

Priscilla Ceci Lages

**Impacto do uso de simbiótico na evolução de
pacientes com neoplasia de vias aéreas e
digestivas superiores submetidos a tratamento
cirúrgico**

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

2016

Priscilla Ceci Lages

Impacto do uso de simbiótico na evolução de pacientes com neoplasia de vias aéreas e digestivas superiores submetidos a tratamento cirúrgico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde

Linha de pesquisa: Bioquímica e Imunologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Toulson
Davisson Correia

Co-orientadora: Profa. Dra. Simone de
Vasconcelos Generoso

Escola de Enfermagem da UFMG

2016

Nome do Mestrando: Priscilla Ceci Lages

Nome do Orientador: Dra. Maria Isabel Toulson Davisson Correia

Nome do Co-orientador: Dra. Simone de Vasconcelos Generoso

Linha de Pesquisa do Programa de Pós Graduação em Nutrição e Saúde:
Bioquímica e Imunologia

Áreas de conhecimento (CNPq/CAPES)

4.05.01.00-0 Bioquímica da Nutrição

2.12.02.01-0 Microbiologia Médica

4.01.02.06-8 Cirurgia Gastroenterologia

Instituições Participantes:

FAPEMIG

AGRADECIMENTOS

O mestrado, apesar de durar dois anos, não é longo o suficiente. Muitas responsabilidades e metas são exigidas. Precisei do apoio de diversas pessoas e colaboradores para cumprir as obrigações. Algumas vezes o apoio nem foi notado por quem estava ofertando, mas para mim, que o recebeu, foi fundamental. As frentes envolvidas não foram apenas de mão-de-obra, que claramente foram muito importantes, mas também de conforto em momentos difíceis, palavras sábias em momentos de conflito, calma em momentos de estresse e direcionamento em momentos de total falta de noção. A algumas pessoas que participaram ativamente desses últimos dois anos da minha vida fica aqui registrado o meu mais sincero obrigada. Tentarei descrever a participação de cada um, mas a ausência do nome de alguns não significa que não foram importantes de alguma forma.

Começarei com minhas “profas” Isabel¹ e Simone². Vocês confiaram a mim esse projeto (que não poderia ter sido melhor!), mesmo com toda aquela “perdição” que eu me encontrava nos primeiros meses do mestrado. A confiança depositada não foi apenas no projeto em si, mas em todas as atividades e oportunidades que me foram dadas. Eu cresci e amadureci. Posso dizer, sem hesitar, que sou muito realizada profissionalmente e grande parte dos degraus para esse pódio foram vocês que arquitetaram para mim. Muito obrigada!

Professor José Maria³ obrigada por permitir o desenvolvimento desse projeto e a minha entrada na equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da UFMG, a qual tive muita sorte em poder trabalhar. É imensurável o aprendizado que tive participando das atividades do grupo. Contudo, o agradecimento principal vai para os residentes que caminharam comigo e me aturaram durante todo o projeto: Diogo⁴, Fernando⁵, e, principalmente, Lívio Bruno⁶. Vocês foram meus grandes parceiros e colaboradores. Eu sei que muita paciência e envolvimento foram necessários, reconheço que não foi fácil para vocês. Obrigada

¹ Maria Isabel Toulson Davisson Correia

² Simone de Vasconcelos Generoso

³ José Maria Porcaro Salles

⁴ Diogo Melgaço Faria

⁵ Fernando Abex Sabino

⁶ Lívio Bruno Santos Cunha

também aos “chefes” Guilherme⁷, Alexandre⁸ e Gustavo⁹. E obrigada à Adriana¹⁰, por dividir comigo seus conhecimentos e o espaço da nutrição no ambulatório.

Obviamente eu não poderia deixar de agradecer a mentora de tudo que decido fazer na minha vida. Ela também é minha grande inspiração e exemplo. Maria de Fátima¹¹, mais conhecida como mamãezinha, você merece um agradecimento especial por simplesmente acreditar e apoiar todas as minhas escolhas, incondicionalmente.

Especiais agradecimentos direcionarei a Guilherme¹² e Tainã¹³. Não sei colocar em palavras minha gratidão por vocês. A compreensão, os conselhos e as inúmeras conversas foram alicerces para mim nesse período. Já dizia Aristóteles “sem amigos ninguém escolheria viver”.

Claramente precisei de ajuda física em alguns momentos e pude contar com a ajuda da Laiza¹⁴ e dos meus alunos de iniciação científica: Sabrina¹⁵, a oficial, e Thales¹⁶, o emprestado. Nos momentos da minha ausência vocês foram grandes contribuidores para o seguimento do trabalho. Obrigada!

À Ana Maria¹⁷ e todos do laboratório que me ajudaram nas análises. Obrigada pelas horas disponibilizadas e pelo apoio.

À equipe de enfermagem do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG, obrigada por se mostrarem sempre disponíveis e gentis.

Agradeço também à Invictus® por doar as amostras do simbiótico LactoFOS® e de placebo.

⁷ Guilherme de Souza Silva

⁸ Alexandre de Andrade Sousa

⁹ Gustavo Meyer de Moraes

¹⁰ Adriana Palhares de Carvalho

¹¹ Maria de Fátima Lages

¹² Guilherme Lemos Sampaio Xavier

¹³ Tainã Aires Lombardi Queiroz

¹⁴ Laiza Avelar do Espírito Santo

¹⁵ Sabrina Kelen Aquino Real

¹⁶ Thales Antônio da Silva

¹⁷ Ana Maria dos Santos Rodrigues

Por fim, agradeço aos meus queridos, participativos e envolvidos pacientes. Não somente agradeço, mas dedico a vocês esse trabalho. Vocês são o maior motivo de todo esse esforço.

“Benditos sejam os amigos que acreditam na tua verdade ou te apontam a realidade. Porque amigo é a direção. Amigo é a base quando falta o chão!” “Tenho amigos que não sabem o quanto são meus amigos. Não percebem o amor que lhes devoto e a absoluta necessidade que tenho deles. A amizade é um sentimento mais nobre do que o amor”.

Isabel Machado e Vinicius de Moraes

Prefácio

“É melhor lançar-se à luta em busca do triunfo, mesmo expondo-se ao insucesso, do que ficar na fila dos pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, por viverem nessa penumbra cinzenta de não conhecer vitória nem derrota.”

