

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos**

Luísa Martins Trindade

**IMPACTO DO USO DE SIMBIÓTICOS NA MICROBIOTA INTESTINAL DE  
PACIENTES COM NEOPLASIA COLORRETAL SUBMETIDOS A  
TRATAMENTO CIRÚRGICO: ensaio clínico randomizado**

Belo Horizonte  
2023

Luísa Martins Trindade

**IMPACTO DO USO DE SIMBIÓTICOS NA MICROBIOTA INTESTINAL DE  
PACIENTES COM NEOPLASIA COLORRETAL SUBMETIDOS A  
TRATAMENTO CIRÚRGICO: ensaio clínico randomizado**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciências de Alimentos.

Área de concentração: Ciência de Alimentos

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone de Vasconcelos Generoso

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Gomes da Silva

Belo Horizonte

2023

T833i Trindade, Luísa Martins.  
Impacto do uso de simbióticos na microbiota intestinal de pacientes com neoplasia colorretal submetidos a tratamento cirúrgico [recurso eletrônico] : ensaio clínico randomizado / Luísa Martins Trindade. – 2023.  
1 recurso online (128 f. : il.) : pdf.

Orientadora: Simone de Vasconcelos Generoso.  
Coorientador: Rodrigo Gomes da Silva.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Cólon – Câncer – Teses. 2. Reto – Câncer – Teses. 3. Pacientes – Teses. 4. Tratamento cirúrgico – Teses. I. Generoso, Simone de Vasconcelos. II. Silva, Rodrigo Gomes da. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.992



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

### FOLHA DE APROVAÇÃO

IMPACTO DO USO DE SIMBIÓTICOS NA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES COM NEOPLASIA  
COLORRETAL SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

LUÍSA MARTINS TRINDADE

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, área de concentração CIÊNCIA DE ALIMENTOS.

Aprovada em 29 de maio de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Dra. Simone de Vasconcelos Generoso (Orientadora e Presidente da Comissão) - UFMG  
Prof. Dr. Rodrigo Gomes da Silva (Coorientador) - UFMG  
Profa. Dra. Maria Isabel Toulson Davisson Correia - UFMG  
Prof. Dr. Enio Ferreira - UFMG  
Profa. Dra. Eliane Lopes Rosado - UFRJ  
Profa. Dra. Sílvia Fernandes Maurício - UFOP

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Simone de Vasconcelos Generoso, Professora do Magistério Superior**, em 31/05/2023, às 12:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Enio Ferreira, Professor do Magistério Superior**, em 31/05/2023, às 14:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sílvia Fernandes Maurício, Usuário Externo**, em 02/06/2023, às 08:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Isabel Toulson Davisson Correia, Membro de comissão**, em 05/06/2023, às 15:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eliane Lopes Rosado, Usuária Externa**, em 22/06/2023, às 15:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Gomes da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 29/06/2023, às 16:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2343433** e o código CRC **E3D8A7B5**.

Dedico este trabalho aos pacientes, voluntários desse estudo, que gentilmente contribuíram para a efetivação do nosso trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradecer...* verbo transitivo direto e indireto, com significado que se resume à gratidão. Antístenes, filósofo grego, dizia que “a gratidão é a memória do coração”. Eu coleciono memórias!

Tenho o hábito de agradecer por todos os acontecimentos da minha vida, sejam eles bons ou ruins. A gratidão me leva à expressão de sentimentos genuínos por ações a mim concedidas.

Apesar de algumas dificuldades vivenciadas até aqui (sou grata a elas), não teria concluído essa etapa sem o auxílio de muitas pessoas admiráveis que se envolveram, direta ou indiretamente, na produção desse trabalho. Por isso, gratidão a todos!

À Deus, minha força diária, por me guiar e permitir estar aqui.

Aos pacientes, que de forma voluntária, aceitaram participar deste trabalho. Cada um, de forma singela e especial, me ensinou a lutar, amar e ser grata por tudo na minha vida. Obrigada pelo exemplo de força e determinação.

Aos meus pais, Nicésio e Luciene, pelo amor incondicional, ensinamentos, incentivo e apoio. Vocês são a minha inspiração, a minha base e o meu aconchego. Amo vocês!

À minha irmã Ludmilla. “Di” me faltam palavras para descrever a sua importância na minha vida. Como eu cresci e amadureci com você ao meu lado. Nos transformamos pela aceitação e entendimento das nossas diferenças. Eu te amo, irmã!

À orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone de Vasconcelos Generoso, minha mãe acadêmica. Si, eu nunca imaginei que a participação na primeira Jornada de Nutrição Clínica da UFMG, em 2013, mudaria a minha vida. Desde o momento que te conheci, você me acolheu e caminhou junto comigo. Lembro da nossa primeira reunião, quando você me deu uma aula ao me explicar o projeto no qual eu me candidatava como aluna de iniciação científica. A minha admiração por você nasceu naquele instante! Agradeço pelos ensinamentos, amizade, confiança e parceria.

Ao coorientador Prof. Rodrigo Gomes da Silva, que desde o início acreditou no nosso trabalho e permitiu a execução do estudo juntamente com a sua equipe. Obrigada

pela atenção, discussões e contribuições do trabalho.

A minha equipe maravilhosa! Sophia Pires, Nayara Salgado, Mariana Teixeira e Gabriel Fonte Boa, vocês tornaram essa ideia viável. Obrigada por serem a extensão dos meus braços e das minhas pernas no processo de coleta dos dados. Eu não teria conseguido esse feito sem o auxílio de vocês.

Aos colegas, Frederico e Bianca, bem como à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luciana Bastos, que também contribuíram na execução do trabalho.

A todos os membros da equipe de Coloproctologia do HC/ UFMG, em especial às residentes Gabriela Gomes, Luíza Rogério e Lívia, pela contribuição e participação ativa no projeto.

Aos colaboradores do HC/ UFMG e do ambulatório Jenny de Andrade Faria, por todo carinho e atenção. Em especial à nutricionista Tereza e equipe de enfermagem do Instituto Alfa de Gastroenterologia/ HC/ UFMG. Agradeço, também, ao colaborador Lucas e equipe da Gestão de Ensino e Pesquisa/ HC/ UFMG, que sempre me auxiliou na resolução das pendências burocráticas.

Aos colaboradores da Escola de Enfermagem da UFMG, particularmente, Nice, Fabrício e Sr. Marcos (*in memoriam*). Vocês deixaram os meus dias mais leves e felizes. A cada “bom dia”, “boa noite” e “bom descanso” eu sentia que não estava sozinha, mesmo sem a presença de outras pessoas no prédio da escola, devido à pandemia.

Aos membros do grupo PENCE que me acompanharam ao longo desse percurso, pela torcida, apoio e contribuições. Em especial às professoras Dr<sup>a</sup>. Isabel Correia e Dr<sup>a</sup>. Sílvia Fernandes. Obrigada por todas as contribuições e ensinamentos!

Aos professores Geovanni Cassali, Vasco Ariston e Jaqueline Leite por disponibilizarem seus laboratórios para as colaborações.

Ao professor Valbert Cardoso, pela atenção, discussões e por disponibilizar o laboratório de Radioisótopos para apoio da pesquisa.

Aos colegas cientistas Amanda Gomes, Rodrigo Dias, Andria Freitas, Paola Lacerda,



Ana Paula Garcia e Gregório Cavalcante, pelas colaborações nas análises das amostras.

Aos colaboradores Jamil e Adriana, pela disponibilidade e auxílio na utilização do HPLC.

À professora Dr<sup>a</sup>. Thaís Rotsen e à Rafaela, pelas contribuições nas análises estatísticas.

Às professoras Dr<sup>a</sup>. Camila Kumel, Dr<sup>a</sup>. Lucilene Anastácio e Dr<sup>a</sup>. Sílvia Fernandes pelas contribuições valiosas concedidas na banca de qualificação desse trabalho.

Aos familiares, alunos e amigos, em especial Karine Amorim, Marina Barbosa, Mariele Lino, Sued Eustáquio e Fernanda Andrade, pelo incentivo e torcida.

Ao Samuel, pela parceria, incentivo e compreensão. Obrigada por tornar os meus dias mais leves e felizes!

A todos os professores que participaram da minha jornada acadêmica, em particular a Dra. Juliana Liboredo, que me inspirou a chegar até aqui.

À CAPES, CNPq e Fapemig, pelo auxílio financeiro. À Farmoquímica® e Nutricium®, pelo fornecimento das suplementações.

A todos que de certa forma contribuíram para a execução desse trabalho.

*“Faça o teu melhor, na condição que  
você tem, enquanto você não tem  
condições melhores, para fazer melhor  
ainda!”*

*Mario Sergio Cortella*

## RESUMO

**Introdução e objetivos:** O ato operatório é frequentemente empregado para tratamento do câncer colorretal (CCR). Pacientes submetidos a operações de grande porte, como nas ressecções intestinais, demonstram risco aumentado para o desenvolvimento de disbiose intestinal. A administração de agentes bioterapêuticos, como o simbiótico, pode manter a homeostase intestinal, modular o sistema imunológico, e, conseqüentemente, reduzir o risco de complicações. Assim, o presente trabalho teve por objetivo avaliar o impacto da suplementação pré-operatória com simbiótico na microbiota intestinal de pacientes com neoplasia colorretal submetidos a tratamento cirúrgico. **Métodos:** Trata-se de ensaio clínico randomizado triplo mascarado paralelo unicêntrico, realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Foram incluídos no estudo, pacientes diagnosticados com CCR, candidatos à operação para ressecção tumoral, de ambos os sexos, com idade  $\geq 18$  anos, que aceitaram participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CEP/ UFMG), sob o número do processo CAAE 24375713.0.0000.5149 e registrado no *Clinical Trials* sob onúmero NCT04874883. Os pacientes foram randomizados para receber suplementação com simbiótico ou maltodextrina (controle), duas vezes ao dia, por no mínimo quatro e máximo dez dias. Os pacientes que foram alocados no grupo tratamento receberam o simbiótico Simbioflora® (preparação comercial contendo 5,5g de frutooligossacarídeo (FOS) adicionados com quatro espécies de probiótico (*Lactobacillus paracasei* LPC-31; *Lactobacillus rhamnosus* HN001; *Lactobacillus acidophilus* NCFM; *Bifidobacterium lactis* HN019, na concentração de  $10^9$  UFC por cepa), enquanto que, os pacientes do grupo controle receberam 6 gramas de maltodextrina. Nos períodos pré e pós-operatórios todos os pacientes foram submetidos à avaliação nutricional, antropométrica, consumo alimentar, funcionamento intestinal e queixas. Os indivíduos foram acompanhados durante a internação até a alta para investigação das complicações. Além disso, fezes foram coletadas, antes do tratamento (T1) e da operação (T2) e, no momento da alta hospitalar (T3), para avaliação da microbiota intestinal e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Durante a operação, fragmentos do tecido normal (TN) e tumoral (TT) foram coletados para avaliação da expressão de citocinas, produção de muco e proliferaçãodo marcador tumoral Ki67. As análises estatísticas foram realizadas nos programas (*Statistical Package for the Social Sciences for Windows Student*) SPSS e PRISMA. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Ao todo, 46 pacientes finalizaram o estudo, sendo 23 no grupo simbiótico e 23 no grupo controle. Semelhança estatística foi identificada entre os grupos, nos períodos pré e pós- operatórios, em relação as características gerais e clínicas, bem como estado nutricional, antropométrico e do consumo alimentar ( $p>0,05$ ), exceto para o consumo proteico, que foi maior no grupo simbiótico no início do estudo ( $p<0,05$ ). Não foram identificadas diferenças estatísticas, entre os dois grupos, na primeira evacuação, na eliminação de flatos, nas queixas digestivas, no tempo de internação, na complicações pós-operatórias e na mortalidade intra-

hospitalar ( $p > 0,05$ ). Contudo, a análise da microbiota intestinal das fezes coletadas no T2 demonstrou aumento significativo do filo *Firmicutes*, da família *Bacillaceae* e do gênero *Blautia* após a suplementação de simbiótico comparado ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). Além disso, a suplementação com simbiótico contribuiu para a modulação da microbiota intestinal dos pacientes que não apresentaram complicações infecciosas ( $p < 0,05$ ). Aumento da família *Lachnospiraceae* e dos gêneros *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Clostridium*, *Bilophila*, *Slakia* e *Selenomonas*, no T2, foram identificadas nesses pacientes ( $p < 0,05$ ). Maior produção de butirato no T2 e T3 e, de acetato e propionato no T2, foram demonstradas no grupo simbiótico, comparado ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). Não foram identificadas diferenças significativas, entre os grupos, na expressão de citocinas, produção de muco no TN e expressão de Ki67 ( $p > 0,05$ ). Entretanto, aumento da produção de muco no TT foi identificado no grupo simbiótico, comparado com o controle ( $p > 0,05$ ), assim como aumento da expressão de Ki67 no TN de ambos os grupos ( $p > 0,05$ ). **Conclusão:** Os resultados do presente trabalho demonstraram que a suplementação com simbiótico, no pré-operatório, dos pacientes com CCR submetidos à ressecção tumoral foi capaz de modular a microbiota intestinal, a produção de AGCC e de muco, porém, sem repercussões nos desfechos clínicos.

Palavras-chave: câncer colorretal; simbiótico; complicações pós operatórias; microbiota intestinal; AGCC; Ki67.

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Surgery is often used to treat colorectal cancer (CRC). Patients undergoing major operations, such as intestinal resections, demonstrate an increased risk for the development of intestinal dysbiosis. The administration of biotherapeutic agents, such as the symbiotic, can maintain intestinal homeostasis, modulate the immune system, and, consequently, reduce the risk of complications. Thus, the present study aimed to evaluate the impact of preoperative symbiotic supplementation on the intestinal microbiota of patients with colorectal cancer undergoing surgical treatment. **Methods:** This is a unicentric parallel triple masked randomized clinical trial, carried out at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais. The study included patients diagnosed with CRC, candidates for tumor resection surgery, of both sexes, aged  $\geq 18$  years, who agreed to participate and signed the Informed Consent Form. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (CEP/UFMG), under process number CAAE 24375713.0.0000.5149 and registered in Clinical Trials under number NCT04874883. Patients were randomized to receive supplementation with symbiotic or maltodextrin (control), twice a day, for a minimum of four and a maximum of ten days. The patients allocated in the treatment group received the symbiotic Simbioflora® (commercial preparation containing 5.5g of fructooligosaccharides (FOS) added with four species of probiotic (*Lactobacillus paracasei* LPC-31; *Lactobacillus rhamnosus* HN001; *Lactobacillus acidophilus* NCFM; *Bifidobacterium lactis* HN019, at a concentration of  $10^9$  CFU per strain), while the patients in the control group received 6 grams of maltodextrin. In the pre- and postoperative periods, all patients underwent nutritional, anthropometric, food consumption, bowel function and complaints assessment. during hospitalization until discharge to investigate complications. In addition, feces were collected, before treatment (T1) and operation (T2) and, at hospital discharge (T3), to assess the intestinal microbiota and fatty acids of short chain (AGCC) During the operation, fragments of normal (TN) and tumor (TT) tissue were collected for evaluation of cytokine expression, mucus production and proliferation of the tumor marker Ki67. Statistical analyzes were performed using (Statistical Package for the Social Sciences for Windows Student) SPSS and PRISMA programs. The significance level adopted was 5%. **Results:** In all, 46 patients completed the study, 23 in the symbiotic group and 23 in the control group. Statistical similarity was identified between the groups, in the pre- and postoperative periods, in relation to general and clinical characteristics, as well as nutritional, anthropometric and food consumption status ( $p > 0.05$ ), except for protein consumption, which was higher in the symbiotic group at baseline ( $p < 0.05$ ). No statistical differences were identified between the two groups regarding the first evacuation, flatus elimination, digestive complaints, length of stay, postoperative complications and in-hospital mortality ( $p > 0.05$ ). However, the analysis of the intestinal microbiota of the feces collected in T2 showed a significant increase in the *Firmicutes* phylum, the *Bacillaceae* family and the *Blautia* genus after symbiotic supplementation

compared to the control group ( $p < 0.05$ ). In addition, symbiotic supplementation contributed to the modulation of the intestinal microbiota of patients who did not have infectious complications ( $p < 0.05$ ). An increase in the *Lachnospiraceae* family and in the *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Clostridium*, *Bilophila*, *Slakia* and *Selenomonas* genera at T2 was identified in these patients ( $p < 0.05$ ). Greater production of butyrate in T2 and T3, and of acetate and propionate in T2, were demonstrated in the symbiotic group, compared to the control group ( $p < 0.05$ ). No significant differences were identified between groups in cytokine expression, TN mucus production and Ki67 expression ( $p > 0.05$ ). However, increased mucus production in TT was identified in the symbiotic group, compared with the control ( $p > 0.05$ ), as well as increased expression of Ki67 in the TN of both groups ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** The results of the present study demonstrated that preoperative symbiotic supplementation of patients with RCC undergoing tumor resection was able to modulate the intestinal microbiota, the production of SCFA and mucus, however, without repercussions on clinical outcomes.

Keywords: colorectal cancer; symbiotic; postoperative complications; intestinal microbiota; AGCC; Ki67.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES E FIGURAS

Figura 1 - Interação entre o epitélio intestinal, a microbiota e o sistema imune .....	32
Figura 2 - Associação entre disbiose intestinal e câncer colorretal .....	47
Figura 3 - Fluxograma das etapas do projeto desde a seleção até a alta hospitalar.	53
Figura 4 - Fluxograma das etapas de inclusão, alocação, seguimento e análises ....	64
Figura 5 - Índice de Shannon .....	69
Figura 6 - Análise de PCoA .....	69
Figura 7- Análise da abundância de filo intergrupos.....	71
Figura 8 - Análise da abundância de família e gênero intergrupos no tempo 2.....	72
Figura 9 - Análise intragrupo da abundância de filo em todos os tempos dos pacientes suplementados com simbiótico .....	73
Figura 10 - Análise intragrupo da abundância de filo em todos os tempos dos pacientes suplementados com maltodextrina .....	74
Figura 11 - Análises intragrupo da abundância de família do T2 versus T3 dos pacientes suplementados com simbiótico ou maltodextrina .....	75
Figura 12 - Análise intragrupo da abundância de gênero dos pacientes suplementados com simbiótico.....	76
Figura 13 - Análise intragrupo da abundância de gênero dos pacientes suplementados com maltodextrina .....	77
Figura 14 - Análise da abundância de filo versus complicações infecciosas.....	78
Figura 15 - Análise da abundância de família e gênero versus complicações infecciosas.....	79
Figura 16 - Análise da abundância de filo versus complicações não infecciosas.....	80
Figura 17 - Análise da abundância de família versus complicações não infecciosas	81
Figura 18 - Análise da abundância de gênero versus complicações não infecciosas.....	82
Figura 19 - Análise intergrupo da produção de AGCC.....	84
Figura 20 - Análise intragrupo da produção de AGCC .....	85
Figura 21 - Dosagem da expressão de citocinas.....	87
Figura 22 - Marcação de muco.....	88
Figura 23 - Análise intergrupo da dosagem de muco .....	88
Figura 24 - Análise intragrupo da dosagem de muco .....	89
Figura 25 - Marcação de Ki67 .....	89

Figura 26 - Análise intergrupo da marcação de Ki67.....	90
Figura 27- Análise intragrupo da marcação de Ki67 .....	90



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sistema de Classificação Tumor, Node, Metastasis .....	36
39	
Tabela 2 - Classificação Clavien-Dindo de complicações cirúrgicas.....	54
Tabela 3 - Características gerais e clínicas da população de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG .....	62
65	
Tabela 4 - Evolução da internação e complicações operatórias dos pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG.....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

®	Marca registrada
≥	Maior ou igual
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
μ	Micro
μL	Microlitros
μm	Micrômetros
°C	Graus Celsius
%	percentual/ por cento
AB	<i>Alcian Blue</i>
AIM2	Receptores semelhantes a melanoma 2
AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
AGS	Avaliação Global Subjetiva
AMPs	Peptídeos antimicrobianos
ANOVA	Análise de variância
APCs	Células apresentadoras de antígenos
CB	Circunferência do braço
CCR	Câncer colorretal
CD	Células dendríticas
CEP/ UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas
	Gerais
cGAS	GMP-AMP sintase cíclica
CHO	Carboidratos – ingestão glicídica
CI	Complicações infecciosas
CNI	Complicações não infecciosas
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CP	Circunferência da panturrilha
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DCT	Dobra cutânea tricipital
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais

DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPO	Dia pós-operatório
ECR	Ensaio clínico randomizado
ERAS	<i>Enhanced Recovery After Surgery</i>
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FOS	Frutooligossacarídeos
g	Gravitacional
GALT	<i>Gut-Associated Lymphoid Tissue</i>
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
GEP	Gerência de Ensino e Pesquisa
GLP-1	Peptídeo 1 semelhante ao glucagon
GOS	Galactoligossacarídeos
GPCR	Receptor acoplado à proteína G
GPDH	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
GRUPO A	Grupo tratamento
GRUPO B	Grupo controle
H'	Índice de Shannon
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrogênio
HC/ UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HIF-1	Fator-1 induzível por hipóxia
HE	Hematoxilina e Eosina
i	Táxon
IECs	Células epiteliais intestinais
IFN- $\gamma$	Interferon-gama
IgA	Imunoglobulina A
IL	Interleucina
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IL-25	Interleucina 25
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IMC	Índice de massa corporal
IRF3	fator regulador do interferon 3
ISAPP	<i>International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics</i>

LP	Lâmina própria
LPS	Lipopolissacarídeos
Kcal	Quilocalorias
Kg	Quilogramas
m	Metro
m <sup>2</sup>	Metro quadrado
MAMPs	Padrões moleculares associados a microrganismos
mg	Miligramas
MI	Microbiota intestinal
mL	Mililitros
MUC2	Mucina do tipo 2
N	Número total de indivíduos ou amostra
NF-κB	Fator Nuclear kappa B
ni	Número de indivíduos dentro de um <i>táxon</i>
NK	Natural Killer
nm	Nanômetros
NOD	Receptores semelhantes ao domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos
ns	Não significativo – semelhança estatística
OMS	Organização Mundial de Saúde
OTUs	Unidades Taxonômicas Operacionais
PCoA	Análises de Coordenadas Principais
PCR	Proteína C reativa
pH	Potencial Hidrogeniônico
pIgR	Receptor polimérico de imunoglobulina
PRRs	Receptores de reconhecimento de padrões
PTN	Proteínas - Ingestão proteica
PYY	Peptídeo YY
QT	Quimioterapia
R24h	Recordatório Alimentar de 24 horas
RR	Risco Relativo
RT	Radioterapia
RAGE	Receptor para glicação avançada
RIG-I	Receptores semelhantes ao gene I induzido por ácido retinoico

RELM $\beta$	Molécula- $\beta$ semelhante à resistina
RNA	Ácido ribonucleico
SEM	Desvio padrão da média
sPLA2	Fosfolipase secretora A2
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences for Windows Student</i>
SNE	Sistema nervoso entérico
SNS	Sistema nervoso simpático
T1	Tempo 1 – antes da suplementação
T2	Tempo 2 – antes da operação
T3	Tempo 3 – antes da alta hospitalar
TCLE	Termo de Compromisso Livre e Esclarecido
TFF3	Fator trevo 3
TGF- $\beta$	Fator de transformação do crescimento beta
TGI	Trato Gastrointestinal
TN	Tecido normal
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral alfa
TNM	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>
TT	Tecido tumoral
UFC	Unidade Formadora de Colônia
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VO	Via oral

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	22
2	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	24
2.1	Trato gastrointestinal e função de barreira .....	24
2.1.1	Barreira intestinal e sistema imune da mucosa .....	27
2.1.2	Microbiota intestinal .....	29
2.1.3	Disbiose intestinal.....	31
2.2	Câncer colorretal .....	32
2.2.1	Definição e epidemiologia.....	32
2.2.2	Diagnóstico e estadiamento.....	33
2.2.3	Tratamento .....	36
2.3	Ato operatório e complicações pós-operatórias.....	38
2.3.1	Disbiose intestinal e CCR .....	41
2.4	Simbióticos 44	
2.4.1	Uso de simbióticos no paciente oncológico cirúrgico.....	46
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	48
3.1	Objetivo geral.....	48
3.2	Objetivos específicos.....	48
4	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	49
4.1	Caracterização do estudo .....	49
4.1.1	Pacientes .....	49
4.1.2	Randomização.....	49
4.1.3	Mascaramento .....	50
4.1.4	Intervenção .....	50
4.2	Coleta de dados.....	51
4.2.1	Avaliação nutricional, antropométrica e do consumo alimentar .....	52
4.2.2	Avaliação do funcionamento intestinal e queixas digestivas.....	53
4.2.3	Avaliação dos desfechos clínicos .....	53
4.3	Coleta de amostras biológicas.....	54
4.3.1	Coleta de fezes.....	54
4.3.2	Coleta do tecido tumoral (TT) e tecido normal (TN) da mucosa intestinal ....	54
4.4	Dosagens e análises das amostras biológicas .....	55
4.4.1	Dosagem e análise da MI .....	55

4.4.1.1	<i>Extração de DNA metagenômico</i> .....	55
4.4.1.2	<i>Sequenciamento de DNA</i> .....	55
4.4.1.3	<i>Análises de bioinformática para classificação taxonômica</i> .....	55
4.4.1.4	<i>Análises Ecológicas</i> .....	56
4.4.2	Dosagem de AGCC .....	56
4.4.3	Dosagem da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) para análise da expressão de citocinas .....	56
4.4.4	Imunomarcagem para Ki67 no TN e TT da mucosa intestinal .....	57
4.4.5	Determinação de muco no TN e TT da mucosa intestinal .....	58
4.5	Análises estatísticas dos desfechos clínicos .....	58
4.5.1	Análise exploratória dos dados.....	58
4.5.2	Testes estatísticos .....	59
5	<b>RESULTADOS</b> .....	60
5.1	Etapas de inclusão, alocação e seguimento.....	60
5.2	Características gerais e clínicas .....	61
5.3	Avaliação nutricional, antropométrica e do consumo alimentar .....	63
5.4	Função intestinal e queixas digestivas.....	63
5.5	Desfechos clínicos.....	64
5.6	Avaliação da MI .....	65
5.6.1	Análise global da diversidade bacteriana .....	65
5.6.2	Análise da abundância da MI intergrupos.....	67
5.6.3	Análise da abundância da MI intragrupos.....	69
5.6.4	Análise da MI <i>versus</i> desfecho - complicações infecciosas .....	75
5.6.5	Análise da MI <i>versus</i> desfecho - complicações não infecciosas .....	76
5.7	Avaliação da produção de AGCC nas fezes.....	80
5.8	Análise da expressão de citocinas, muco e do marcador tumoral Ki67 no epitélio intestinal (TN) e TT.....	83
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	88
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	97
	<b>ANEXOS</b> .....	114

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) compreende tumores malignos localizados nas porções finais do trato digestório, como no cólon e reto (SYMONDS *et al.*, 2018). Atualmente, representa a segunda maior causa de mortalidade global e o terceiro lugar, mundialmente, em incidência entre os cânceres (SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, é a segunda neoplasia mais incidente em homens e mulheres (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2022).

Trata-se de doença que pode ser curável se diagnosticada nos estádios iniciais. Contudo, devido os sinais e sintomas clínicos serem inespecíficos, o rastreio e diagnóstico precoce, por meio da aplicação de técnicas invasivas e não invasivas, são fundamentais para aumentar as chances de cura e reduzir a mortalidade por CCR (SCHØLER *et al.*, 2017).

A ressecção tumoral é a primeira linha de tratamento, que pode ser associada à neoadjuvância com quimioterapia (QT) e radioterapia (RT), em casos de câncer no reto. Apesar do avanço nas técnicas do tratamento oncológico e cuidados pós-operatórios, a morbimortalidade nesses pacientes ainda é expressiva (YANG *et al.*, 2017).

Pacientes submetidos a operações de grande porte, como na ressecção do CCR, apresentam riscos potenciais para desenvolver complicações, devido aos danos na barreira intestinal, além do aumento da permeabilidade e disbiose intestinal. Adicionalmente, o comprometimento da função imunológica associada às demais alterações contribuem para o processo de translocação bacteriana que, eventualmente, pode causar sepse (HAVEEL, 2021).

Nesse sentido, o manejo das complicações operatórias, por meio da modulação da microbiota intestinal (MI), tem sido alvo de diversos estudos (FONG; LI; YU, 2020a; MCQUADE *et al.*, 2019). O uso dos simbióticos representa alternativa promissora na modulação perioperatória da MI de pacientes com neoplasia colorretal (FLESCH *et al.*, 2017; POLAKOWSKI *et al.*, 2019).

Simbióticos são definidos como “uma mistura compreendendo microrganismos vivos e substrato(s) seletivamente utilizados por microrganismos hospedeiros que conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (SWANSON *et al.*, 2020). Os benefícios do uso de simbióticos em pacientes cirúrgicos já foram demonstrados em alguns trabalhos (FLESCH *et al.*, 2017; POLAKOWSKI *et al.*, 2019). Porém, os



resultados clínicos no que concerne às alterações relacionadas à ecologia microbiana e complicações pós-operatórias no CCR, ainda são heterogêneos e inconsistentes (FLESCH *et al.*, 2017; POLAKOWSKI *et al.*, 2019).

Nesse sentido, frente a lacuna existente na literatura e a necessidade de hipóteses mecanicistas acerca do uso de simbióticos e sua forma de atuação nas operações eletivas de pacientes com CCR, o presente trabalho objetivou avaliar o impacto da suplementação pré-operatória de simbióticos na MI de pacientes com neoplasia colorretal submetidos à tratamento cirúrgico. A hipótese a ser testada é que a suplementação com simbiótico, antes do ato operatório, em pacientes com CCR pode atuar na modulação da MI, na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e, conseqüentemente, reduzir as complicações pós-operatórias, bem como nos desfechos clínicos.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Trato gastrointestinal e função de barreira

O trato gastrointestinal (TGI) é caracterizado pela estrutura dinâmica que viabiliza a comunicação do lúmen intestinal com o ambiente externo. Essa capacidade se estende da boca até o ânus por meio da faringe, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e o reto. A vasta extensão de superfície do TGI, cerca de 30 metros (m) a 40 m<sup>2</sup>, permite a ocorrência e potencialização dos processos de digestão, absorção de nutrientes e manutenção da homeostase intestinal (ALI; TAN; KAIKO, 2020; ALLAIRE *et al.*, 2018; HELANDER; FÄNDRIKS, 2014).

A estrutura do TGI é organizada em quatro camadas (mucosa, submucosa, muscular e serosa). Complementarmente, a presença da rede densa de neurônios que integram o sistema nervoso entérico (SNE) auxilia a regulação dos compartimentos intestinais e células epiteliais. Em concordância com as camadas musculares, o SNE regula o peristaltismo, a motilidade intestinal e contribui no estabelecimento da arquitetura da mucosa (JALADANKI; WANG, 2011; STEINWAY *et al.*, 2020).

A camada mucosa, porção interna do tubo gastrointestinal, é composta por três tecidos: epitelial de revestimento, conjuntivo ou lâmina própria (LP) e muscular da mucosa. Destes, o epitélio de revestimento é o tecido que expressa maior variedade morfológica, devido à necessidade de adaptação às funções dos órgãos que compõem o tubo digestório (BURGUEÑO; ABREU, 2020a; ORIÁ ; BRITO, 2016).

Revestida por epitélio único de células epiteliais intestinais (IECs), a mucosa gastrointestinal separa o interior do hospedeiro dos patógenos e toxinas advindos do ambiente externo, por meio da camada simples, que promove a capacidade de barreira física e funcional (BURGUEÑO; ABREU, 2020a).

A funcionalidade do epitélio intestinal é ampliada pela presença das vilosidades e criptas, caracterizadas por estruturas e invaginações, projetadas no interior do lúmen, que permitem o aumento da área de superfície da mucosa e absorção de nutrientes (ALLAIRE *et al.*, 2018). No intestino delgado, as vilosidades se estendem para o lúmen e se aproximam da estrutura denominada como criptas de *Lieberkühn*. Contudo, no cólon, apenas as criptas estão presentes devido a capacidade de absorção ser restrita à água, eletrólitos e produtos de fermentação microbiana (BRELJE; SORENSON, 2014).

Estas duas regiões do epitélio contêm população celular dinâmica e variada, constituídas por IECs originadas das células-tronco colunares localizadas na base das criptas. Ao longo do processo de regeneração celular, ciclo com duração média de quatro a cinco dias, tais células se proliferam, diferenciam, atingem o ápice das vilosidades (intestino delgado) ou das criptas (cólon) e sofrem apoptose celular, o que culmina em liberação das mesmas para o lúmen intestinal (BARKER, 2014; BURGUEÑO; ABREU, 2020a).

Durante o *turn over* celular, a capacidade de diferenciação, promovida pelas células progenitoras amplificadoras de trânsito, permite às IECs transformarem em diversas linhagens epiteliais com funções específicas. A produção de enterócitos e colonócitos (absorção), células caliciformes (produção de muco), células enteroendócrinas (secreção hormonal), células de *Tuft* (antiparasitários), células de *Paneth* (intestino delgado) ou células secretoras (cólon) contribuem na funcionalidade da barreira intestinal e limitam a interação do hospedeiro com os microrganismos (BARKER, 2014; BURGUEÑO; ABREU, 2020a).

Os enterócitos, células intestinais mais abundantes, possuem a superfície apical direcionada para o lúmen intestinal e parte basolateral voltada para a lâmina própria. Essa estrutura polarizada é estabelecida pela presença dos complexos juncionais formados por proteínas (desmossomos, junções comunicantes e junções aderentes) compostas por várias proteínas integrais, como claudinas, ocludinas e zonulina, expressas na borda lateral das IECs que regulam as interações intercelulares, a permeabilidade paracelular e a troca transepitelial de água e íons (BURGUEÑO; ABREU, 2020a; ODENWALD; TURNER, 2017). Além disso, a matriz densa de vilosidades na superfície apical, também conhecida como borda em escova, aumenta a área da membrana e facilita os processos de absorção e defesa contra patógenos (SHIFRIN JUNIOR; TYSKA, 2012).

Adicionalmente, os enterócitos auxiliam na produção de glicocálice, por meio da expressão do receptor polimérico de imunoglobulina (pIgR) e das mucinas transmembrana. A partir da expressão do pIgR, as células B da superfície basolateral liberam, por transcitose, imunoglobulina A (IgA) para a superfície apical. Assim, a presença da camada rica em carboidratos na superfície apical reduz o contato entre microrganismos patógenos e IECs fortalecem o papel de barreira física da mucosa (BURGUEÑO; ABREU, 2020b).

Situadas nas extremidades dos enterócitos, as células caliciformes produzem,

armazenam e secretam mucinas altamente glicosiladas, capazes de formar gel no lúmen intestinal. Após se desdobrarem e polimerizarem, as glicoproteínas formam estruturas em rede, que caracterizam a camada de muco. Dentre as mucinas secretadas, a mais abundante é a mucina 2 (MUC2), responsável pela organização das camadas mucosas na superfície colônica. Esta camada contribui para a retenção das secreções da mucosa que são ricas em peptídeos antibacterianos (AMPs) e IgA (BURGUEÑO; ABREU, 2020a; PETERSON; ARTIS, 2014a; SCHNEEBERGER *et al.*, 2018).

Além da função protetora física e química, o gel mucoso representa fonte direta de nutrientes para o crescimento bacteriano da microbiota endógena, facilitando a colonização e multiplicação das bactérias comensais (STEINWAY *et al.*, 2020). As células caliciformes também contribuem na produção de produtos adicionais de regulação da barreira física do intestino, como o fator trevo 3 (TFF3) e a molécula- $\beta$  semelhante à resistina (RELM $\beta$ ). O TFF3 promove reparo epitelial, migração de IECs e resistência à apoptose que culminam na integridade estrutural do muco por meio da reticulação da mucina. Enquanto que a produção do RELM $\beta$  promove a regulação das respostas de macrófagos e células T adaptativas durante a inflamação pela secreção de MUC2 (PETERSON; ARTIS, 2014a).

As células enteroendócrinas são menos abundantes, contudo, exercem função importante na homeostase intestinal por meio da secreção de peptídeos e hormônios, como colecistocinina e serotonina, que induzem movimentos peristálticos intestinais e, também, renovam a camada de muco (ANDREWS; MCLEAN; DURUM, 2018). Além disso, as células de *Tuft* são um subtipo epitelial quimiossensorial que contribuem na proteção do hospedeiro promovendo respostas imunes celulares do tipo 2, contra helmintos e parasitas, a partir da síntese de interleucina 25 (IL-25) no intestino (ALI; TAN; KAIKO, 2020; ZHOU *et al.*, 2021).

