caixa 3 <input type="checkbox"/></p>	<p>4. Atividades e função: No último mês, eu consideraria minha atividade como:</p> <p><input type="checkbox"/> normal, sem nenhuma limitação (0)</p> <p><input type="checkbox"/> não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais (1)</p> <p><input type="checkbox"/> não me sentindo bem para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia (2)</p> <p><input type="checkbox"/> capaz de fazer pouca atividade, e passando a maior parte do tempo na cadeira ou na cama (3)</p> <p><input type="checkbox"/> bastante tempo acamado, raramente fora da cama (3)</p> <p style="text-align: right;">Caixa 4 <input type="checkbox"/></p>
Somatória dos escores das caixas 1 a 4 <input type="checkbox"/> A	

O restante do questionário será preenchido pelo seu médico, enfermeira ou nutricionista. Obrigada.

5. Doença e sua relação com requerimentos nutricionais (veja anexo 2)
 Todos os diagnósticos relevantes (especifique) _____
 Estadiamento da doença primária (circule se conhecido ou apropriado) I II III IV Outro _____
 Idade _____ Escore numérico do anexo 2 B

6. Demanda metabólica (veja anexo 3) Escore numérico do anexo 3 C

7. Exame físico (veja anexo 4) Escore numérico do anexo 4 D

Avaliação Global (veja anexo 5) <input type="checkbox"/> Bem nutrido ou anabólico (ASG A) <input type="checkbox"/> Desnutrição moderada ou suspeita (ASG B) <input type="checkbox"/> Gravemente desnutrido (ASG C)	Escore total da ASG produzida pelo paciente Escore numérico total de A + B + C + D acima <input type="checkbox"/> (Siga as orientações de triagem abaixo)
--	---

Recomendações de triagem nutricional: A somatória dos escores é utilizada para definir intervenções nutricionais específicas, incluindo a orientação do paciente e seus familiares, manuseio dos sintomas incluindo intervenções farmacológicas e intervenção nutricional adequada (alimentos, suplementos nutricionais, nutrição enteral ou parenteral). A primeira fase da intervenção nutricional inclui o manuseio adequado dos sintomas.

0-1: Não há necessidade de intervenção neste momento. Reavaliar de forma rotineira durante o tratamento.

2-3: Educação do paciente e seus familiares pelo nutricionista, enfermeira ou outro profissional, com intervenção farmacológica de acordo com o inquérito dos sintomas (caixa 3) e exames laboratoriais se adequado.

4-8: Necessita intervenção pela nutricionista, juntamente com a enfermeira ou médico como indicado pelo inquérito dos sintomas (caixa 3).

≥ 9: Indica necessidade crítica de melhora no manuseio dos sintomas e/ou opções de intervenção nutricional.

Anexo 2 - Regras para pontuação da Avaliação Subjetiva Global produzida pelo paciente (ASG-PPP).

As caixas de 1 a 4 da ASG-PPP foram feitas para serem preenchidas pelo paciente. O escore numérico da ASG-PPP é determinado usando:
 1) Os pontos entre parênteses anotados nas caixas 1 a 4 e 2) na folha abaixo para itens não pontuados entre parênteses. Os escores para as caixas 1 e 3 são aditivos dentro de cada caixa e os escores das caixas 2 e 4 são baseados no escore mais alto marcado pelo paciente.

Folha 1 – Escore da perda de peso
 Para determinar o escore, use o peso de 1 mês atrás se disponível. Use o peso de 6 meses atrás apenas se não tiver dados do peso do mês passado. Use os pontos abaixo para pontuar as mudanças do peso e acrescente pontos extras se o paciente perdeu peso nas últimas 2 semanas. Coloque a pontuação total na caixa 1 da ASG-PPP.

Perda de peso em 1 mês	Pontos	Perda de peso em 6 meses
10% ou mais	4	20% ou mais
5 – 9,9%	3	10 – 19,9%
3 – 4,9%	2	6 - 9,9%
2 – 2,9%	1	2 – 5,9%
0 – 1,9%	0	0 – 1,9%

Pontuação para a folha 1
 Anote na caixa A

Folha 2 – Critério de pontuação para condição
 A pontuação é obtida pela adição de 1 ponto para cada condição listada abaixo que o paciente apresente.