Franklin Roosevelt

LISTA DE SIGLAS

μg	Micrograma
μL	Microlitro
μm	Micrômetro
$\mu\text{g/mL}$	Micrograma por mililitro
$\mu\text{mol/g}$	Micromol por grama
$\mu\text{mol/L}$	Micromol por litro
$^{\circ}\text{C}$	Grau centígrado
AGCC	Ácido graxo de cadeia curta
AGS	Avaliação global subjetiva
AJCC	Comitê da Junta Americana de Câncer
BIA	Bioimpedância elétrica
BSA	Soro de albumina bovina
CB	Circunferência do braço
CCE	Carcinoma de células escamosas
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cm	Centímetro
CTI	Centro de terapia intensiva
DAO	Diamina Oxidase
DCVs	Doenças cardiovasculares
DCT	Dobra cutânea triциptal
DP	Desvio padrão
DPO	Dia de pós-operatório
FAO	Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação
FO	Ferida operatória
FOS	Frutooligossacarídeos
G	Grama
g/L	Grama por litro
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GL	Global de leucócitos
GOS	Galactooligossacarídeos
H_2O_2	Peróxido de hidrogênio
H_2SO_4	Ácido sulfúrico
HC	Hospital das Clinicas
IFN- γ	Interferon gama
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IL-10	Interleucina 10

IMC	Índice de massa corporal
Kcal	Quilocalorias
kcal/g	Quilocalorias por grama
Kcal/ mL	Calorias por mililitro
Kg	Quilogramas
Kg/m ²	Quilogramas por metro ao quadrado
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
M	Metro
MG	Minas Gerais
Mg	Miligrama
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/mL	Miligramas por mililitro
mL	Mililitros
mol/ L	Mol por litro
mOsm/L	Miliosmol por litro
N	Tamanho amostral
Nm	Nanômetro
Ng/mL	Nanogramas por mililitro
NK	Células tipo Linfócitos T <i>Natural Killer</i>
NS	Não significativo
PCR	Proteína C reativa
pg/mL	Pictogramas por mililitro
Rpm	Rotações por minuto
SII	Síndrome do Intestino Irritável
TB	Translocação bacteriana
TGI	Trato gastro-intestinal
TJ	Junções intercelulares (<i>tight junctions</i>)
TNE	Terapia nutricional enteral
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
UFC	Unidade formadora de colônia
UFC/g	Unidade formadora de colônia por grama
UFC/mL	Unidade formadora de colônia por mililitro
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
U/mg	Unidades por miligrama
VCT	Valor calórico total
Vs	Versus
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização dos grupos simbiótico e controle.....	49
Tabela 2: Antropometria e dinamometria dos grupos simbiótico e controle.	50
Tabela 3: Características da função intestinal entre os grupos simbiótico e controle.	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama evidenciando o fluxo dos participantes durante os estágios de recrutamento, randomização e intervenção.	47
Figura 2: Diagnóstico nutricional dos participantes segundo Avaliação Global Subjetiva.....	48
Figura 3: Consistência das fezes segundo Escala De Bristol.	51
Figura 4: Níveis séricos de diamina oxidase encontrados nos grupos simbiótico e controle.	53
Figura 5: Tempo de internação em dias dos grupos simbiótico e controle.....	55
Figura 6: Frequência da utilização de antibiótico entre os grupos simbiótico e controle	56
Figura 7: Distribuição das complicações cirúrgicas entre os grupos de estudo..	57
Figura 8: Concentrações de TNF alfa encontrada nos grupos simbiótico e controle	58

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	Simbióticos.....	16
1.2	Prebióticos	17
1.3	Probióticos	20
1.4	Complicações associadas aos simbióticos, prebióticos e probióticos	25
1.5	Uso de simbióticos, prebióticos e probióticos no pós-operatório.....	26
1.6	Função Intestinal	29
1.6.1	Permeabilidade intestinal e microbiota	29
1.6.2	Disfunção intestinal.....	31
1.7	Desnutrição, diarreia e evolução clínica.....	32
1.8	Câncer de Cabeça e Pescoço.....	34
1.8.1	Desnutrição em pacientes com CCP	35
2	OBJETIVOS.....	37
2.1	Objetivo geral	37
2.2	Objetivos específicos	37
3	MÉTODOS.....	38
3.1	Delineamento e população do estudo	38
3.2	Composição e administração do simbiótico e placebo.....	39
3.3	Manejo da dieta.....	39
3.4	Coleta de dados	39
3.4.1	Momento pré-operatório	40
3.4.2	Momento pós-operatório.....	40
3.4.3	Avaliação Nutricional	40
3.4.4	Hábito intestinal	42
3.4.5	Complicações associadas ao uso do simbiótico.....	42
3.4.6	Desfecho clínico	43
3.4.7	Dosagem da enzima diamina oxidase sérica	43
3.4.8	Dosagem do fator de necrose tumoral alfa	44
3.5	Análises Estatísticas	44
3.5.1	Cálculo amostral	45

4	RESULTADOS	46
4.1	Características gerais.....	47
4.2	Função, sintomas e sinais do trato gastrointestinal	50
4.3	Terapia e evolução nutricional	53
4.4	Evolução clínica e complicações pós-operatórias.....	54
4.4.1	Marcadores inflamatórios e exames bioquímicos	57
5	DISCUSSÃO.....	59
6	CONCLUSÃO	67
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
8	ANEXOS.....	82
8.1	Escala de Bristol	82
8.2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	83
8.3	Questionário estruturado.....	84

RESUMO

Trata-se de estudo clínico randomizado duplo-cego, no qual foram incluídos indivíduos com câncer de vias aéreas e digestivas superiores submetidos a tratamento cirúrgico. Os participantes foram randomizados para o tratamento com simbiótico ou placebo. O objetivo foi avaliar se o tratamento com simbiótico durante o pós-operatório seria capaz de interferir na evolução dos pacientes. Trinta e seis pacientes foram incluídos, sendo 18 no grupo simbiótico e 18 no placebo. Os pacientes foram avaliados no pré-operatório imediato, e realizada Avaliação Global Subjetiva, avaliação antropométrica e funcional. Foram também, coletadas amostras de sangue para mensuração da citocina TNF- α e de diamina oxidase. A intervenção consistiu em administração de simbiótico ou placebo duas vezes por dia, por no mínimo cinco e no máximo sétimo dias. Ao longo da internação os pacientes foram acompanhados, especialmente, quanto ao desenvolvimento de complicações e à função intestinal. Inicialmente os grupos foram semelhantes quanto ao sexo, ao estado nutricional, às medidas antropométricas, à capacidade funcional por dinamometria, e à presença de comorbidades, assim como ao tempo de diagnóstico do câncer, ao procedimento cirúrgico realizado, à localização e ao estadiamento T do tumor primário ($p > 0,05$). Após início da intervenção os grupos permaneceram semelhantes quanto às variáveis: , tempo de internação, utilização de antibiótico como profilaxia e tratamento, níveis plasmáticos de TNF- α e de diamina oxidase, além de incidência de complicações infecciosas e não-infecciosas ($p > 0,05$). Contudo, mesmo que sem diferença estatística, quando comparado ao grupo controle, o grupo simbiótico apresentou o primeiro episódio de fezes mais cedo, maior incidência de diarreia e consistência das fezes mais amolecidas segundo a Escala de Bristol ($p > 0,05$). Concluiu-se que o simbiótico não foi capaz de prevenir o desenvolvimento de complicações cirúrgicas, de alterar a função intestinal nem de modificar parâmetros inflamatórios de pacientes submetidos a operação eletiva para tratamento do câncer de cabeça e pescoço.

Palavras-chave: simbiótico, câncer de cabeça e pescoço, cirurgia, função intestinal, terapia nutricional.