Por último, na parte inferior das criptas, as células de *Paneth* secretam fatores de crescimento e participam da depuração bacteriana pela liberação de AMPs, incluindo lisozima, fosfolipase secretora A2 (sPLA2), proteína derivada de ilhotas regeneradoras de lectina tipo C IIIy (RegIIIy), angiogenina4, catelicidina, que impedem, ainda mais, o acesso direto dos microrganismos à mucosa intestinal (ALI; TAN; KAIKO, 2020; ALLAIRE *et al.*, 2018; BEVINS; SALZMAN, 2011).

Assim, a associação entre a camada de muco, os AMPs, o potencial hidrogeniônico (pH), o ácido gástrico, as enzimas luminais, os sais biliares, a

microbiota residente e a motilidade intestinal, integram os mecanismos fisiológicos de defesa do TGI (OKUMURA; TAKEDA, 2018).

### 2.1.1 Barreira intestinal e sistema imune da mucosa

Além do epitélio da mucosa intestinal, o TGI também abriga o maior tecido linfóide do organismo que dispõe de adaptações específicas para a proteção do hospedeiro contra patógenos. Esse tecido, denominado GALT (do inglês *Gut-Associated Lymphoid Tissue*), é formado por ambos os sistemas imunes (inato e adaptativo), assim como linfonodos mesentéricos (MABBOTT *et al.*, 2013).

A presença das estruturas linfóides intestinais permite que IECs especializadas, como as células *Microfold* (células M), por meio do transporte vesicular transepitelial, promovam a interface entre antígenos luminiais e microrganismos para apresentação ao sistema imunológico da mucosa adjacente. Além disso, as células dendríticas (CD), células apresentadoras de antígenos (APCs) profissionais, exercem a apresentação direta de antígenos, por meio da fagocitose nas junções epiteliais (Figura 1) (NAGLER-ANDERSON, 2001).

Adicionalmente, as IECs expressam receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) que atuam como sensores microbianos de padrões moleculares associados a microrganismos (MAMPs) e direcionam as respostas imunes celulares da mucosa (BURGUEÑO; ABREU, 2020a; PETERSON; ARTIS, 2014b). Ademais, na presença de estresse celular ou lesão tecidual, alguns PRRs também podem reconhecer padrões moleculares associados a danos, permitindo respostas de reparo à inflamação (BOYAPATI *et al.*, 2016).

Diversas famílias de PRRs são conhecidas, a destacar os receptores do tipo *Toll-like* (TLRs), os receptores semelhantes ao domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos (NOD), os receptores de lectina tipo C, os receptores semelhantes ao gene I induzido por ácido retinóico (RIG-I), ausência em receptores semelhantes a melanoma 2 (AIM2), GMP-AMP sintase cíclica (cGAS) e o receptor para glicação avançada (RAGE). Embora a capacidade distinta de reconhecimento dos PRRs à ligantes, as vias de sinalização desses receptores culminam na ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e o fator regulador do interferon 3 (IRF3) (BURGUEÑO; ABREU, 2020a).

Nesse sentido, alguns mecanismos de defesa, como a liberação de AMPs, por exemplo, ocorre a partir do estímulo dos TLRs por ligantes microbianos, como

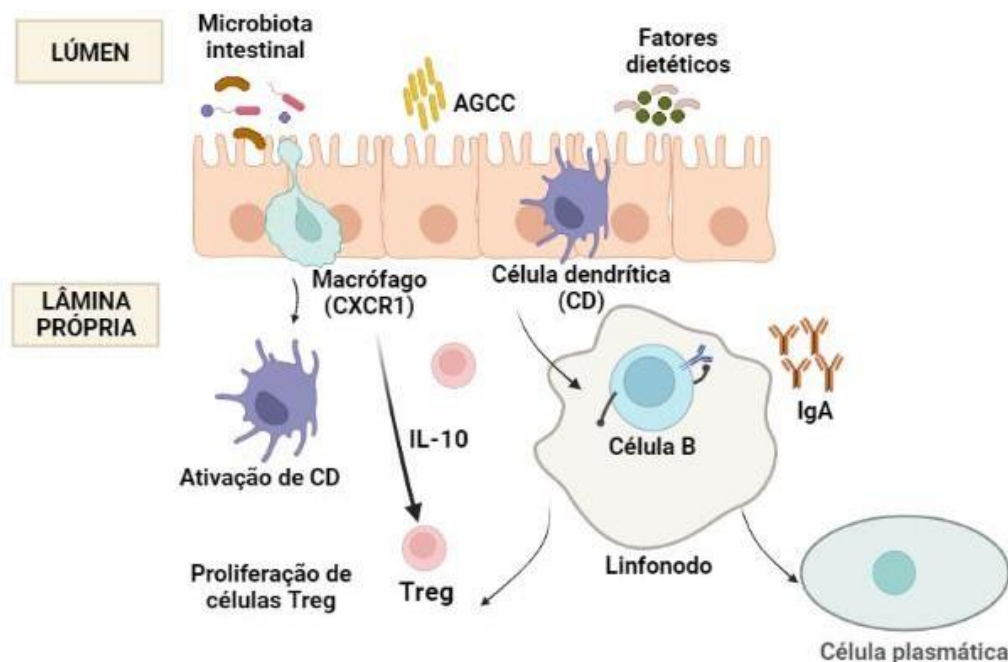
lipopolissacarídeos (LPS) e moléculas contendo NODs ativadas por dipeptídeos de muramil. Este mecanismo permite que o gene MyD88, responsável pela resposta primária de diferenciação mieloide nas células de *Paneth*, desenvolva a tradução da resposta antimicrobiana para restauração do equilíbrio dos microrganismos comensais e patogênicos (ALI; TAN; KAIKO, 2020).

Apesar do *croostalk* entre barreira intestinal e a resposta imune do hospedeiro, impulsionadas pelos PRRs, outros fatores exercem influência no funcionamento adequado desse sistema. A integridade do epitélio intestinal, a camada de muco, bem como a produção de AMPs e IgA, também, são fundamentais para o processo homeostático. Contudo, dependendo do tipo da resposta inflamatória, algumas citocinas derivadas das células imunes, inatas ou adaptativas residentes, infiltrado de células inflamatórias ou das próprias células epiteliais intestinais, também, podem afetar negativamente a integridade da barreira epitelial (ANDREWS; MCLEAN; DURUM, 2018). Assim, atuam diretamente na permeabilidade do epitélio intestinal modificando a expressão ou induzindo a fosforilação das cadeias leves de miosina, resultando em contração e abertura das proteínas de junção (LEE *et al.*, 2015; MITTAL; COOPERSMITH, 2014).

As células imunes recrutadas podem ser essenciais para a defesa contra um patógeno, entretanto, a função excessiva ou defeituosa dos PRRs no intestino pode levar a respostas imunes desreguladas que aumentam a suscetibilidade às infecções, doenças inflamatórias intestinais (DII) e CCR (BURGUEÑO; ABREU, 2020a).

Todavia, a proteção da barreira intestinal e a resposta imune podem ser potencializadas devido a relação simbiótica entre hospedeiro e microrganismos residentes do TGI, que contribuem no equilíbrio do metabolismo, imunidade e homeostase intestinal (CREMON *et al.*, 2018).

**Figura 1 - Interação do epitélio intestinal, MI e sistema imune**



Fatores dietéticos e os metabólitos produzidos pela microbiota intestinal estimulam o sistema imunológico devido a capacidade antigênica. A liberação de metabólitos provenientes do metabolismo microbiano, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), estimulam macrófagos, células dendríticas (CD) e células T reguladoras (Treg). A estimulação dessas células induz a ativação das células B e a produção de anticorpos IgA.

Fonte: A autora (2023). Criado em BioRender.com

### 2.1.2 Microbiota intestinal

A MI dos mamíferos é composta por diversas comunidades ecológicas de microrganismos, como bactérias, fungos, protozoários, vírus e arqueias, que colonizam diferentes regiões do TGI. De acordo com a abundância de nutrientes, a composição dessas comunidades varia ao longo do seguimento intestinal (OKUMURA; TAKEDA, 2018; SORBARA; PAMER, 2018). No entanto, a maior parte pode ser encontrada na superfície da mucosa intestinal, especialmente no cólon, contribuindo ativamente no metabolismo, nutrição, imunidade, homeostase do hospedeiro e fisiologia interindividual (CREMON *et al.*, 2018; SANDERS *et al.*, 2019a).

A população microbiana é extremamente diversa, variável e complexa. Estima-se que a proporção de células humanas e bactérias seja de 1:1 (DING *et al.*, 2019; SENDER; FUCHS; MILO, 2016). Proposta como modulador essencial na saúde humana, a MI é desenvolvida a partir do nascimento pela exposição aos microrganismos maternos (transferência vertical) e ambientais (transferência horizontal). Contudo, na última década, tem sido proposto a existência de comunidades bacterianas na placenta e no líquido amniótico, o que sugere a possibilidade de colonização microbiana intrauterina (WALTER; HORNEF, 2021).

O processo de colonização e estabelecimento da MI é contínuo e interdependente, envolvido na maturação concomitante das vias endócrinas, imunes e metabólicas, durante o início da vida (JIAN *et al.*, 2021; ROBERTSON *et al.*, 2019). Diversos fatores exercem influência na formação da identidade microbiana, a destacar o tipo de parto, acesso ao aleitamento materno, uso de antibióticos na primeira infância e fatores genéticos (JIAN *et al.*, 2021; MARTENS; NEUMANN; DESAI, 2018). A partir disso, a MI permanente (autóctone) se desenvolve gradualmente, em resposta às exposições ambientais e ao estilo de vida, tornando-se estável no final da infância (FAN; PEDERSEN, 2020).

O processo de colonização saudável da MI proporciona alta diversidade e riqueza de genes microbianos. Contudo, outros indicadores como o tempo de trânsito intestinal prolongado, também, contribuem para maior riqueza microbiana, embora afetem negativamente o equilíbrio da MI (FALONY; VIEIRA- SILVA; RAES, 2018; FAN; PEDERSEN, 2020).

A presença da MI comensal metabolicamente saudável proporciona condição de homeostase ao hospedeiro. Os metabólitos provenientes da MI atuam na reprogramação metabólica, modificações epigenéticas e ativação de receptores específicos, por meio da degradação de glicosaminoglicanos, produção de AGCC – acetato, butirato e propionato – e a biossíntese de alguns metabólitos, aminoácidos essenciais e vitaminas (FAN; PEDERSEN, 2020; KINASHI; HASE, 2021).

Desde os primeiros estudos com camundongos isentos de germes, ficou claro que a MI desempenha papel importante na promoção da estrutura e função intestinais normais. Esses animais apresentam diversas alterações morfológicas, redução na taxa de renovação das células intestinais, bem como baixa produção de mucinas e expressão de moléculas antimicrobiana (ALLAIRE *et al.*, 2018).

Evidências demonstram que os metabólitos microbianos podem servir como reguladores exógenos para a barreira intestinal. No cólon, os polissacarídeos não digeríveis são fermentados e metabolizados pelas bactérias comensais. Esse processo culmina na produção de diversos compostos, dentre eles os AGCC, que contribuem na manutenção da camada de muco e fortalecem a função de barreira.

Além disso, a produção de AGCCs, particularmente butirato, representa fator chave na nutrição das células intestinais do cólon, fornecendo energia adicional aos colonócitos. Esse composto também atua na redução do pH luminal, pela ativação do receptor  $\gamma$  ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR $\gamma$ ), estimulação da  $\beta$ -



oxidação e do consumo de oxigênio no intestino, que resulta na estabilização do fator-1 induzível por hipóxia (HIF-1) nos colonócitos e mantém um ambiente anaeróbio no lúmen intestinal, reforçando a proteção do hospedeiro contra microrganismos patogênicos (BYNDLOSS *et al.*, 2017; KELLY *et al.*, 2015).

Adicionalmente, os AGCCs contribuem no aumento do gasto energético, redução da ingestão alimentar, melhora do metabolismo da glicose e secreção de insulina, devido à capacidade de ligarem ao receptor acoplado à proteína G (GPCR)-41 e GPCR-43 e, estimular a secreção do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e peptídeo YY (PYY) (BATTERHAM *et al.*, 2002; FLINT *et al.*, 2000; LAU; LING VAZIRI, 2019).

Além da produção de AGCCs, a MI contribui para a síntese de indóis microbianos (derivados do triptofano) nas células intestinais, que auxiliam na regulação dos complexos juncionais. O ácido indol-3-propiónico permite regulação negativa do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), conquanto, estimula o *feedback* positivo das proteínas junção de dependente do receptor X de pregnano (PXR) (VENKATESH *et al.*, 2014).

Ademais, a MI também atua na função de barreira ao inibir microrganismos patogênicos pela exclusão competitiva e produção de diversos mediadores químicos, como compostos de *quorum sensing* e bacteriocinas, que coletivamente mantêm o ambiente da MI em homeostase (BUFFIE; PAMER, 2013; TANG; LI; HAZEN, 2018).

Por fim, há evidências que a MI e seus produtos têm efeitos amplos e diversos na imunidade e distúrbios imunomediados, influenciados pela maturação e desenvolvimento de órgãos linfoides (KAMADA *et al.*, 2013; SANZ *et al.*, 2014).

Diante dos estudos que demonstram a importância da MI saudável na saúde humana, tem sido proposto que a MI seja considerada 'órgão essencial' do corpo humano (FAN; PEDERSEN, 2020).

### 2.1.3 Disbiose intestinal

Embora a MI exerça proteção adicional ao epitélio intestinal, alterações no equilíbrio entre a microbiota entérica e o hospedeiro, denominadas disbiose intestinal, podem ser observadas em diversas condições e doenças, algumas das quais envolvem danos à barreira epitelial intestinal e alterações no sistema imunológico (SITTIPO *et al.*, 2018).

A disbiose intestinal pode ser decorrente de diversos fatores como alimentação

desequilibrada, sedentarismo, ingestão de álcool, tabaco, uso de medicamentos, constipação e inflamação intestinal. Essas alterações culminam em menor produção de AGCCs e hormônios intestinais. Por outro lado, ocorre aumento do pH luminal resultante da proteólise bacteriana associado a fermentação de aminoácidos livres e peptídeos, ácidos graxos de cadeia ramificada, ácidos orgânicos e gases (FAN; PEDERSEN, 2020).

Os mecanismos relacionados à disbiose intestinal estão relacionados à alteração da permeabilidade intestinal e translocação de microrganismos patogênicos, alteração nas respostas imunológicas locais e sistêmicas (via TLR e produção de citocinas), além da alteração da maturação de células intestinais pelos microrganismos e produção de metabólitos (BEAUMONT *et al.*, 2020; FOUHSE *et al.*, 2019; IACOB; IACOB; LUMINOS, 2019).

Recentemente, outros mecanismos foram propostos a fim de elucidar os fatores associados a disbiose e a susceptibilidade do desenvolvimento de doenças no hospedeiro. Esses achados incluem a possível invasão de antígenos do lúmen intestinal para a lâmina própria por meio das células calciformes, a indução de resposta defeituosa do regulador de diferenciação eritroide-1 (relacionados ao reparo celular) e a produção de células enterocromafins hospedeiras de serotonina envolvidas no SNE (ABO *et al.*, 2020; FUNG *et al.*, 2019; KULKARNI *et al.*, 2018). Alterações na diversidade e riqueza da MI são observados em várias doenças, incluindo obesidade, diabetes mellitus, alergias, desordens neurológicas, DII e CCR.

## **2.2 Câncer colorretal**

### **2.2.1 Definição e epidemiologia**

O CCR ou adenocarcinoma colorretal é caracterizado pela presença de tumor maligno originário da parede do intestino grosso que envolve outros segmentos como o ceco, cólon ascendente, transverso, descendente, sigmoide e reto (LIN *et al.*, 2016). A grande maioria dos carcinomas colorretais são adenocarcinomas originários de células epiteliais da mucosa colorretal (FLEMING *et al.*, 2012).

Mundialmente, o CCR representa o terceiro lugar em termos de incidência e o segundo em mortalidade (SUNG *et al.* 2021). De acordo com as estatísticas publicadas pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil, a incidência para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 45.630 casos, sendo 21.970 casos entre os homens e 23.660 casos entre as mulheres. O CCR é o segundo tipo de câncer mais

incidente em homens nas regiões Sudeste e Centro-Oeste. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas regiões Sudeste e Sul (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021, 2022).

A crescente ocorrência de casos está relacionada a fatores hereditários, familiares ou esporádicos, que por sua vez, contribuem diretamente com o risco aumentado de desenvolvimento da doença (KANTH *et al.*, 2017). O fator hereditário é o mais raro, decorrente da herança de genes defeituosos dos pais, representa aproximadamente 5% dos casos. Esse evento é caracterizado pela ocorrência de anormalidades genéticas hereditárias específicas, como as verificadas na Síndrome de *Lynch* e Polipose Adenomatosa Familiar. Já a forma familiar, responsável por aproximadamente 30% dos casos, é representada pela ausência de quaisquer alterações genéticas no indivíduo, contudo, casos de CCR diagnosticados em algum membro familiar são conhecidos (KANTH *et al.*, 2017). Porém, aproximadamente 60 a 65% dos casos de CCR surgem de maneira esporádica, ou seja, ocorre em indivíduos sem histórico familiar da doença ou mutações genéticas hereditárias (KEUM; GIOVANNUCCI, 2019).

Dessa forma, diversos fatores estão associados à carcinogênese colorretal. Em termos epidemiológicos, o histórico familiar e pessoal de câncer, presença de pólipos ou DII, diabetes mellitus e colecistectomias são os mais frequentes (SAWICKI *et al.*, 2021a). Cabe ressaltar que as DII, representadas pela doença de Chron e colite ulcerativa, são classificadas como a terceira maior condição de risco para o desenvolvimento do CCR (SAWICKI *et al.*, 2021a).

Contudo, para além dos fatores hereditários e familiares, fatores de risco modificáveis associados aos hábitos de vida, como tabagismo, etilismo, excesso de peso corporal, consumo de carne vermelha ou carne processada, dieta baixa em fibras e deficiente em cálcio, bem como sedentarismo, estão relacionados ao desenvolvimento do CCR (ISLAMI *et al.*, 2018). Além disso, idade, sexo e as alterações na MI, também auxiliam no risco de neoplasia colorretal (SAWICKI *et al.*, 2021b).

### 2.2.2 Diagnóstico e estadiamento

Os sinais e sintomas relacionados ao CCR são variados e pouco específicos, normalmente estão associados a tumores maiores e/ou estágios avançados da doença. Entretanto, alterações do hábito intestinal (constipação e diarreia) e da

consistência das fezes, presença de sangue no conteúdo fecal, dor e desconfortos abdominais, anemia, fraqueza e perda de peso não intencional são mudanças recorrentes observadas nesses pacientes (ARGILÉS *et al.*, 2020).

De forma isolada, a presença de sinais e sintomas é de baixa utilidade para o diagnóstico de CCR, no entanto, na prática clínica, quando associados aos exames diagnósticos, contribuem para melhor acurácia, sensibilidade e especificidade (SAWICKI *et al.*, 2021a).

Nesse sentido, os exames de rastreamento (invasivos ou não invasivos) são de extrema importância, devido à eficiência na identificação e remoção de pólipos pré-cancerosos e detecção precoce do CCR, ampliando a chance de cura e bom prognóstico, principalmente em fase prévia à metástase (LADABAUM *et al.*, 2020; SCHØLER *et al.*, 2017).

Os testes não invasivos são representados pelo exame de sangue oculto nas fezes, imunológico fecal e análise do ácido desoxirribonucleico (DNA) das fezes. Já os invasivos compreendem a colonoscopia e a sigmoidoscopia. A colonoscopia é considerada a ferramenta padrão de triagem, com alta sensibilidade e especificidade, capaz de confirmar o diagnóstico do CCR (ISSA; NOUREDDINE, 2017).

Apesar dos testes diagnósticos disponíveis, é notável a limitação dos mesmos, devido baixa sensibilidade (exames não invasivos), alto custo e riscos (exames invasivos) (MA *et al.*, 2010). Recentemente, o uso de marcadores tumorais, como o anticorpo monoclonal Ki67, têm sido bastante estudados devido a versatilidade da utilização desde o diagnóstico e desenvolvimento do câncer, até o tratamento e possível remissão da doença (SILVA *et al.*, 2009; MELLING *et al.*, 2016; VIEIRA *et al.*, 2005).

O anticorpo monoclonal Ki67 é caracterizado por proteína nuclear humana, presente em todas as partes ativas do ciclo celular, empregada como marcador de proliferação. Sua expressão imunohistoquímica tem sido relacionada com várias neoplasias malignas, dentre elas mama, gástricos, cervical e CCR (SILVA *et al.*, 2009; MELLING *et al.*, 2016; VIEIRA *et al.*, 2005).

Embora os resultados descritos na literatura ainda serem inconsistentes, correlação significativa entre o Ki67 e prognóstico relacionados à parâmetros como diferenciação tumoral, metástase e invasão local, já foram demonstrados (MELLING *et al.*, 2016).

Além da importância do rastreamento, o diagnóstico correto do CCR é

imprescindível para o tratamento. A avaliação da extensão loco-regional da lesão constitui a base para escolha da estratégia terapêutica mais adequada. Assim, a classificação do estadiamento pode ser realizada por meio de parâmetros clínicos (exame físico e de imagem) ou patológico (biópsia) (SAWICKI *et al.*, 2021a).

O Sistema *Tumor, Node, Metastasis* (TNM), elaborado pela *American Joint Committee on Cancer* e pela União Internacional Contra o Câncer, é o mais utilizado para classificação de tumores malignos. O TNM baseia-se na profundidade de invasão do tumor (T), disseminação para linfonodos regionais envolvidos (N) e metástase para órgãos e estruturas à distância (M) (Tabela 1) (WITTEKIND *et al.*, 2002).

Tais parâmetros recebem graduações que podem ser classificadas entre T0 a T4, N0 a N3 e M0 a M1, respectivamente. Essas graduações numéricas, por sua vez, podem ser subclassificadas em graduações alfabéticas (a, b e c), na qual ambas expressam o nível de evolução do tumor e dos linfonodos comprometidos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021).

**Tabela 1 – Sistema de Classificação Tumor, Node, Metastasis**

<b>Sistema Tumor, Node, Metastasis</b>	
<b>Tx</b>	Tumor não avaliável
<b>T0</b>	Sem evidência de tumor
<b>Tis</b>	Tumor <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Infiltração na submucosa
<b>T2</b>	Infiltração na muscular própria
<b>T3</b>	Invasão na subserosa
<b>T4</b>	Invasão em outro órgão ou estrutura
<b>Nx</b>	Linfonodos regionais não avaliáveis
<b>N0</b>	Sem metástase para linfonodos
<b>N1</b>	Metástase em 1-3 linfonodos
<b>N2</b>	Metástase em 4 linfonodos ou mais
<b>Mx</b>	Sem pesquisa de metástases à distância
<b>M0</b>	Sem metástases à distância
<b>M1</b>	Metástase à distância

Fonte: Adaptado da Sociedade Brasileira de Cancerologia (2011)

### 2.2.3 Tratamento

A definição do tratamento oncológico está relacionada com o estado geral de saúde do paciente e, principalmente, com o tamanho, localização e extensão do tumor. Nesse sentido, os tratamentos convencionais para o CCR são: operação, QT e RT. Dependendo da localização e progressão da doença, essas terapias podem ser usadas isoladas ou em combinação (JOHDI; SUKOR, 2020).

O ato operatório é baseado na ressecção do tumor e remoção dos linfonodos circundantes. Proporciona maiores chances de sobrevivência para pacientes com adenocarcinoma retal, reduzindo as taxas de recorrência local e a morbimortalidade geral (FEENEY *et al.*, 2019; JOHDI; SUKOR, 2020). Com aplicabilidade tanto no estágio inicial quanto no estágio avançado da doença, a ressecção tumoral pode promover a cura ou atuar com caráter paliativo, melhorando a qualidade de vida do paciente (PLUMMER *et al.*, 2016). A depender das especificações do caso, como a presença ou ausência de biomarcadores genéticos e avanço da doença, a QT e a RT

podem ser indicadas, isoladas ou em combinação, como forma de tratamento curativo ou paliativo (GLYNNE-JONES *et al.*, 2017a; SAWICKI *et al.*, 2021a).

A QT caracteriza-se pela modalidade terapêutica do câncer baseada na utilização de medicamentos denominados “quimioterápicos” (ou antineoplásicos). Pode ser empregada com o potencial curativo (controle completo do tumor), neoadjuvante (anterior à operação com objetivo de redução parcial do tumor) ou adjuvante (após à operação com intuito de alcançar células residuais). Esses fármacos podem ser administrados em intervalos regulares, que variam de acordo com os esquemas terapêuticos propostos (SILVA *et al.*, 2019).

Por interferir no ciclo celular de células de multiplicação rápida e com capacidade diminuída de reparo do DNA, a ação inespecífica dos quimioterápicos está relacionada ao desenvolvimento de diversos efeitos colaterais (REJHOVÁ *et al.*, 2018). Os sintomas adversos frequentemente observados incluem anorexia, percepção alterada do paladar e do olfato, aversões alimentares, náuseas, vômitos, mucosite, xerostomia, constipação, diarreia e saciedade precoce (GRABENBAUER; HOLGER, 2016).

Estudos têm demonstrado que a utilização de quimioterápicos, podem interferir na homeostase da MI e promover a disbiose intestinal. Em geral, a administração de fármacos antineoplásicos reduz a quantidade de bactérias dos filos *Firmicutes* e *Actinobacteria*, e aumentam as *Proteobacteria* e os *Bacteroidetes* (FIJLSTRA *et al.*, 2015; HAMOUDA *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2017; MONTASSIER *et al.*, 2015; TOUCHEFEU *et al.*, 2014).

Adicionalmente, a RT é o método baseado na emissão de radiação ionizante que tem como alvo principal a cadeia de DNA das células tumorais. No momento inicial do processo, a dose de radiação é definida com o objetivo de induzir danos letais apenas nas células tumorais. Contudo, indiretamente, a radiação pode interagir com outras moléculas, como por exemplo, a água, desencadeando reações químicas com diferentes alvos. Desse modo, diferentes mecanismos de morte celular podem ser ativados, desde a interrupção da reprodução celular até a inutilização de sistemas vitais para a célula. Esse processo leva ao aparecimento de efeitos colaterais, similares aos observados na QT.

A utilização da RT no câncer de cólon ainda é desafiadora, pelo fato da dificuldade de estabelecimento quanto à forma adequada de tratamento. Porém, há indicação para uso nos tumores localizados no reto (CARVALHO; VILLAR, 2018).

Mais recentemente, a imunoterapia tem sido aplicada como tratamento alternativo para o CCR. Esse procedimento consiste na utilização das células do sistema imune do próprio paciente no combate às células cancerígenas. Essa técnica tem ganhado destaque devido a capacidade de especificidade da apoptose das células tumorais, repercutindo na redução dos efeitos adversos da terapia antineoplásica (JOHDI; SUKOR, 2020).

É importante ressaltar que na maior parte dos casos, mais da metade dos pacientes nos estádios II e III de CCR são submetidos à neoadjuvância com QT ou RT, que podem ser aplicadas de forma isolada ou em combinação com o ato cirúrgico (GLYNNE-JONES *et al.*, 2017b; MILLER *et al.*, 2019). Ao contrário do câncer de cólon, o câncer retal nos estádios II e III é frequentemente tratado com quimioterapia combinada com radiação antes da cirurgia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

De maneira geral, a taxa de sobrevida de pacientes com CCR, em cinco anos, é de 91% e 82% para os estádios I e II, respectivamente. Porém, poucos pacientes são diagnosticados nessas fases, devido a lacuna na realização de exames de rastreamento. Assim, a sobrevida desses indivíduos diminui para 68% no estádio III e 12% no estádio IV da doença, sendo ligeiramente maior em pacientes com câncer retal (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

Além da terapia utilizada no tratamento oncológico, o prognóstico do CCR também está relacionado ao risco de recorrência, que é melhor previsto por estadiamento patológico, baseado nos achados cirúrgicos e no exame anatomopatológico da peça operatória (BASTOS *et al.*, 2010; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021).

### **2.3 Ato operatório e complicações pós-operatórias**

Apesar do ato operatório ser considerado a base do tratamento oncológico com potencial curativo, esse procedimento está associado a complicações que afetam a eficácia da cirurgia, saúde e sobrevida do paciente (PAK *et al.*, 2020). A manipulação e preparo intestinal realizado na cirurgia, bem como o estado nutricional, a neoadjuvância e a resposta orgânica ao trauma contribuem na desregulação da homeostase (MEDEIROS; MEDEIROS; DANTAS FILHO, 2017).

Essas alterações, decorrentes da ativação de vias inflamatórias, culminam em complicações nos pacientes cirúrgicos. A resposta orgânica ao trauma, por exemplo, consiste no mecanismo de defesa celular do indivíduo após o ato cirúrgico. Esse



processo leva a mudanças nos sistemas neurais, endócrinos e metabólicos, que intensificam o processo catabólico, ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e liberação de catecolaminas (MEDEIROS; MEDEIROS; FILHO, 2017).

Dessa forma, a estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resulta no aumento da secreção de diversos hormônios como hipofisários, adrenocorticotrófico, antidiurético e de crescimento. A intensificação da liberação desses compostos contribui ao estado hiperdinâmico e catabólico, que diminui a função pulmonar e aumenta a demanda cardíaca e de oxigênio. Ademais, pode piorar os sintomas de dor e os efeitos colaterais gastrointestinais, como náuseas e vômitos, íleo-paralítico e distúrbios da coagulação, favorecendo estado pró-trombótico e imunossupressão (DEBARROS; STEELE, 2013).

Além disso, a lesão tecidual também ativa a resposta inflamatória local e sistêmica, por meio da secreção de citocinas pró-inflamatórias com magnitude de resposta relacionada ao grau do trauma cirúrgico (DEBARROS; STEELE, 2013). Nesse sentido, alguns marcadores são utilizados para monitorar o estado inflamatório dos pacientes no período pós-operatório. A proteína C reativa (PCR), por exemplo, é utilizada como parâmetro de risco para complicações, quando dosada após 48 horas da realização do procedimento cirúrgico (momento do pico da liberação). Assim, diversos estudos têm demonstrado que níveis de PCR aumentados no terceiro e quarto dia pós-operatório são preditivos para complicações (STRAATMAN *et al.*, 2015a, 2015b, 2018).

As alterações metabólicas e fisiológicas também podem estar associadas à complexidade do método cirúrgico e ao estágio do CCR. As complicações mais observadas incluem: deiscência ou fístula anastomótica, íleo-paralítico e infecção (PAES *et al.*, 2021; PAK *et al.*, 2020). A colectomia laparoscópica, ileocelectomia direita e prótese endoluminal são técnicas que apresentam melhores resultados em relação ao aparecimento de complicações pós-operatórias. Em contrapartida, métodos como a ressecção transanal e a dissecação endoscópica da mucosa não apresentam bons resultados curativos, com altas taxas de complicações (PAES *et al.*, 2021). Além disso, pacientes submetidos a cirurgias laparotômicas apresentam complicações mais frequentes quando comparados àqueles submetidos a cirurgias minimamente invasivas (ATROSHCHENKO *et al.*, 2017).

Dentre as complicações pós-operatórias mais recorrentes, a deiscência da anastomose é desafiadora e está associada às altas taxas de morbimortalidade.

Apesar dos mecanismos envolvidos na sua etiologia permanecerem incertos, evidências mostram a complexa interação entre genética do hospedeiro, MI, inflamação e sistema imunológico (FOPPA *et al.*, 2020).

Adicionalmente, a disfunção do peristaltismo intestinal, conhecido como íleo-paralítico, também é comum e está relacionada ao estresse cirúrgico pelo mecanismo de *feedback* simpático do SNS (PAK *et al.*, 2020). Estudo de coorte retrospectivo demonstrou que essa condição é frequentemente observada em pacientes com deiscência da anastomose e infecções intra-abdominais pós-operatórias (MOGHADAMYEGHANEH *et al.*, 2016).

Contudo, a infecção de sítio cirúrgico é a complicação mais incidente em cirurgias colorretais, em virtude da alta concentração de bactérias no cólon que podem translocar e causar sepse (CONNOLLY *et al.*, 2016; OKAZAKI *et al.*, 2013). Tal condição evidencia a importância de estratégias perioperatórias com a finalidade de atenuar a resposta ao estresse cirúrgico, a fim de contribuir na redução do risco de infecção (DEBARROS; STEELE, 2013).

Atualmente, o preparo mecânico do cólon é procedimento padrão de pré-tratamento para cirurgia colorretal (ROLLINS; JAVANMARD-EMAMGHISSI; LOBO, 2018). Realizado de maneira profilática, com o objetivo de minimizar possíveis complicações decorrentes da contaminação fecal, essa técnica baseia-se na remoção do conteúdo intestinal por meio de limpeza mecânica com o auxílio de substâncias administradas por via oral ou retal (JU; MIN, 2021).

Apesar desse procedimento demonstrar potencial benéfico para assepsia, essa conduta permanece controversa. Estudos tem demonstrado desvantagens do preparo como, por exemplo, a contaminação peritoneal intraoperatória e desconforto gastrointestinal observados nos pacientes cirúrgicos (MAHAJNA *et al.*, 2005; MCCOUBREY, 2007). Além desse fator, a técnica é questionável uma vez que tem sido documentado que a realização do preparo não reduz a incidência de complicações operatórias quando comparada a não realização da mesma (ROLLINS; JAVANMARD-EMAMGHISSI; LOBO, 2018).

Nessa perspectiva, a criação de protocolos de assistência perioperatória tem sido alvo de estudos em diversos serviços de saúde no mundo. As primeiras publicações acerca desse assunto foram descritas a partir dos achados obtidos pelo projeto europeu denominado *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS).

Esse trabalho demonstrou novas propostas no manejo perioperatório com o

intuito de reduzir as complicações e acelerar a recuperação dos pacientes cirúrgicos (YANG *et al.*, 2017). Similarmente, de forma a adaptar à realidade epidemiológica da população latino-americana, em 2006, protocolo multimodal de atenção perioperatória foi implementado no Brasil. Esse trabalho, intitulado como Projeto ACERTO (Aceleração de Recuperação Total Pós-Operatória), compila estratégias nutricionais como suporte nutricional perioperatório, diminuição do tempo de jejum pré-operatório e liberação precoce da dieta no pós-operatório. Além disso, recomenda a limitação no uso de drenos, cateter nasogástrico, hidratação venosa e preparo intestinal mecânico em operações de CCR. Complementarmente, sugere o uso consciente de antibióticos, bem como medicamentos para controle da dor, náuseas e vômitos no pós-operatório. Paralelamente, a modulação da MI também tem sido proposta como alternativa de manejo das complicações cirúrgicas (YANG *et al.*, 2017).

### 2.3.1 Disbiose intestinal e CCR

A relação entre a alteração da composição microbiana do intestino e a influência no desenvolvimento do CCR está cada vez mais evidente. Diversos modelos têm sido descritos para demonstrar a relação complexa entre disbiose intestinal e CCR. Essas suposições descrevem mecanismos que incluem vias inflamatórias, presença de bactérias patogênicas e capacidade de virulência, genotoxinas, estresse oxidativo, bem como a produção de metabólitos bacterianos e biofilme (CHENG; LING; LI, 2020).

Os primeiros achados acerca da relação entre microrganismos comensais e CCR foram descritos na década de 70. Alguns pesquisadores identificaram que a presença da MI era essencial na mediação dos efeitos carcinogênicos no intestino. Essa dependência foi claramente observada no estudo desenvolvido por Reddy *et al.*, (1976). Esses pesquisadores, após administrarem injeção subcutânea com azoximetano, identificaram aumento significativo na incidência e multiplicidade dos tumores colônicos em ratos *germ free*, comparados aos animais convencionais (REDDY *et al.*, 2016). Estudo recente também demonstrou essa relação. Após administrarem amostras fecais de pacientes diagnosticados com CCR em camundongos geneticamente modificados, foi observado aumento na progressão do adenoma intestinal desses animais, sustentando a hipótese da comunicação entre MI e desenvolvimento do CCR (LI *et al.*, 2019).