Categoria	Pontos
Câncer	1
AIDS	1
Caquexia pulmonar ou cardíaca	1
Úlcera de decúbito, ferida aberta ou fístula	1
Presença de trauma	1
Idade maior que 65 anos	1

Pontuação para a folha 2
 Anote na caixa B

Folha 3 – Pontuação do estresse metabólico
 O escore para o estresse metabólico é determinado pelo número de variáveis conhecidas que aumentam as necessidades calóricas e protéicas. O escore é aditivo sendo que se o paciente tem febre > 38,9°C (3 pontos) e toma 10 mg de prednisona cronicamente (2 pontos) teria uma pontuação de 5 pontos para esta seção.

Estresse	Nenhum (0)	Baixo (1)	Moderado (2)	Alto (3)
Febre	Sem febre	>37,2° e < 38,3°	≥ 38,3° e < 38,9°	≥ 38,9°
Duração da febre	Sem febre	< 72 horas	72 horas	> 72 horas
Corticosteróides	Sem corticosteróides	dose baixa (< 10 mg prednisona/dia)	dose moderada (≥ 10 e < 30 mg prednisona)	dose alta (≥ 30 mg prednisona)

Pontuação para a folha 3
 Anote na caixa C

Folha 4 – Exame físico									
O exame físico inclui a avaliação subjetiva de 3 aspectos da composição corporal: gordura, músculo e estado de hidratação. Como é subjetiva, cada aspecto do exame é graduado pelo grau de déficit. O déficit muscular tem maior impacto no escore do que o déficit de gordura. Definição das categorias: 0 = sem déficit, 1+ = déficit leve, 2+ = déficit moderado, 3+=déficit grave. A avaliação dos déficit nestas categorias não devem ser somadas, mas são usadas para avaliar clinicamente o grau de déficit (ou presença de líquidos em excesso).									
Reservas de gordura:					Estado de hidratação:				
Região peri-orbital	0	+1	+2	+3	Edema no tornozelo	0	+1	+2	+3
Prega de tríceps	0	+1	+2	+3	Edema sacral	0	+1	+2	+3
Gordura sobre as últimas costelas	0	+1	+2	+3	Ascite	0	+1	+2	+3
Avaliação geral do déficit de gordura	0	+1	+2	+3		0	+1	+2	+3
Estado Muscular:					Avaliação geral do estado de hidratação				
Têmporas (músc. temporal)	0	+1	+2	+3	A pontuação do exame físico é determinado pela avaliação subjetiva geral do déficit corporal total.				
Claviculas (peitorais e deltóides)	0	+1	+2	+3	Sem déficit escore = 0 pontos				
Ombros (deltóide)	0	+1	+2	+3	Déficit leve escore = 1 ponto				
Musculatura inter-óssea	0	+1	+2	+3	Déficit moderado escore = 2 pontos				
Escápula (dorsal maior, trapézio e deltóide)	0	+1	+2	+3	Déficit grave escore = 3 pontos				
Coxa (quadríceps)	0	+1	+2	+3					
Panturrilha (gastrocnêmio)	0	+1	+2	+3					
Avaliação geral do estado muscular	0	+1	+2	+3					
Pontuação para a folha 4									
Anote na caixa D <input type="checkbox"/>									

Folha 5 – Categorias da Avaliação Global da ASG-PPP			
	Estágio A	Estágio B	Estágio C
Categoria	Bem nutrido	Moderadamente desnutrido ou suspeito de desnutrição	Gravemente desnutrido
Peso	Sem perda OU Ganho recente não hídrico	~5% PP em 1 mês (ou 10% em 6 meses) OU Sem estabilização ou ganho de peso (continua perdendo)	> 5% PP em 1 mês (ou 10% em 6 meses) OU Sem estabilização ou ganho de peso (continua perdendo)
Ingestão nutrientes	Sem déficit OU melhora significativa recente	Diminuição definitiva na ingestão	Déficit grave de ingestão
Sintomas com impacto nutricional	Nenhum OU melhora significativa recente permitindo ingestão adequada	Presença de sintomas de impacto nutricional (Caixa 3 da ASG-PPP)	Presença de sintomas de impacto nutricional (Caixa 3 da ASG-PPP)
Função	Sem déficit OU melhora significativa recente	Déficit funcional moderado OU piora recente	Déficit funcional grave OU piora recente significativa
Exame físico	Sem déficit OU déficit crônico porém com recente melhora clínica	Evidência de perda leve a moderada de gordura e/ou massa muscular e/ou tônus muscular à palpação	Sinais óbvios de desnutrição (ex: perda importante dos tecidos sub-cutâneos, possível edema)