ABSTRACT

This is a double-blind clinical randomized study that included individuals with upper air and digestive tract cancer who underwent surgical treatment. Participants were randomized into a treatment with symbiotic or placebo. The aim was to evaluate if the postoperative treatment with symbiotics would be able to interfere with the postoperative outcome of the participants. Thirty-six patients were included, 18 in the symbiotic group and 18 in the placebo. Patients were evaluated by Subjective Global Assessment, anthropometric measurements, and had blood samples drawn to assess TNF- α and intestinal permeability by diamine oxidase. The intervention consisted of symbiotic or placebo administration twice a day, for at least five up to seven days postoperatively. During hospitalization, patients were followed to assess postoperative complications and intestinal function. At beginning, the groups were similar regarding the nutritional status, comorbidities, sex, functional capacity by handgrip strength, anthropometric measurements, as well as T stage, time since cancer diagnosis, location of primary tumor and surgical procedure ($p > 0.05$). After the beginning of the intervention, the groups were still similar, now concerning the variables: time of hospitalization, antibiotic prophylaxis and therapy and incidence of infectious and non-infectious complications ($p > 0.05$). There were no differences for TNF- α neither for diamine oxidase ($p > 0.05$). Nevertheless, although not significant, the symbiotic group presented the first stool evacuation earlier, had a higher incidence of diarrhea and softer consistency of stools according to the Bristol Stool Scale ($p > 0.05$). In conclusion, the symbiotic use was not effective to prevent the development of surgical complications, the modulation of the intestinal function and the inflammatory response, in elective surgical head and neck cancer patients.

Keywords: symbiotic, head and neck cancer, surgery, intestinal function, nutrition therapy.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Simbióticos

Os simbióticos foram inicialmente propostos por Gibson e Roberfroid, em 1995, juntamente quando a primeira definição do conceito de prebióticos (descrito adiante no item 1.2) foi publicada. Assim, “simbióticos são a mistura de probióticos e prebióticos, que beneficemente afetam o hospedeiro, melhorando a sobrevivência e a colonização do trato gastrointestinal por suplementos dietéticos contendo organismos vivos, ao estimular e/ou ativar seletivamente o crescimento e o metabolismo de uma ou de número limitado de bactérias promotoras de saúde, assim melhorando o bem estar do hospedeiro” (Gibson e Roberfroid, 1995).

Logo, os simbióticos são produtos que agregam prebióticos e probióticos (descrito adiante no item 1.3). Tal combinação tem potencial para aumentar as ações de cada um podendo haver efeito sinérgico e intensificado dos benefícios. Então, o mecanismo de ação envolvido para os simbióticos se baseia no sinergismo dos mecanismos propostos para cada um dos componentes (Raizel *et al.*, 2011).

A efetividade dos simbióticos provem diretamente da seleção dos prebióticos e probióticos combinados. A escolha pode ser de forma independente ou a partir de prévia comprovação da sobrevivência e manutenção da atividade dos probióticos exercida pelos prebióticos (Krumbeck *et al.*, 2016).

Pouco ainda é sabido a respeito da real eficácia dos simbióticos devido à escassez de estudos (He *et al.*, 2013; Gracie e Ford, 2015; Ohshima *et al.*, 2016). Todavia, a normalização da função intestinal está entre as principais utilizações. Trabalhos avaliando a eficácia sobre a diminuição dos sinais e sintomas do TGI de pacientes com doenças inflamatórias intestinais (Andriulli *et al.*, 2008), assim como na diminuição da diarreia em crianças (Islek *et al.*,

2014) e no aumento das evacuações em adultos constipados (Waitzberg *et al.*, 2013), já foram descritos.

Crescente avaliação dos benefícios dos simbióticos tem sido vista em populações submetidas a cirurgias eletivas (Rayes *et al.*, 2009; Flesch *et al.*, 2014; Arumugam *et al.*, 2016). Sugawara e colaboradores 2006 compararam dois grupos de pacientes com câncer biliar submetidos a tratamento cirúrgico: grupo simbiótico (*Lactobacillus casei* + *Bifidobacterium breve* + galactooligossacarídeo) e grupo controle. Os pacientes receberam o tratamento por duas semanas antes da operação e por mais 14 dias no pós-operatório, a fim de avaliar o impacto na resposta inflamatória. O grupo simbiótico apresentou níveis reduzidos de interleucina 6 (IL-6) quando comparado ao grupo controle, o que sugere melhor controle da resposta inflamatória. .

1.2 Prebióticos

Os prebióticos foram primeiramente definidos como compostos alimentares não-digeríveis que estimulam o crescimento da microbiota intestinal provocando efeitos benéficos ao hospedeiro (Gibson e Roberfroid, 1995). Esse conceito elaborado por Glenn R. Gibson e Marcel B. Roberfroid, em 1995, aproximadamente uma década mais tarde foi revisado e redefinido para “ingrediente seletivamente fermentado que permite alterações específicas, de composição e/ou atividade, da microbiota intestinal conferindo benefícios ao bem-estar e à saúde do hospedeiro” (Gibson *et al.*, 2004). Adicionalmente, os prebióticos devem contemplar as seguintes características: serem resistentes à acidez gástrica, à hidrólise enzimática e à absorção no TGI superior; e serem fermentáveis pela microbiota intestinal (Gibson *et al.*, 2004; Roberfroid, 2007; Samanta *et al.*, 2013; Slavin, 2013).

As fibras solúveis são compostos alimentares que na maioria se encaixam nos critérios de classificação para produtos prebióticos, o que resulta em constante sobreposição e dúvida sobre os dois conceitos. Todavia, é importante salientar que nem todo prebiótico é uma fibra solúvel e vice versa. As fibras solúveis são definidas a partir da composição, estrutura química e por

não serem digeríveis pelo sistema digestivo humano, mas, principalmente, pela solubilidade em água (Slavin, 2003; Raizel *et al.*, 2011; Mudgil e Barak, 2013). Ao agregar a essa definição o papel funcional e fisiológico - como retardo do esvaziamento gástrico, controle glicêmico e capacidade de redução de colesterol LDL (*low density lipoprotein*) – a similaridade aos prebióticos aumenta (Gibson *et al.*, 2004; Guarner *et al.*, 2012; Slavin, 2013). Contudo, a principal diferença entre esses decorre do subgrupo de fibras solúveis, as viscosas, e sua capacidade de formar géis no lúmen intestinal, característica não necessária aos prebióticos (Slavin, 2003; Yang *et al.*, 2012; Eswaran *et al.*, 2013). Os frutooligossarídeos (FOS) e a inulina são prebióticos hidrossolúveis frequentemente classificados como fibras solúveis, porém não possuem capacidade de formação de gel. Alguns compostos alimentares e a classificação em fibras solúveis e/ou prebiótico estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1: Compostos alimentares e classificação em fibra solúvel e/ou prebiótico

Composto Alimentar	Prebiótico	Fibra Solúvel
β-Glucano	Sim	Sim, viscosa
Amido resistente	Não	Não
Celulose	Não	Não
Dextrina de trigo	Sim	Sim, não viscosa
FOS e GOS	Sim	Sim, não viscosa
Goma guar	Não	Sim
Hemicelulose	Não	Não
Inulina	Sim	Sim, não viscosa
Lignina	Não	Não
Pectina	Não	Sim, viscosa
Psyllium	Não	Sim, viscosa
FOS: frutooligossacarídeos. GOS: galactooligossarídeos. (Slavin, 2003; Eswaran <i>et al.</i> , 2013; Mudgil e Barak, 2013; Slavin, 2013; Mudgil <i>et al.</i> , 2014)		

O principal mecanismo de ação dos prebióticos provem do papel associado aos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) oriundos da fermentação desses produtos. Acetato, propionato e butirato são os principais ácidos dessa fermentação, constituindo, respectivamente, 60%, 20% e 20% da produção geral (Bowling *et al.*, 1993). Os AGCC possuem funções importantes como facilitar a absorção de água e de eletrólitos pelo cólon, principalmente dos íons sódio, potássio, hidrogênio e cloreto, além de aumentarem a produção do peptídeo YY e influenciarem a resposta imunológica intestinal (Bowling *et al.*,

1993; O'connor, 2013; Mowat e Agace, 2014). O butirato, em especial, é utilizado como fonte de energia preferencial dos colonócitos, participando da manutenção da integridade do epitélio intestinal. Também interfere no tempo de trânsito intestinal com relação inversa entre a concentração e o tempo de trânsito (Roy *et al.*, 2006; Slavin, 2013).