Mais recentemente, a capacidade de sequenciamento da MI permitiu a identificação das comunidades microbianas colonizadoras dos tumores intestinais,

caracterizando os perfis oncogênicos do CCR (LUAN *et al.*, 2015; YU *et al.*, 2017). Bactérias produtoras de superóxido, como *Enterococcus faecalis*, normalmente apresentam-se aumentadas em amostras fecais de pacientes com CCR (BALAMURUGAN *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2012, 2008; WANG; HUYSCKE, 2007). Da mesma maneira, os gêneros *Fusobacterium nucleatum* (cavidade oral), *Escherichia coli* (TGI), *Peptostreptococcus anaerobius* (TGI) e enterotoxinas produzidas por *Bacteroides fragilis* também são identificados em quantidades numerosas nesses pacientes (BASHIR *et al.*, 2015; CHERVY; BARNICH; DENIZOT, 2020; CHUNG *et al.*, 2018; KOSTIC *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2020; LONG *et al.*, 2019; MIMA *et al.*, 2016; SEARS, 2009; TSOI *et al.*, 2017; VEZIANI *et al.*, 2016; WEI *et al.*, 2016; WU *et al.*, 2009). Além disso, a redução da diversidade e riqueza bacteriana em pacientes com CCR, também já foi demonstrada (CHEN *et al.*, 2012). Outro achado importante aponta o papel dos fungos na tumorigênese colorretal (LUAN *et al.*, 2015).

Diante essas descobertas, fica claro a alteração da ecologia microbiana em pacientes diagnosticados com CCR. Contudo, alguns grupos de pesquisadores têm se dedicado a desvendar os possíveis mecanismos envolvidos nessa relação (SEARS; PARDOLL, 2011) (TJALSMA *et al.*, 2012). A hipótese do “Alpha-bug”, descrita por Sears e Pardoll (2011), sugere que algumas cepas bacterianas específicas induzem o desenvolvimento tumoral e, também, remodelam a ecologia da MI. Essa modificação poderia promover a indução de alterações nas IECs ou estimular a carcinogênese seletivamente por meio da eliminação de bactérias intestinais protetoras do câncer (SEARS; PARDOLL, 2011).

Outro modelo proposto por Tjalsma *et al.*, (2012) denominado “Driver-Passenger” ou motorista-passageiro, postula que bactérias autóctones ou condutoras iniciam o CCR pela produção de substâncias genotóxicas que danificam o DNA das células epiteliais. Em seguida, bactérias oportunistas da MI alóctone, denominadas passageiras, como *Fusobacterium spp.*, mediam a tumorigênese colorretal. Nesse sentido, esse modelo sustenta os achados distintos dos estudos em relação as populações microbianas, pois sugere que bactérias motoristas e passageiros têm associações temporais distintas com o tecido do CCR (TJALSMA *et al.*, 2012).

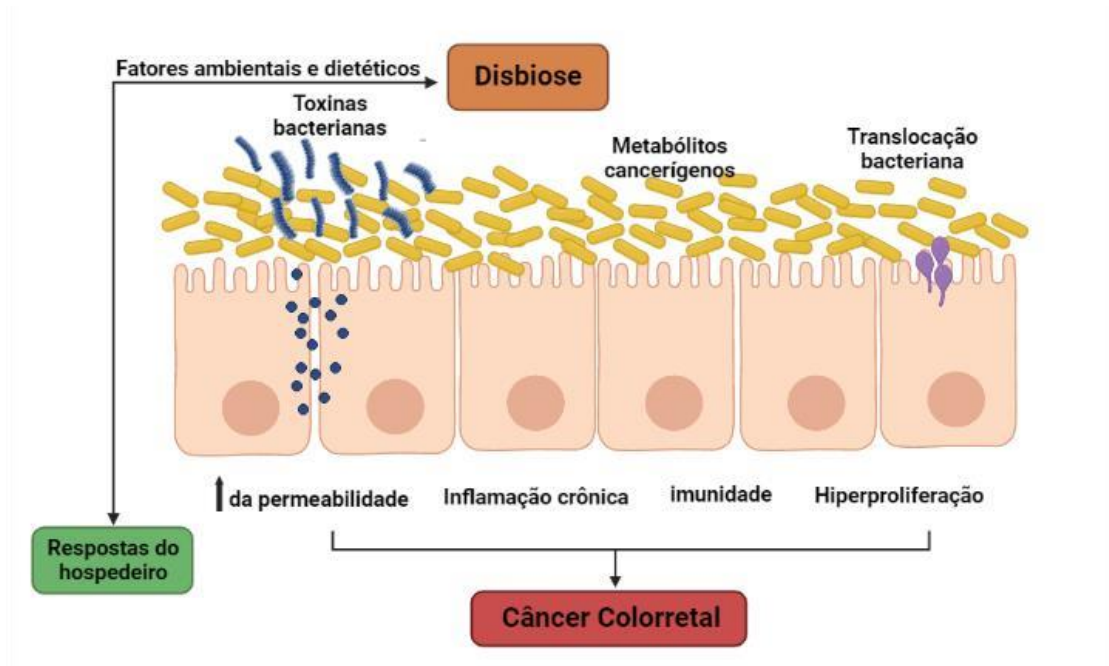
De fato, é incontestável a relação da disbiose intestinal, no início e progressão da carcinogênese colorretal. Apesar disso, esse processo é complexo e envolve fatores genéticos e ambientais. Dessa forma, os mecanismos envolvidos no CCR são vastos e interdependentes (TJALSMA *et al.*, 2012).

Assim, o crescente conhecimento sobre a relação das alterações da MI e carcinogênese, tem levado ao desenvolvimento de diversos trabalhos que demonstram terapias promissoras de modulação da MI, especialmente em pacientes cirúrgicos, submetidos a ressecção de tumor colorretal (FONG; LI; YU, 2020b) (Figura 2).

A adaptabilidade da MI permite que a administração de nutrientes específicos, como ácidos nucleicos, prebióticos, probióticos, simbióticos, produtos de fermentação bacteriana ou aplicação de técnicas, tal qual o transplante fecal, sejam utilizados para moldar a atmosfera microbiana e controlar a disbiose intestinal (SANDERS *et al.*, 2019b; VIEIRA-SILVA *et al.*, 2020).

Nesse sentido, abordagens capazes de manter a homeostase da MI, por meio da preservação e manutenção do epitélio intestinal, mesmo em condições que ameaçam o desequilíbrio dos microrganismos comensais, podem contribuir na capacidade de prevenir ou tratar doenças e desordens clínicas, como por exemplo, nas complicações pós-operatórias (LIN *et al.*, 2021; SANDERS *et al.*, 2019b; TAUR *et al.*, 2018).

**Figura 2 - Associação entre disbiose intestinal e câncer colorretal**



Aumento de toxinas e metabólitos bacterianos, bem como a translocação de bactérias e aumento da permeabilidade intestinal culminam na ativação anormal do sistema imune, inflamação crônica e hiperproliferação. Esses fatores, associados à genética do hospedeiro, fatores ambientais e dietéticos podem potencializar a disbiose intestinal e promover o desenvolvimento do câncer colorretal.

Fonte: A autora (2023). Criado em BioRender.com

## 2.4 Simbióticos

Descritos pela primeira vez por Gibson e Roberfroid (1995), o termo simbiótico foi elaborado a partir da ideia que os prebióticos (ingredientes alimentares não digeríveis e fermentáveis) poderiam ser associados com probióticos (microrganismos vivos) com o intuito de aumentar o sinergismo e potencializar os efeitos benéficos. Assim, baseado no prefixo grego 'syn' (juntos) e no sufixo 'biótico' (pertencente à vida), o conceito de simbiótico, naquela época, foi superficialmente definido como

misturas de probióticos e prebióticos que afetam benéficamente o hospedeiro, melhorando a sobrevivência e a implantação de suplementos alimentares microbianos vivos no TGI, estimulando seletivamente o crescimento e/ou ativando o metabolismo de uma ou de um número limitado de bactérias promotoras da saúde, melhorando assim o bem-estar do hospedeiro (GIBSON; ROBERFROID, 1995, p. 1401-1412).

Contudo, ao longo dos anos o termo foi amplamente discutido e questionado, pois despertou vários equívocos devido ser extenso, confuso e genérico (SWANSON *et al.*, 2020).

Nesse contexto, recentemente diversos cientistas acadêmicos, especialistas em

microbiologia, nutrição e fisiologia gastrointestinal, foram convocados pela *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP) para discutir o papel dos simbióticos e reformular sua definição. Desse modo, o conceito de simbiótico foi atualizado para “uma mistura compreendendo microrganismos vivos e substrato(s) seletivamente utilizados por microrganismos hospedeiros que conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (SWANSON *et al.*, 2020).

O documento publicado pela ISAPP ainda ressalta que os microrganismos hospedeiros mencionados na definição se referem àqueles pertencentes à MI residente e aos microrganismos alóctones (externos ou transitórios). Além disso, as formulações simbióticas devem contemplar a combinação de microrganismo vivo e o substrato que dependem da presença um do outro de forma que atuem conjuntamente, sem a necessidade de restrição a dose específica (SWANSON *et al.*, 2020).

Adicionalmente, foi acordado que os simbióticos podem ser classificados como sinérgicos ou complementares. Simbióticos sinérgicos inclui a associação de um ou mais probióticos e prebióticos, que atuem de forma dependente para conferir os benefícios à saúde, ou seja, o substrato administrado deve ser utilizado seletivamente pelo microrganismo coadministrado. Enquanto que, os simbióticos complementares devem ser baseados na combinação de probióticos e prebióticos produzidos com a finalidade de atacar microrganismos autóctones, de maneira independente (SWANSON *et al.*, 2020).

Para que um produto seja considerado simbiótico deve garantir a segurança, pureza, desempenho consistente, além da identidade ser descrita de forma clara e precisa de acordo com a nomenclatura atual (SWANSON *et al.*, 2020). Os efeitos da administração dos simbióticos na ecologia da MI estão relacionados à capacidade de atuarem na composição de microrganismos, no metabolismo e sistema imune do hospedeiro (CRUZ *et al.*, 2020; SWANSON *et al.*, 2020).

Assim, os compostos prebióticos, como os frutooligossacarídeos (FOS), inulina, lactulose e galactoligossacarídeos (GOS), flavonoides, dentre outros, por meio da seletividade da composição microbiana, são fermentados pelos microrganismos, produzindo diversos metabólitos, a destacar os AGCC. Esses produtos da fermentação microbiana contribuem para a manutenção da integridade intestinal e participam ativamente na absorção de minerais, redução do colesterol e controle da saciedade (DAVANI-DAVARI *et al.*, 2019; SANDERS *et al.*, 2019b).

Paralelamente, os probióticos promovem vários efeitos benéficos, por meio da atuação pelas vias estruturais e produção de metabólitos. Os microrganismos autóctones possibilitam a capacidade de adesão à mucosa e competição com patógenos (função antimicrobiana). Também atuam na produção de muco, na secreção de IgA, PAMPs e no fortalecimento das junções intestinais (integridade de barreira). Por fim, agem na diferenciação de linfócitos e na ativação dos macrófagos e células dendríticas (modulação do sistema imune) (CERDÓ *et al.*, 2019; IACOB; IACOB; LUMINOS, 2019).

Dessa maneira, a possibilidade em aliar a capacidade de modulação à resiliência da MI residente representa alternativa na prevenção e no tratamento de diversas doenças. Nas últimas décadas, é crescente a busca pelo desenvolvimento de terapias contrárias às drogas sintéticas tendo em vista a redução de efeitos adversos. Nesse sentido, apesar das evidências serem escassas, alguns trabalhos demonstram que o uso de simbiótico no período perioperatório apresenta efeitos positivos no tratamento dessas desordens clínicas (CRUZ *et al.*, 2020).

#### 2.4.1 Uso de simbióticos no paciente oncológico cirúrgico

A administração de simbióticos tem sido proposta como aplicação translacional para a modulação da MI. Conforme descrito anteriormente, reverter a disbiose, comumente observada em pacientes submetidos ao ato operatório, é um dos principais desafios atuais. Embora estudos experimentais elucidarem possíveis mecanismos pelos quais a combinação de prebióticos e probióticos auxiliam na modulação da MI e no microambiente tumoral, existem poucos trabalhos que demonstram a influência dos simbióticos e os mecanismos de ação envolvidos nas complicações operatórias.

Alguns ensaios clínicos demonstraram os efeitos positivos do uso dos simbióticos em pacientes oncológicos cirúrgicos, incluindo redução das infecções operatórias e tempo de internação. Contudo, outros achados descritos na literatura não encontraram benefícios após a administração de simbióticos (CHOWDHURY *et al.*, 2020; FLESCH *et al.*, 2017; LAGES; GENEROSO; CORREIA, 2018; POLAKOWSKI *et al.*, 2019; SOMMACAL *et al.*, 2015; TANG *et al.*, 2021).

Em 2015, Sommacal e colaboradores conduziram estudo prospectivo, duplo mascarado e avaliaram o uso de simbiótico composto por *Lactobacillus acidophilus*



( $10,1 \times 10^9$  UFC), *Lactobacillus rhamnosus* HS ( $111,1 \times 10^9$  UFC), *Lactobacillus casei* ( $10,1 \times 10^9$  UFC), *Bifidobacterium bifidum* ( $1 \times 10^9$  UFC) e FOS (100 mg), durante 14 dias, em pacientes submetidos à cirurgia de neoplasias periampulares. Após a conclusão do delineamento experimental, foi identificada redução na incidência de infecção pós-operatória, duração da antibioticoterapia e internação (SOMMACAL *et al.*, 2015).

Trabalho publicado pelo nosso grupo de pesquisa também investigou os efeitos do uso de simbióticos em pacientes cirúrgicos com câncer de cabeça e pescoço. Após sete dias de suplementação pós-operatória, o uso de simbiótico no pós-operatório não demonstrou impacto significativo na função intestinal dos pacientes avaliados (LAGES; GENEROSO; CORREIA, 2018).

A utilização de simbióticos no perioperatório também já foi descrita em pacientes submetidos a ressecção colorretal. Ensaio clínico randomizado (ECR) avaliou a administração de simbióticos ou controle durante cinco dias antes e por 14 dias após a cirurgia. Após esse período observou-se redução significativa de infecção do sítio cirúrgico e complicações infecciosas em pacientes que receberam o simbiótico, comparados ao grupo controle (FLESCH *et al.*, 2017). Polakowski *et al.*, (2018), também avaliaram o uso de simbióticos em pacientes com CCR no período de 7 dias precedentes à cirurgia eletiva. Os autores concluíram que a suplementação atenuou o estado inflamatório, reduziu o tempo de internação e antibioticoterapia (POLAKOWSKI *et al.*, 2019).

À luz do exposto, fica claro as eventuais propriedades do uso dos simbióticos para modulação intestinal. Apesar disso, as evidências científicas acerca dos mecanismos envolvidos nesse processo, bem como o papel da combinação dos prebióticos e probióticos na alteração da MI de pacientes cirúrgicos com CCR ainda permanecem obscuros.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar o impacto da suplementação, pré-operatória, com simbiótico Simbioflora® na MI e nos desfechos clínicos de pacientes com neoplasia colorretal submetidos a tratamento cirúrgico.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Analisar as características gerais e clínicas dos pacientes;
- Avaliar, no pré e pós-operatório, o estado nutricional e o consumo alimentar dos pacientes;
- Avaliar a influência do pré-tratamento com simbiótico na primeira evacuação, eliminação de flatos, queixas digestivas, no período pós-operatório;
- Analisar se o pré-tratamento com simbiótico é capaz de alterar a produção de AGCC após a suplementação;
- Investigar a influência do pré-tratamento com simbiótico nas alterações do epitélio intestinal por meio da expressão de citocinas, muco e do marcador tumoral Ki67.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Caracterização do estudo

Trata-se de ECR, triplo mascarado, controlado por placebo (maltodextrina), paralelo, unicêntrico, com pacientes diagnosticados com CCR candidatos à operação para ressecção tumoral, realizado no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG). O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CEP/ UFMG), sob o número do processo CAAE 24375713.0.0000.5149. Para acesso aos dados dos prontuários, o projeto foi aprovado pela Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) do HC-UFMG. O estudo foi cadastrado na plataforma *Clinical Trials* com o número de identificação NCT04874883. Todos os participantes assinaram o consentimento para a participação do estudo (Anexo I). O relato do trabalho foi baseado no *checklist* proposto pelo *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).

#### 4.1.1 Pacientes

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, com idade  $\geq 18$  anos, diagnosticados com câncer colorretal, candidatos à operação para ressecção tumoral, que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo I). Como critérios de exclusão, considerou-se pacientes com DII previamente diagnosticadas, em uso de antibiótico e/ou antifúngico, suplementação com módulo de prebiótico, probiótico e/ou simbiótico nos últimos 15 dias, residentes em raio  $\geq 100$  Km de Belo Horizonte, submetidos a operações de urgência com tempo de suplementação inferior a quatro dias, localização do tumor (restrita ao cólon e reto), recidiva tumoral, via oral (VO) suspensa e recusa. A coleta de dados foi realizada no período de dezembro de 2019 a julho de 2022.

#### 4.1.2 Randomização

Os pacientes foram alocados de forma randomizada em dois grupos, Intervenção (simbiótico) ou Controle (maltodextrina), na ordem de 1:1. O número total de participantes foi randomizado em dois blocos de tamanhos idênticos. Aqueles designados com o número 1 foram alocados no grupo Intervenção, enquanto que o número 2 correspondeu ao grupo Controle. A randomização foi realizada por meio do *software* GraphPad®, Inc., disponível *online*, com acesso pelo *link*

<https://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/>.

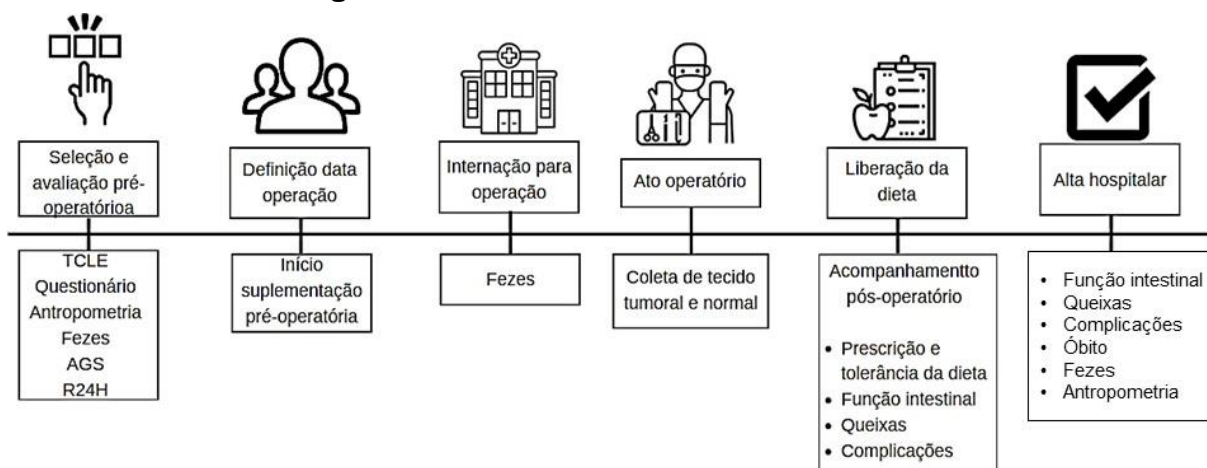
#### 4.1.3 Mascaramento

A fim de cumprir os critérios para mascaramento, tanto a maltodextrina quanto o simbiótico foram pesados e empacotados em envelopes idênticos, contendo 6 gramas em cada, constituídas de pó branco, inodoro, sem sabor, com aspecto semelhante após diluição. O processo de alíquotagem foi realizado por indivíduo orientado quanto à forma correta de manipular as mesmas, porém, não envolvido nas demais etapas da pesquisa, sendo este indivíduo responsável pela randomização e identificação dos envelopes em A ou B, garantindo assim, o mascaramento. Ao final do estudo e análise dos dados, o desmascaramento foi realizado. O grupo A correspondeu às amostras de simbiótico e o grupo B, maltodextrina.

#### 4.1.4 Intervenção

O simbiótico utilizado foi o Simbioflora® (preparação comercial contendo 5,5g de FOS adicionados com quatro espécies de probiótico, *Lactobacillus paracasei* LPC-31; *Lactobacillus rhamnosus* HN001; *Lactobacillus acidophilus* NCFM; *Bifidobacterium lactis* HN019, na concentração de  $10^9$  UFC por cepa) fornecido pela Farmoquímica S.A. A maltodextrina, empregada como controle, foi disponibilizada pela empresa Nutricium®. A suplementação foi realizada por via oral, duas vezes ao dia, antes do almoço e do jantar, durante quatro a dez dias antecedentes ao ato operatório. Os pacientes foram orientados pelos pesquisadores quanto à diluição (100 mL de água filtrada) e ingestão correta dos módulos. O controle do consumo foi realizado diariamente, por meio de contato telefônico. A figura 3 demonstra o delineamento do estudo.

**Figura 3. Delineamento do estudo e variáveis avaliadas durante a suplementação nutricional em pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**



A figura demonstra todas as etapas do projeto, incluindo a seleção, intervenção, coleta de dados e amostras, bem como o acompanhamento para avaliação dos desfechos. TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. AGS = Avaliação Global Subjetiva. R24H = Recordatório Alimentar de 24 horas.

Fonte: A autora (2023).

## 4.2 Coleta de dados

Pacientes atendidos no Ambulatório Jenny de Andrade Faria – HC/ UFMG, pela equipe de coloproctologia, diagnosticados com CCR e candidatos à ressecção tumoral, foram identificados e encaminhados à equipe de pesquisadores do projeto.

Em seguida, os pacientes foram contatados, por telefone, e informados sobre o objetivo da pesquisa. Após o contato inicial e aceite para participação do estudo, foram convocados para entrevista presencial. Nesta etapa, realizou-se o preenchimento do questionário de dados (identificação do paciente, história clínica e de saúde, hábitos e consumo alimentar) (ANEXO II), assinatura do TCLE e, em seguida, os mesmos foram submetidos à avaliação nutricional e antropométrica. Por fim, os pacientes receberam os envelopes com os produtos da suplementação e foram orientados sobre a forma correta de preparo e ingestão.

A partir da definição da data da operação, os pesquisadores orientaram ao participante o início da suplementação e realizaram o controle da ingestão da suplementação (simbiótico ou placebo), bem como do consumo alimentar e queixas digestivas, por meio de ligações telefônicas diárias. Após a operação, os pesquisadores acompanharam a evolução do paciente. Além disso, dados relativos ao preparo intestinal e abordagem cirúrgica, internação no Centro de Tratamento Intensivo (CTI), complicações, função intestinal, sinais e sintomas digestivos, PCR e uso de medicamentos foram coletados. Essas informações, foram obtidas por meio

de visita diária ao paciente e análise dos prontuários eletrônicos, disponíveis nos sistemas institucionais do HC-UFMG (SOUL MVpep e AGHU), até o momento da alta hospitalar. Posteriormente, os dados adquiridos foram compilados em planilha do *Excel Microsoft®*, versão 2013.

#### 4.2.1 Avaliação nutricional, antropométrica e do consumo alimentar

A avaliação nutricional foi realizada por meio da aplicação da Avaliação Global Subjetiva (AGS), conforme proposto por Detsky e colaboradores (1987) (DETSKY *et al.*, 1987). Além disso, foi realizada avaliação antropométrica, que incluiu aferição do peso, altura, circunferência do braço (CB), circunferência da panturrilha (CP), dobra cutânea triéptica (DCT) e cálculo do índice de massa corporal (IMC), que ocorreu no momento da inclusão do paciente no estudo e na alta hospitalar.

Para aferição do peso corporal, foi utilizado balança digital portátil da marca *TanitaSolar Scale®*, com capacidade máxima 150 Kg. A mensuração da altura foi determinada com auxílio da régua antropométrica acoplada à balança mecânica da marca *Welmy*, com escala de dois metros. Após a coleta do peso e altura, realizou-se o cálculo do IMC, conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), pela aplicação da fórmula:  $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$  (WHO, 2019).

A determinação da CB e da DCT foi realizada a partir da identificação do ponto médio entre o acrômio da escápula e o olécrano da ulna, com auxílio de fita métrica e adipômetro (Lange®), respectivamente. A fita métrica foi posicionada na maior circunferência da panturrilha para obtenção da CP. Todas as medidas foram realizadas do lado não dominante do paciente, em triplicata, com posterior cálculo da média (WHO, 2019).

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por intermédio do recordatório alimentar de 24 horas (R24h), aplicado no período pré-suplementação (no momento da inclusão no estudo) e pós-operatório [1<sup>a</sup> ao 3<sup>o</sup> dia pós-operatório (DPO)]. Após a coleta, as informações foram transcritas para o *software* Dietbox, versão 3.0 *online* e, os valores referentes a ingestão calórica (Kcal), proteica (PTN), glicídica (CHO), lipídica (LIP) e de fibras foram extraídos para posterior análise. Paralelamente, as informações em relação à prescrição dietética foram verificadas no prontuário eletrônico do HC-UFMG, diariamente, até o 3<sup>o</sup> DPO.

#### 4.2.2 Avaliação do funcionamento intestinal e queixas digestivas

No momento pré-operatório, as informações acerca do funcionamento intestinal foram obtidas a partir do relato do participante. Conquanto, no pós-operatório, além do relato dos pacientes, os dados também foram consultados no prontuário eletrônico. Nos casos de informações conflitantes entre o relato do paciente e evolução dos profissionais da equipe, foram consideradas as informações descritas e documentadas no prontuário eletrônico. Em ambas etapas, considerou-se o número de episódios e consistência das fezes, bem como pirose, flatulência, empachamento, distensão abdominal, náuseas, vômitos, soluços, dor abdominal e refluxo.

Para a classificação da consistência fecal, foi utilizado a Escala de *Bristol* (ANEXO III). As fezes que apresentaram aspectos descritos na escala de *Bristol* entre 1 e 4 foram consideradas como consistentes, enquanto que, as demais consistências (5 a 7) foram classificadas como amolecidas/ líquidas (LEWIS; HEATON, 1997). Além disso, a presença de três ou mais evacuações em 24 horas, semi-líquidas e/ou líquidas, foi considerada como diarreia (MANATSATHIT *et al.*, 2002). A classificação de constipação intestinal foi realizada pelo sistema de Roma III (LONGSTRETH *et al.*, 2006).

#### 4.2.3 Avaliação dos desfechos clínicos

No período pós-operatório, as informações sobre a ocorrência de complicações infecciosas e não infecciosas, foram adquiridas pelo acesso diário aos registros descritos nos prontuários. Considerou-se complicações infecciosas: infecção de ferida operatória e a necessidade de antibioticoterapia por período maior que seis dias. Além disso, a escala de classificação de complicações descrita por Clavien, Demartines e Dindo (2004) (Tabela 2), foi utilizada para definir as complicações não infecciosas, sendo adotada a presença de complicações a partir do grau 2 da grade. Contudo, pacientes que apresentaram pontuação menor que 2, foram classificados como ausência de complicações não infecciosas.

Adicionalmente, o tempo de internação hospitalar foi calculado pela diferença entre a data da alta hospitalar e da operação. A necessidade de internação e permanência no CTI, bem como a mortalidade intra-hospitalar, também foram avaliadas, por meios dos registros nos prontuários.

**Tabela 2 - Classificação Clavien-Dindo de complicações cirúrgicas**

<b>Grau</b>	<b>Definição</b>
<b>I</b>	Qualquer desvio do curso pós-operatório normal sem necessidade de intervenção para além da administração de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia
<b>II</b>	Complicação requerendo tratamento farmacológico com outros medicamentos além dos que são permitidos para as complicações de grau I
<b>III</b>	Complicação requerendo intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica
<b>III-a</b>	Intervenção sem ser sob anestesia geral
<b>III-b</b>	Intervenção sob anestesia geral
<b>IV</b>	Complicação com perigo de vida requerendo admissão em unidade de terapia intensiva
<b>IV-a</b>	Disfunção de órgão único (incluindo diálise)
<b>IV-b</b>	Disfunção multi-órgão
<b>V</b>	Morte do paciente

Fonte: Adaptado Clavien, Demartines e Dindo (2004).

### **4.3 Coleta de amostras biológicas**

#### **4.3.1 Coleta de fezes**

Para avaliação da MI e AGCC, os pacientes foram orientados a coletar amostras de fezes, em qualquer horário, nos períodos antecedentes à suplementação, operação e alta hospitalar. Em todos os momentos, receberam as informações sobre os cuidados relacionados à assepsia durante a coleta e armazenamento em coletor universal de plástico estéril. Após a coleta, as amostras fecais foram transportadas, imediatamente, em caixa térmica com gelo e, encaminhadas para o laboratório de Nutrição, localizado no terceiro andar da Faculdade de Enfermagem/ UFMG. Em seguida, foram aliquotadas em microtubos plásticos estéreis de 2 mL, fracionadas em quatro unidades e congeladas em ultracongelador à -80°C, para posteriores análises

#### **4.3.2 Coleta do tecido tumoral (TT) e tecido normal (TN) da mucosa intestinal**

Durante o ato operatório, os investigadores da pesquisa coletaram fragmentos do TT e TN, com auxílio da equipe de cirurgiões. Considerou-se tecido normal, fragmento seccionado após a margem de segurança definida pelo cirurgião. Imediatamente após a retirada dos tecidos, os mesmos foram acondicionados em microtubos plásticos com capacidade de 1,5 mL, estéreis, previamente preenchidos



com 1,0 mL da solução de RNAlater® (*ThermoFisher*) e, em seguida, foram mantidos à -80°C. Após o processamento das amostras, avaliação histológica foi realizada por patologista e os tecidos que apresentaram morfologia incompatível com o seguimento intestinal, previamente identificados (TT ou TN), foram excluídos.

#### 4.4 Dosagens e análises das amostras biológicas

##### 4.4.1 Dosagem e análise da MI

###### 4.4.1.1 Extração de DNA metagenômico

A MI foi avaliada nas fezes dos voluntários em todos os momentos em que as mesmas foram coletadas, antes da suplementação (T1), antes da operação (T2) e no momento da alta hospitalar (T3). A partir da coleta das fezes, o DNA foi extraído usando o protocolo de extração metagenômica adaptado de YU; MORRISON (2004) (dados não publicados). Em seguida, a quantificação e a pureza (A260/280 e A260/230) foram realizadas com o espectrofotômetro *NanoDrop* (*ThermoFisher Scientific*) e a integridade do DNA foi verificada em gel de agarose 1%. Posteriormente, as amostras de DNA extraídas das fezes foram armazenadas em ultracongelador (-80°C) até o sequenciamento.

###### 4.4.1.2 Sequenciamento de DNA

O preparo das bibliotecas foi realizado pela empresa Neopropectra (*Microbiome Technologis Brasil*), com o auxílio do kit *TruSeq Library Prep* (*Illumina, EUA*) para sequenciamento de *amplicons* bacterianos utilizando os oligonucleotídeos 341F e 806R específicos para a região V3/V4 do 16S rRNA (CAPORASO *et al.*, 2012). As bibliotecas foram ajustadas para uma concentração final de 17,5 pM e sequenciadas no sistema *MiSeq* (*Illumina, EUA*). Leituras pareadas de 500 ciclos foram realizadas usando o kit de sequenciamento V3x600 (*Illumina, EUA*) com cobertura de 100.000 vezes por amostra

###### 4.4.1.3 Análises de bioinformática para classificação taxonômica

Foram aplicados filtros de qualidade aos arquivos *fastq*, incluindo a remoção de leituras truncadas e de baixa qualidade (*Phred score* < 20) utilizando a ferramenta *Trimmomatic* (BOLGER; LOHSE; USADEL, 2014). Em seguida, leituras pareadas senso e antisenso foram mescladas em *contigs*, e as sequências foram submetidas à remoção de *singletons* e quimeras usando o software *Mothur* (SCHLOSS *et al.*, 2009).

Posteriormente, as sequências foram agrupadas em Unidades Taxonômicas Operacionais (OTUs) (identidade de 97%) e atribuídas taxonomicamente com o auxílio do *QIIME* (CAPORASO *et al.*, 2010), considerando uma similaridade de 97% contra sequências do banco de dados SILVA (QUAST *et al.*, 2013).

#### 4.4.1.4 Análises Ecológicas

A diversidade foi estimada utilizando-se o índice de Shannon ( $H'$ ) ( $H' = -\sum ni/n \ln (ni/n)$ ), onde  $ni$  é o número de indivíduos dentro de um táxon ( $i$ ),  $n$  (representa o número total de indivíduos), que contempla a heterogeneidade influenciada tanto pela riqueza e igualdade de OTUs. Para esta análise, foi utilizado o pacote *Vegan* disponível para o R Studio. A abundância relativa de OTUs entre os grupos foi estimada utilizando a ferramenta *STAMP* (PARKS *et al.*, 2014). Análise de Coordenadas Principais (PCoA) foram realizadas utilizando o método de distância *Bray-Curtis* para investigar a similaridade entre os grupos.

#### 4.4.2 Dosagem de AGCC

A dosagem de AGCC foi avaliada nas fezes dos participantes em todos os momentos em que as mesmas foram coletadas, antes da suplementação (T1), antes da operação (T2) e no momento da alta hospitalar (T3). A dosagem de ácidos orgânicos foi realizada pelo método de cromatografia líquida, com auxílio de protocolo adaptado de (LU *et al.*, 2016). Resumidamente, 200 mg de amostra fecal foram diluídos em 1,2 mL de água ultrapurificada com pH 2,5. Em seguida, foram maceradas por 30 segundos em homogeneizador de tecidos elétrico (*Ultra-turrax IKA T10 basic*). Após 10 minutos à temperatura ambiente, as amostras foram centrifugadas a 10.000 rotações por minuto (rpm) por 30 minutos. Posteriormente, 40  $\mu$ L do sobrenadante foram aplicados a um *Nexera UHPLC* (*Shimadzu, Kyoto, Japan*) com uma coluna *SUPELCOGEL C6-610H* (*Sigma-Aldrich, San Luis, MO, EUA*) em corrida cromatográfica. A fase móvel foi composta por ácido sulfúrico 0,01 N ( $H_2SO_4$ ), temperatura de 40°C e vazão de 0,6 mL/minuto. A identificação dos compostos foi feita comparando-se o tempo de retenção em relação aos padrões acetato (*Labsynth, SP, Brazil*), propionato (*Sigma-Aldrich, San Luis, MO, EUA*), butirato (*Sigma-Aldrich, San Luis, MO, EUA*) e lactato (*Vetec, Sigma-Aldrich, San Luis, MO, EUA*).

#### 4.4.3 Dosagem da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) para análise da expressão de citocinas

Fragmentos do TN ou TT, seccionados durante o ato operatório, foram processados. O RNA total da amostra foi extraído com o reagente Trizol® (*Invitrogen™/Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA*) de acordo com o protocolo do fabricante. A transcrição reversa foi realizada para obtenção de DNA complementar utilizando 1 µg de RNA total, 0,5 µL de oligo dT 50 µM, 200 U de transcriptase reversa, 2,0 µL de tampão 5× RT, 0,5 µL de dNTPs 10 mM e 0,1 µL da RNasina de 40.000 U/mL. As configurações de temperatura para esta reação foram 72°C por 5 min (recozimento), 42°C por 180 min, 72°C por 15 min (transcrição). O mRNA foi determinado usando o reagente SYBR™ Green (*Applied Biosystems™/Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA*).

Os resultados da PCR em tempo real foram analisados usando o *ABiPrism 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems™/Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA)* e normalizados de acordo com os níveis de mRNA da gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH). Os resultados foram expressos como o aumento de vezes sobre o controle ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ ). As sequências dos primers utilizados foram: IL-1β: ATGGACAAGCTGAGGAAGATG e CCCATGTGTCTGAAGAAGATAGG; IL6: CTGGCTTGTTCTCACTACTC e GGAGACTTGCCTGGTGAAA; IL-10: TGTCATCGATTTCTTCCCTGT e GGCTTTGTAGATGCCTTTCTCT; TNF: GGGTCAGTATGTGAGAGGAAGA e AGAGGGAGAGAACTACA; GAPDH: CCCTTCATTGACCTCAACTACA e ATGACAAGCTTCCCGTTCTC

#### 4.4.4 Imunomarcagem para Ki67 no TN e TT da mucosa intestinal

Para a análise de Ki67 foram utilizadas lâminas coradas com Hematoxilina e Eosina, a partir de tumores primários e segmento intestinal normal, fixados em formalina e embebidos em parafina.