Anexo 2

Ficha de acompanhamento do Paciente:

Paciente: _____

DN: _____ Data Internação: _____ Data Alta: _____

Sexo: _____ Número protocolo: _____ Tempo de internação: _____

Avaliação Antropométrica Internação:

Altura: _____ IMC: _____

Peso: _____ Classificação: _____

CB: _____ Adequação: _____

DCT: _____ Adequação: _____

CMB: _____ Adequação: _____

Classificação ASG-PPP: _____

Exames Laboratoriais Internação

Albumina: _____

Transferrina: _____

Hemoglobina: _____ Linfócitos: _____

Avaliação Antropométrica Alta:

Altura: _____ IMC: _____

Peso: _____ Classificação: _____

CB: _____ Adequação: _____

DCT: _____ Adequação: _____

CMB: _____ Adequação: _____

Exames Laboratoriais Alta

Albumina: _____

Transferrina: _____

Hemoglobina: _____ Linfócitos: _____

Tempo de uso de antibioticos: _____

Complicações Pós- operatórias: ()sim ()não

Complicações pós operatórias

() Complicações da ferida operatória. De _____ á _____

() Abscessos Abdominais. De _____ á _____

() Fístulas. De _____ á _____

() Deiscência de anastomose. De _____ á _____

() Estenose de anastomose. De _____ á _____

() Sangramento da bolsa ileal. De _____ á _____

() Obstrução intestinal. De _____ á _____

() Infecção. De _____ á _____

OBSERVAÇÕES: _____

Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TÍTULO DA PESQUISA: ESTUDO RANDOMIZADO DUPLO-CEGO SOBRE A ADMINISTRAÇÃO DE SIMBIÓTICOS EM PERIOPERATORIO DE PACIENTES COM CANCER COLORETAL

Eu, _____
CPF _____ RG _____ dou meu

consentimento livre e esclarecido para participar como voluntário do projeto de pesquisa acima citado, realizado pela pesquisadora Aline Gamarra Taborda, orientada pelo Prof^o Dr. Daniel Damin, do Programa de Pós – Graduação em Ciências Cirúrgias da UFRGS.

Assinando este Termo de Consentimento, estou ciente de que:

- O objetivo da pesquisa é avaliar o efeito de ingestão de simbiótico em pacientes em pré e pós operatório de câncer colorretal.
- Devido ao tipo de trabalho um grupo de pacientes usará o simbiótico e o outro usará a maltodextrina, sendo o paciente informado de que não podemos sinalizar para ele qual dos dois produtos ele receberá.
- Os Simbióticos são componentes que atuam na flora intestinal e são considerados um tipo de suplemento alimentar, não sendo remédio com efeito farmacológico. Sendo muitas vezes importante modificar a mesma pode permitir um melhor aproveitamento dos nutrientes e quem sabe reduzir os riscos de complicações pós operatórias.
- O uso do simbiótico não trará riscos à minha saúde e os outros procedimentos médicos não serão alterados por causa da pesquisa. Receberei da pesquisadora o número de sachês suficientes, sem nenhum custo adicional por isso.
- Durante o estudo será realizada avaliação nutricional aferindo-se dados antropométricos, como peso, altura, circunferência do braço e prega cutânea tricipital e o preenchimento de questionário acerca de sua ingestão e hábitos alimentares.
- Receberei sachês com produto simbiótico para ser consumido diariamente com água, e realizarei exame bioquímico antes, e após a administração do simbiótico;
- Obtive todas as informações necessárias para decidir sobre a participação na pesquisa;
- Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa;
- Meus dados pessoais não serão divulgados e os resultados gerais obtidos através da pesquisa serão utilizados apenas para alcançar os objetivos acima citados, incluída sua publicação na literatura científica especializada;
- Poderei entrar em contato com o responsável pelo estudo, Prof. Dr. Daniel Damin se que julgar necessário pelo telefone;
- Este Termo de Consentimento é feito em duas vias em que uma permanecerá em meu poder e outra com a pesquisadora responsável.

Porto Alegre, ____ de _____ de 20__.

PACIENTE

INVESTIGADOR

ORIENTADOR / COORDENADOR DO PROJETO