Mowat & Agace (2014) relataram a participação direta do butirato na expressão de células T reguladoras (Treg) no cólon com consequente regulação e controle da resposta de outros linfócitos T, modulando a resposta inflamatória. O provável mecanismo de ação é por meio de indução do fator de transcrição *forkhead box P3* (FOXP3) e da regulação da função de células apresentadoras de antígeno.

Além das influências descritas a partir da ação dos AGCC, diversos benefícios da utilização de prebióticos já foram relatados como prevenção e tratamento de diarreias, melhora da inflamação e dos escores de doenças inflamatórias intestinais, além de efeito protetor de doenças cardiovasculares (Brownawell *et al.*, 2012; Pandey *et al.*, 2015).

A diminuição na incidência da diarreia do viajante foi demonstrada em trabalho de Drakoularakou e colaboradores. Foram selecionados viajantes saudáveis para receber galactooligossacarídeo (GOS) ou placebo por sete dias antes de chegarem ao seu destino. Foi observado que o número de indivíduos que desenvolveram diarreia foi estatisticamente menor entre o grupo que recebeu GOS. Para aqueles que apresentaram diarreia a duração em dias foi menor entre o grupo prebiótico (Drakoularakou *et al.*, 2010).

1.3 Probióticos

A palavra “probiótico” tem origem grega e significa “para a vida” (Raizel *et al.*, 2011). Segundo a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) são “microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro” (Gilliland *et al.*, 2001). Essa definição foi revista por grupo de especialistas em 2014 (Hill

et al., 2014) e considerada a mais adequada. Contudo, a primeira sugestão para se utilizarem microrganismos vivos com finalidade de modificar a microbiota intestinal em benefício do hospedeiro foi realizada por Elie Metchnikoff, no início do século passado, quando esse autor produziu um leite fermentado pela bactéria denominada “Bacilo búlgaro” que objetivava o combate de bactérias proteolíticas como o *Clostridium* (Gilliland *et al.*, 2001). Conseqüentemente, outros registros da utilização de probióticos surgiram como a experiência do professor alemão Alfred Nissle durante a Primeira Guerra Mundial. Nissle observou que durante surto de disenteria entre as tropas apenas um soldado não havia sido afetado. O professor então isolou a *Escherichia coli* das fezes desse soldado e a utilizou no tratamento dos demais doentes (Guarner *et al.*, 2012). Todavia, foi em 1965 que o termo probiótico de fato foi introduzido quando a primeira definição foi sugerida por Lilly e Stillwell, descrita como fator de origem microbiológico que estimula o crescimento de outros microrganismos (Lilly e Stillwell, 1965).

Adicionalmente às definições descritas, segundo a FAO, para um produto ser considerado probiótico deve apresentar estabilidade após contato com secreções e enzimas digestivas durante a passagem pelo trato gastrointestinal, além de ser capaz de aderir e colonizar a mucosa do intestino, ter o gênero e a cepa definidos, e ser de origem humana (Raizel *et al.*, 2011; Guarner *et al.*, 2012; Fontana *et al.*, 2013)

Os probióticos são utilizados nas mais diversas situações, por exemplo, no controle de alergias, no tratamento de vários tipos de diarreia, na modulação da resposta imunológica e na melhoria da barreira intestinal (Gilliland *et al.*, 2001; Cimperman *et al.*, 2011; Correia *et al.*, 2012; Guarner *et al.*, 2012; Chang e Huang, 2013; Fontana *et al.*, 2013; Virk *et al.*, 2013; Gueniche *et al.*, 2014). Outra utilização, já bem fundamentada na literatura, é a do controle dos sintomas das doenças intestinais como enterocolite necrotizante, doenças inflamatórias intestinais (DII), síndrome do cólon irritável, e enterocolite por irradiação (Demers *et al.*, 2014; Floch, 2014; Luerce *et al.*, 2014). Segundo alguns autores, os probióticos ainda parecem atuar na prevenção das infecções sistêmicas (Barbosa *et al.*, 2011; Frei *et al.*, 2015).

Existe dosagem considerada mínima, para que o efeito seja alcançado, estabelecida em no mínimo 10^7 unidades formadoras de colônia (UFC) de cada espécie probiótica (Barbosa *et al.*, 2011; Raizel *et al.*, 2011; Hill *et al.*, 2014). Contudo, existe controvérsia quanto à generalização da dosagem mínima, visto que os efeitos dos probióticos convergem para o isolamento das espécies (Quadro 2). Dessa forma, as concentrações para cada cepa e o uso terapêutico podem vir a se tornar espécie-específico, e uma vez que estes fatores podem influenciar os resultados infere-se que a duração do tratamento e o momento da administração também são pontos a serem considerados (Correia *et al.*, 2012; Guarner *et al.*, 2012).

Bactérias do gênero *Lactobacillus* são Gram-positivas e anaeróbias facultativas. No geral, são utilizadas como probióticos em adição a produtos lácteos e possuem capacidade de estimular a secreção de citocinas por meio das placas de Peyer presentes no epitélio intestinal (Raizel *et al.*, 2011; Frei *et al.*, 2015). O *Lactobacillus rhamnosus* GG, por exemplo, possui capacidade de estimular a produção de mucina, componente da camada de muco do intestino. Por essa característica, possui benefícios no tratamento da diarreia aguda e associada a antibióticos. Também apresenta capacidade de estimular a resposta imunológica em pacientes com alergias e, inibir citocinas que induzem apoptose, estimulando o crescimento celular (Hu *et al.*, 2013; Frei *et al.*, 2015).

O gênero *Bifidobacterium* também é Gram-positivo e possui como vantagem não gerar CO_2 na fermentação a partir de açúcares, formando ácido acético e ácido láctico na proporção de 3:2, além de ser excelente produtor de butirato. O *Bifidobacterium animalis*, conhecido pela capacidade de aliviar os sintomas da síndrome do intestino irritável (SII), parece estar relacionado à inibição de NF- κ B e assim aumentar a expressão de interleucina 10 (IL-10) proveniente de células mononucleadas, que participam diretamente da inflamação intestinal (Guarner *et al.*, 2012; Chang e Huang, 2013; Floch, 2014; Saez-Lara *et al.*, 2015).