Seções de 4 µm de espessura foram preparadas e montadas em lâminas comuns para análise de imunohistoquímica. O antígeno foi imunodetectado utilizando o sistema de detecção anti-rato/anti-coelho (*Novolink Polymer Detection System, Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, Reino Unido*), de acordo com as instruções do fabricante. A atividade da peroxidase endógena foi bloqueada com solução de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a 10% em álcool metílico. Os reagentes foram aplicados manualmente e a imunorreatividade foi visualizada pela incubação das lâminas com o cromogênio diaminobenzidina (*DAB Substrate System, Dako, Carpinteria, CA, EUA*) por 3 minutos. Detalhes do anticorpo Ki67, diluições,

procedimentos de recuperação de antígeno e tempos de incubação usados no processo de imunocoloração são mostrados abaixo. Os controles negativos foram realizados usando um soro normal (*Lab Vision Ultra V Block*) no lugar do anticorpo primário.

Detalhes do procedimento: Antígeno Alvo (Clone): Ki67 (MIB-1); Diluição: 1:50; Método de recuperação de antígeno: 125°C/2 min com tampão citrato, pH 6,0; Tempo de Incubação (h)/Temperatura: *Overnight* (18h)/4°C.

As imagens fotográficas foram realizadas em microscópio BX51 (*Olympus, Tóquio, Japão*) acoplado à câmera digital utilizando o programa *SPOT Advanced*. Em seguida, realizou-se a análise de marcação nuclear e, posteriormente, foi determinado o percentual de células marcadas a partir de 500 células contadas. A contagem das células ocorreu a partir da objetiva de ampliação de 40x nos três campos mais representativos de cada caso para quantificar a taxa de proliferação celular utilizando o programa *ImageJ*<sup>®</sup> (versão 1.47f, *Wayne Rasband/National Institutes of Health, USA* disponível *online* no site por meio do *link* (<http://rsbweb.nih.gov/ij/download.html>)).

#### 4.4.5 Determinação de muco no TN e TT da mucosa intestinal

Foram realizados, também, cortes adicionais do TN e TT corados pela técnica histoquímica de *Alcian Blue (AB)*, de acordo com as orientações do fabricante, para a análise de muco. Após o processamento das lâminas, de modo similar às análises do marcador tumoral Ki67, imagens fotográficas na objetiva de 40x nos três campos mais representativos foram obtidas.

Com auxílio do programa *Image J*<sup>®</sup>, os pontos de corte foram definidos por meio da ferramenta *RGB Stock*, disponível no *software*. A variação de intensidade foi avaliada na escala de *pixels*, com valor mínimo de 100 e máximo de 230. Posteriormente, as áreas de interesse positivas para *AB* foram selecionadas para identificação da intensidade de *pixels*. Os valores foram transferidos para planilha do *Excel*<sup>®</sup>, onde foi realizado equação para totalizar o percentual (%) de muco - [% área positivo para *AB* - % negativo para *AB*]. Os resultados foram expressos % de *pixels*.

## 4.5 Análises estatísticas dos desfechos clínicos

### 4.5.1 Análise exploratória dos dados

Devido a inexistência de pontos de corte validados para avaliação da MI e a falta de informação sobre o tamanho do efeito esperado, não foi possível realizar o cálculo

amostral do estudo. Essas limitações impossibilitaram o cálculo da amostra necessário para detectar as possíveis diferenças com poder estatístico adequado. Nesse sentido, foi optado por desenvolver análises exploratórias dos resultados obtidos, com cautela na interpretação dos dados.

#### 4.5.2 Testes estatísticos

O *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 21.0 foi utilizado para as análises estatísticas dos dados clínicos. Em todas as análises, o nível de significância de 5% foi adotado. Foi realizada análise de consistência dos dados. Posteriormente, foram realizadas análises descritivas, com cálculo das frequências em medidas de tendência central e de dispersão. A adesão das variáveis à distribuição normal foi avaliada por meio do teste *Shapiro-Wilk*.

Após a coleta de dados, foi avaliada a diferença entre os grupos intervenção e placebo. Foram adotados os testes de qui-quadrado ou exato de *Fisher* para as variáveis explicativas categóricas e os testes *t student* simples e *Mann-Whitney* para as variáveis explicativas numéricas contínuas.

Para as análises biológicas os dados foram normalizados. A diferença estatística dos resultados paramétricos foi realizada utilizando a análise de variância (ANOVA/ *One way*), com pós-teste de *Newman Keuls*, para comparações múltiplas (AGCC intragrupos). O teste *t student* (expressão de citocinas e Ki67) foi empregado para comparação entre dois grupos. Os dados que não apresentaram normalidade (muco e AGCC intergrupos) foram analisados pelo teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para  $p < 0,05$ . Todas as análises foram realizadas utilizando o *software* estatístico *GraphPadPrism* versão 8.0.2 para *Windows (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, USA)*.

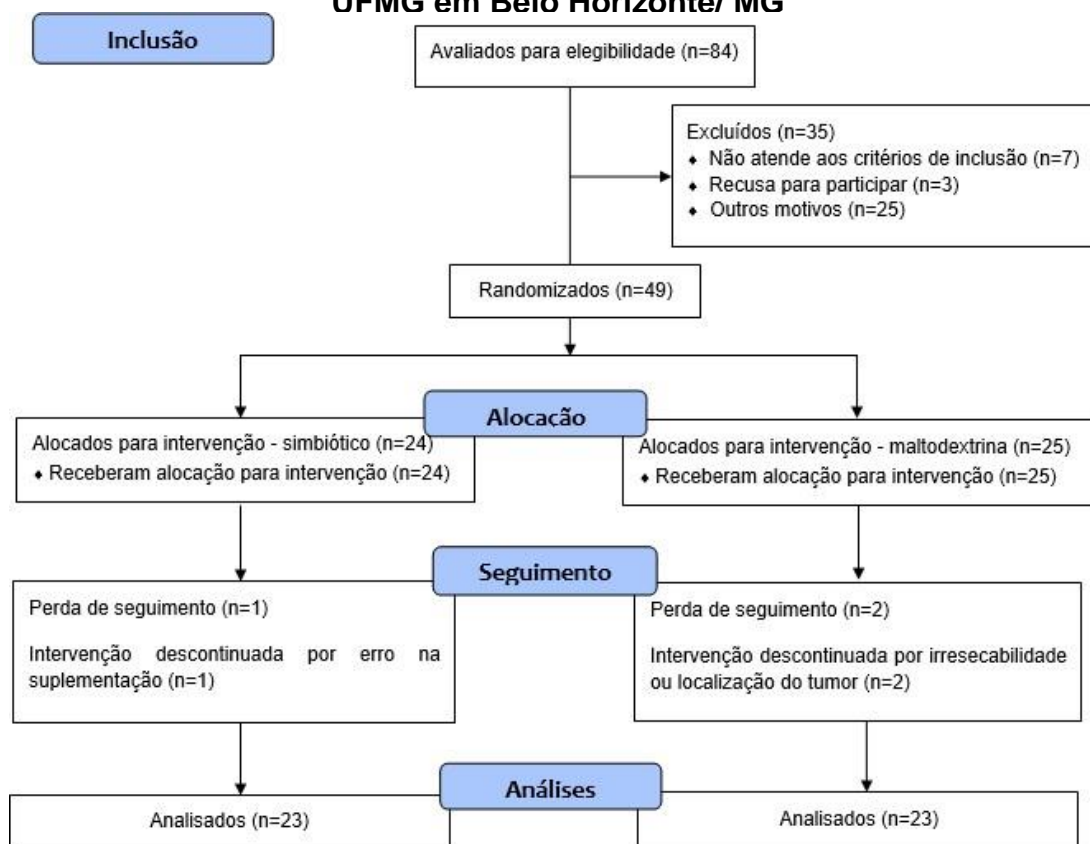
Na análise da MI, a normalidade dos dados de OTU foi verificada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Para as análises de abundância relativa foi utilizado *Kruskal-Wallis*, pós-teste de *Welch* para comparação múltipla entre os grupos. Para as análises de similaridade foi utilizado o teste ANOSIM. Para análise da alteração da MI e complicações, infecciosas e não infecciosas, foi aplicado t de *Welch*. Já na avaliação de Shannon, foi usado ANOVA e *Tukey*. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Etapas de inclusão, alocação e seguimento

Oitenta e quatro pacientes foram avaliados para elegibilidade. Contudo, após a triagem, 35 voluntários foram excluídos por não atenderem aos critérios. Os motivos da exclusão foram: operações de urgência (n=11), logística (n=4), recusa (n=3), uso de probióticos prévio (n=2), tempo de suplementação <04 (n=2), localização do tumor (n=1), não comunicados pela equipe médica (n=10), via oral suspensa (n=1), uso de antifúngico (n=1) (Figura 4). Dessa forma, 49 pacientes foram recrutados e randomizados para receber simbiótico ou maltodextrina. Destes, 24 foram alocados no grupo Simbiótico e 25 constituíram o grupo Controle. Durante a pesquisa, três pacientes foram excluídos, um deles pertencente ao grupo simbiótico e dois do grupo controle. A descontinuidade ocorreu devido a erro na suplementação (n= 1), irressecabilidade (n= 1) ou pela localização do tumor (n= 1). Ao final do estudo, 46 participantes compuseram a amostra, sendo 23 indivíduos no grupo Intervenção e 23 no Controle (Figura 4).

**Figura 4. Fluxograma das etapas de inclusão, alocação, seguimento e análises dos pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/UFMG em Belo Horizonte/ MG**



O fluxograma demonstra o número de pacientes avaliados para elegibilidade; indivíduos excluídos; pacientes operados; randomizados e alocados para suplementação no grupo simbiótico (à esquerda) ou controle (à direita).

Fonte: A autora (2023).

## 5.2 Características gerais e clínicas

As características gerais e clínicas da população estão representadas na Tabela 3. Observou-se que no momento inicial do estudo, assim como durante a operação, todas as variáveis analisadas foram similares entre os grupos ( $p > 0,05$ ). A maioria dos indivíduos eram homens (56,53%), com idade média de  $59,91 \pm 14,71$  e  $62,70 \pm 9,93$ , nos grupos simbiótico e controle, respectivamente. Os tumores localizados no cólon foram os mais prevalentes, representados por 14 pacientes no grupo simbiótico e 13 no grupo controle. Os estádios III e IV foram os mais frequentes, consistindo 18 pacientes no grupo simbiótico e 19 no grupo controle. Apesar da gravidade da doença, poucos pacientes realizaram neoadjuvância (5 indivíduos no grupo simbiótico e 7 no grupo controle). A maior parte ( $n=9$ ) recebeu o tratamento combinado, quimioterapia e radioterapia. O tempo de suplementação também foi similar entre os grupos, 4 – 9 dias e 4 – 10 dias, para os grupos simbiótico e controle, respectivamente. O preparo

intestinal foi realizado em 70,4% dos pacientes (n=31), destes 45,2% (n=14) pertenciam ao grupo simbiótico e 54,8% (n = 17), correspondentes ao grupo controle (Tabela 3).

**Tabela 3 - Características gerais e clínicas da população de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**

Variáveis	Grupo Simbiótico n (%)	Grupo Controle n (%)	p
<b>Sexo</b>			
Homem	13 (56,53)	13 (56,53)	1*
Mulher	10 (43,47)	10 (43,47)	
<b>Idade (anos)<sup>1</sup></b>	59,91 ± 14,71	62,70 ± 9,93	0,456 <sup>‡</sup>
<b>Sítio do tumor</b>			
Câncer de cólon	14 (60,86)	13 (56,52)	0,765*
Câncer de reto	9 (39,14)	10 (43,48)	
<b>Tempo diagnóstico (meses)<sup>2</sup></b>	5 (1 – 48)	4 (1 – 12)	0,834 <sup>&amp;</sup>
<b>Estadiamento</b>			
I e II	4 (18,19)	3 (13,64)	1*
III e IV	18 (81,81)	19 (86,36)	
<b>Tipo de neoadjuvância</b>			
Nenhuma	18 (78,3)	17 (77,3)	0,572*
Radioterapia	1 (4,3)	0 (0)	
Quimioterapia e Radioterapia	4 (17,4)	5 (22,7)	
<b>Presença de comorbidades</b>			
Sem comorbidades	8 (34,8)	3 (13)	0,165*
Com comorbidades	15 (65,2)	20 (87)	
<b>Etilismo</b>			
Sim	11 (47,8)	13 (56,5)	0,555*
Não	12 (52,2)	10 (43,5)	
<b>Tabagismo</b>			
Sim	12 (52,2)	7 (30,4)	0,134*
Não	11 (44,7)	16 (69,6)	

\*Qui-quadrado ou Exato de Fisher; <sup>‡</sup>Teste T student; <sup>&</sup>Mann-Whitney

<sup>1</sup>Média e desvio padrão; <sup>2</sup>Mediana e valores mínimo e máximo

Fonte: A autora (2023)



### 5.3 Avaliação nutricional, antropométrica e do consumo alimentar

A avaliação do estado nutricional por meio da AGS demonstrou elevada prevalência de desnutrição dos pacientes, no pré-operatório, independente do grupo. No grupo simbiótico, 14 pacientes (60,87%) estavam desnutridos, enquanto que no grupo controle a porcentagem foi de 78,26% (18 indivíduos), sem diferença estatística entre os grupos (Anexo IV).

Dentre os 46 indivíduos avaliados, 38 deles (82%) apresentaram inadequação da CB, sem diferença estatística entre os grupos. Além disso, mais da metade dos voluntários (54,3%) demonstraram inadequação da PCT. As medidas da CP variaram entre 36,5 (27 – 52) cm, no grupo simbiótico e 34,5 (27 – 42) cm no grupo controle ( $p>0,05$ ) (Anexo IV).

O consumo de calorias e fibras, também, foi similar entre os grupos ( $p>0,05$ ). Os pacientes do grupo simbiótico consumiram em média 1185,0 (311,0 – 2194,0) Kcal/dia e do grupo controle 1174,0 (340,0 – 2386,0) Kcal/dia. O consumo de fibras foi de 17,22 (3,34 – 38,47) gramas e 15,0 (4,8 – 32,61) gramas, nos grupos simbiótico e controle, respectivamente. Porém, diferenças significativas foram identificadas no consumo de proteína no momento pré-operatório ( $p=0,014$ ). Os indivíduos do grupo simbiótico apresentaram consumo proteico de 68,47 (20,0 – 100,0) gramas por dia, enquanto que os do grupo controle consumiam 48,66 (13,08 – 91,00) gramas de proteínas ao dia. A frequência do consumo de carne vermelha demonstrou que 76,2% e 63,2% dos pacientes do grupo simbiótico e controle consumiam carne vermelha mais de três vezes na semana, respectivamente ( $p>0,05$ ) (Anexo IV).

No momento pós-operatório, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos, em todos os parâmetros antropométricos e de consumo alimentar ( $p>0,05$ ) (Anexo V).

### 5.4 Função intestinal e queixas digestivas

A consistência das fezes e queixas digestivas também não mostrou diferenças entre os grupos ( $p>0,05$ ), antes da operação (Anexo VI). 42,22% evacuavam uma vez ao dia, sendo 12 pacientes no grupo simbiótico e 7 no grupo controle. Poucos pacientes apresentaram constipação intestinal (22,22% - 5 no gruposimbiótico e 5 no grupo controle) e 28,89% dos pacientes, relataram a ocorrência de diarreia, sem diferenças entre os grupos ( $p>0,05$ ) (Anexo VI).

A avaliação da função intestinal dos pacientes, após a operação, mostrou que

a maioria dos indivíduos dos grupos simbiótico e controle eliminaram flatos após 24 horas (68,4% e 63,2%, respectivamente). A primeira evacuação em até 48 horas ocorreu em 60% dos pacientes do grupo simbiótico e 59,1% do grupo controle. Todos os achados foram similares, sem diferença significativa ( $p>0,05$ ). As queixas digestivas também foram semelhantes entre os grupos ( $p>0,05$ ) (Anexo VII).

### 5.5 Desfechos clínicos

Os pacientes dos grupos simbiótico e controle apresentaram tempo de internação hospitalar médio de  $8,17 \pm 8,68$  e  $12,68 \pm 15,91$  dias, respectivamente ( $p>0,05$ ). A permanência no CTI variou entre  $0,70 \pm 0,97$ , no grupo simbiótico e,  $1,45 \pm 4,04$  dias, no grupo controle ( $p>0,05$ ) (Tabela 4). Além disso, no período pós-operatório, a maior parte dos pacientes (82,2%;  $n= 37$ ) tiveram a liberação da dieta em período superior a 36 horas. A administração de dieta enteral ocorreu em 22,73% ( $n= 5$ ) dos pacientes do grupo simbiótico e 19,05% ( $n= 4$ ) do grupo controle ( $p>0,05$ ). Apenas dois pacientes do grupo controle necessitaram de nutrição enteral e parenteral concomitantemente.

A necessidade de antibioticoterapia foi evidenciada em 78,3% ( $n=18$ ), em ambos os grupos. A concentração de PCR no 3º DPO também foi similar nos dois grupos ( $p>0,05$ ) (Tabela 4). No grupo simbiótico, 56,5% ( $n= 13$ ) apresentaram PCR  $> 150\text{mg/L}$ , enquanto que no grupo controle esses níveis foram identificados em 45,5% ( $n= 10$ ) dos pacientes. Não houve diferença significativa nas complicações clínicas infecciosas entre os grupos ( $p>0,05$ ). Contudo, os resultados obtidos na Grade V da classificação de complicações demonstrou 1 morte no grupo controle e nenhuma no grupo simbiótico ( $p>0,05$ ). A associação entre o tipo de abordagem operatória e complicações infecciosas, também não demonstrou diferença significativa ( $p>0,05$ ). Não houve associação entre preparo intestinal e complicações infecciosas ( $p=0,321$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4 - Evolução da internação e complicações operatórias dos pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**

Variáveis	Grupo Simbiótico n (%)	Grupo Controle n (%)	P
<b>Tempo de internação hospitalar<sup>1</sup></b>	8,17 ± 8,68	12,68 ± 15,91	0,782*
<b>Tempo de internação CTI<sup>1</sup></b>	0,70 ± 0,97	1,45 ± 4,04	0,949*
<b>Tempo de jejum pré-operatório (horas)</b>			
≤ 36	22 (95,7)	18 (81,8)	0,187 <sup>‡</sup>
> 36	1 (4,3)	4 (18,2)	
<b>Início da dieta pós-operatória (horas)</b>			
≤ 36	6 (26,1)	2 (9,1)	0,243 <sup>‡</sup>
> 36	17 (73,9)	20 (90,9)	
<b>Necessidade de suporte nutricional</b>			
Sem suporte	16 (72,7)	15 (71,4)	0,924 <sup>‡</sup>
Com suporte	6 (27,3)	6 (28,6)	
<b>Antibioticoterapia</b>			
Sim	5 (21,7)	5 (21,7)	1 <sup>‡</sup>
Não	18 (78,3)	18 (78,3)	
<b>Antibioticoprofilaxia</b>			
Por indução	14 (60,9)	13 (56,5)	0,765 <sup>‡</sup>
Por 24 horas até 5 dias	9 (39,1)	10 (43,5)	
<b>PCR<sup>1</sup> (mg/L)</b>	149,15 ± 91,46	155,02 ± 86,28	0,826 <sup>‡</sup>
<b>Classificação das complicações</b>			
Sem complicação	13 (56,5)	9 (39,1)	0,238 <sup>‡</sup>
Com complicação	10 (43,5)	14 (60,9)	

\*Mann-Whitney; <sup>‡</sup>Qui-quadrado ou Exato de Fisher

<sup>1</sup>Média e desvio-padrão

Fonte: A autora (2023).

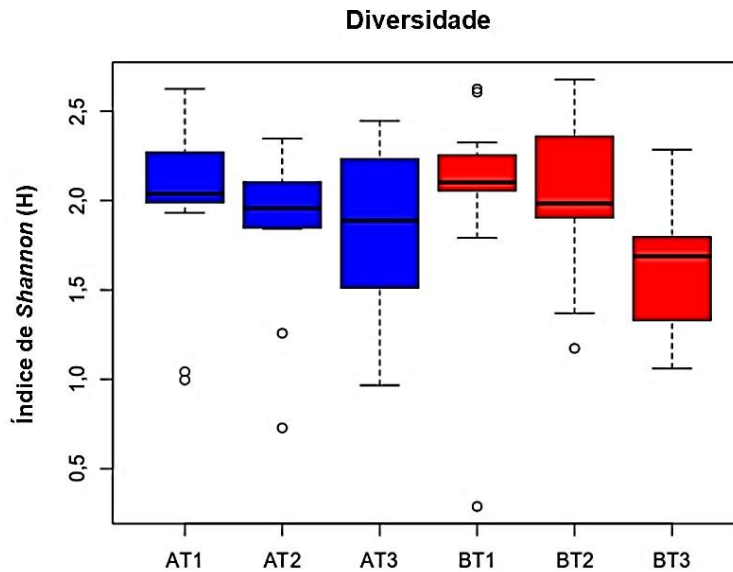
## 5.6 Avaliação da MI

### 5.6.1 Análise global da diversidade bacteriana

A análise da diversidade bacteriana foi feita em três momentos - antes da suplementação (T1), antes da operação (T2) e no momento da alta hospitalar (T3). Não foram observadas diferenças estatísticas significativas na diversidade entre os grupos simbiótico (A) e controle (B) em todos os tempos ( $p > 0,05$ ). Os achados estão

demonstrados na Figura 5. Adicionalmente, a análise do PCoA na taxonomia do filo também demonstrou distribuição homogênea e similaridade das amostras em ambos os grupos (Figura 6).

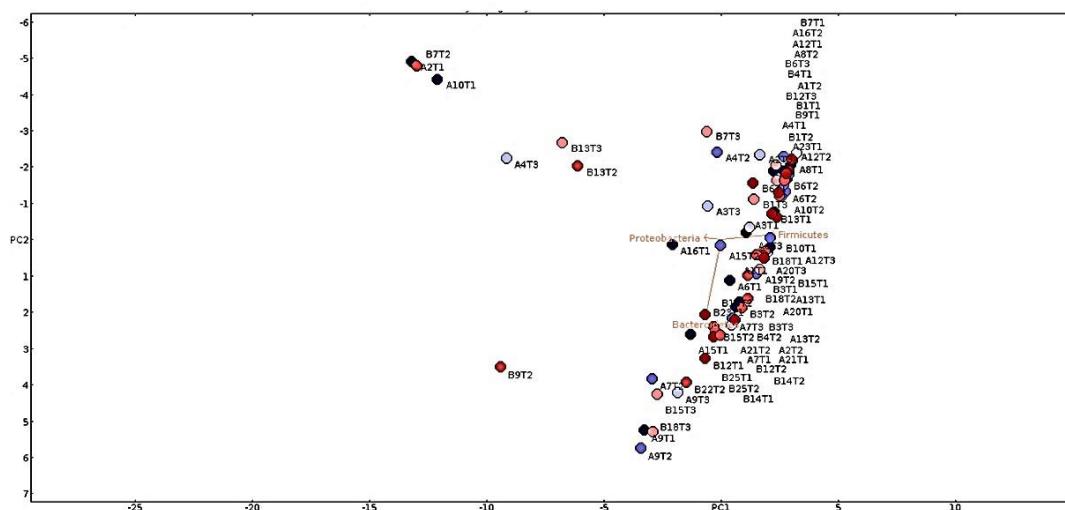
**Figura 5 - Avaliação da diversidade bacteriana da MI de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**



A figura representa a diversidade bacteriana identificada nas fezes dos pacientes pertencentes aos grupos Simbiótico (A) e Controle (B) coletadas no momento inicial do estudo, antes da operação e na alta hospitalar. AT1: Grupo Simbiótico – tempo 1 (N=17); AT2: Grupo Simbiótico – tempo 2 (N=16); AT3: Grupo Simbiótico – tempo 3 (N=9); BT1: Grupo Controle – tempo 1 (N=15); BT2: Grupo Controle – tempo 2 (N=15); BT3: Grupo Controle – tempo 3 (N=8).

Fonte: A autora (2023).

**Figura 6 - Análises de Coordenadas Principais da MI de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**

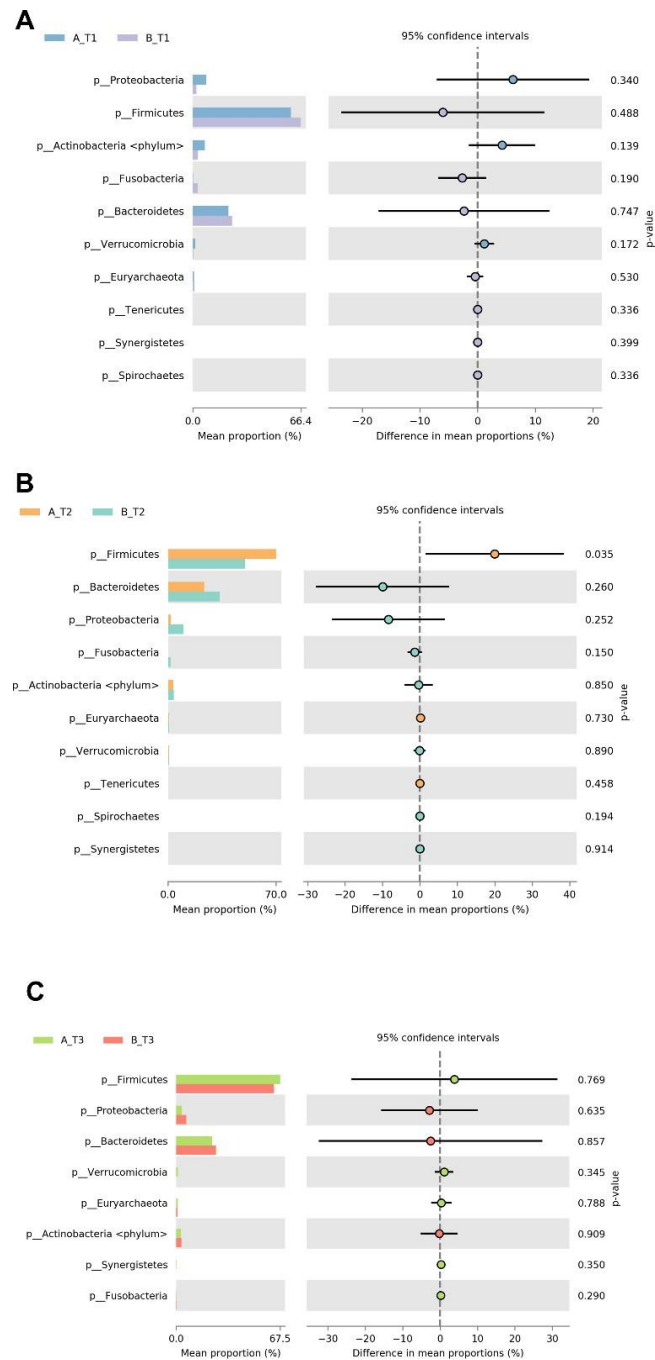


A figura indica a similaridade da diversidade bacteriana da taxonomia de filo, identificada nas fezes dos pacientes pertencentes aos grupos Simbiótico e Controle coletadas no momento inicial do estudo, antes da operação e na alta hospitalar. As amostras estão identificadas de acordo com o grupo (A ou B), tempo de coleta (T1, T2 ou T3) e indivíduo (1 ao 23). AT1: Grupo Simbiótico – tempo 1 (N=17); AT2: Grupo Simbiótico – tempo 2 (N=16); AT3: Grupo Simbiótico – tempo 3 (N=9); BT1: Grupo Controle – tempo 1 (N=15); BT2: Grupo Controle – tempo 2 (N=15); BT3: Grupo Controle – tempo 3 (N=8).  
Fonte: A autora (2023).

### 5.6.2 Análise da abundância da MI intergrupos

A abundância da MI foi avaliada pela análise intergrupos dos *táxons* filo, família e gênero, nos momentos T1, T2 e T3. A avaliação de filo, não demonstrou diferenças estatísticas significativas antes da suplementação (T1) e no momento da alta hospitalar (T3), entre os grupos simbiótico e controle ( $p > 0,05$ ) (Figura 7A e 7C, respectivamente). Porém, aumento significativo do filo *Firmicutes* foi identificado no T2 do grupo simbiótico, comparado ao grupo controle ( $p = 0,035$ ) (Figura 7B). Similarmente, diferenças estatisticamente significativas da abundância no *táxon* família e gênero, foram identificados, apenas, no T2. O grupo simbiótico demonstrou aumento da família *Bacillaceae*, nas fezes coletadas antes da operação (T2), comparado ao grupo controle ( $p = 0,029$ ) (Figura 8A). Enquanto que, aumento do gênero *Blautia* foi observado no grupo suplementado com simbiótico, comparado ao grupo que recebeu maltodextrina ( $p = 0,017$ ) (Figura 8B)

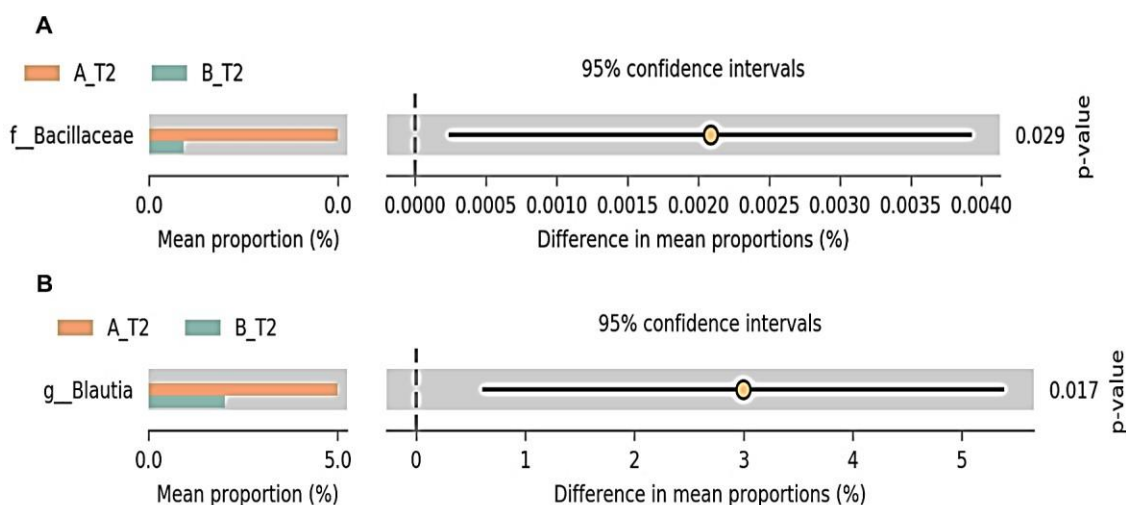
**Figura 7 - Análise da abundância de filo da MI, nos diferentes tempos, de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**



A figura demonstra a abundância bacteriana da taxonomiade filo, identificada nas fezes dos pacientes pertencentes aos grupos Simbiótico e Controle coletadas no momentoinicial do estudo (A), antes da operação (B) e na alta hospitalar (C). As amostras estão identificadas de acordo com o grupo e tempo de coleta. AT1: Grupo Simbiótico – tempo 1 (N=17); AT2: Grupo Simbiótico – tempo 2 (N=16);AT3: Grupo Simbiótico – tempo 3 (N=9); BT1: Grupo Controle – tempo 1 (N=15); BT2: Grupo Controle – tempo 2. (N=15); BT3: Grupo Controle – tempo 3 (N=8).

Fonte: A autora (2023)

**Figura 8 - Análise da abundância de família e gênero, no tempo 2, da MI de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/UFMG em Belo Horizonte/ MG**



A figura demonstra a diferença estatisticamente significativa da abundância bacteriana da taxonomia de família e gênero, identificada nas fezes dos pacientes pertencentes aos grupos Simbiótico e Controle coletadas antes da operação. (A) Análise da família *Bacillaceae*. (B) Análise do gênero *Blautia*. A\_T2: Grupo Simbiótico – tempo 2 (N16); B\_T2: Grupo Controle – tempo 2 (N=15).

Fonte: autoria própria.

### 5.6.3 Análise da abundância da MI intragrupos

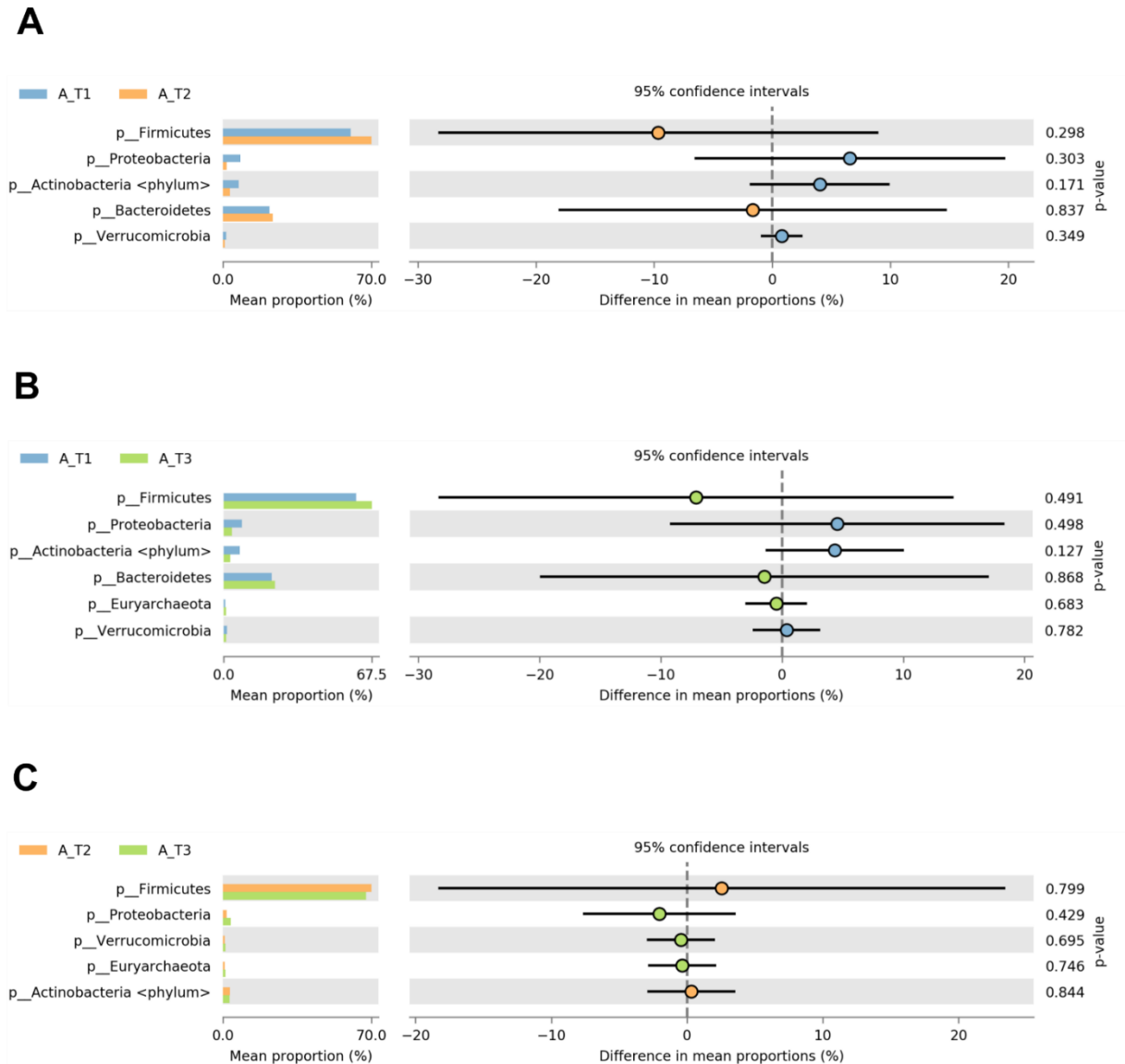
A avaliação da abundância da MI também foi realizada intragrupos, em todos os tempos. Tanto o grupo simbiótico, quanto o grupo controle não demonstraram diferenças estatisticamente significativas na abundância do *táxon* filo nos tempos 1, 2 e 3 ( $p > 0,05$ ) (Figuras 9 e 10, respectivamente).

Na análise taxonômica de família, aumento da abundância de *Erysipelotrichaceae* foi identificada no T2 do grupo simbiótico, comparado ao T3 do mesmo grupo ( $p = 0,011$ ) (Figura 11A). Paralelamente, no grupo controle, aumento estatisticamente significativo de *Ruminococceae* no T2 foi identificado, comparado aos achados no T3 do grupo controle ( $p = 0,032$ ) (Figura 11B).