O *Saccharomyces boulardii* espécie de levedura utilizada como probiótico em humanos, é na verdade a única espécie probiótica não bacteriana. Possui comprovação de eficácia, com alto nível de evidência, no

tratamento da diarreia aguda, principalmente em crianças, e na prevenção da diarreia associada ao uso de antibióticos e por infecção do *Clostridium difficile*. Um possível mecanismo de ação é a capacidade da levedura de competir com bactérias patogênicas por receptores nos enterócitos, impedindo a translocação bacteriana. Outra hipótese é a indução da produção de imunoglobulina A (IgA) secundária ao trofismo das células intestinais induzido pela levedura (Generoso *et al.*, 2010; Guarner *et al.*, 2012; Floch, 2013; Frei *et al.*, 2015).

Quadro 2: Benefícios já propostos por probióticos.

Tratamento ou efeito desejado	Probiótico indicado
Diarreia aguda	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Diarreia associada ao uso de antibióticos	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
	<i>Lactobacillus casei</i>
	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Diarreia infecciosa da criança	<i>Lactobacillus reuteri</i>
	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Prevenção da diarreia por <i>Clostridium difficile</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
	<i>Lactobacillus casei</i>
	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Terapia coadjuvante do <i>H. pylori</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Enterocolite necrotizante	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
	<i>Bifidobacterium animalis</i>
Alívio dos sintomas da Síndrome do Intestino Irritável (SII)	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
	<i>Bifidobacterium animalis</i>
	<i>Bifidobacterium infantis</i>
Diminuição de biomarcadores pró-inflamatórios	<i>Bifidobacterium infantis</i> (Psoríase)
Alergias	<i>Bifidobacterium animalis lactis</i>
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
	<i>Lactobacillus paracasei</i>
Má absorção da lactose	<i>Streptococcus thermophilus</i>
	<i>Lactobacillus delbrueckii bulgaricus</i>
(Guarner <i>et al.</i> , 2012; Floch, 2014; Gueniche <i>et al.</i> , 2014; Frei <i>et al.</i> , 2015)	

1.4 Complicações associadas aos simbióticos, prebióticos e probióticos

Os trabalhos com simbióticos não relatam complicações associadas e indicam, frequentemente, que a utilização é segura (Okazaki *et al.*, 2013; Lopez De Toro Martin-Consuegra *et al.*, 2014; Lytvyn *et al.*, 2016). Contudo, a utilização de prebióticos e probióticos isoladamente não parece ser isenta de efeitos adversos.

Os efeitos colaterais relacionados à utilização dos prebióticos são restritos à função intestinal. Normalmente ocorre aumento da flatulência, distensão e dor abdominal e em alguns casos, diarreia. O aparecimento dessas complicações normalmente está associado à quantidade ingerida do prebiótico, principalmente quando maior que 20g por dia. Contudo, para todos os casos, os sinais e sintomas cessam com a interrupção da ingestão dos prebióticos (Briet *et al.*, 1995; Raizel *et al.*, 2011; Brownawell *et al.*, 2012).

No caso dos probióticos existem algumas circunstâncias em que a utilização deve ser avaliada, uma vez que já foi relatada, em indivíduos saudáveis, a presença de desconforto abdominal devido à produção aumentada de gases, distensão abdominal, diarreia e outras possíveis complicações (Raizel *et al.*, 2011).

Outro achado foi indicado por Besselink e colaboradores, em 2008, quando publicaram trabalho mostrando que pacientes com pancreatite aguda grave que receberam probióticos tiveram risco aumentado de isquemia mesentérica e mortalidade. Contudo, é importante ressaltar que esse grupo de pacientes já tinha algum grau de falência de órgãos e apresentava maior taxa de tecido pancreático necrosado. Os autores concluíram que o uso dos probióticos deve ser ponderado em caso de pacientes críticos ou em risco de isquemia mesentérica. Por outro lado, em 2009, os mesmos autores mostraram que o uso dos probióticos não modificou o grau de alteração da barreira intestinal, partindo de análises da mesma população. Os autores propuseram a hipótese de que pacientes com pancreatite aguda normalmente já cursam com disfunção da barreira intestinal, aumentando a probabilidade de bacteremia, infecções e necrose tecidual (Besselink *et al.*, 2008; Besselink *et al.*, 2009).

Dessa forma, é possível entender que a utilização dos probióticos deva ser avaliada em casos que a translocação bacteriana possa estar facilitada, analisando-se com mais critério a indicação desses produtos em doentes com disfunção grave da barreira intestinal, ou seja, enfermos críticos ou imunossuprimidos.

Revisão sistemática mostrou que as infecções relacionadas ao uso de probióticos têm maior relação com o tipo de paciente e o tipo de cepa usada do que com a dosagem. Esse estudo apontou para a dificuldade em confirmar que a mortalidade registrada nos vários trabalhos incluídos estivesse realmente associada ao uso do probiótico. Todavia, os autores concluíram que pacientes com cateteres venosos centrais são considerados grupo de risco para utilização desses produtos (Whelan e Myers, 2010).

Recente trabalho relatando o uso de probióticos em uma criança diagnosticada com colite ulcerativa, em que o início da administração do probiótico coincidiu com a administração da primeira dose de imunossupressor, mostrou que o paciente evoluiu com bacteremia e apresentou hemocultura positiva para *Lactobacillus*, mesmo gênero da espécie probiótica utilizada (Vahabnezhad *et al.*, 2013).

Em suma, os principais efeitos adversos são infecções sistêmicas, alterações metabólicas, como aumento de inflamação local e sintomas/sinais do trato gastrointestinal (TGI). Estes efeitos negativos parecem estar relacionados estritamente com pacientes imunocomprometidos, portadores da síndrome do intestino curto, com doença cardíaca valvar e prematuros (Doron e Snyderman, 2015).

1.5 Uso de simbióticos, prebióticos e probióticos no pós-operatório

A utilização dos prebióticos e probióticos tem sido avaliada no intuito de evitar complicações no pós-operatório há mais de uma década (Rayes, Seehofer, Muller, *et al.*, 2002). A maioria dos trabalhos descrevem efeitos em pacientes submetidos a operações das vias biliares, a transplante hepático, a

pancreatectomias e a outros procedimentos cirúrgicos da cavidade abdominal. No geral, os trabalhos apontam para efeitos benéficos, como diminuição no tempo de internação e da incidência de infecções pós-operatórias e, recuperação funcional mais rápida do órgão transplantado (Kanazawa *et al.*, 2005; Rayes *et al.*, 2007; Correia *et al.*, 2012; He *et al.*, 2013).

A resposta orgânica ao estresse ou trauma é iniciada quando um indivíduo é submetido a procedimento cirúrgico. Caracteriza-se pela estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal com concomitante secreção de vários hormônios e ativação de processo catabólico. A resposta aguda é marcada pela instalação de inflamação em consequência à liberação de aminas vasoativas e migração de neutrófilos, que ao entrarem em contato com as células epiteliais e fibroblastos, estimulam a secreção de citocinas que desencadeiam a resposta inflamatória sistêmica. As principais citocinas pró-inflamatórias são o fator de necrose tumoral (TNF) alfa, a interleucina 6 (IL-6) e a interleucina 1 (IL-1). Todas contribuem para proteólise e alteração da concentração sérica de proteínas da resposta de fase aguda, como a proteína C reativa e a albumina que, respectivamente, têm concentração aumentada e diminuída em resposta ao estresse. O organismo então passa por intensa fase catabólica com o objetivo de gerar substrato para a gliconeogênese estimulada pela ação conjunta das citocinas pró-inflamatórias e da resposta à liberação dos corticoides. Os últimos aumentam a intolerância à glicose e a resistência à insulina (Candelária *et al.*, 2013).