Em relação ao gênero, no grupo que recebeu simbiótico, foi observado maior abundância de *Butyricimonas* no T1, comparado ao T3 ( $p = 0,032$ ) (Figura 12A). Além disso, os gêneros *Catenibacterium*, *Holdemania*, *Pseudobutyrvibrio*, *Selenomonas* e *Desulfotomaculum* também foram identificados em maior quantidade no T2, comparado ao T3 dos pacientes do grupo Simbiótico ( $p < 0,05$ ) (Figura 12B). Os pacientes que receberam maltodextrina demonstraram maior abundância dos gêneros *Dialister*, *Lachnospira* e *Oscillospira* no momento T1, comparado ao T3 ( $p < 0,05$ ).

(Figura 13A). Da mesma forma, maior abundância dos gêneros *Roseburia*, *Butyricimonas* e *Moryella* foram identificados no T2, comparado ao T3 dos pacientes do grupo controle ( $p < 0,05$ ) (Figura 13B).

**Figura 9 - Análise intragrupo da abundância de filo da MI em todos os tempos de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/Mg suplementados com simbiótico**

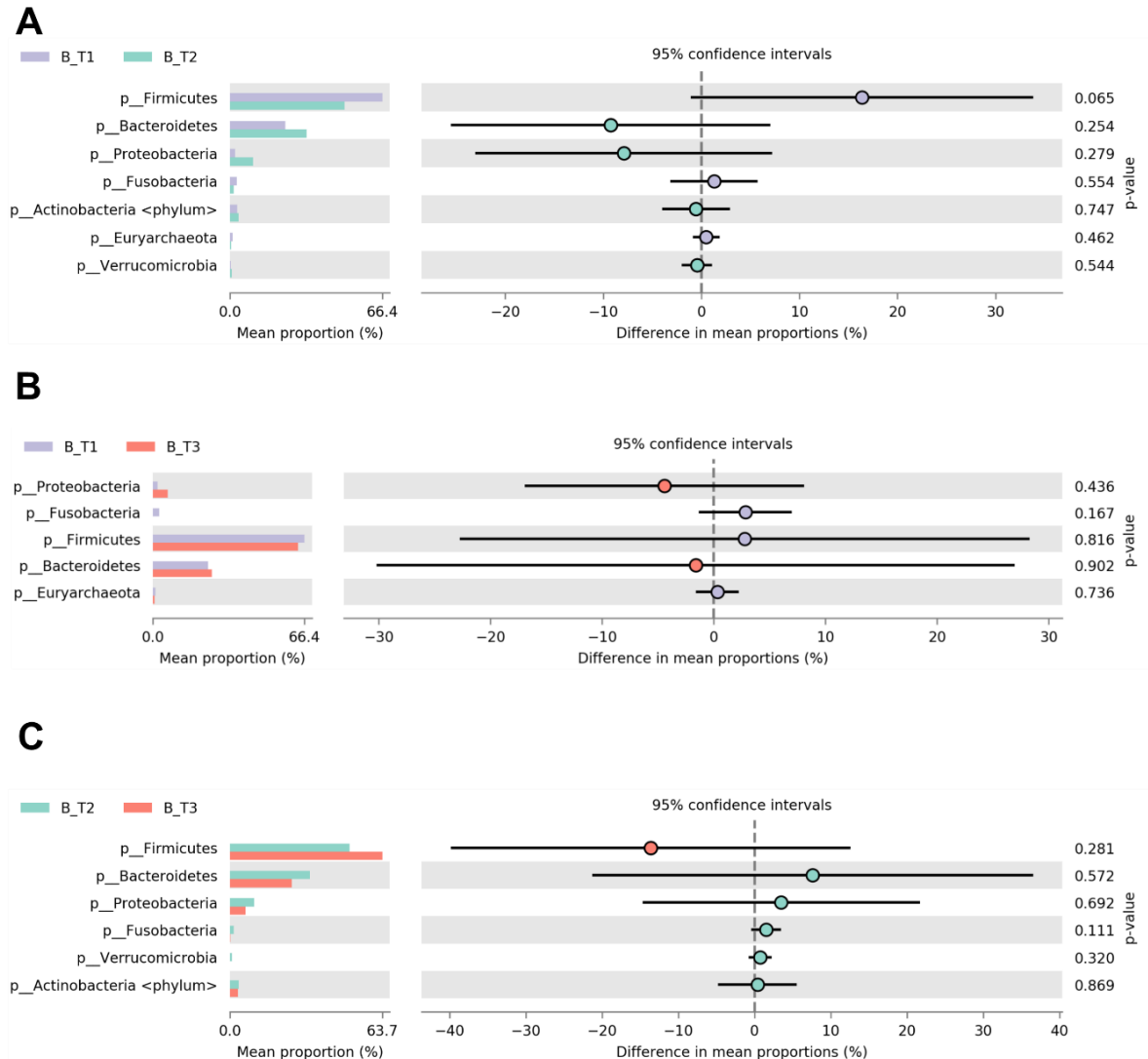


A figura demonstra a abundância dos filos identificados nas fezes dos pacientes pertencentes ao grupo Simbiótico coletadas no momento inicial do estudo (T1), antes da operação (T2) e na alta hospitalar (T3). (A) Análise da abundância do T1 versus T2; (B) Análise da abundância do T1 versus T3; (C) Análise da abundância do T2 versus T3. AT1: Grupo Simbiótico – tempo 1 (N= 17); AT2: Grupo Simbiótico – tempo 2 (N= 16); AT3: Grupo Simbiótico – tempo 3 (N= 9).

Fonte: A autora (2023).



**Figura 10 - Análise intragrupo da abundância de filo da MI em todos os tempos de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG suplementados com maltodextrina**



A figura demonstra a abundância dos filos identificados nas fezes dos pacientes pertencentes ao grupo Controle coletadas no momento inicial do estudo (T1), antes da operação (T2) e na alta hospitalar (T3). Análise da abundância do T1 versus T2; (B) Análise da abundância do T1 versus T3; (C) Análise da abundância do T2 versus T3. BT1: Grupo Controle – tempo 1 (N= 15); BT2: Grupo Controle – tempo 2 (N= 15); BT3: Grupo Controle – tempo 3 (N=8).

Fonte: A autora (2023).

**Figura 11 - Análise intragrupo da abundância de família da MI do T2 versus T3 de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG suplementados com simbiótico ou maltodextrina**

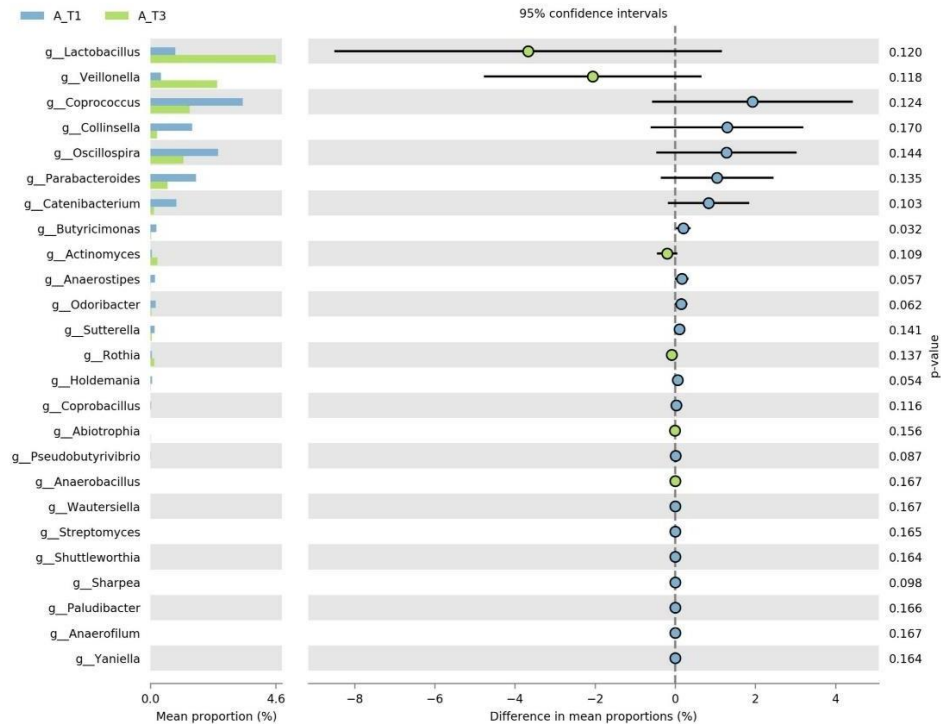


A figura demonstra a abundância das famílias identificadas nas fezes dos pacientes pertencentes aos grupos Simbiótico (A) ou Controle (B) coletadas no momento antes da operação (T2) e na alta hospitalar (T3). (A) Análise da abundância de família do T2 versus T3 nos pacientes suplementados com simbiótico; (B) Análise da abundância do T2 versus T3 nos pacientes suplementados com maltodextrina. AT2: Grupo Simbiótico – tempo 2 (N= 16); AT3: Grupo Simbiótico – tempo 3 (N= 9); BT2: Grupo Controle – tempo 2 (N= 15); BT3: Grupo Controle – tempo 3 (N= 8).

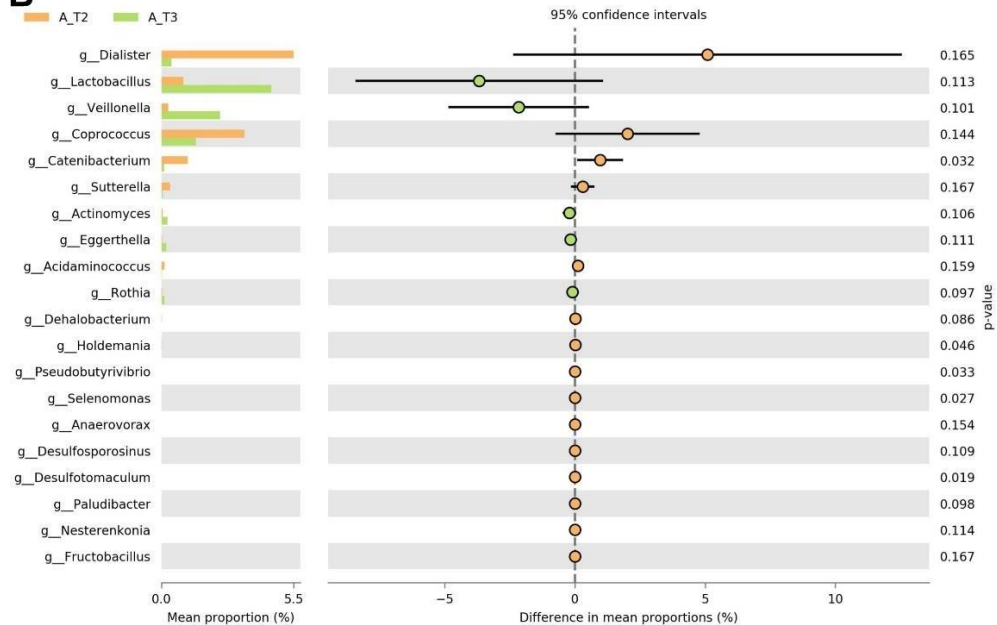
Fonte: A autora (2023)

**Figura 12 - Análise intragrupo da abundância de gênero da MI de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG suplementados com simbiótico**

**A**



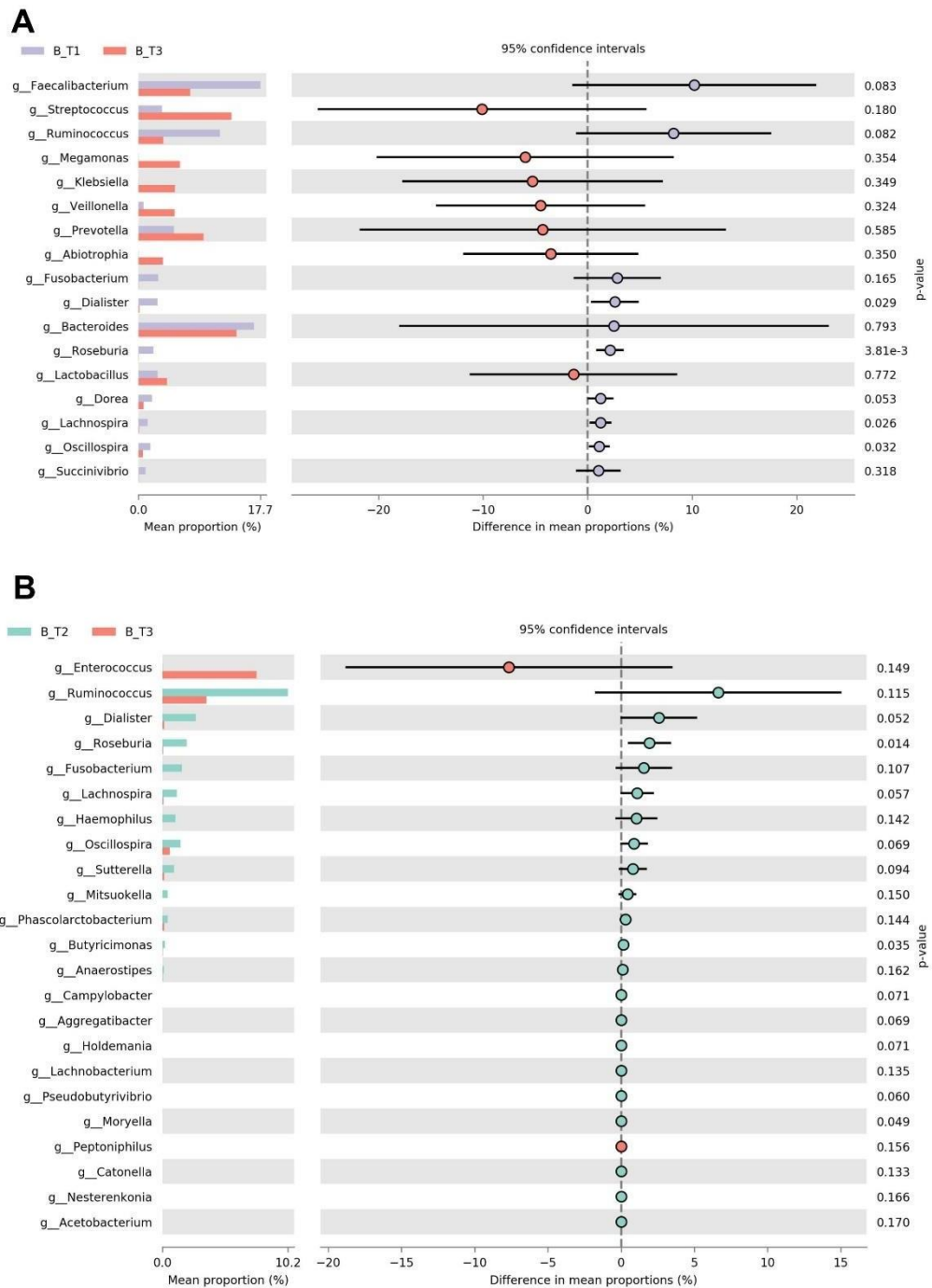
**B**



A figura demonstra a abundância dos gêneros identificadas nas fezes dos pacientes pertencentes ao grupo Simbiótico coletadas no momento inicial do estudo (T1), antes da operação (T2) e na alta hospitalar (T3). (A) Análise da abundância de gênero do T1 versus T3; (B) Análise da abundância de gênero do T2 versus T3. AT1: Grupo Simbiótico – tempo 1 (N= 17); AT2: Grupo Simbiótico – tempo 2 (N= 16); AT3: Grupo Simbiótico – tempo 3 (N= 9).

Fonte: A autora (2023)

**Figura 13 - Análise intragrupo da abundância de gênero da MI de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG suplementados com maltodextrina**

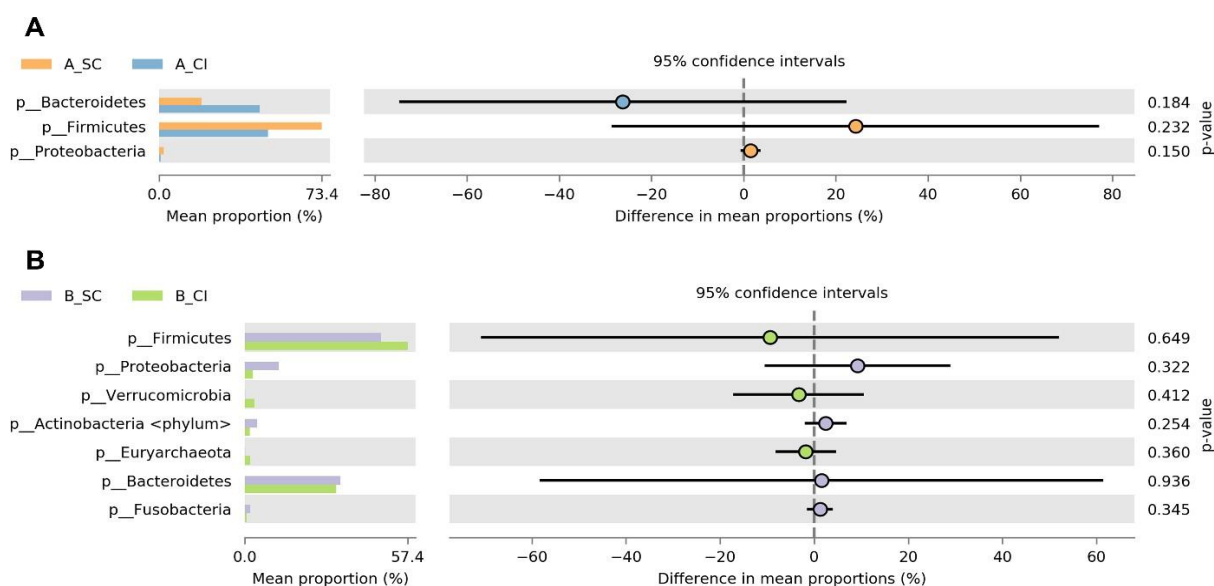


A figura demonstra a abundância dos gêneros identificadas nas fezes dos pacientes pertencentes ao grupo Controle coletadas no momento inicial do estudo (T1), antes da operação (T2) e na alta hospitalar (T3). (A) Análise da abundância de gênero do T1 versus T3; (B) Análise da abundância de gênero do T2 versus T3. BT1: Grupo Controle – tempo 1 (N= 15); BT2: Grupo Controle – tempo 2 (N= 15); BT3: Grupo Controle – tempo 3 (N= 8).  
Fonte: A autora (2023).

#### 5.6.4 Análise da MI *versus* desfecho - complicações infecciosas

O perfil da MI, no T2, dos pacientes pertencentes aos grupos simbiótico e controle que apresentaram complicações infecciosas pós-operatórias foi avaliado e comparado à MI dos pacientes que não apresentaram complicações infecciosas. Não foram encontradas diferenças significativas no *táxon* filo dos pacientes que complicaram, suplementados com simbiótico ou maltodextrina, quando comparado aos pacientes que não apresentaram complicações infecciosas ( $p > 0,05$ ) (Figura 14A e 14B, respectivamente). Contudo, diferenças estatisticamente significativas foram identificadas nos *táxons* família e gênero dos pacientes suplementados com simbiótico que não apresentaram complicações infecciosas, comparados aos pacientes que receberam simbiótico e tiveram complicações infecciosas. Aumento das famílias *Lachnospiraceae* e *Clostridiaceae*, bem como dos gêneros *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Clostridium*, *Bilophila*, *Slakia* e *Selenomonas* foram observados ( $p < 0,05$ ) (Figura 15A e 15B, respectivamente). Não foram encontradas diferenças estatísticas nas famílias e gêneros da MI dos pacientes do grupo controle que apresentaram ou não complicações infecciosas.

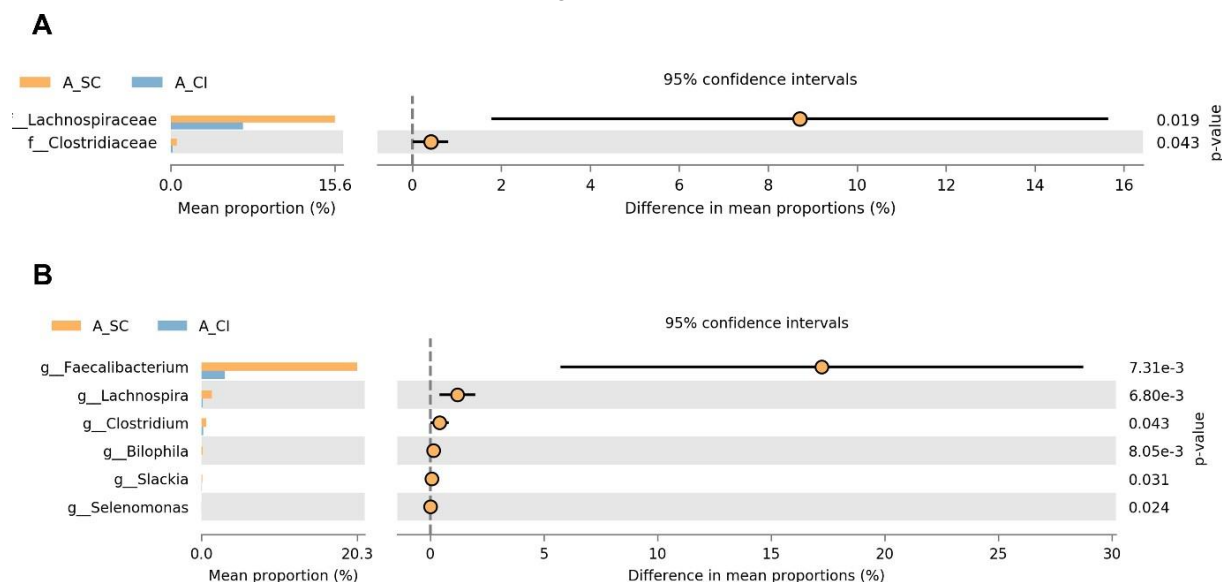
**Figura 14 - Análise da abundância de filo da MI de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG que apresentaram ou não apresentaram complicações infecciosas**



A figura demonstra a abundância dos filios identificados nas fezes dos pacientes pertencentes aos grupos Simbiótico e Controle coletadas antes da operação (T2) comparadas às complicações infecciosas. (A) Análise de filo do grupo Simbiótico (B) Análise de filo do grupo Controle. A\_SC: Grupo Simbiótico – sem complicação infecciosa (N= 18); A\_CI: Grupo Simbiótico – com complicação infecciosa (N= 5); B\_SC: Grupo Controle – sem complicação infecciosa (N=18); B\_CI: Grupo Controle – com complicação infecciosa (N=5).

Fonte: A autora (2023).

**Figura 15 - Análise da abundância de família e gênero da MI de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG suplementados com simbiótico que apresentaram ou não apresentaram complicações infecciosas**



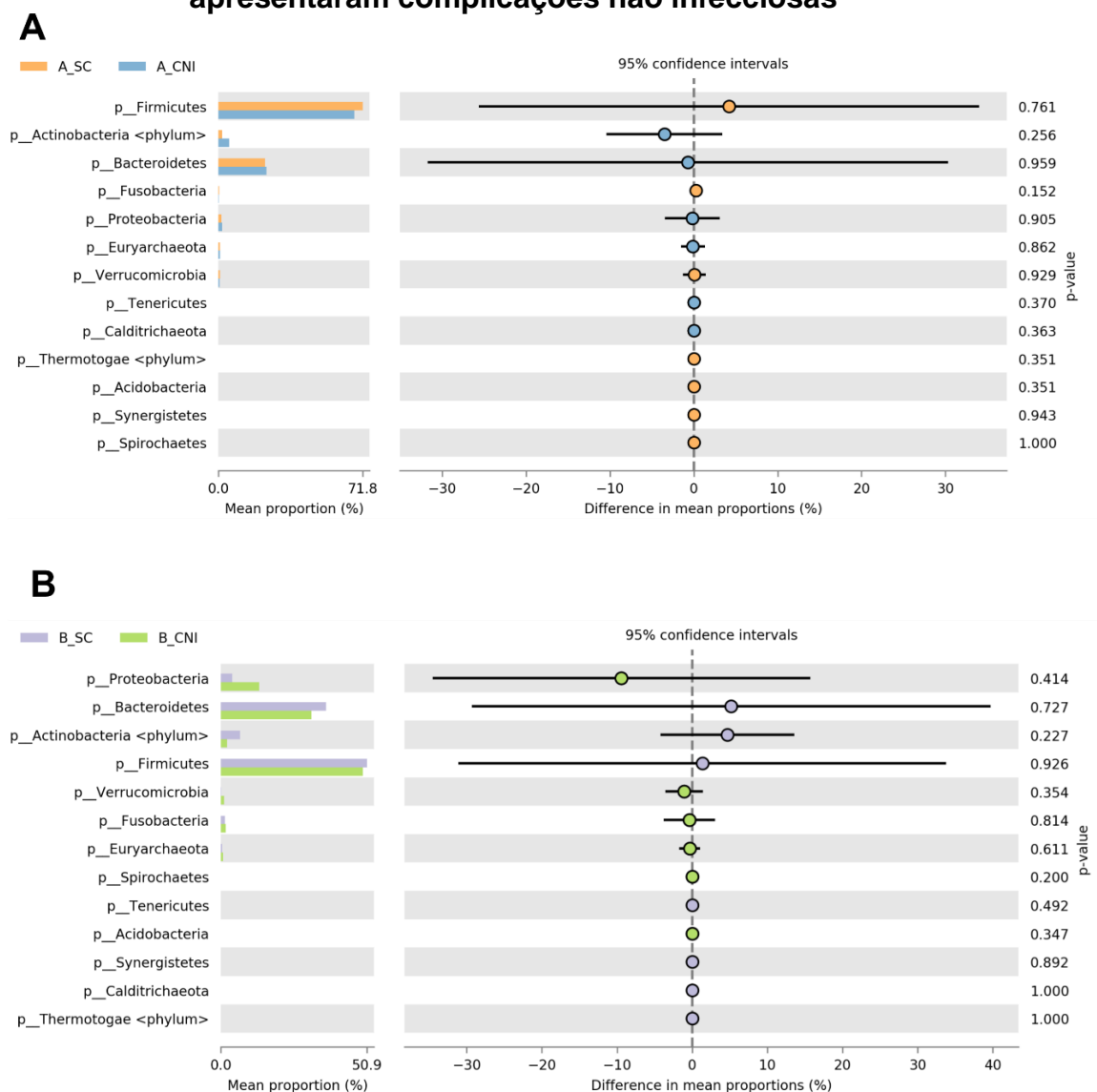
A figura demonstra a abundância das famílias e gêneros identificados nas fezes dos pacientes pertencentes ao grupo Simbiótico coletadas antes da operação (T2) comparadas às complicações infecciosas. (A) Análise de família do grupo Simbiótico (B) Análise de gênero do grupo Simbiótico. A\_SC: Grupo Simbiótico – sem complicação infecciosa (N=18); A\_CI: Grupo Simbiótico – com complicação infecciosa (N=5).

Fonte: A autora (2023).

### 5.6.5 Análise da MI versus desfecho - complicações não infecciosas

Análises da MI do T2 associadas às complicações não infecciosas, também foram realizadas. Não foram encontradas diferenças estatísticas na abundância dos táxons filo (Figura 16) e família (Figura 17) dos pacientes dos grupos simbiótico e controle, que apresentaram ou não complicações não infecciosas ( $p > 0,05$ ). Porém, maior abundância do gênero *Lachnospira* foi identificado nos pacientes do grupo Simbiótico que não complicaram, comparado com os pacientes do mesmo grupo que apresentaram complicações não infecciosas ( $p = 0,045$ ) (Figura 18A). Não foram observadas diferenças significativas na abundância de gênero entre os pacientes do grupo Controle que apresentaram ou não complicações não infecciosas (Figura 18B).

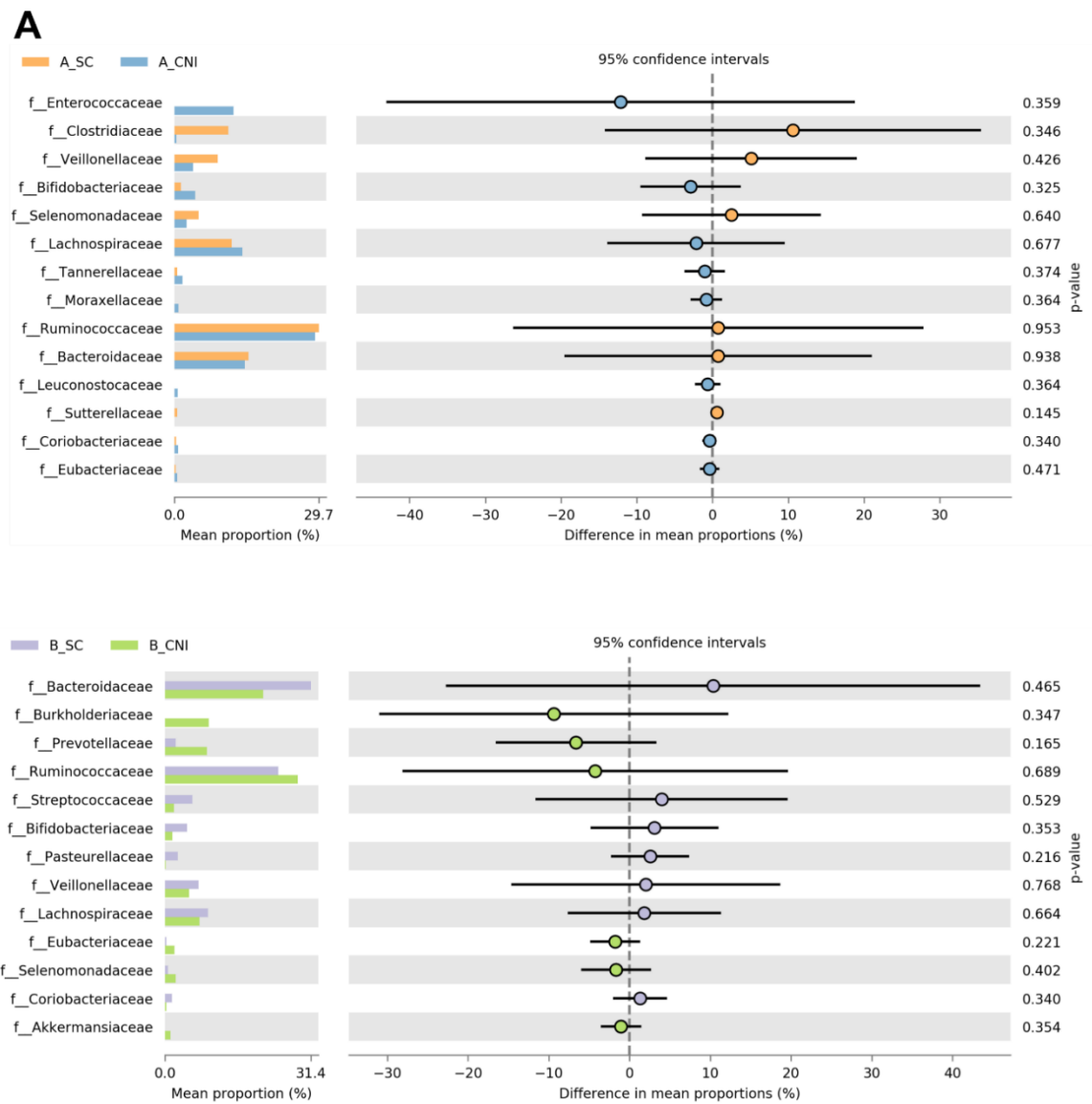
**Figura 16 - Análise da abundância de filo da MI de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG suplementados com simbiótico ou maltodextrina que apresentaram ou não apresentaram complicações não infecciosas**



A figura demonstra a abundância dos filos identificados nas fezes dos pacientes pertencentes aos grupos Simbiótico e Controle coletadas antes da operação (T2) comparadas às complicações não infecciosas. (A) Análise de filo do grupo Simbiótico; (B) Análise de filo do grupo Controle. A\_SC: Grupo Simbiótico – sem complicação não infecciosa (N=13); A\_CNI: Grupo Simbiótico – com complicação não infecciosa (N=10); B\_SC: Grupo Controle – sem complicação não infecciosa (N=8); B\_CI: Grupo Controle – com complicação não infecciosa (N=13).

Fonte: A autora (2023).

**Figura 17 - Análise da abundância de família da MI de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG suplementados com simbiótico ou maltodextrina que apresentaram ou não apresentaram complicações não infecciosas**

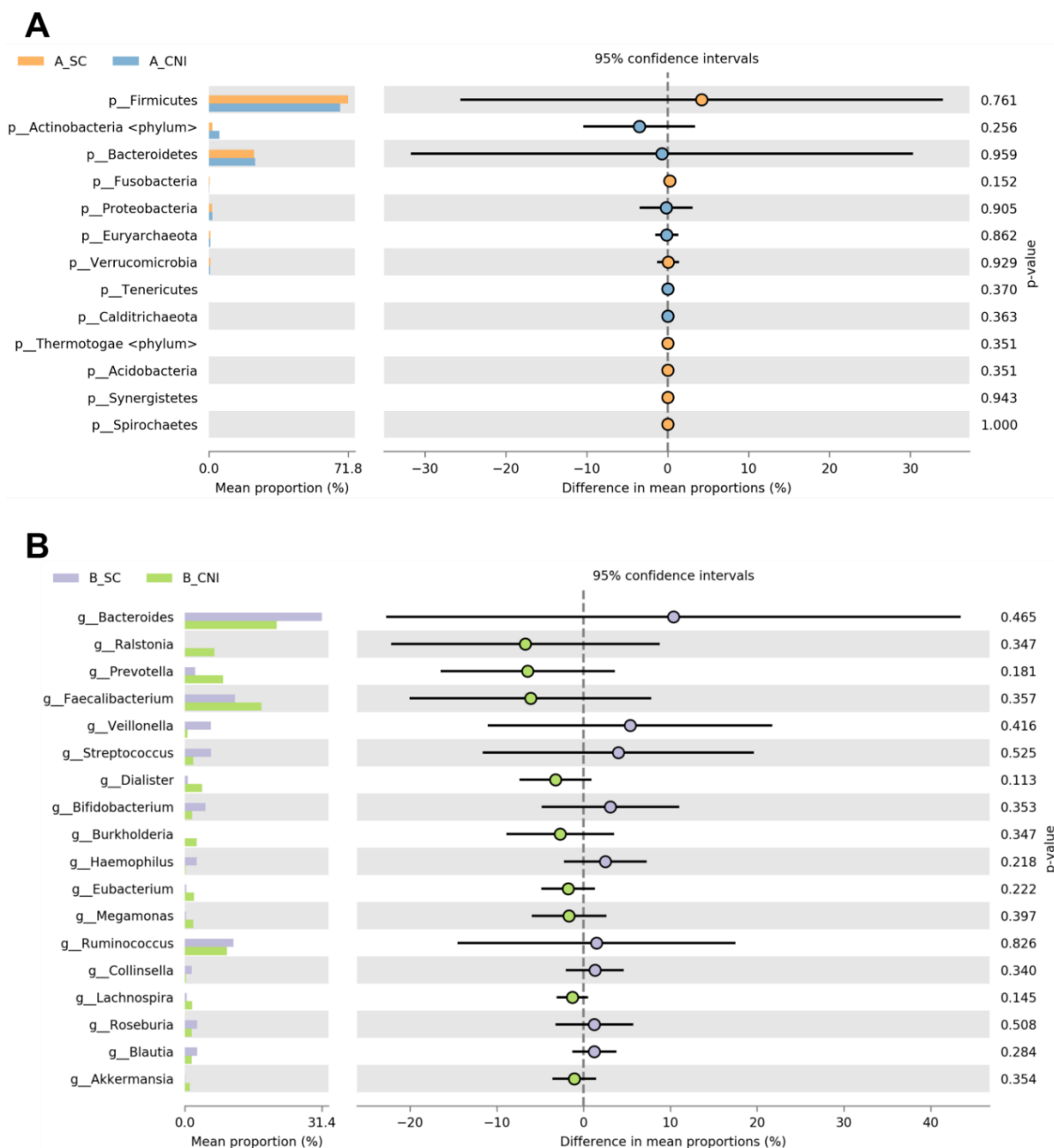


A figura demonstra a abundância das famílias identificadas nas fezes dos pacientes pertencentes aos grupos Simbiótico e Controle coletadas antes da operação (T2) comparadas às complicações não infecciosas. (A) Análise de família do grupo Simbiótico; (B) Análise de família do grupo Controle. A\_SC: Grupo Simbiótico – sem complicação não infecciosa (N=13); A\_CNI: Grupo Simbiótico – com complicação não infecciosa (N=10); B\_SC: Grupo Controle – sem complicação não infecciosa (N=8); B\_CNI: Grupo Controle – com complicação não infecciosa (N=13).