Meta-análise que avaliou a utilização de simbióticos e probióticos em pacientes submetidos à ressecção coloretal indicou menor ocorrência de infecções em geral e pneumonia entre os pacientes que receberam a intervenção, bem como menor desenvolvimento de alterações gastrointestinais, como cólicas e diarreia. É importante destacar que esses pacientes tiveram o cólon total ou parcialmente removido, local onde maior parte da microbiota se encontra e principal área de ação dos probióticos (He *et al.*, 2013). Isto pode implicar que a ação dos probióticos se dá em todo trato gastrointestinal e não é somente restrita ao intestino grosso.

Os mecanismos pelos quais os prebióticos e probióticos podem contribuir para minimizar a resposta orgânica ao trauma exacerbada e as complicações no pós-operatório ainda não foram completamente elucidados. Acredita-se que o principal mecanismo seja a capacidade de minimizar a translocação bacteriana (TB) que parece ser a principal causa de infecções no pós-operatório. Esta provoca, em sequência, rompimento da barreira intestinal, aumento da permeabilidade intestinal e comprometimento imunológico. A incidência de infecções pode ocorrer entre 10 e 30% em operações que envolvem ressecção intestinal. Ao minimizar a TB as bactérias endógenas do hospedeiro não seriam capazes de atingir os linfonodos mesentéricos e não atingiriam a circulação sanguínea nem outros órgãos, a princípio, isentos de bactérias. Logo, infecções ou disfunção múltipla de órgãos seriam prevenidas e a taxa de mortalidade estaria diminuída (Mcnaught *et al.*, 2002; Jeppsson *et al.*, 2011; Correia *et al.*, 2012; He *et al.*, 2013).

Outro possível mecanismo de ação relaciona a habilidade dos probióticos em regular a virulência dos microrganismos habitantes do trato gastrointestinal (TGI) em momentos de estresse do hospedeiro. A microbiota residente parece possuir capacidade de atingir um número de microrganismos com potencial patogênico. Logo, os probióticos seriam capazes de evitar o alcance desse número, e conseqüentemente, preveniriam o desenvolvimento da infecção (Rayes e Soeters, 2010).

Os *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus casei* são as cepas mais utilizadas para este fim, com relatos de redução de até 50% da incidência de infecção nos grupos tratados preventivamente (Rayes, Seehofer, Muller, *et al.*, 2002; Jeppsson *et al.*, 2011; Jones *et al.*, 2013). Estudo que comparou três grupos de pacientes no pós-operatório de cirurgia abdominal (um grupo controle que utilizou nutrição parenteral, um grupo probiótico com dieta enteral com fibras e *Lactobacillus plantarum*, e um grupo prebiótico que usou dieta enteral com fibras) mostrou que no grupo controle houve taxa de infecção três vezes superior que nos grupos de intervenção. Além disso, houve maior número de complicações pós-operatórias e maior tempo de tratamento com antibióticos. O grupo controle também

apresentou pneumonia como complicação mais recorrente, resultante de infecção por bactéria proveniente do TGI (*Enterococcus*), sugerindo efeito protetor dos prebióticos e probióticos na TB (Rayes, Hansen, *et al.*, 2002).

1.6 Função Intestinal

Funções básicas desenvolvidas pelo intestino incluem digestão dos alimentos, absorção de nutrientes, secreção de enzimas digestivas, movimentação peristáltica e formação das fezes (Guyton e Hall, 1997). Todavia, o intestino possui funções mais complexas relacionadas ao sistema imunológico, como proteção contra microrganismos patogênicos e estimulação da liberação de imunoglobulinas. Para desempenhar este papel contará com contribuição direta da microbiota residente. Portanto, a microbiota intestinal contribui para adequado funcionamento do intestino (Reinoso Webb *et al.*, 2016).

1.6.1 Permeabilidade intestinal e microbiota

A barreira intestinal é formada por uma única camada de células epiteliais unidas pelas junções intercelulares (*tight junctions* - TJ), que regulam o movimento paracelular de antígenos e outras substâncias, e permitem o trânsito entre as células epiteliais (Andrade *et al.*, 2015). Essas, desta maneira, são responsáveis pela regulação da permeabilidade intestinal, dentre outras funções. Quando a barreira intestinal é danificada, os espaços intercelulares aumentam e possibilitam a passagem de distintos elementos, inclusive de bactérias e toxinas. Essa translocação bacteriana decorrente do aumento da permeabilidade intestinal estimula a resposta inflamatória e contribui para liberação de células do sistema imunológico e mediadores inflamatórios, podendo provocar inflamação sistêmica (Barbosa *et al.*, 2011; Generoso *et al.*, 2011; Scaldaferrri *et al.*, 2012; Andrade *et al.*, 2015).

A proteção do hospedeiro contra microrganismos patogênicos é destaque nas ações benéficas da microbiota intestinal. A exclusão competitiva, a alteração da camada de muco, a secreção de íons cloreto e a mudança da

expressão gênica dos enterócitos, impactando sobre a permeabilidade intestinal, são mecanismos pelos quais a microbiota desempenha o papel imunológico (Barbosa *et al.*, 2011; Generoso *et al.*, 2011; Correia *et al.*, 2012; Scaldaferrri *et al.*, 2012; Andrade *et al.*, 2015; Goulet, 2015).

As bactérias normalmente habitam todo o trato gastrointestinal, em menor número na boca e gradativamente em maior quantidade no intestino, concentrando-se no intestino grosso. Especificamente no cólon, encontram-se na camada mais externa de muco e apresentam os bacterióides e firmicutes como filotipos predominantes. A microbiota intestinal possui concentração aproximada de 10^{11} microrganismos por grama de fezes, na maioria anaeróbicas e com aproximadamente 395 filotipos diferentes (Roy *et al.*, 2006; Nature, 2012; Mowat e Agace, 2014; Tojo *et al.*, 2014).

Outras contribuições da microbiota relacionadas com a ação imunológica e, assim, com impacto na TB, incluem a capacidade de produzir substâncias, como poliaminas, que estimulam a produção de IgA (Generoso *et al.*, 2010), e a capacidade de induzir macrófagos a produzir IL-1 β . Esta ação auxilia na manutenção da atividade de células Th17 (linfócitos T *helper* 17) presentes no intestino delgado, e de subtipo de célula T CD4+ que age contra agentes infecciosos (Mowat e Agace, 2014).

Concomitantemente, a microbiota intestinal tem relevante papel sobre o estado geral do hospedeiro, em especial o nutricional. Pode ser capaz de regular a homeostase da glicose, participar da digestão de substratos energéticos e da produção de micronutrientes como vitamina K, ácido fólico, biotina, tiamina, piridoxina e ácido pantotênico (O'connor, 2013; Hill *et al.*, 2014).

Denomina-se disbiose à alteração do balanço da microbiota ou da mudança no padrão das espécies existentes. Na presença de algum fator capaz de modificar esse padrão - como mudanças na dieta, uso de medicações e qualquer tipo de estresse - pode haver perda da função imunológica com aumento da suscetibilidade a doenças inflamatórias e alergias (Generoso *et al.*, 2011; Druart *et al.*, 2014; Mowat e Agace, 2014; Tojo *et al.*, 2014).

1.6.1.1 Diamina Oxidase

A diamina oxidase (DAO) é uma enzima que participa da oxidação de histaminas que tem como principal função a desaminação de várias poliaminas, e também tem importante papel na proliferação celular. Possui capacidade de produzir GABA (ácido gama-aminobutírico) a partir da metabolização de putrecinas, gerando succinato como um dos metabólitos da reação (Wolvekamp e De Bruin, 1994).

A dosagem sérica da DAO tem como princípio a relação com a maturidade e integridade da mucosa intestinal, visto que quanto maior a alteração da mucosa intestinal menor será a atividade da enzima DAO. É encontrada em baixas concentrações em tecidos como fígado, rins, pulmões, placenta e, no plasma sanguíneo. Porém é no intestino que apresenta a maior atividade e quantidade, e por esta razão é considerada enzima regulatória da proliferação da mucosa intestinal (Bieganski *et al.*, 1983; Takagi *et al.*, 1994).

1.6.2 Disfunção intestinal

A função intestinal alterada pode ser causada por qualquer modificação anatômica ou funcional do intestino, bem como por alterações no balanço e no padrão das espécies da microbiota. Insuficiência intestinal foi definida como redução da função absorptiva intestinal inferior ao mínimo necessário para manter a saúde e o crescimento do indivíduo (Pironi *et al.*, 2015). A disfunção intestinal possui como principais alterações a constipação e a diarreia. Algumas alterações do TGI podem se originar principalmente em decorrência da dismotilidade e má absorção dos nutrientes. O excesso de formação de gases, a distensão e a dor abdominal são comuns (Keohane *et al.*, 1984; Longstreth *et al.*, 2006).

A constipação pode ser definida como alteração intestinal que leva a sintomas de defecção insatisfatória, podendo atingir até 20% da população mundial (Fernandez-Banares, 2006; Bharucha, 2007; Yang *et al.*, 2012). O

diagnóstico é feito com base nos critérios de ROMA III que incluem frequência, formato e consistência das fezes, movimentos peristálticos, sensação de tenesmo e dor ao evacuar (Longstreth *et al.*, 2006; Bharucha, 2007).

O conceito de diarreia, por outro lado, é amplo e varia muito entre especialistas. Contudo, no ambiente hospitalar e na prática clínica é comumente definida como presença de três ou mais episódios de fezes líquidas em 24 horas (Rushdi *et al.*, 2004; Cimperman *et al.*, 2011; Virk *et al.*, 2013; Wong *et al.*, 2014). A incidência pode variar entre 2% e 95% de casos, e essa discrepância de valores ocorre possivelmente pela variação nas definições (Chang e Huang, 2013).

Considerando-se que a alteração na consistência habitual das fezes indica mudança do funcionamento intestinal e, sendo utilizada como critério para diagnóstico de alterações funcionais do intestino, é importante que haja ferramenta que classifique o número e o aspecto das evacuações (Longstreth *et al.*, 2006). Dessa forma, Lewis e Heaton (1997) propuseram escala com características e representações visuais de sete tipos distintos de consistência de fezes, a qual foi denominada Escala de Bristol (anexo 8.1).

1.7 Desnutrição, diarreia e evolução clínica

A desnutrição é caracterizada por estado mórbido, decorrente da deficiência de um ou mais nutrientes essenciais. A partir de estudo multicêntrico conduzido no Brasil, evidenciou-se prevalência de mais de 48% de desnutrição entre os pacientes hospitalizados, e destes, 12,6% eram desnutridos graves. Além disso, identificou-se relação direta entre desnutrição, morbimortalidade, aumento do tempo de internação e custos (Waitzberg *et al.*, 2001).

A associação entre diarreia e estado nutricional é reflexo da direta relação da digestão de alimentos e absorção de nutrientes com a função intestinal (Correia, 2000; Waitzberg, 2009). A má absorção provocada pela diarreia acarreta perda de eletrólitos, água e nutrientes, o que pode causar

impacto negativo no estado nutricional do paciente, e comprometer aqueles em tratamento. Assim, a prevenção e o tratamento da diarreia se tornam bastantes importantes em ambiente hospitalar (Spapen *et al.*, 2001).

A diarreia é também a alteração gastrointestinal mais comum e a incidência atinge cerca de 45% dos enfermos hospitalizados (Seifert e Johnston, 2005), e até 30% dos pacientes no pós-operatório (Chowdhury *et al.*, 2014). Nestes casos, vários fatores podem estar associados ao desenvolvimento da diarreia, e por muitos anos acreditou-se que o uso de nutrição enteral era o principal (Chang e Huang, 2013). A hipótese contemplava as fórmulas cuja osmolaridade é aumentada, assim como o volume administrado e a concentração de alguns macronutrientes (em especial carboidratos) como sendo os fatores de risco. Porém, já na década de 1980, vários autores refutaram essa ideia, apresentando fatores de origem medicamentosa como possível causa. As medicações mais associadas foram: antibióticos, xarope de teofilina, xarope de cloreto de potássio ou outros repositores de potássio, inibidores de bomba de prótons, antiácidos que contém magnésio, β -bloqueadores, diuréticos, antiinflamatórios não-esteróides, e agentes procinéticos (Keohane *et al.*, 1984; Edes *et al.*, 1990; Spapen *et al.*, 2001; Chang e Huang, 2013).

A diarreia associada ao uso de antibióticos (DAA), em especial, pode atingir até 60% dos indivíduos internados, principalmente se em uso dos de amplo espectro (Wong *et al.*, 2014). Notadamente, alguns antibióticos podem aumentar a incidência de diarreia, como a amoxicilina-clavulanato, as outras aminopenicilinas, as cefalosporinas e a clindamicina (Perez, 2015). Mecanismo associado está no fato que a utilização de antibióticos provoca desequilíbrio da microbiota intestinal proporcionando melhores condições para que bactérias patogênicas proliferem e provoquem infecções. Classicamente, a infecção por *Clostridium difficile* é umas das formas mais graves de diarreia nosocomial (Tojo *et al.*, 2014; Perez, 2015).

1.8 Câncer de Cabeça e Pescoço

Os cânceres de cabeça e pescoço (CCP) são aqueles localizados na cavidade nasal, seios paranasais, lábios, boca, glândulas salivares, faringe, laringe, isto é, lesões tumorais que acometem qualquer membrana que reveste o trato aerodigestivo superior. Esses tumores podem também atingir, dependendo do sítio primário, músculos, ossos e pele dessa região, bem como a tireoide, e os linfonodos. São o quinto tipo de câncer mais comum no mundo com taxa de mortalidade que representa a terceira maior entre todos tipos de tumores (Bhaijee *et al.*, 2012; Galbiatti *et al.*, 2013).

Segundo estatísticas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a incidência para o ano de 2016 é de quase 23 mil novos casos de câncer de cavidade oral e laringe. Na região Sudeste estes são o 4º e 7º, respectivamente, tipo de câncer mais frequente em homens, quando não considerado os tumores de pele não melanoma (BRASIL, 2016). No país, os estados de Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro representam 56% dos doentes afetados (Bonfante *et al.*, 2014).