Fonte: A autora (2023)



**Figura 18 - Análise da abundância de gênero da MI de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG suplementados com simbiótico ou maltodextrina que apresentaram ou não apresentaram complicações não infecciosas**



A figura demonstra a abundância dos gêneros identificados nas fezes dos pacientes pertencentes aos grupos Simbiótico e Controle coletadas antes da operação (T2) comparadas às complicações não infecciosas. (A) Análise de gênero do grupo Simbiótico; (B) Análise de gênero do grupo Controle. A\_SC: Grupo Simbiótico – sem complicação não infecciosa (N=13); A\_CNI: Grupo Simbiótico – com complicação não infecciosa (N=10); B\_SC: Grupo Controle – sem complicação não infecciosa (N=8); B\_CNI: Grupo Controle – com complicação não infecciosa (N=13).

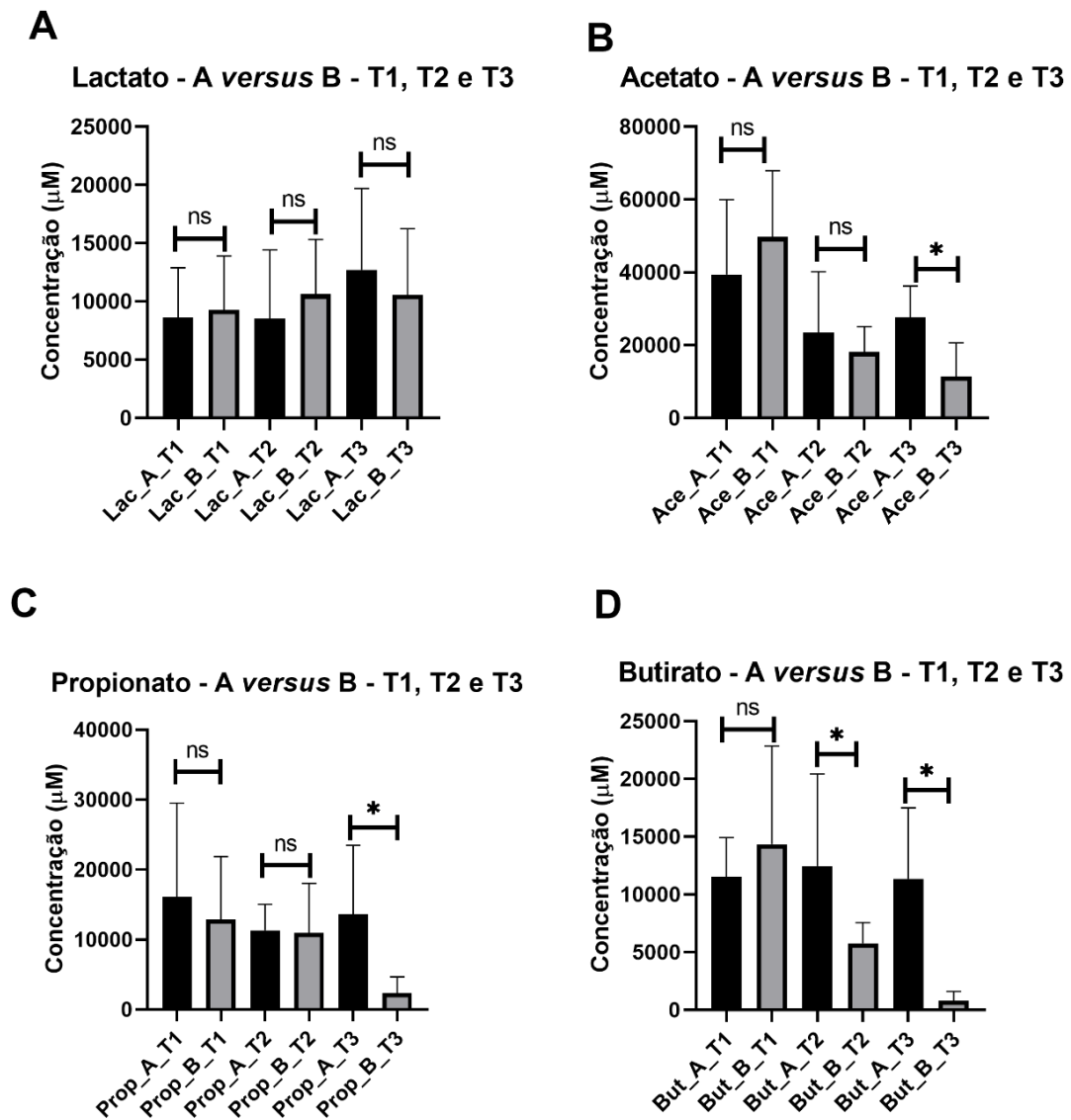
Fonte: A autora (2023).

## 5.7 Avaliação da produção de AGCC nas fezes

A produção de AGCC foi avaliada nas fezes dos participantes em todos os momentos em que as mesmas foram coletadas (antes da suplementação (T1), antes da operação (T2) e no momento da alta hospitalar (T3)). Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas na produção de lactato entre os grupos simbiótico e controle, nos três tempos ( $p > 0,05$ ) (Figura 19A). As dosagens de acetato e propionato nos tempos 1 e 2 foram similares no grupo simbiótico e controle ( $p > 0,05$ ) (Figura 19B e 19C, respectivamente). Contudo, no T3 maior produção de acetato e propionato foram identificadas no grupo simbiótico, comparado ao grupo controle ( $p < 0,05$ ) (Figura 19B e 19C, respectivamente). Além disso, a análise de butirato demonstrou maior concentração no grupo simbiótico, nos tempos 2 e 3, comparado ao grupo controle ( $p < 0,05$ ) (Figura 19D).

A análise intragrupo não demonstrou diferença estatística na concentração de lactato, acetato, propionato e butirato no grupo simbiótico ( $p > 0,05$ ) (Figura 20A, 20C, 20E e 20G, respectivamente). O mesmo foi observado nas dosagens de lactato e propionato dos pacientes do grupo controle (Figura 20B e 20F). Porém, redução estatisticamente significativa foi identificada nas concentrações de acetato e butirato nos tempos 2 e 3, dos pacientes do grupo controle, comparadas com o T1 ( $p < 0,05$ ) (Figura 20D e 20H). Cabe ressaltar, que a redução observada nas concentrações de butirato do grupo controle foi progressiva. A dosagem no T3 foi menor que a observada no T2 ( $p < 0,05$ ) (Figura 20H).

**Figura 19 - Análise intergrupos da produção de AGCC nas fezes de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/UFMG em Belo Horizonte/ MG**

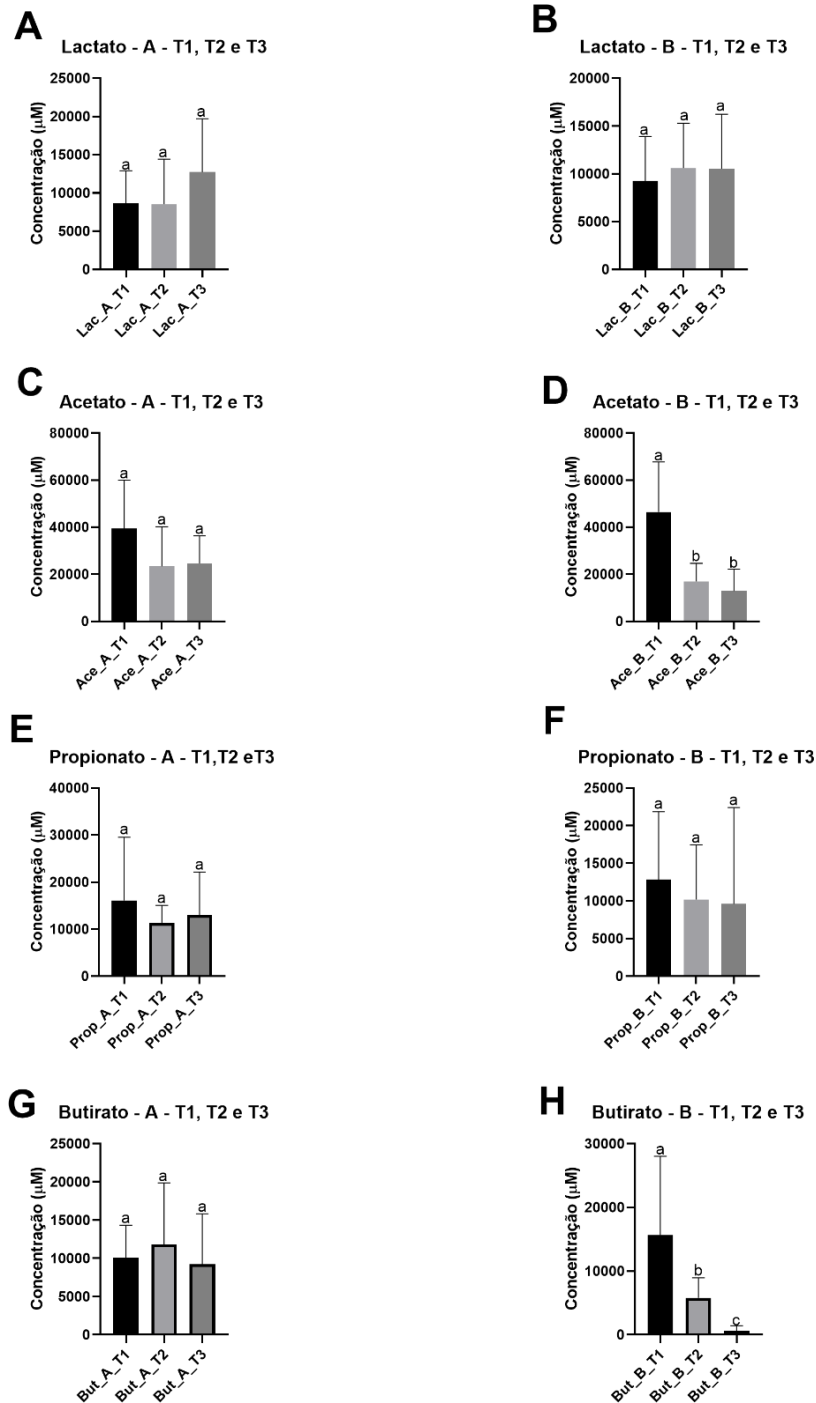


A figura representa a concentração de AGCC nas fezes dos pacientes suplementados com simbiótico ou maltodextrina. (A) Análise de lactato – simbiótico versus controle nos três tempos; (B) Análise de acetato – simbiótico versus controle nos três tempos; (C) Análise de propionato –simbiótico versus controle nos três tempos; (D) Análise de butirato – simbiótico versus controle nos três tempos; ns: indica semelhança estatística ( $p>0,05$ ); \* indica diferença estatística entre grupos ( $p<0,05$ ). Teste *t student*.

Número amostral: Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_A\_T1= 16; Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_B\_T1=15; Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_A\_T2= 15; Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_B\_T2= 12; Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_A\_T3= 8; Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_B\_T3= 8.

Fonte: A autora (2023)

**Figura 20 - Análise intragrupo da produção de AGCC nas fezes de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**



A figura representa a concentração de AGCC nas fezes dos pacientes suplementados com simbiótico ou maltodextrina. (A) Análise de lactato – grupo simbiótico nos três tempos; (B) Análise de lactato – grupo controle nos três tempos; (C) Análise de acetato – grupo simbiótico nos três tempos; (D) Análise de acetato – grupo controle nos três tempos; (E) Análise de propionato – grupo simbiótico nos três tempos; (F) Análise de propionato – grupo controle nos três tempos; (G) Análise de butirato – grupo simbiótico nos três tempos; (H) Análise de butirato – grupo controle nos três tempos. Letras iguais indicam semelhança estatística ( $p > 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística ( $p < 0,05$ ). *One-way ANOVA*. Número amostral: Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_A\_T1= 16; Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_B\_T1= 15; Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_A\_T2= 15; Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_B\_T2= 12; Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_A\_T3= 8; Lactato/ Acetato/ Propionato/ Butirato\_B\_T3= 8.

Fonte: A autora (2023)

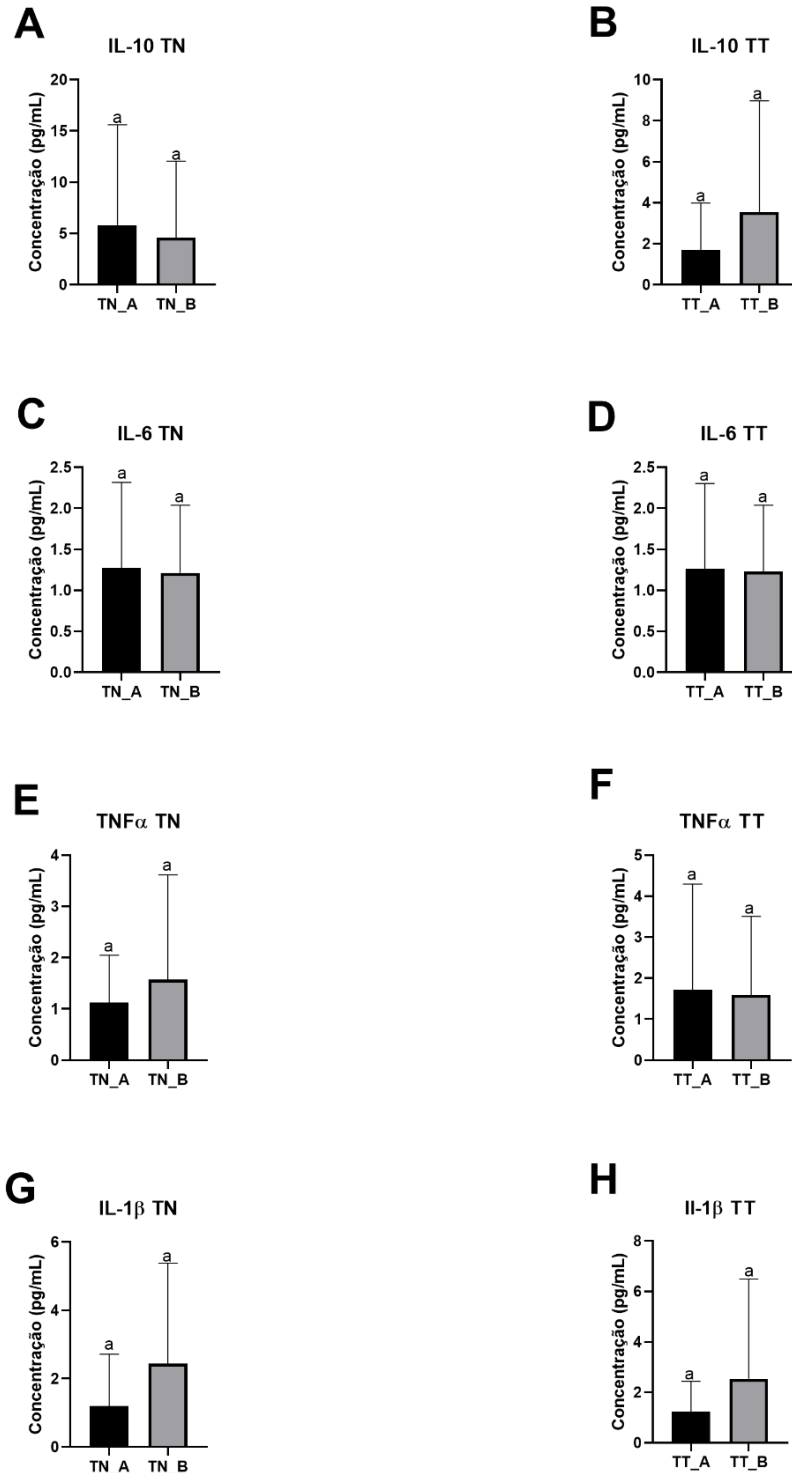
## 5.8 Análise da expressão de citocinas, muco e do marcador tumoral Ki67 no epitélio intestinal (TN) e TT

A dosagem da expressão das citocinas IL-10, IL-6, TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  foi realizada nos fragmentos do epitélio intestinal correspondentes ao TN e TT, coletados no momento da operação. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi identificada no grupo simbiótico comparado ao grupo controle nas dosagens dos tecidos ( $p > 0,05$ ) (Figura 21). Ao comparar os valores da concentração da expressão de citocinas no TN *versus* TT no grupo simbiótico e controle também não foram encontradas diferenças ( $p > 0,05$ ) (dados não mostrados).

A produção de muco foi verificada por meio da análise de *Alcian Blue* aplicada no TN e TT (Figura 22). A análise intergrupos demonstrou semelhança estatística na produção de muco do TN dos pacientes pertencentes ao grupo simbiótico quando comparado ao grupo controle ( $p > 0,05$ ) (Figura 23A). Contudo, os achados do TT mostraram maior produção de muco no tecido dos pacientes que receberam suplementação com simbiótico, comparado aos pacientes do grupo controle ( $p < 0,05$ ) (Figura 23B). Na análise intragrupo não houve diferença na produção de muco entre TN e TT dos pacientes do grupo simbiótico ( $p > 0,05$ ) (Figura 24A). Porém, nos pacientes do grupo controle, menor produção de muco no TT foi identificada, comparado à produção de muco do TN ( $p < 0,05$ ) (Figura 24B).

A análise da produção de Ki67 foi realizada pela técnica de imunistoquímica (Figura 25). A análise intergrupos não demonstrou diferença na taxa de proliferação de Ki67 no TN e TT entre os grupos simbiótico e controle ( $p > 0,05$ ) (Figura 26 A e B, respectivamente). Todavia, na análise intragrupos, houve aumento significativo da marcação nuclear no TT, comparado ao TN, em ambos os grupos ( $p < 0,05$ ) (Figura 27 A e B)

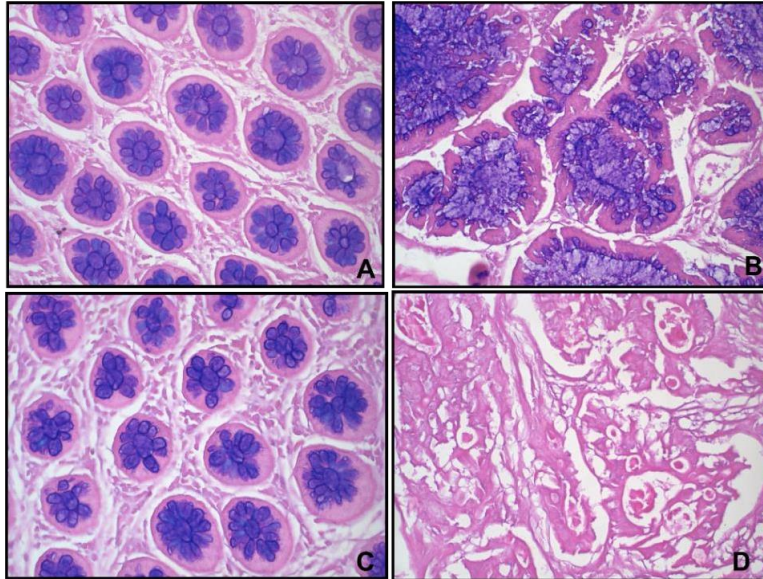
**Figura 21 - Dosagem de citocinas no tecido normal e tumoral do epitélio intestinal de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/UFMG em BeloHorizonte/ MG**



A figura representa a dosagem da expressão das citocinas no tecido normal (TN) ou tumoral (TT) do epitélio intestinal dos pacientes dos grupos Simbiótico e Controle. TN: tecido normal; TT: tecido tumoral. (A) IL-10 TN; (B) IL-10 TT; (C) IL-6 TN; (D) IL-6 TT; (E) TNF $\alpha$  TN; (F) TNF $\alpha$  TT; (G) IL1 $\beta$  TN; (H) IL1 $\beta$  TT. Letras iguais indicam semelhança estatística ( $p > 0,05$ ). *Mann-Whitney test*. Número amostral: TN\_A= 12; TN\_B= 18; TT\_A=12; TT\_B=18.

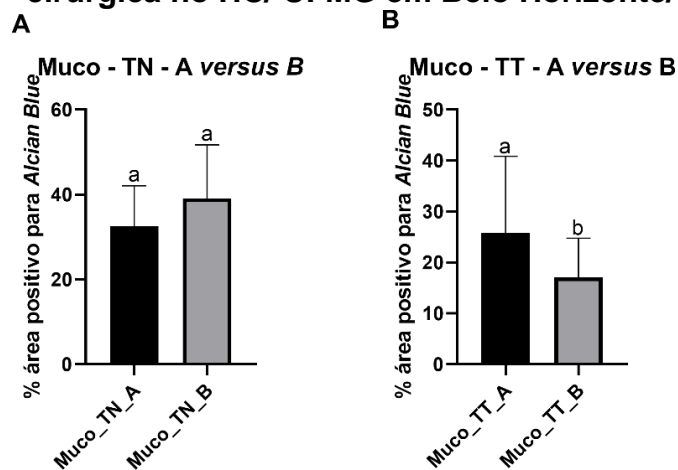
Fonte: A autora (2023).

**Figura 22 - Marcação de muco no tecido normal e tumoral do epitélio intestinal de pacientes com CRR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**



A figura representa a marcação de muco pela técnica *Alcian Blue* com PAS no tecido normal ou tumoral do epitélio intestinal dos pacientes dos grupos Simbiótico e Controle. Em rosa é possível observar as áreas negativas para AB. A coloração roxa representa as áreas positivas para AB. (A) Tecido normal - grupo Simbiótico; (B) Tecido tumoral – grupo Simbiótico; (C) Tecido normal – grupo Controle; (D) Tecido tumoral – grupo Controle.  
Fonte: A autora (2023).

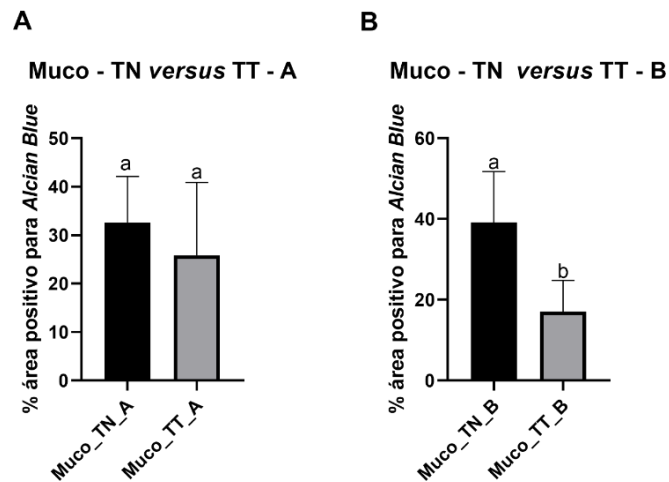
**Figura 23 - Análise intergrupos da dosagem de muco no tecido normal e tumoral do epitélio intestinal de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**



A figura representa a dosagem de muco no tecido normal (TN) ou tumoral (TT) do epitélio intestinal dos pacientes dos grupos Simbiótico e Controle. (A) Muco – TN – A versus B; (B) Muco – TT – A versus B. Muco\_TN\_A: dosagem de muco no tecido normal dos pacientes do grupo Simbiótico. Muco\_TN\_B: dosagem de muco no tecido normal dos pacientes do grupo Controle. Muco\_TT\_A: dosagem de muco no tecido tumoral dos pacientes do grupo Simbiótico. Muco\_TT\_B: dosagem de muco no tecido tumoral dos pacientes do grupo Controle. Letras iguais indicam semelhança estatística ( $p > 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística ( $p < 0,05$ ). *Teste t student*. Número amostral: TN\_A= 24; TN\_B= 24; TT\_A=15; TT\_B=18.

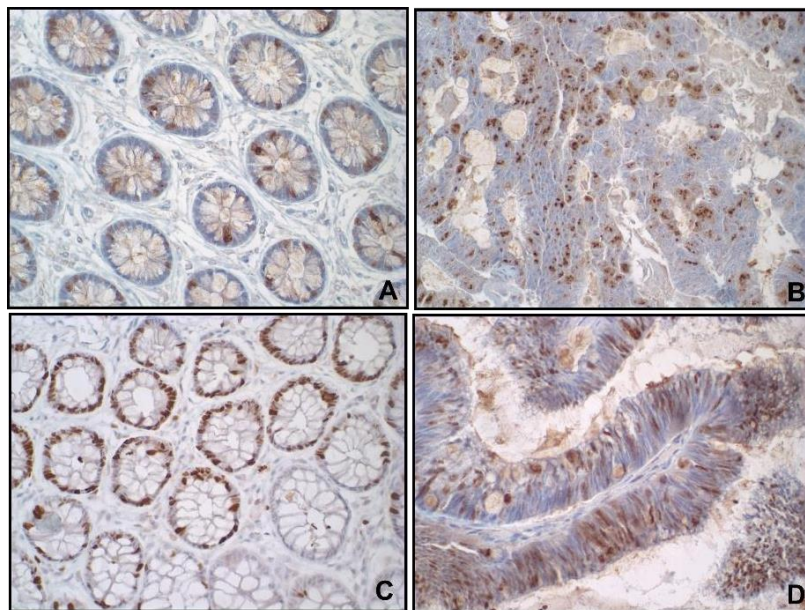
Fonte: A autora (2023)

**Figura 24 - Análise intragrupos da dosagem de muco no tecido normal e tumoral do epitélio intestinal de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**



A figura representa a dosagem de muco no tecido normal (TN) ou tumoral (TT) do epitélio intestinal dos pacientes dos grupos Simbiótico (A) e Controle (B). (A) Muco – TN versus TT - A; (B) Muco – TN versus TT - B. Muco\_TN\_A: dosagem de muco no tecido normal dos pacientes do grupo Simbiótico. Muco\_TT\_A: dosagem de muco no tecido tumoral dos pacientes do grupo Simbiótico. Muco\_TN\_B: dosagem de muco no tecido normal dos pacientes do grupo Controle. Muco\_TT\_B: dosagem de muco no tecido tumoral dos pacientes do grupo Controle. Letras iguais indicam semelhança estatística ( $p > 0,05$ ). Letras diferentes indicam diferença estatística ( $p < 0,05$ ). *Teste t student*. Número amostral: TN\_A= 24; TT\_A=15; TN\_B= 24; TT\_B=18. Fonte: A autora (2023).

**Figura 25 - Aspecto morfométrico e marcação de Ki67 no tecido normal e tumoral do epitélio intestinal de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**

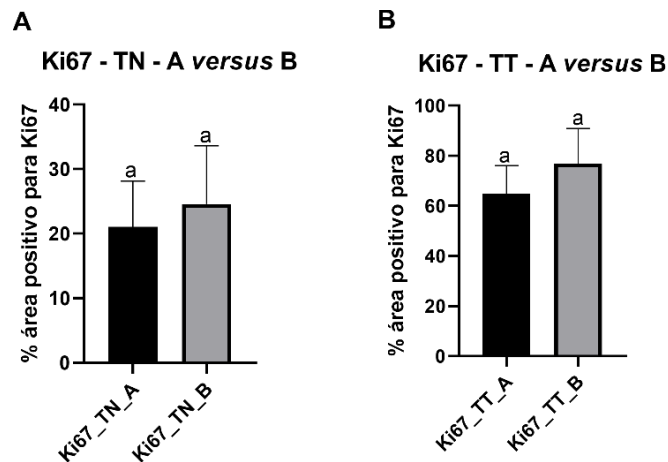


A figura representa a marcação de Ki67 pela técnica de imuno-histoquímica no tecido normal ou tumoral do epitélio intestinal dos pacientes dos grupos Simbiótico e Controle. Em marrom é possível observar a marcação nuclear positiva para Ki67. A cor azul representa núcleos negativos para Ki67. (A) Tecido normal - grupo Simbiótico; (B) Tecido tumoral – grupo Simbiótico; (C) Tecido normal – grupo Controle; (D) Tecido tumoral – grupo Controle.

Fonte: A autora (2023).



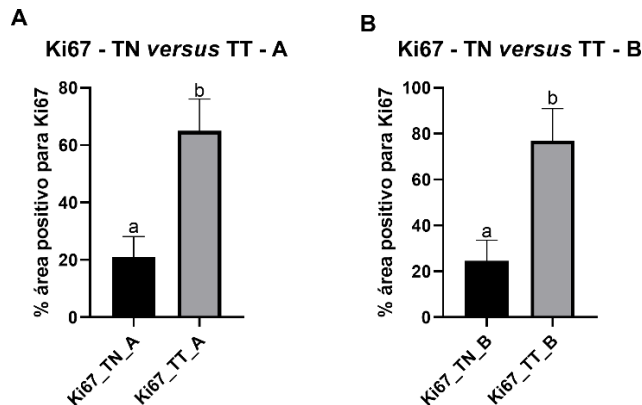
**Figura 26 - Análise intergrupos da marcação de Ki67 no tecido normal e tumoral do epitélio intestinal de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**



A figura representa a taxa de proliferação celular positiva para Ki67 no tecido normal (TN) ou tumoral (TT) do epitélio intestinal dos pacientes dos grupos Simbiótico e Controle. (A) Ki67 – TN – A versus B; (B) Ki67 – TT – A versus B. Ki67\_TN\_A: marcação de Ki67 no tecido normal dos pacientes do grupo Simbiótico. Ki67\_TN\_B: marcação de Ki67 no tecido normal dos pacientes do grupo Controle. Ki67\_TT\_A: marcação de Ki67 no tecido tumoral dos pacientes do grupo Simbiótico. Ki67\_TT\_B: marcação de Ki67 no tecido tumoral dos pacientes do grupo Controle. Letras iguais indicam semelhança estatística ( $p > 0,05$ ). *Mann-Whitney test*. Número amostral: TN\_A= 6; TN\_B= 7; TT\_A=7; TT\_B=5.

Fonte: A autora (2023).

**Figura 27 - Análise intragrupos da marcação de Ki67 no tecido normal e tumoral do epitélio intestinal de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**



A figura representa a taxa de marcação de células positivas para Ki67 no tecido normal (TN) ou tumoral (TT) do epitélio intestinal dos pacientes dos grupos Simbiótico (A) e Controle (B). (A) Ki67 – TN versus TT - A; (B) Ki67 – TN versus TT - B. Ki67\_TN\_A: marcação de Ki67 no tecido normal dos pacientes do grupo Simbiótico. Ki67\_TT\_A: marcação de Ki67 no tecido tumoral dos pacientes do grupo Simbiótico. Ki67\_TN\_B: marcação de Ki67 no tecido normal dos pacientes do grupo Controle. Ki67\_TT\_B: marcação de Ki67 no tecido tumoral dos pacientes do grupo Controle. Letras diferentes indicam diferença estatística ( $p < 0,05$ ). *Mann-Whitney test*. Número amostral: TN\_A= 6; TT\_A=7; TN\_B= 7; TT\_B=5.

Fonte: A autora (2023).

## 6 DISCUSSÃO

O CCR é frequentemente diagnosticado e representa uma das principais causas de morte por câncer no mundo. Nos últimos anos, têm sido proposto a relação da MI tanto com a patogênese, quanto com as complicações do tratamento oncológico, especialmente nos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica (CHENG; LING; LI, 2020; MONTALBAN- ARQUES; SCHARL, 2019;).

Embora os mecanismos não sejam completamente elucidados, evidências apontam que a modulação intestinal com a utilização de simbióticos pode ser alternativa no manejo das complicações do tratamento dos pacientes com CCR (FLESCH *et al.*, 2017; POLAKOWSKI *et al.*, 2019). Apesar disso, poucos trabalhos avaliaram os mecanismos envolvidos na função da MI nos pacientes cirúrgico com CCR. Nesse sentido, o presente trabalho teve por objetivo avaliar o impacto da suplementação pré-operatória com simbiótico na MI e nos desfechos clínicos de pacientes com neoplasia colorretal submetidos a tratamento cirúrgico.

As características gerais e clínicas da população do estudo foram homogêneas entre os grupos e estão de acordo com a literatura. A amostra foi composta, em sua maioria, por idosos (idade média de 60 anos) e homens. Resultados similares foram descritos por Polakowski *et al.* (2019), em estudo de intervenção com pacientes cirúrgicos diagnosticados com CCR, que também tiveram a maior parte da amostra composta por indivíduos com idade  $\geq 60$  anos e do sexo masculino (POLAKOWSKI *et al.*, 2019).

A relação da idade avançada e sexo masculino no desenvolvimento do CCR já foi demonstrada e representa fator de risco para o acometimento da doença (SAWICKI *et al.*, 2021a). Cerca de 40% da população com idade superior a 50 anos apresentam um ou mais pólipos adenomatosos que, se não identificados e removidos, podem evoluir para neoplasia (SAWICKI *et al.*, 2021a). O aumento da expectativa de vida e do número de idosos na população, também, contribuem para o aumento de casos de CCR (GOODARZI *et al.*, 2020).

Ademais, sabe-se que a dieta pode desempenhar papel adverso ou protetor, devido, entre outros fatores, à relação com a microbiota colônica (LIMSUI *et al.*, 2010). Nossos resultados demonstraram que 60,9% apresentava alto consumo de carnes vermelhas (> 3 vezes na semana), bem como baixo consumo de fibras dietéticas (< 20 gramas/dia), sem diferença entre os grupos. Maior consumo proteico foi verificado

no momento inicial do estudo nos pacientes do grupo simbiótico, comparado ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). O aporte adequado de proteínas é fundamental na nutrição do paciente oncológico e na modulação do estresse cirúrgico (YEUNG *et al.*, 2017). Apesar disso, acreditamos que essa diferença não impactou nos desfechos analisados, visto que não foram identificadas diferenças clínicas e na análise do perfil da MI, no T1, em ambos grupos.

A depleção do estado nutricional é outra característica comum nos pacientes oncológicos e fator prognóstico para o aumento das complicações, interrupção do tratamento antineoplásico e redução da sobrevida (GUPTA *et al.*, 2021). Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento da desnutrição nos pacientes oncológicos. Aspectos físicos, psicológicos e sociais, especialmente aqueles que influenciam a ingestão alimentar, metabolismo e função gastrointestinal podem sustentar essa condição (CAPRA; FERGUSON; RIED, 2001; GUPTA *et al.*, 2021).

No presente estudo, 72% dos indivíduos foram diagnosticados com desnutrição de acordo com a AGS, sem diferenças entre os grupos. Esses dados são superiores aos encontrados por Maurício *et al.* (2018), que identificaram desnutrição pré-operatória pela AGS em 52,4% dos pacientes com CCR (MAURÍCIO *et al.*, 2018). A elevada prevalência de desnutrição verificada no presente trabalho pode ser reflexo do perfil populacional assistido no HC/UFMG, em que a maior parte dos pacientes possuem baixas condições socioeconômicas e acesso restrito aos serviços de saúde, associadas ao atraso no início do tratamento oncológico, reflexo da pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 (WALKER *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2021).

A desnutrição está relacionada ao aumento de, aproximadamente, 20% a 40% no desenvolvimento de complicações operatórias colorretais (SCHWEGLER *et al.*, 2010). As causas são multifatoriais, dentre elas a imunossupressão decorrente da desnutrição, que pode culminar em maior ocorrência de infecções (GUPTA *et al.*, 2021). Apesar do simbiótico demonstrar potencial efeito na modulação da resposta imune e inflamatória hospedeiro (CRUZ *et al.*, 2020; SWANSON *et al.*, 2020) não foram identificadas, no presente trabalho, diferenças estatísticas na ocorrência de complicações infecciosas e não infecciosas, bem como nas dosagens de PCR no 3º DPO, em ambos os grupos.

Resultados similares foram descritos por Komatsu *et al.* (2010), após a administração perioperatória oral de simbiótico em pacientes submetidos à ressecção colorretal laparoscópica. O consumo de 80 ml de *Yakult Ace* (Yakult Honsha

Co.,Tóquio, Japão), que continha pelo menos  $4 \times 10^{10}$  UFC de *Lactobacillus casei Shirota* com 2,5 g de galactooligossacarídeos, durante 7 a 11 dias antes da operação e 2 a 7 dias pós-operatório, não foi capaz de prevenir as complicações operatórias dos pacientes que receberam o simbiótico, comparado ao grupo controle (KOMATSU *et al.*, 2016). Contudo, Flesch *et al.* (2017), observaram redução estatisticamente significativa nas taxas de infecção pós-operatória em pacientes com CCR suplementados com Simbioflora®, por cinco dias antes do procedimento cirúrgico e por 14 dias após a operação, comparado ao grupo placebo (FLESCH *et al.*, 2017). De modo similar, Polakowski *et al.* (2019) também identificaram que a suplementação de Simbioflora®, em pacientes com CCR, por sete dias anteriores à ressecção intestinal levou à redução das complicações infecciosas pós-operatórias (POLAKOWSKI *et al.*, 2019).

A diferença descrita entre os achados do presente trabalho e dos estudos desenvolvidos por Flesch *et al.* (2017) e Polakowski *et al.* (2019) podem estar relacionados ao período e duração do tempo de suplementação com simbiótico. No estudo de Flesch *et al.* (2017) a suplementação ocorreu antes e após o ato operatório e, o período de suplementação totalizou 19 dias. Enquanto que, Polakowski *et al.* (2019) administraram o simbiótico por sete dias anteriores à operação. No presente trabalho, a suplementação ocorreu apenas no pré-operatório, com mediana de  $4,91 \pm 1,44$  dias de suplementação. Ressaltamos que a duração da suplementação no nosso trabalho foi impactada pela dificuldade logística em todas as etapas do estudo, especialmente na inclusão e início da intervenção. Esse cenário ocorreu devido à necessidade de adaptação aos processos hospitalares, bem como a redução das cirurgias eletivas, pela necessidade de disponibilização de leitos para pacientes com COVID-19.

Complementarmente, as alterações causadas pela presença do tumor no intestino, em pacientes com CCR, promovem o desequilíbrio da função intestinal, reduzem a absorção de nutrientes e favorecem a manifestação de sinais/ sintomas gastrointestinais (GUPTA *et al.*, 2021). Nesse sentido, a função intestinal e as queixas digestivas foram avaliadas antes e após à ressecção tumoral. Em ambos tempos, não foram identificadas diferenças estatísticas, entre os grupos, em relação à consistência das fezes e queixas digestivas. Os resultados encontrados no presente trabalho estão de acordo com os achados descritos por Flesch *et al.* (2017), que avaliaram a suplementação perioperatória de simbiótico em 91 pacientes cirúrgicos com CCR

(FLESCH *et al.*, 2017). Após 14 dias de suplementação com simbiótico, antes e após o ato operatório, não foi verificada diferenças significativas na ocorrência de náuseas, vômitos, distensão abdominal e diarreia (FLESCH *et al.*, 2017). Cabe ressaltar que no presente trabalho a suplementação com simbiótico também não impactou na piora das queixas digestivas e desconfortos, visto que nenhum paciente relatou efeitos adversos após a ingestão do suplemento.

Além das alterações causadas pela presença tumoral no intestino, o ato operatório também pode modificar a função intestinal (BURCH, 2021). Entretanto, o conhecimento sobre a qualidade e recuperação funcional após a cirurgia ainda é limitado (FELDMAN; LEE; FIORE, 2015). O trauma cirúrgico e a manipulação intestinal desencadeiam cascata neuroinflamatória pelo aumento da estimulação simpática e inibição da via parassimpática (responsável pelo estímulo do TGI) que resulta nas disfunções intestinais (KELLER; STEIN, 2013; LIVINGSTON; PASSARO, 1990; MAZZOTTA *et al.*, 2020). No cólon, esses efeitos são fortemente pronunciados e as alterações no peristaltismo podem persistir por 24 a 72 horas (KELLER; STEIN, 2013; WALDHAUSEN *et al.*, 1990).

No presente estudo, os resultados mostraram que, independentemente do grupo, apenas 34% dos pacientes eliminaram flatos nas primeiras 24 horas do ato operatório e 59,5% evacuaram dentro de 48 horas após a ressecção tumoral. Polakowski *et al.* (2019) observaram aceleração no tempo do primeiro movimento pós-operatório de pacientes cirúrgicos com CCR que receberam suplementação pré-operatória de simbiótico durante 7 dias, em comparação aos indivíduos que receberam maltodextrina ( $1,9 \pm 2,8$  versus  $5,1 \pm 4,3$  d,  $p < 0,001$ ) (POLAKOWSKI *et al.*, 2019).

As alterações causadas pelo CCR e efeitos adversos dos tratamentos, como desnutrição, comprometimento da função imunológica, operação, uso de antibióticos, alteração da motilidade intestinal podem levar à disbiose intestinal e, conseqüentemente, aumento da permeabilidade e translocação bacteriana. Esse processo está relacionado ao aumento de complicações, tempo de internação e mortalidade intra-hospitalar (TJALSMA *et al.*, 2012). Apesar disso, nossos dados mostraram semelhança estatística no tempo de internação e mortalidade entre os grupos. Resultados similares foram descritos por (POLAKOWSKI *et al.*, 2019) e (LIU *et al.*, 2015), que também avaliaram a influência de intervenções com simbiótico ou probiótico em pacientes cirúrgicos.

Entretanto, a análise da MI demonstrou aumento significativo da abundância do filo *Firmicutes*, da família *Bacillaceae* e do gênero *Blautia* após a suplementação de simbiótico. Algumas espécies da família *Bacillaceae* podem atuar na inibição da proliferação de células do CCR, por meio da inibição do ciclo celular e promoção da apoptose. Além disso, já foi demonstrado que essas bactérias simbiotas podem reduzir a inflamação e auxiliar na homeostase imunológica por meio das células T reguladoras intestinais e produção de AGCC (CHEN *et al.*, 2015; KIM; PARK; KIM, 2014; PHIPPS *et al.*, 2020). Essas bactérias, devido a capacidade de produzir bacteriocinas, também desempenham papel importante na biotransformação e *crosstalk* com outros microrganismos intestinais, contribuindo para a atividade antimicrobiana e, conseqüentemente, proteção ao hospedeiro (LIU *et al.*, 2021).

O aumento isolado da família *Erysipelotrichaceae* encontrado no T2, nos pacientes do grupo simbiótico, não permite extrapolações do resultado, visto à falta de caracterização dos táxons pertencentes à essa família. Espécies pertencentes à *Erysipelotrichaceae* podem ter perfis de imunogenicidade diversos e responder de formas distintas às desordens intestinais (DINH *et al.*, 2015; KAAKOUSH, 2015; MILLION *et al.*, 2018; PALM *et al.*, 2014; WALUGA, 2020). Nessa perspectiva, o aumento dos gêneros *Catenibacterium* e *Holdemania* observados no T2 do grupo simbiótico, apesar de também pertencerem à família *Erysipelotrichaceae*, são poucos descritos na literatura (WILLEMS *et al.*, 1997).

Da mesma forma, os demais gêneros identificados em maior abundância no T2 (*Pseudobutyrvibrio*, *Selenomonas* e *Desulfotomaculum*) na MI do grupo simbiótico, embora sejam considerados comensais, também são poucos estudados. Existem evidências que bactérias pertencentes a estes gêneros são produtoras de AGCC, porém, alguns trabalhos presumem a relação das mesmas com infecções e doenças intestinais (AHN *et al.*, 2013; JIANG *et al.*, 2015; ZELLER *et al.*, 2014). Além disso, a semelhança estatística das dosagens de AGCC, intragrupo, nos tempos 2 e 3 também limitam a interpretação da alteração da MI.

Inesperadamente, foi identificada abundância aumentada de *Ruminococceae* e dos gêneros *Roseburia*, *Butyricimonas* e *Moryella*, no T2 versus T3 do grupo controle. Esses microrganismos são descritos como produtores de AGCC, principalmente, butirato (CARLIER; K'OUAS; HAN, 2007; OPO *et al.*, 2022; ROY, 2017; RYCHLIK, 2021; TAMANAI-SHACOORI *et al.*, 2017). Apesar disso, a abundância aumentada dessas bactérias não influenciou a produção de AGCC, evidenciada pela semelhança

estatística nas concentrações de lactato, acetato e propionato no T2 e T3. Não obstante, as dosagens de butirato do grupo controle nos tempos 2 e 3, foram estatisticamente menores comparadas ao T1.

Adicionalmente, foi realizada análise da MI intragrupo do T1 *versus* T3 como forma indireta de avaliar o impacto do ato operatório na MI comensal. Abundância aumentada no T1, comparado ao T3, do gênero *Butyricimonas* foi identificada no grupo simbiótico. No grupo controle, houve aumento das bactérias *Dialister*, *Lachnospira* e *Oscillospira*. Esses gêneros desempenham papel importante na saúde humana, pela produção de AGCC (VALDES *et al.*, 2018). Apesar da importância desses gêneros na saúde intestinal, o aumento observado no T1 não foi identificado nos tempos 2 e 3, o que demonstra impacto negativo da operação na alteração da MI. Ademais, foi realizada análise da MI no T2 a fim de avaliar o impacto da intervenção na alteração da MI e a relação com as complicações infecciosas e não infecciosas.

A suplementação com simbiótico contribuiu na modulação da MI dos pacientes que receberam simbiótico e não apresentaram complicações infecciosas. Aumento da abundância da família *Lachnospiraceae* e dos gêneros *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Clostridium*, *Bilophila*, *Slackia* e *Selenomonas* foram identificadas nesses pacientes. Bactérias da família *Lachnospiraceae* são abundantes na MI humana, capazes de fermentar diversos polissacarídeos vegetais, produzir ácido butírico e proteger o epitélio intestinal (AI *et al.*, 2019; BOUTARD *et al.*, 2014). Adicionalmente, o aumento da abundância do gênero *Faecalibacterium* reforça a ação imunomoduladora do simbiótico na barreira intestinal, visto que essas bactérias produzem butirato, a partir da fermentação das fibras dietéticas e, devido a ação anti-inflamatória, auxiliam na proteção do epitélio intestinal (DIKEOCHA *et al.*, 2022; MIQUEL *et al.*, 2013; QUÉVRAIN *et al.*, 2016). Além disso, estudos pré-clínicos apontam que cepas não patogênicas de *Clostridium* podem auxiliar na terapia oncológica. Essas bactérias detêm a capacidade seletiva de atingir as células cancerosas e replicar no interior de tumores sólidos (MENGESHA *et al.*, 2009). Contudo, a relação dos gêneros *Bilophila*, *Slackia* e *Selenomonas* com a saúde humana ainda são complexas, escassas e pouco compreendidas (GARRETT; ONDERDONK, 2015; HESPELL; PASTER; DEWHIRST, 2006).

A avaliação da MI no T2 *versus* complicações não infecciosas demonstrou que o simbiótico também promoveu modulação da MI nos pacientes que não apresentaram complicações não infecciosas. De modo similar aos achados das

complicações infecciosas, aumento do gênero *Lachnospira* também foi observado.

Até o momento foi identificado apenas um trabalho que suplementou simbiótico em pacientes cirúrgicos com CCR e avaliou a alteração da MI e dos AGCC (KOMATSU *et al.*, 2016). Contudo, a ausência do rigor metodológico do estudo impede extrapolações para discussão e comparação com os achados do presente trabalho.

Embora as evidências da relação da suplementação com simbiótico na produção de AGCC no CCR sejam escassas, o papel dos componentes alimentares não digeríveis e a suplementação de algumas cepas bacterianas expõe diversos benefícios associados à saúde, dentre eles, a homeostase imune intestinal e, por esse motivo, foram avaliados (ZENG *et al.*, 2019). No presente trabalho, as concentrações de acetato e propionato na alta hospitalar foram estatisticamente superiores no grupo simbiótico. Adicionalmente, maior concentração de butirato também foi observada nesse grupo, no período antecedente à operação e no momento da alta, comparado com o grupo que recebeu maltodextrina.

Diante desses resultados e da conhecida relação dos efeitos benéficos dos AGCC na inflamação, a expressão das citocinas IL-10, IL-6, TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  foi avaliada nos fragmentos do epitélio intestinal correspondentes ao TN e TT, coletados no momento da operação. As análises não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos simbiótico e controle. Todavia, Polakowski *et al.* (2019) identificaram reduções significativas nos níveis de IL-6 sérica, no pré-operatório, após sete dias de suplementação de simbióticos em pacientes cirúrgicos com CCR (POLAKOWSKI *et al.*, 2019).

Cabe ressaltar que os processos inflamatórios da mucosa são complexos e sofrem interação por estímulos intracelulares e extracelulares como a infiltração de células imunes, a atividade contínua de várias citocinas e quimiocinas, o aumento de EROs e a ativação de vias de sinalização chave (HOFMANOVÁ *et al.*, 2014).

Além disso, os achados do presente estudo podem representar limitação da técnica, visto que a liberação de citocinas em resposta a danos ocorre em momentos distintos. Pode ser que no momento da retirada dos tecidos, o pico da expressão de mRNA ainda não teria ocorrido. Outro fator que merece ser considerado é que a técnica de RT-PCR também não permite a identificação exata dos componentes celulares da amostra (ISRAELSSON *et al.*, 2020; LAN; CHEN; WEI, 2021). Dessa forma, o conteúdo amostral poderia envolver outros componentes além daqueles do



nosso interesse.

Para além desses resultados, a fim de complementar a investigação das alterações do epitélio intestinal após a suplementação de simbiótico no CCR, verificamos a produção de muco no TN e TT. Nos pacientes suplementados com simbiótico, foi identificado maior % de produção de muco no TT, comparado com o grupo controle. Esses resultados corroboram com o aumento da produção de AGCC, também verificada nesses pacientes.

Estudos recentes têm sugerido que os AGCC aumentam a expressão de moléculas formadoras da barreira epitelial e a produção de mucina, que são parcialmente mediadas pela ativação da AMPK (KRISHNAN *et al.*, 2010; PENG *et al.*, 2009; WU *et al.*, 2017; ZHENG *et al.*, 2017). A produção de muco elevada, também pode ser relacionada ao mecanismo de defesa de proteção do epitélio intestinal. Ainda que o muco produzido pelas células tumorais do CCR não tenha sido evidenciado como benéfico para o hospedeiro, o muco secretado pelas células intestinais saudáveis é demonstrado como fator protetor, capaz de auxiliar na homeostase intestinal (ZENG *et al.*, 2019).

Na perspectiva do conhecimento de pesquisas que contemplam a identificação de vias de sinalização celular e demonstram que o butirato pode exercer efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos em tecidos epiteliais do cólon (HAQUE; MORRIS, 2017; LAMPROPOULOS *et al.*, 2012; ZENG *et al.*, 2019), e, mediante ao aumento de butirato evidenciado após a suplementação de simbiótico, avaliamos a proliferação celular do marcador tumoral Ki67. A análise da taxa de proliferação de Ki67 nos tecidos normais e tumorais não demonstrou diferença entre os grupos simbiótico e controle. Até o momento, não foi identificado nenhum estudo clínico que suplementou probióticos ou simbióticos e avaliou a proliferação do Ki67. Contudo, trabalho experimental com camundongos observou redução da proliferação celular do Ki67 ( $p=0,008$ ), após 12 semanas de suplementação da associação de *L. acidophilus* ATCC 314:1 e *L. fermentum* NCIMB (KAHOULI *et al.*, 2017).

Apesar de achados na literatura demonstrarem que o tratamento com butirato contribui na fragmentação do DNA genômico, apoptose e aumento da parada do ciclo celular em fase G1/G2 em células de câncer de cólon (ZENG *et al.*, 2017, 2019), essa capacidade parece estar relacionada com a dose e o tempo de tratamento. A combinação desses fatores pode potencializar efeitos da sinalização da TGF- $\beta$  na inibição do crescimento no intestino (CAO *et al.*, 2011). Nesse sentido, consideramos

que o tempo de suplementação com o simbiótico representa fator limitante na promoção desses efeitos. Em contrapartida, os achados do presente trabalho reforçam o papel do Ki67 como marcador de proliferação celular no CCR, demonstrado pelo aumento significativo da marcação nuclear no tecido tumoral em ambos os grupos.

Esse trabalho possui algumas limitações. Trata-se de estudo unicêntrico, com período de intervenção restrito ao pré-operatório. A variação no número de dias de suplementação pode ter impactado nos resultados. Além disso, os impasses enfrentados devido a pandemia do COVID-19 também dificultaram as coletas de dados, principalmente, das amostras biológicas. As técnicas para avaliação da expressão das citocinas também limitam a exploração dos dados. A escassez de estudos que avaliaram desfechos similares aos nossos, a falta de rigor metodológico de algumas publicações e a impossibilidade de realização do cálculo amostral, limitam a especulação dos dados. Por último, a dificuldade para desenvolver o cálculo amostral considerando as alterações da MI e a ausência de trabalhos publicados na mesma temática, sustentam as limitações dos nossos achados.

## **7 CONCLUSÃO**

Os resultados do presente trabalho demonstram que a suplementação com simbiótico, no pré-operatório, dos pacientes com CCR submetidos à ressecção tumoral foi capaz de modular a MI, a produção de AGCC e de muco, porém, sem repercussões nos desfechos clínicos. Apesar disso, mais estudos são necessários para evidenciar o uso de simbiótico como proposta terapêutica em pacientes oncológicos submetidos a ressecções de CCR.

## REFERÊNCIAS

- ABO, H. *et al.* Erythroid differentiation regulator-1 induced by microbiota in early life drives intestinal stem cell proliferation and regeneration. **Naturecommunications**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2020.
- AHN, J. *et al.* Human Gut Microbiome and Risk for Colorectal Cancer. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 24, p. 1907–1911, 18 dez. 2013.
- AI, D. *et al.* Identifying gut microbiota associated with colorectal cancer using a zero-inflated lognormal model. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. APR, p. 826, 24 abr. 2019.
- ALI, A.; TAN, H. Y.; KAIKO, G. E. Role of the Intestinal Epithelium and Its Interaction with the Microbiota in Food Allergy. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 3222, 7 dez. 2020.
- ALLAIRE, J. M. *et al.* The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity. **Trends in immunology**, v. 39, n. 9, p. 677–696, 1 set. 2018.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Treatment and Survivorship Facts and Figures 2019-2021. **American Cancer Society**, p. 1–48, 2019.
- ANDREWS, C.; MCLEAN, M. H.; DURUM, S. K. Cytokine tuning of intestinal epithelial function. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. JUN, p. 1270, 5 jun. 2018.
- ARGILÉS, G. *et al.* Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. **Annals of Oncology**, v. 31, n. 10, p. 1291–1305, 2020.
- ATROSHCHENKO, A. *et al.* Laparoscopic cytoreductive surgery for metastatic colon cancer – How to improve treatment strategy. **Journal of Coloproctology**, v. 37, n. 2, p. 134–139, 2017.
- BALAMURUGAN, R. *et al.* Real-time polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, *Desulfovibrio* and *Enterococcus faecalis* in the feces of patients with colorectal cancer. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 23, n. 8 Pt 1, p. 1298–1303, 2008.
- BARKER, N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 15, n. 1, p. 19–33, jan. 2014.
- BASHIR, A. *et al.* *Fusobacterium nucleatum*: an emerging bug in colorectal tumorigenesis. **European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, v. 24, n. 5, p. 373–385, 8 ago. 2015.
- BASTOS, D. A. *et al.* Combination therapy in high-risk stage II or stage III colon cancer: current practice and future prospects. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 2, n. 4, p. 261–72, 13 jul. 2010.
- BATTERHAM, R. L. *et al.* Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake.

**Nature 2002 418:6898**, v. 418, n. 6898, p. 650–654, 8 ago. 2002.

BEAUMONT, M. *et al.* Gut microbiota derived metabolites contribute to intestinal barrier maturation at the suckling-to-weaning transition. **Gut microbes**, v. 11, n. 5, p. 1268–1286, 2 set. 2020.

BEVINS, C. L.; SALZMAN, N. H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. **Nature reviews. Microbiology**, v. 9, n. 5, p. 356–368, maio 2011.

BOLGER, A. M.; LOHSE, M.; USADEL, B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. **Bioinformatics**, v. 30, n. 15, p. 2114–2120, 1 ago. 2014.

BOUTARD, M. *et al.* Functional Diversity of Carbohydrate-Active Enzymes Enabling a Bacterium to Ferment Plant Biomass. **PLOS Genetics**, v. 10, n. 11, p.e1004773, 1 nov. 2014.

BOYAPATI, R. K. *et al.* Gut mucosal DAMPs in IBD: from mechanisms to therapeutic implications. **Mucosal Immunology 2016 9:3**, v. 9, n. 3, p. 567–582, 1 maio 2016.

BRELJE, T. C.; SORENSON, R. L. **Gastrointestinal Tract | Microscope Slides | Histology Guide**. Disponível em: <<https://www.histologyguide.org/slidebox/14-gastrointestinal-tract.html>>. Acesso em: 17 maio. 2022.

BUFFIE, C. G.; PAMER, E. G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. **Nature reviews. Immunology**, v. 13, n. 11, p. 790–801, nov. 2013.

BURCH, J. Bowel dysfunction after surgery. **<https://doi.org/10.12968/bjon.2021.30.6.S12>**, v. 30, n. 6, p. S12–S18, 26 mar. 2021.

BURGUEÑO, J. F.; ABREU, M. T. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2020 17:5**, v. 17, n. 5, p. 263–278, 26 fev. 2020a.

BURGUEÑO, J. F.; ABREU, M. T. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2020 17:5**, v. 17, n. 5, p. 263–278, 26 fev. 2020b.

BYNDLOSS, M. X. *et al.* Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. **Science (New York, N.Y.)**, v. 357, n. 6351, p.570–575, 11 ago. 2017.

CAO, Y. *et al.* Dietary fiber enhances TGF- $\beta$  signaling and growth inhibition in the gut. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 301, n. 1, p. 156–164, jul. 2011.

CAPORASO, J. G. *et al.* QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. **Nature Methods**, v. 7, n. 5, p. 335–336, 11 abr. 2010.

CAPORASO, J. G. *et al.* Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms. **The ISME Journal**, v. 6, n. 8, p. 1621–1624, 8 mar. 2012.

CAPRA, S.; FERGUSON, M.; RIED, K. Cancer: Impact of nutrition intervention outcome-nutrition issues for patients. **Nutrition**, 2001.

CARLIER, J. P.; K'OUAS, G.; HAN, X. Y. *Moryella indoligenes* gen. nov., sp. nov., an anaerobic bacterium isolated from clinical specimens. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 57, n. 4, p. 725–729, 1 abr. 2007.

CARVALHO, H. de A.; VILLAR, R. C. Radiotherapy and immune response: The systemic effects of a local treatment. **Clinics**, v. 73, 2018.

CERDÓ, T. *et al.* The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. **Nutrients**, v. 11, n. 3, 1 mar. 2019.

CHEN, W. *et al.* Human Intestinal Lumen and Mucosa-Associated Microbiota in Patients with Colorectal Cancer. **PLOS ONE**, v. 7, n. 6, p. e39743, 28 jun. 2012.

CHEN, Z. F. *et al.* Probiotics *Clostridium butyricum* and *Bacillus subtilis* ameliorate intestinal tumorigenesis. v. 10, n. 9, p. 1433–1445, 7 set. 2015.

CHENG, Y.; LING, Z.; LI, L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 3100, 30 nov. 2020.

CHERVY, M.; BARNICH, N.; DENIZOT, J. Adherent-Invasive *E. coli*: Update on the Lifestyle of a Troublemaker in Crohn's Disease. **International Journal of Molecular Sciences** 2020, v. 21, n. 10, p. 3734, 25 maio 2020.

CHOWDHURY, A. H. *et al.* Perioperative Probiotics or Synbiotics in Adults Undergoing Elective Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Annals of surgery**, v. 271, n. 6, p. 1036–1047, 1 jun. 2020.

CHUNG, L. *et al.* *Bacteroides fragilis* toxin coordinates a pro- carcinogenic inflammatory cascade via targeting of colonic epithelial cells. **Cell host & microbe**, v. 23, n. 2, p. 203, 14 fev. 2018.

CONNOLLY, T. M. *et al.* Impact of a surgical site infection reduction strategy after colorectal resection. **Colorectal Disease**, v. 18, n. 9, p. 910–918, 1 set. 2016.

CREMON, C. *et al.* Pre- and probiotic overview. **Current opinion in pharmacology**, v. 43, p. 87–92, 1 dez. 2018.

CRUZ, B. C. S. *et al.* Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review. **Nutrition Reviews**, v. 78, n. 8, p. 667–687, 1 ago. 2020.

DA SILVA, B. B. *et al.* Evaluation of Ki-67 antigen expression in the zona reticularis of the adrenal cortex of female rats in persistent estrus. **Human Reproduction**, v. 24, n. 3, p. 705–709, 1 mar. 2009.

DAVANI-DAVARI, D. *et al.* Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. **Foods**, v. 8, n. 3, 1 mar. 2019.

DEBARROS, M.; STEELE, S. R. Perioperative protocols in colorectal surgery. **Clinics in colon and rectal surgery**, v. 26, n. 3, p. 139–145, 2013.

DETSKY, A. S. *et al.* What is subjective global assessment of nutritional status? **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 11, n. 1, p. 8–13, 1 jan. 1987.

DIKEOCHA, I. J. *et al.* Faecalibacterium prausnitzii Ameliorates Colorectal Tumorigenesis and Suppresses Proliferation of HCT116 Colorectal Cancer Cells. **Biomedicines** **2022**, v. 10, n. 5, p. 1128, 13 maio 2022.

DINDO, D.; DEMARTINES, N.; CLAVIEN, P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. **Annals of surgery**, v. 240, n. 2, p. 205–213, ago. 2004.

DING, R. XUE *et al.* Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 27, n. 3, p. 623–631, 1 jul. 2019.

DINH, D. M. *et al.* Intestinal Microbiota, Microbial Translocation, and Systemic Inflammation in Chronic HIV Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 211, n. 1, p. 19, 1 jan. 2015.

INCA. **Estimativa — INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 6 maio. 2023.

FALONY, G.; VIEIRA-SILVA, S.; RAES, J. Richness and ecosystem development across faecal snapshots of the gut microbiota. **Nature microbiology**, v. 3, n. 5, p. 526–528, 1 maio 2018.

FAN, Y.; PEDERSEN, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. **Nature Reviews Microbiology** **2020** **19:1**, v. 19, n. 1, p. 55–71, 4 set. 2020.

FEENEY, G. *et al.* Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. **World journal of gastroenterology**, v. 25, n. 33, p. 4850–4869, 7 set. 2019.

FELDMAN, L. S.; LEE, L.; FIORE, J. What outcomes are important in the assessment of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) pathways? **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 62, n. 2, p. 120–130, 1 fev. 2015.

FIJLSTRA, M. *et al.* Substantial decreases in the number and diversity of microbiota during chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis in a rat model. **Supportive Care in Cancer**, v. 23, n. 6, p. 1513–1522, jun. 2015.

FLEMING, M. *et al.* Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. **Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 3, n. 3, p. 153–173, 2012.

FLESCH, A. T. *et al.* A administração perioperatória de simbióticos em pacientes com câncer colorretal reduz a incidência de infecções pós-operatórias: Ensaio clínico

randomizado duplo-cego. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, v. 44, n. 6, p. 567–573, 1 nov. 2017.

FLINT, A. *et al.* The effect of glucagon-like peptide-1 on energy expenditure and substrate metabolism in humans. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 24, n. 3, p. 288–298, 2000.

FONG, W.; LI, Q.; YU, J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. **Oncogene 2020**, v. 39, n. 26, p. 4925–4943, 8 jun. 2020a.

FONG, W.; LI, Q.; YU, J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. **Oncogene 2020**, v. 39, n. 26, p. 4925–4943, 8 jun. 2020b.

FOPPA, C. *et al.* Anastomotic leak in colorectal cancer patients: New insights and perspectives. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 46, n. 6, p. 943–954, 2020.

FOUHSE, J. M. *et al.* Neonatal Exposure to Amoxicillin Alters Long-Term Immune Response Despite Transient Effects on Gut-Microbiota in Piglets. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2059, 4 set. 2019.

FUNG, T. C. *et al.* Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. **Nature microbiology**, v. 4, n. 12, p. 2064–2073, 1 dez. 2019.

GARRETT, W. S.; ONDERDONK, A. B. Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, and Fusobacterium Species (and Other Medically Important Anaerobic Gram-Negative Bacilli). **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**, v. 2, p. 2773–2780, 1 jan. 2015.

GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. **Journal of Nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401–1412, 1995.

GLYNNE-JONES, R. *et al.* Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 28, n. suppl\_4, p. iv22–iv40, 2017a

GLYNNE-JONES, R. *et al.* Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 28, n. January, p. iv22–iv40, 2017b.

GOODARZI, E. *et al.* Worldwide incidence and mortality of bladder cancer and human development index: An ecological study. **Indian Journal of Medical Specialities**, v. 11, n. 2, p. 88, 2020.

GRABENBAUER, G. G.; HOLGER, G. Management of radiation and chemotherapy related acute toxicity in gastrointestinal cancer. **Best practice & research. Clinical gastroenterology**, v. 30, n. 4, p. 655–664, 1 ago. 2016.



GUPTA, A. *et al.* Preoperative malnutrition in patients with colorectal cancer. **Canadian Journal of Surgery** Canadian Medical Association, 1 dez. 2021.

HAMOUDA, N. *et al.* Apoptosis, Dysbiosis and Expression of Inflammatory Cytokines are Sequential Events in the Development of 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis in Mice. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 121, n.3, p. 159–168, set. 2017.

HAQUE, S.; MORRIS, J. C. Transforming growth factor- $\beta$ : A therapeutic target for cancer, v. 13, n. 8, p. 1741–1750, 3 ago. 2017.

HAVEL, E. Danger of bacterial translocation for a surgical patient. **Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti**, v. 100, n. 1, 15 jan. 2021.

HELANDER, H. F.; FÄNDRIKS, L. Surface area of the digestive tract - revisited. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 49, n. 6, p. 681–689, 2014.

HESPELL, R. B.; PASTER, B. J.; DEWHIRST, F. E. The Genus *Selenomonas*. **The Prokaryotes**, p. 982–990, 2006.

HOFMANOVÁ, J. *et al.* Interaction of dietary fatty acids with tumour necrosis factor family cytokines during colon inflammation and cancer. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, 2014.

IACOB, S.; IACOB, D. G.; LUMINOS, L. M. Intestinal microbiota as a host defense mechanism to infectious threats. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. JAN, p.3328, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Câncer: estadiamento**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estadiamento>

ISLAMI, F. *et al.* Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 1, p. 31–54, jan. 2018.

ISRAELSSON, P. *et al.* Cytokine mRNA and protein expression by cell cultures of epithelial ovarian cancer—Methodological considerations on the choice of analytical method for cytokine analyses. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 84, n. 1, p. e13249, 1 jul. 2020.

ISSA, I. A.; NOUREDDINE, M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. **World journal of gastroenterology**, v. 23, n. 28, p. 5086–5096, 28 jul. 2017.

JALADANKI, R. N.; WANG, J.-Y. Regulation of Gastrointestinal Mucosal Growth, v. 3, n. 2, p. 1–114, 22 mar. 2011.

JIAN, C. *et al.* Early-life gut microbiota and its connection to metabolic health in children: Perspective on ecological drivers and need for quantitative approach. **eBioMedicine**, v. 69, 1 jul. 2021.

JIANG, W. *et al.* Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. **Scientific Reports** 2015 5:1, v. 5, n. 1, p. 1–7, 3 fev. 2015.

JOHDI, N. A.; SUKOR, N. F. Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. **Frontiers in immunology**, v. 11, 18 set. 2020.

JU, Y. U.; MIN, B. W. A review of bowel preparation before colorectal surgery. **Annals of Coloproctology**, v. 37, n. 2, p. 75–84, 2021.

KAAKOUSH, N. O. Insights into the role of Erysipelotrichaceae in the human host. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 5, n. nov, p. 84, 20 nov. 2015.

KAHOULI, I. *et al.* Design and validation of an orally administrated active *L. fermentum*-*L. acidophilus* probiotic formulation using colorectal cancer Apc Min/+ mouse model. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 101, n. 5, p. 1999–2019, 1 mar. 2017.

KAMADA, N. *et al.* Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. **Nature reviews. Immunology**, v. 13, n. 5, p. 321–335, maio 2013.

KANTH, P. *et al.* Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. **American Journal of Gastroenterology** Am J Gastroenterol, 1 out. 2017.

KELLER, D.; STEIN, S. L. Facilitating Return of Bowel Function after Colorectal Surgery: Alvimopan and Gum Chewing. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 26, n. 3, p. 186, 2013.

KELLY, C. J. *et al.* Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. **Cell host & microbe**, v. 17, n. 5, p. 662–671, 13 maio 2015.

KEUM, N. N.; GIOVANNUCCI, E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 1 dez. 2019.

KIM, C. H.; PARK, J.; KIM, M. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids, T Cells, and Inflammation. **Immune Network**, v. 14, n. 6, p. 277–288, 1 dez. 2014.

KINASHI, Y.; HASE, K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 1390, 22 abr. 2021.

KOMATSU, S. *et al.* Efficacy of perioperative synbiotics treatment for the prevention of surgical site infection after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. **Surgery Today**, v. 46, n. 4, p. 479–490, 1 abr. 2016.

KOSTIC, A. D. *et al.* *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. **Cell host & microbe**, v.14, n. 2, p. 207–215, 14 ago. 2013.

KRISHNAN, M. *et al.* HDAC inhibitors regulate claudin-1 expression in colon cancer cells through modulation of mRNA stability. **Oncogene**, v. 29, n. 2, p. 305, 1jan. 2010.

KULKARNI, D. H. *et al.* Goblet cell associated antigen passages are inhibited during *Salmonella typhimurium* infection to prevent pathogen dissemination and limit responses to dietary antigens. **Mucosal immunology**, v. 11, n. 4, p. 1103– 1113, 1 jul. 2018.

LADABAUM, U. *et al.* Strategies for Colorectal Cancer Screening. **Gastroenterology**, v. 158, n. 2, p. 418–432, 2020.

LAGES, P. C.; GENEROSO, S. V.; CORREIA, M. I. T. D. Postoperative symbiotic in patients with head and neck cancer: a double-blind randomised trial. **British Journal of Nutrition**, v. 119, n. 2, p. 190–195, 28 jan. 2018.

LAMPROPOULOS, P. *et al.* TGF-beta signalling in colon carcinogenesis. **Cancer Letters**, v. 314, n. 1, p. 1–7, 1 jan. 2012.

LAN, T.; CHEN, L.; WEI, X. Inflammatory Cytokines in Cancer: Comprehensive Understanding and Clinical Progress in Gene Therapy. **Cells**, v. 10, n. 1, p. 1–16, 1 jan. 2021.

LAU, W.; LING VAZIRI, N. D. UC Irvine UC Irvine Previously Published Works Title Publication Date. **Nature Reviews Nephrology**, 2019.

LEE, J. S. *et al.* Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. **Immunity**, v. 43, n. 4, p. 727–738, 20 out. 2015.

LEWIS, S. J.; HEATON, K. W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 32, n. 9, p. 920–924, 1997.

LI, H.-L. *et al.* Alteration of Gut Microbiota and Inflammatory Cytokine/Chemokine Profiles in 5-Fluorouracil Induced Intestinal Mucositis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, n. October, p. 1–14, 2017.

LI, L. *et al.* Gut microbiota from colorectal cancer patients enhances the progression of intestinal adenoma in *Apcmin/+* mice. **EBioMedicine**, v. 48, p. 301, 1 out. 2019.

LIMSUI, D. *et al.* Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 14, p. 1012– 1022, jul. 2010.

LIN, J. S. *et al.* Screening for colorectal cancer: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 23, p. 2576–2594, 21 jun. 2016.

LIN, S. *et al.* Mucosal immunity-mediated modulation of the gut microbiome by oral delivery of probiotics into Peyer's patches. **Science Advances**, v. 7, n. 20, 1 maio 2021.

LIU, X. *et al.* Alterations of the Predominant Fecal Microbiota and Disruption of the Gut Mucosal Barrier in Patients with Early-Stage Colorectal Cancer. **BioMedResearch International**, v. 2020, 2020.

LIU, Z. *et al.* Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on

postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double center and double-blind randomized clinical trial. **BMC gastroenterology**, v. 15, n. 1, 20 mar. 2015.

LIVINGSTON, E. H.; PASSARO, E. P. Postoperative ileus. **Digestive diseases and sciences**, v. 35, n. 1, p. 121–132, jan. 1990.

LONG, X. *et al.* Peptostreptococcus anaerobius promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity. **Nature Microbiology** v. 4, n. 12, p. 2319–2330, 9 set. 2019.

LONGSTRETH, G. F. *et al.* Functional Bowel Disorders. **Gastroenterology**, v. 130, n.5, p. 1480–1491, 1 maio 2006.

LU, Y. *et al.* Short Chain Fatty Acids Prevent High-fat-diet-induced Obesity in Mice by Regulating G Protein-coupled Receptors and Gut Microbiota. **Scientific reports**, v. 6, 28 nov. 2016.

LUAN, C. *et al.* Dysbiosis of fungal microbiota in the intestinal mucosa of patients with colorectal adenomas. **Scientific reports**, v. 5, 2015.

MA, Y. L. *et al.* Immunohistochemical analysis revealed CD34 and Ki67 protein expression as significant prognostic factors in colorectal cancer. **Medical Oncology**, v. 27, n. 2, p. 304–309, 2010.

MABBOTT, N. A. *et al.* Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. **Mucosal immunology**, v. 6, n. 4, p. 666–677, jul. 2013.

MAHAJNA, A. *et al.* Bowel preparation is associated with spillage of bowel contents in colorectal surgery. **Diseases of the Colon and Rectum**, v. 48, n. 8, p. 1626–50-1631, 2005.

MANATSATHIT, S. *et al.* Guideline for the management of acute diarrhea in adults. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, n. SUPPL. 1, p. S54– S71, 2002.

MARTENS, E. C.; NEUMANN, M.; DESAI, M. S. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier. **Nature reviews. Microbiology**, v. 16, n. 8, p. 457–470, 1 ago. 2018.

MAURÍCIO, S. F. *et al.* Different nutritional assessment tools as predictors of postoperative complications in patients undergoing colorectal cancer resection. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 5, p. 1505–1511, 1 out. 2018.

MAZZOTTA, E. *et al.* Postoperative Ileus and Postoperative Gastrointestinal Tract Dysfunction: Pathogenic Mechanisms and Novel Treatment Strategies Beyond Colorectal Enhanced Recovery After Surgery Protocols. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1695, 24 nov. 2020.

MCCOUBREY, A. S. The use of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery. **Ulster Medical Journal**, v. 76, n. 3, p. 127–130, 2007.

MCQUADE, J. L. *et al.* Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 2, p. e77–e91, 1 fev. 2019.

MEDEIROS, A. C.; MEDEIROS, A.; FILHO, D. Resposta metabólica ao trauma  
Metabolic response to trauma. **J Surg Cl Res**, v. 8, n. 1, p. 56–76, 2017.

MELLING, N. *et al.* High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer. **Journal of clinical pathology**, v. 69, n. 3, p. 209–214, 1 mar. 2016.

MENGESHA, A. *et al.* 2009. "Clostridia in Anti-tumor Therapy". In Brüggemann H, Gottschalk G (eds.). Clostridia: Molecular Biology in the Post-genomic Era. **Caister Academic Press**. ISBN 978-1-904455-38-7.

MILLER, K. D. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 5, p. 363–385, 2019.

MILLION, M. *et al.* New insights in gut microbiota and mucosal immunity of the small intestine. **Human Microbiome Journal**, v. 7–8, p. 23–32, 1 abr. 2018.

MIMA, K. *et al.* Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. **Gut**, v. 65, n. 12, p. 1973–1980, 1 dez. 2016.

MIQUEL, S. *et al.* Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. **Current Opinion in Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 255–261, 1 jun. 2013.

MITTAL, R.; COOPERSMITH, C. M. Redefining the gut as the motor of critical illness. **Trends in molecular medicine**, v. 20, n. 4, p. 214–223, 2014.

MOGHADAMYEGHANEH, Z. *et al.* Risk factors for prolonged ileus following colon surgery. **Surgical endoscopy**, v. 30, n. 2, p. 603–609, 1 fev. 2016.

MONTALBAN-ARQUES, A.; SCHARL, M. Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: Implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy. **EBioMedicine** Elsevier, 1 out. 2019.

MONTASSIER, E. *et al.* Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 42, n. 5, p. 515–528, set. 2015.

NAGLER-ANDERSON, C. Man the barrier! strategic defences in the intestinal mucosa. **Nature Reviews Immunology**, v. 1, n. 1, p. 59–67, 2001.

ODENWALD, M. A.; TURNER, J. R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 14, n. 1, p. 9–21, 1 jan. 2017.

OKAZAKI, T. *et al.* A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. **Nature immunology**, v. 14, n. 12, p. 1212–1218, dez. 2013.

OKUMURA, R.; TAKEDA, K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers. **Inflammation and Regeneration**, v. 38, n. 1, p. 1–8, 2 abr. 2018.

OPO, F. A. D. M. *et al.* Role of the microbiome in the function and diseases of the digestive system. **Microbiome, Immunity, Digestive Health and Nutrition: Epidemiology, Pathophysiology, Prevention and Treatment**, p. 93–105, 1 jan. 2022.

ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. D. C. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica.**

PAES, B. P. *et al.* Análise das complicações pós-operatórias de câncer colorretal / Analysis of post-operative complications of colorectal cancer. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 70884–70896, 2021.

PAK, H. *et al.* Surgical complications in colorectal cancer patients. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 55, n. March, p. 13–18, 2020.

PALM, N. W. *et al.* Immunoglobulin A Coating Identifies Colitogenic Bacteria in Inflammatory Bowel Disease. **Cell**, v. 158, n. 5, p. 1000–1010, 28 ago. 2014.

PARKS, D. H. *et al.* STAMP: statistical analysis of taxonomic and functional profiles. **Bioinformatics**, v. 30, n. 21, p. 3123–3124, 1 nov. 2014.

PENG, L. *et al.* Butyrate Enhances the Intestinal Barrier by Facilitating Tight Junction Assembly via Activation of AMP-Activated Protein Kinase in Caco-2 Cell Monolayers. **The Journal of Nutrition**, v. 139, n. 9, p. 1619, set. 2009.

PETERSON, L. W.; ARTIS, D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n.3, p. 141–153, 25 fev. 2014a.

PETERSON, L. W.; ARTIS, D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n.3, p. 141–153, 25 fev. 2014b.

PHIPPS, O. *et al.* Influence of Iron on the Gut Microbiota in Colorectal Cancer. **Nutrients** 2020, v. 12, n. 9, p. 2512, 20 ago. 2020.

PLUMMER, J. M. *et al.* Surgical quality in colorectal cancer. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 5, p. 52, 1 fev. 2016.

POLAKOWSKI, C. B. *et al.* Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 58, p. 40–46, 1 fev. 2019.

QUAST, C. *et al.* The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. **Nucleic Acids Research**, v. 41, n. D1, p. D590–D596, 1 jan. 2013.

QUÉVRAIN, E. *et al.* Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. **Gut**, v. 65, n. 3, p. 415–425, 1 mar. 2016.

REDDY, B. S. *et al.* Effect of Quality and Quantity of Dietary Fat and Dimethylhydrazine in Colon Carcinogenesis in Rats<sup>1</sup>, v.151, n. 2, p. 237–239, 9 nov. 2016.

REJHOVÁ, A. *et al.* Natural compounds and combination therapy in colorectal cancer treatment. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 144, p. 582–594, 20 jan. 2018.

ROBERTSON, R. C. *et al.* The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. **Trends in microbiology**, v. 27, n. 2, p. 131–147, 1 fev. 2019.

ROLLINS, K. E.; JAVANMARD-EMAMGHISSI, H.; LOBO, D. N. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 4, p. 519–536, 2018.

ROY, D. Fecal Microbiota and Probiotic Yogurt Intake. **Yogurt in Health and Disease Prevention**, p. 237–258, 1 jan. 2017.

RYCHLIK, I. Monitoring microbiota in chickens and pigs. **Advancements and Technologies in Pig and Poultry Bacterial Disease Control**, p. 247–254, 1 jan. 2021.

SANDERS, M. E. *et al.* Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v.16, n. 10, p. 605–616, 1 out. 2019a.

SANDERS, M. E. *et al.* Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 16,n. 10, p. 605–616, 1 out. 2019b.

SANZ, Y. *et al.* Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk. **Pediatric Research**, v. 77, n. 1, p. 236–244, 14 out. 2014.

SAWICKI, T. *et al.* A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. **Cancers** 1 maio 2021a.

SAWICKI, T. *et al.* A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, riskfactors, development, symptoms and diagnosis. **Cancers**, 1 maio 2021b.

SCHLOSS, P. D. *et al.* Introducing mothur: Open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 75, n. 23, p. 7537–7541, dez. 2009.

SCHNEEBERGER, K. *et al.* Intestinal epithelial cell polarity defects in disease: lessons from microvillus inclusion disease. **Disease Models & Mechanisms**, v. 11, n.2, 1 fev. 2018.

SCHØLER, L. V. *et al.* Clinical implications of monitoring circulating Tumor DNA in patients with colorectal cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 18, p. 5437–5445, 15 set. 2017.

SCHWEGLER, I. *et al.* Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. **British Journal of Surgery**, v.97, n. 1, p. 92–97, jan. 2010.

SEARS, C. L. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. **Clinical**

**microbiology reviews**, v. 22, n. 2, p. 349–369, abr. 2009.

SEARS, C. L.; PARDOLL, D. M. Perspective: alpha-bugs, their microbial partners, and the link to colon cancer. **The Journal of infectious diseases**, v. 203, n. 3, p.306–311, 1 fev. 2011.

SENDER, R.; FUCHS, S.; MILO, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. **PLoS biology**, v. 14, n. 8, 19 ago. 2016.

SHIFRIN, JR, D. A.; TYSKA, M. J. Ready aim fire into the lumen: a new role for enterocyte microvilli in gut host defense. **Gut microbes**, v. 3, n. 5, p. 460–462,20 set. 2012.

SILVA, L. C. A. DA *et al.* Abordagem Educativa ao Paciente Oncológico: Estratégias para Orientação acerca do Tratamento Quimioterápico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 1, p. e-06305, 19 jun. 2019.

SITTIPO, P. *et al.* Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases. **Journal of microbiology (Seoul, Korea)**, v. 56, n. 3, p. 154–162, 1 mar. 2018.

SOMMACAL, H.M. *et al.* Perioperative synbiotics decrease postoperative complications in periampullary neoplasms: a randomized, double-blind clinical trial. **Nutrition and cancer**, v. 67, n. 3, p. 457–462, 3 abr. 2015.

SORBARA, M. T.; PAMER, E. G. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. **Mucosal Immunology 2018 12:1**, v. 12, n. 1, p. 1–9, 9 jul. 2018.

STEINWAY, S. N. *et al.* Human Microphysiological Models of Intestinal Tissue and Gut Microbiome. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, p. 725, 31 jul. 2020.

STRAATMAN, J. *et al.* Predictive value of C-reactive protein for major complications after major abdominal surgery: A systematic review and pooled-analysis. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. e0132995, 15 jul. 2015a.

STRAATMAN, J. *et al.* The PRECious trial PREdiction of Complications, a step-up approach, CRP first followed by CT-scan imaging to ensure quality control after major abdominal surgery: Study protocol for a stepped-wedge trial. **Trials**, v. 16, n. 1, 28 ago. 2015b.

STRAATMAN, J. *et al.* C-reactive protein in predicting major postoperative complications are there differences in open and minimally invasive colorectal surgery? Substudy from a randomized clinical trial. **Surgical Endoscopy**, v. 32, n. 6, p. 2877–2885, 2018.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

SWANSON, K. S. *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics.



**Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v.17, n. 11, p. 687–701, 21 ago. 2020.

SYMONDS, E. L. *et al.* Circulating tumour DNA for monitoring colorectal cancer—a prospective cohort study to assess relationship to tissue methylation, cancer characteristics and surgical resection. **Clinical Epigenetics**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 16 maio 2018.

TAMANAI-SHACOORI, Z. *et al.* Roseburia spp.: a marker of health? **Future Microbiology**, v. 12, n. 2, p. 157–170, 1 fev. 2017.

TANG, G. *et al.* Effects of Perioperative Probiotics and Synbiotics on Pancreaticoduodenectomy Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, p. 715788, 13 ago. 2021.

TANG, W. H. W.; LI, D. Y.; HAZEN, S. L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. **Nature Reviews Cardiology**, v. 16, n. 3, p. 137–154, 8 nov. 2018.

TAUR, Y. *et al.* Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. **Science translational medicine**, v. 10, n. 460, 26 set. 2018.

TJALSMA, H. *et al.* A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. **Nature reviews. Microbiology**, v. 10, n. 8, p. 575–582, ago. 2012.

TOUCHEFEU, Y. *et al.* Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis – current evidence and potential clinical applications. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 40, n. 5, p. n/a-n/a, jul. 2014.

TSOI, H. *et al.* Peptostreptococcus anaerobius Induces Intracellular Cholesterol Biosynthesis in Colon Cells to Induce Proliferation and Causes Dysplasia in Mice. **Gastroenterology**, v. 152, n. 6, p. 1419- 1433.e5, 1 maio 2017.

VALDES, A. M. *et al.* Role of the gut microbiota in nutrition and health. **BMJ**, v. 361, p.36–44, 13 jun. 2018.

VENKATESH, M. *et al.* Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. **Immunity**, v.41, n. 2, p. 296–310, 21 ago. 2014.

VEZIAN, J. *et al.* Association of colorectal cancer with pathogenic Escherichia coli: Focus on mechanisms using optical imaging. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 7, n. 3, p. 293, 10 jun. 2016.

VIEIRA, S. C. *et al.* CD34 as a marker for evaluating angiogenesis in cervical cancer. **Pathology Research and Practice**, v. 201, n. 4, p. 313–318, 2005.

VIEIRA-SILVA, S. *et al.* Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis. **Nature**, v. 581, n. 7808, p. 310–315, 21 maio 2020.

WALDHAUSEN, J. H. T. *et al.* Gastrointestinal myoelectric and clinical patterns of

recovery after laparotomy. **Annals of Surgery**.1990.

WALKER, E. *et al.* Delayed colorectal cancer diagnosis during the covid-19 pandemic in alberta: A framework for analyzing barriers to diagnosis and generating evidence to support health system changes aimed at reducing time to diagnosis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 17, 1 set. 2021.

WALTER, J.; HORNEF, M. W. A philosophical perspective on the prenatal in utero microbiome debate. **Microbiome**, v. 9, n. 1, p. 1–9, 1 dez. 2021.

WALUGA, M. Biomarkers of irritable bowel syndrome. **A Comprehensive Overview of Irritable Bowel Syndrome**, p. 107–127, 1 jan. 2020.

WANG, T. *et al.* Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. **The ISME journal**, v. 6, n. 2, p. 320–329, fev.2012.

WANG, X. *et al.* Enterococcus faecalis Induces Aneuploidy and Tetraploidy in Colonic Epithelial Cells through a Bystander Effect. **Cancer Research**, v. 68, n. 23, p.9909–9917, 1 dez. 2008.

WANG, X.; HUYCKE, M. M. Extracellular superoxide production by Enterococcus faecalis promotes chromosomal instability in mammalian cells. **Gastroenterology**, v. 132, n. 2, p. 551–561, 2007.

WEI, Z. *et al.* Could gut microbiota serve as prognostic biomarker associated with colorectal cancer patients' survival? A pilot study on relevant mechanism. **Oncotarget**, v. 7, n. 29, p. 46158–46172, 15 jun. 2016.

World Health Organization. **Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser**, 2019.

WILLEMS, A. *et al.* Phenotypic and phylogenetic characterization of some eubacterium-like isolates containing a novel type B wall murein from human feces: Description of Holdemania filiformis gen. nov., sp. nov. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 47, n. 4, p. 1201–1204, 1 out. 1997.

WITTEKIND, C. *et al.* TNM residual tumor classification revisited. **Cancer**, v. 94, n. 9, p. 2511–2516, 1 maio 2002.

WU, J. L. *et al.* Sodium butyrate ameliorates S100/FCA-induced autoimmune hepatitis through regulation of intestinal tight junction and toll-like receptor 4 signaling pathway. **Immunology letters**, v. 190, p. 169–176, 1 out. 2017.

WU, S. *et al.* A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. **Nature medicine**, v. 15, n. 9, p. 1016– 1022, set. 2009.

YANG, Z. *et al.* Effect of Perioperative Probiotics and Synbiotics on Postoperative Infections after Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review with Meta- Analysis. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 41, n. 6, p. 1051–1062, 1 ago. 2017.

YEUNG, S. E. *et al.* Protein intakes are associated with reduced length of stay: a comparison between Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) and conventional care after elective colorectal surgery. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 106, n. 1, p. 44–51, 1 jul. 2017.

YU, J. *et al.* Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. **Gut**, v. 66, n. 1, p. 70–78, 2017.

YU, Z.; MORRISON, M. Improved extraction of PCR-quality community DNA from digesta and fecal samples. **BioTechniques**, v. 36, n. 5, p. 808–812, 6 jun. 2004.

ZELLER, G. *et al.* Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. **Molecular Systems Biology**, v. 10, n. 11, p. 766, 1 nov. 2014.

ZENG, H. *et al.* Butyrate Inhibits Cancerous HCT116 Colon Cell Proliferation but to a Lesser Extent in Noncancerous NCM460 Colon Cells. **Nutrients** 2017, v. 9, n. 1, p. 25, 1 jan. 2017.

ZENG, H. *et al.* Secondary Bile Acids and Short Chain Fatty Acids in the Colon: A Focus on Colonic Microbiome, Cell Proliferation, Inflammation, and Cancer. **International Journal of Molecular Sciences** 2019, v. 20, n. 5, p. 1214, 11 mar. 2019.

ZHENG, L. *et al.* Microbial-derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function Through IL-10 Receptor-dependent Repression of Claudin-2. **Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 199, n. 8, p. 2976, 10 out. 2017.

ZHOU, J. Z. *et al.* **Comparison of Early- and Late-Stage Breast and Colorectal Cancer Diagnoses during vs before the COVID-19 Pandemic.** **JAMA Network Open** American Medical Association, , 1 fev. 2021.

## ANEXOS

### ANEXO I- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Investigadores:** Dra. Maria Isabel T. D. Correia, Departamento de Cirurgia-Instituto Alfa de Gastroenterologia – UFMG. Dra. Simone de Vasconcelos Generoso, Departamento de Nutrição – UFMG. Luísa Martins Trindade, Nutricionista, aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos - UFMG. Telefones: (31) 99490-9616/ (31) 99910-9601.

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa: **FUNÇÃO INTESTINAL DE PACIENTES COM NEOPLASIA DE CÓLON SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO: IMPACTO DO USO DE SIMBIÓTICOS**. O objetivo desse estudo é: avaliar o impacto do uso perioperatório do simbiótico Simbioflora® sobre desfechos clínicos e função intestinal de pacientes com neoplasia de cólon, submetidos à ressecção colorretal.

Por favor, leia atentamente todas as informações apresentadas a seguir. Caso compreenda e concorde com todos os itens, escreva seu nome com letra legível e assine nos lugares existentes no final do texto.

Antes que você receba informação sobre o estudo, é muito importante que saiba que:

- A sua participação é totalmente voluntária e não terá custo para você;
- Sua participação neste estudo é gratuita, você está isento de quaisquer custos ou vantagem de qualquer espécie;
- Você poderá se retirar, ou se recusar a participar do estudo, a qualquer momento sem que isso prejudique o seu atendimento;
- Será garantido a você esclarecimentos sobre os métodos utilizados da pesquisa a qualquer momento da pesquisa, quando desejar;
- Todos os dados fornecidos são confidenciais, sendo garantido o sigilo das informações e a sua privacidade;
- Você pode decidir por não participar do estudo sem pena alguma e semprejuízo;

- Se tiver dúvidas, entre em contato com os pesquisadores nos telefones acima ou no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, localizado na Av. Alfredo Balena, 110, Bairro Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG. Você também poderá procurar pelo COEP - Comitê de Ética em Pesquisas, que se localiza na Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – Campus Pampulha da UFMG – Belo Horizonte/MG – Tel. (31) 3409-4592.

**Procedimentos do estudo.** Para participar do estudo, você passará pelos seguintes procedimentos:

- Responderá a questionário com perguntas sobre o seu nome, endereço, telefone, idade;
- Responderá a questionários com perguntas sobre hábitos alimentares e qualidade de vida;
- Será avaliado (a) sobre o estado nutricional por meio de anamnese (conversa com os pesquisadores) e terá o diagnóstico de bem nutrido, desnutrido moderado ou desnutrido grave;
- Será submetido (a) à medida do peso corporal e da estatura, assim como de gordura;
- Amostras de fezes, sangue e urina serão coletadas antes, durante e após o estudo;
- Durante a operação terá amostra do tumor e tecido adjacente coletados (aproximadamente 10 mg) para posterior análise. Tal procedimento não acarreta nenhum risco ou prejuízo para o paciente no momento da operação e/ou no futuro.
- Imagens de tomografia computadorizada poderão ser solicitadas, caso estejam disponíveis, para posterior análise.
- Receberá aconselhamento nutricional individualizado sem nenhum custo.

**Riscos e desconfortos:** Não haverá riscos na participação do estudo, pois os métodos utilizados não causam nenhuma lesão. Em relação à biópsia do tumor, os riscos são os associados ao ato cirúrgico que você

já será submetido e pequenos sangramentos. Poderá haver algum desconforto, como gases, após o consumo do simbiótico. Poderá haver algum constrangimento durante a entrevista sobre qualidade de vida.

**Benefícios:** Ao participar do estudo você poderá contribuir para que novos métodos sejam empregados na avaliação do estado nutricional de pacientes com câncer. Isto pode auxiliar na evolução do tratamento, com importante melhora dos resultados.

**Sigilo:** Tudo que for realizado neste estudo será mantido em sigilo e privacidade. Apenas você e os pesquisadores do projeto terão acesso às informações. Sua identidade será mantida em segredo.

Eu li e compreendi as informações acima e aceito participar voluntariamente do projeto.

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Assinatura:** \_\_\_\_\_

**Pesquisador:** \_\_\_\_\_

**Assinatura:** \_\_\_\_\_

**Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_.**

## ANEXO II- Questionário de dados



INSTITUTO ALFA DE  
GASTROENTEROLOGIA  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROJETO: FUNÇÃO INTESTINAL DE PACIENTES COM NEOPLASIA DE CÓLON SUBMETIDOS A TRATAMENTO  
CIRÚRGICO: IMPACTO DO USO DE SIMBIÓTICOS

## IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Data da consulta: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Pesquisador: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_

CNS: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Contato: \_\_\_\_\_

Profissão/ Ocupação: \_\_\_\_\_

Anos de estudo: \_\_\_\_\_

## HISTÓRIA CLÍNICA

Comorbidades, operações e tratamentos prévios: \_\_\_\_\_

Medicamentos e/ou suplementos em uso: \_\_\_\_\_

Histórico familiar: \_\_\_\_\_

Diagnóstico atual: \_\_\_\_\_

Tempo de diagnóstico: \_\_\_\_\_

Neoadjuvância: (1) Sim (2) Não. Tipo e período: \_\_\_\_\_

## HISTÓRIA DE SAÚDE E AVALIAÇÃO CLÍNICA

Fumante? (1) Sim (2) Não (3) Ex-tabagista (4) Convive com alguém que fuma

Se parou, há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Consome bebida alcoólica? (1) Sim (2) Não (3) Ex-etilista

Se parou, há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Pratica atividade física? (1) Sim (2) Não

Se sim, qual atividade: \_\_\_\_\_

Qual a frequência: (1) 1 – 2 vezes/semana (2) 2-4 vezes/semana (3) mais de 5 vezes/ semana

Dorme bem? (1) Sim (2) Não Quantas horas por dia? \_\_\_\_\_

Via de alimentação: (1) Via Oral (2) Nutrição Oral e Enteral (2) Nutrição Enteral (3) Outros

Tipo de Dieta/ Posição da sonda: \_\_\_\_\_

Funcionamento Intestinal: (1) normal (2) Constipação (3) Diarreia

**Classificação das fezes (Escala de Bistol):** \_\_\_\_\_

**Queixas digestivas e intestinais (Ex.: azia, queimação, flatulência, empachamento, distensão abdominal)**

\_\_\_\_\_

**OBSERVAÇÕES:**

**INGESTÃO ALIMENTAR HABITUAL – R24h**

**Horário/ Local**

**Alimento/ Quantidade**

**CHO/ PTN/ LIP**

**Ingestão semanal de carne vermelha:**



**CÁLCULOS NUTRICIONAIS**

	<b>Calorias totais (Kcal)</b>	<b>PTN</b>	<b>CHO</b>	<b>LIP</b>
<b>Ingestão</b>		<b>Gramas:</b>	<b>Gramas:</b>	<b>Gramas:</b>
<b>Gramas PTN/Kg peso</b>				

**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA**

**Peso habitual (Kg):** \_\_\_\_\_ **Altura (m):** \_\_\_\_\_

	<b>DATA</b>	<b>AVALIADOR</b>	<b>PESO (Kg)</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>CB (cm)</b>	<b>CP (cm)</b>	<b>DCT (mm)</b>
<b>Pré-operatório</b>							
<b>Pós-operatório/ Alta</b>							

**EXAMES COMPLEMENTARES (TC, COLONOSCOPIA, ENDOSCOPIA)**

**INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

## AVALIAÇÃO GLOBAL SUBJETIVA (AGS)

### A. História

#### 1. Peso

Peso Habitual (Kg): \_\_\_\_\_

Perdeu peso nos últimos 06 meses? ( ) Sim ( ) Não ( ) Desconhecido

Quantidade Perdida (Kg): \_\_\_\_\_

Nas últimas duas semanas: ( ) Continua Perdendo ( ) Estável ( ) Engordou

#### 2. Ingestão alimentar em relação ao habitual

( ) Sem alterações ( ) Houve alterações Se houve, há quanto tempo: \_\_\_\_\_ dias

Se houve, para dieta:

( ) Sólida menor quantidade ( ) Líquida completa ( ) Líquida restrita ( ) Jejum

#### 3. Sintomas gastrintestinais presentes há mais de 15 dias

( ) Falta de apetite ( ) Náusea ( ) Vômitos

( ) Diarreia (Acima de 03 evacuações líquidas no dia) ( ) Nenhum

#### 4. Capacidade Funcional

( ) Sem disfunção ( ) Com disfunção Se alterada, há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Tipo de disfunção: ( ) Trabalho sub-ótimo ( ) Tratamento ambulatorial ( ) Acamado

#### 5. Doença principal e sua relação com as necessidades nutricionais

Diagnóstico principal: \_\_\_\_\_

Demanda metabólica: ( ) Baixo stress ( ) Stress moderado ( ) Stress elevado

### B. Exame Físico (Para cada item dê um valor)

0 = Normal \_\_\_\_\_ Perda de gordura subcutânea (Tríceps e Torax)

1 = leve \_\_\_\_\_ Perda muscular (Quadríceps e deltoide)

2 = moderada \_\_\_\_\_ Presença de edema maleolar

3 = importante \_\_\_\_\_ Presença de edema sacral

\_\_\_\_\_ Presença de ascite

### C. Avaliação Subjetiva

(A) Nutrido (B) Suspeita de desnutrição ou moderadamente desnutrido (C) Desnutrido grave

## ENTREGA DO SIMBIÓTICO

GRUPO:

Nº paciente:

LOTE:

VALIDADE:

## INFORMAÇÕES DA INTERNAÇÃO/ OPERAÇÃO

Data da internação: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Data da operação: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Data da alta: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Leito:

Registro:

Médico responsável:

Diagnóstico:

Tipo de abordagem cirúrgica:

Informações do ato operatório:

Internou no CTI? Se sim, quantos dias?

Grupo Suplementação

Nº de dias de suplementação pré-operatório

Apresentou efeitos colaterais após ingestão do simbiótico? Se sim, quais?

### COMPLICAÇÕES OPERATÓRIAS

Classificação	Definição	Complicação
<b>Grade I</b>	Qualquer desvio do curso pós-operatório normal sem a necessidade de tratamento farmacológico ou intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica Regimes terapêuticos permitidos incluem: drogas como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia. Essa categoria também inclui infecções de feridas abertas na beira do leito	
<b>Grade II</b>	Necessidade de intervenção farmacológica (exceto com drogas permitidas na categoria I) Transfusão de sangue e nutrição parenteral total também estão incluídos	
<b>Grade III</b>	Necessidade de intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica	
<b>III – a</b>	Intervenção sem anestesia geral	
<b>III – b</b>	Intervenção sobre anestesia geral	
<b>Grade IV</b>	Complicações com risco de vida (incluindo complicações do sistema nervoso central)/ Necessidade de tratamento intensivo (CTI)	
<b>IV – a</b>	Falência de órgão (incluindo diálise)	
<b>IV – b</b>	Falência múltipla de órgãos	
<b>Grade V</b>	Morte	

### EVOLUÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

**Informações gerais do paciente (Evoluções médicas e enfermagem, estado geral do paciente, intercorrências, complicações). Medicamentos em uso (Dose, frequência e via). Funcionamento intestinal (fezes e flatos) / urinário/ queixas digestivas. Dieta prescrita/ Aceitação da dieta/ R24h. Exames**

**1º DPO – Data:**     /     /

**2º DPO – Data:**     /     /

**3º DPO – Data:**     /     /

## ANEXO III- Escala de Bristol

## A ESCALA FECAL DE BRISTOL

TIPO 1		Caroços duros e separados, como nozes (difíceis de passar)
TIPO 2		Salsicha-moldada, mas granuloso
TIPO 3		Como uma salsicha, mas com fissuras em sua superfície
TIPO 4		Como uma salsicha ou serpente, suave e macio
TIPO 5		Bolhas Suaves com bordas nítidas (que passa facilmente)
TIPO 6		Pedaços Fofos com bordas em pedaços, um cocô sem consistência
TIPO 7		Aquoso, Sem partes sólidas. Inteiramente líquido

**ANEXO IV**  
**Avaliação nutricional, antropométrica e do consumo alimentar no pré operatório de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**

Variáveis	Grupo Simbiótico n (%)	Grupo Controle n (%)	p
<b>Estado nutricional (AGS)</b>			
Nutrido	9 (39,13)	5 (21,74)	0,337*
Desnutrido	14 (60,87)	18 (78,26)	
<b>IMC</b>			
Adequado	10 (43,5)	12 (52,2)	0,555*
Inadequado	13 (53,5)	11 (47,8)	
<b>Circunferência do braço</b>			
Adequada	5 (21,7)	3 (13,0)	0,699*
Inadequada	18 (78,3)	20 (87,0)	
<b>Dobra cutânea tricipital</b>			
Adequada	10 (43,5)	11 (47,8)	0,767*
Inadequada	13 (56,5)	12 (52,2)	
<b>Circunferência da panturrilha (cm)<sup>1</sup></b>			
	36,50 (27 – 51)	34,50 (27,0 – 42,0)	0,519 <sup>‡</sup>
<b>Energia (Kcal)<sup>1</sup></b>			
	1185,0 (311,0 – 2194,0)	1174,0 (340,0 – 2386,0)	0,496 <sup>‡</sup>
<b>Proteína (g)<sup>1</sup></b>			
	68,47 (20,0 – 100,0)	48,66 (13,08 – 91,00)	0,014 <sup>‡</sup>
<b>Fibras (g)<sup>1</sup></b>			
	17,22 (3,34 – 38,47)	15,0 (4,8 – 32,61)	0,163 <sup>‡</sup>
<b>Consumo de carne vermelha</b>			
Até 3x por semana	5 (23,8)	7 (36,8)	0,494*
≥ 3x por semana	16 (76,2)	12 (63,2)	

<sup>‡</sup>Qui-quadrado ou Exato de Fisher; \*Mann-Whitney

<sup>1</sup>Mediana e valores mínimo e máximo; <sup>2</sup>Média e desvio padrão

Fonte: A autora (2023).

## ANEXO V

**Avaliação nutricional, antropométrica e do consumo alimentar no pós-operatório de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/UFMG em Belo Horizonte/ MG**

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo Simbiótico n (%)</b>	<b>Grupo Controle n (%)</b>	<b>p</b>
<b>IMC pós-operatório</b>			
Adequado	7 (31,8)	11 (57,9)	0,093*
Inadequado	15 (68,2)	18 (42,1)	
<b>Circunferência do braço</b>			
Adequada	5 (26,3)	1 (5,9)	0,182*
Inadequada	14 (73,7)	16 (94,1)	
<b>Dobra cutânea tricipital</b>			
Adequada	8 (47,1)	8 (50,0)	0,866*
Inadequada	9 (52,9)	8 (50,0)	
<b>Circunferência da panturrilha (cm)<sup>1</sup></b>	35,0 (28,0 – 48,0)	33 (24,0 – 41,0)	0,219 <sup>‡</sup>
<b>Energia (Kcal)<sup>1</sup></b>	827,42 (140,18 – 2122,10)	918,26 (202,0 – 2199,41)	0,480 <sup>‡</sup>
<b>Proteína (g)<sup>1</sup></b>	41,0 (7,07 – 97,86)	42,35 (6,0 – 113,69)	0,883 <sup>‡</sup>
<b>Fibras (g)<sup>2</sup></b>	16,20 ± 9,83	17,33 ± 10,27	0,885*

<sup>†</sup>Qui-quadrado ou Exato de Fisher; <sup>‡</sup>Mann-Whitney

<sup>1</sup>Mediana e valores mínimo e máximo; <sup>2</sup>Média e desvio padrão

Fonte: A autora (2023).

## ANEXO VI

**Função intestinal e queixas digestivas pré-operatório de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**

Variáveis	Grupo Simbiótico n (%)	Grupo Controle n (%)	p
<b>Pré-operatório</b>			
<b>Escala de Bristol</b>			
Consistente	13 (59,1)	10 (47,6)	0,451*
Amolecidas/Líquidas	9 (40,9)	11 (52,4)	
<b>Pirose</b>			
Não	14 (60,9)	17 (73,9)	0,345*
Sim	9 (39,1)	6 (26,1)	
<b>Flatulência</b>			
Não	11 (47,8)	14 (60,9)	0,375*
Sim	12 (52,2)	9 (39,1)	
<b>Empachamento</b>			
Não	19 (82,6)	18 (78,3)	1*
Sim	4 (17,4)	5 (21,7)	
<b>Distensão abdominal</b>			
Não	17 (73,9)	15 (65,2)	0,522*
Sim	6 (26,1)	8 (34,8)	
<b>Dor abdominal</b>			
Não	20 (87,0)	18 (78,3)	0,699*
Sim	3 (13,0)	5 (21,7)	
<b>Refluxo</b>			
Não	22 (95,7)	22 (95,7)	1*
Sim	1 (4,3)	1 (4,3)	
<b>Náuseas</b>			
Não	23 (100,0)	23 (100,0)	-
Sim	0	0	
<b>Vômitos</b>			
Não	23 (100,0)	23 (100,0)	-
Sim	0	0	
<b>Soluços</b>			
Não	23 (100,0)	23 (100,0)	-
Sim	0	0	
<b>Diarreia</b>			
Não	17 (77,3)	15 (65,2)	0,514*
Sim	5 (22,7)	8 (34,8)	

\*Qui-quadrado ou Exato de Fisher

Fonte: A Autora (2023).



## ANEXO VII

**Função intestinal e queixas digestivas pós-operatório de pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica no HC/ UFMG em Belo Horizonte/ MG**

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo Simbiótico n (%)</b>	<b>Grupo Controle n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Eliminação de flatos</b>			
Em até 24 horas	6 (31,6)	7 (36,8)	0,732*
Após 24 horas	13 (68,4)	12 (63,2)	
<b>Primeira evacuação</b>			
Em até 48 horas	12 (60,0)	13 (59,1)	0,952*
Após 48 horas	8 (40,0)	9 (40,9)	
<b>Escala de Bristol</b>			
Consistente	2 (13,3)	0 (0)	0,199*
Amolecidas/Líquidas	13 (87,7)	18 (100,0)	
<b>Pirose</b>			
Não	22 (95,7)	20 (90,9)	0,608*
Sim	1 (4,3)	2 (9,1)	
<b>Flatulência</b>			
Não	18 (78,3)	13 (59,1)	0,208*
Sim	5 (21,7)	9 (40,9)	
<b>Empachamento</b>			
Não	21 (91,3)	21 (95,5)	1*
Sim	2 (8,7)	1 (4,5)	
<b>Distensão abdominal</b>			
Não	18 (78,3)	14 (63,6)	0,337*
Sim	5 (21,7)	8 (36,4)	
<b>Dor abdominal</b>			
Não	6 (26,1)	11 (50,0)	0,098*
Sim	17 (73,9)	11 (50,0)	
<b>Refluxo</b>			
Não	23 (100,0)	22 (100)	-
Sim	0 (0)	0 (0)	
<b>Náuseas</b>			
Não	13 (56,5)	11 (52,4)	0,783*
Sim	10 (43,5)	10 (47,6)	
<b>Vômitos</b>			
Não	10 (43,5)	14 (63,6)	0,175*
Sim	13 (56,5)	8 (36,4)	
<b>Soluços</b>			
Não	21 (91,3)	22 (100,0)	0,489*
Sim	2 (8,7)	0 (0)	
<b>Diarreia</b>			
Não	22 (95,7)	18 (81,8)	0,187*
Sim	1 (4,3)	4 (8,2)	

\*Qui-quadrado ou Exato de Fisher  
Fonte: A autora (2023).