O tipo histológico mais comum, abrangendo cerca de 90% dos CCP, é o carcinoma de células escamosas (CCE), característico de células que revestem as superfícies mucosas (Bhaijee *et al.*, 2012; Galbiatti *et al.*, 2013). Este tipo de tecido pode ter exposição aumentada a agentes carcinogênicos decorrente do consumo do álcool e, principalmente pela exposição ao fumo de cigarros (Galbiatti *et al.*, 2013).

O etilismo e o tabagismo são os principais fatores de risco para o CCP, porém não os únicos. A infecção por papiloma vírus humano (HPV) é também fator de risco, principalmente, para os cânceres da cavidade oral (Galbiatti (Galbiatti *et al.*, 2013; Moyses *et al.*, 2013; Bonfante *et al.*, 2014). No Brasil, observou-se que mais de 84% dos casos de CCP têm relação com tabagismo em associação ao etilismo, e que 5% dos casos apresentam relação quase estritamente com o HPV (Moyes *et al.*, 2013).

A relação do CCP com o padrão alimentar foi demonstrado em estudo conduzido no Uruguai, em que se observou que indivíduos que consumiam

maior quantidade de carne vermelha apresentaram risco elevado de desenvolvimento de CCP. Por outro lado, a ingestão de alimentos ricos em fibras, carotenoides e frutas foi fator protetor para a doença (Deneo-Pellegrini *et al.*, 2013).

As principais formas de tratamento para o CCP são operação e tratamento adjuvante com radioterapia exclusiva ou associada à quimioterapia. O estágio geral da doença é um dos critérios para estabelecimento do tratamento a ser instituído, bem como o local de acometimento, a ressecabilidade da lesão e a presença de metástase (Galbiatti *et al.*, 2013). Em vista do tratamento mais utilizado ser o cirúrgico, seguido de radioterapia, os pacientes com CCP impactam significativamente nos custos dos sistemas de saúde. Um paciente com câncer de laringe pode custar mais de 37 mil reais em seis anos de tratamento, e até 27 mil reais somente no primeiro ano, sendo que quanto mais tardio o estágio da doença, mais elevado é o custo (Pinto e Uga, 2011).

No geral, os índices de sobrevida em cinco anos para os pacientes com CCP variam de 50% a 66% (Pulte e Brenner, 2010). De acordo com Bonfante e colaboradores (2014), no Brasil, a sobrevida global em cinco anos foi de 30% e similar sobrevida global foi encontrada no estado de São Paulo por Oliveira e colaboradores (Oliveira *et al.*, 2006).

1.8.1 Desnutrição em pacientes com CCP

Os pacientes com CCP apresentam alta prevalência de desnutrição (aproximadamente 50%) (Jager-Wittenaar *et al.*, 2011; Gourin *et al.*, 2014; Prevost *et al.*, 2014). Os fatores de risco para a desnutrição incluem a inadequada ingestão alimentar por obstrução mecânica do próprio tumor ou hiporexia, odinofagia, abuso da ingestão de álcool, e causas metabólicas associadas ao câncer (Gourin *et al.*, 2014). No momento do diagnóstico do CCP, mais de dois terços dos pacientes têm ingestão alimentar reduzida (Da Cruz Ede *et al.*, 2012).

A desnutrição está associada com perdas em diversas funções orgânicas, incluindo o sistema imunológico e gastrointestinal, o que aumenta os riscos de complicações infecciosas e afeta a digestão e absorção dos nutrientes. Assim, é fundamental a rotineira avaliação da variação ponderal e da ingestão alimentar do doente (Correia, 2000).

Ademais, durante o tratamento até 80% dos enfermos com CCP podem apresentar perda de peso (Schoeff *et al.*, 2013). Quando essa é maior que 20%, o risco de complicações como infecções e a necessidade de interrupção do tratamento são realidade. Por conseguinte, o tempo de internação e a mortalidade são aumentados (Gourin *et al.*, 2014; Prevost *et al.*, 2014). Inclusive, a perda ponderal pré-operatória pode, isoladamente, ser preditora de complicações pós-cirúrgicas, variando essas entre 20% e 50% (Gourin *et al.*, 2014).

A terapia nutricional desses enfermos torna-se de extrema importância, uma vez que as próprias consequências do tratamento podem alterar anatomicamente ou fisiologicamente a ingestão alimentar, o que impacta negativamente sobre o estado nutricional e a evolução do doente. A terapia nutricional é, portanto, capaz de impactar positivamente na sobrevida e qualidade de vida desses enfermos (Jager-Wittenaar *et al.*, 2011; Schoeff *et al.*, 2013; Gourin *et al.*, 2014).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto do simbiótico LACTOFOS ® sobre a evolução de pacientes com neoplasia maligna de vias aéreas e digestivas superiores submetidos a tratamento cirúrgico;

2.2 Objetivos específicos

- Identificar sintomas e sinais gastrointestinais e relacioná-los com a intervenção dada;
- Avaliar a permeabilidade intestinal;
- Identificar as complicações pós-operatórias e relacioná-las com o tipo de intervenção;
- Identificar e acompanhar a terapia nutricional realizada;
- Analisar marcadores inflamatórios séricos.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento e população do estudo

Trata-se de estudo clínico randomizado duplo mascarado em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de neoplasias de vias aéreas e digestivas superiores, internados no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital da Clinicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

Os pacientes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para ser assinado. O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG), número do processo CAAE 24375713.0.0000.5149.

Pacientes de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, submetidos a tratamento cirúrgico de neoplasias de vias aéreas e digestivas superiores e que possuíam acesso ao trato gastrointestinal, via cateter nasogástrico ou ostomia foram incluídos. Aqueles que fizeram uso de antibióticos ou suplemento com probiótico ou simbiótico até quinze dias anteriores a operação, possuíam outros tipos de câncer ou qualquer doença inflamatória intestinal, aqueles que realizaram quimioterapia neoadjuvante, e com diagnóstico de doença hepática avançada foram excluídos. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 8.2).

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos utilizando-se a randomização em bloco: Controle (recebeu maltodextrina como placebo duas vezes ao dia, manhã e tarde); Simbiótico (recebeu o simbiótico LactoFOS® duas vezes ao dia, manhã e tarde). A randomização foi realizada dispondo-se de cinco blocos contendo quatro participantes, sendo sorteado para cada participante a inclusão no tratamento A ou B. Ambos, pesquisador principal e participante do estudo, desconheciam qual tratamento correspondia a A ou B, existindo uma terceira pessoa que conhecia a randomização e, que não participou de nenhuma fase do seguimento clínico dos enfermos.

3.2 Composição e administração do simbiótico e placebo

O simbiótico LactoFOS® foi fornecido em sachê contendo 6 g de pó para diluição. Cada sachê era composto por *Lactobacillus paracasei* (10^9 UFC), *Lactobacillus rhamnosus* (10^9 UFC), *Lactobacillus acidophilus* (10^9 UFC), *Bifidobacterium lactis* (10^9 UFC), e 6g de frutooligossacarídeo. O conteúdo do envelope foi diluído em água filtrada e infundido via cateter enteral duas vezes ao dia, iniciando-se no 1ºDPO, por no mínimo cinco dias e no máximo sete dias. A oferta do placebo, composto por maltodextrina, seguiu o mesmo padrão de preparo e administração. Os horários de infusão foram às 10 e 18 horas.

3.3 Manejo da dieta

A determinação das necessidades energéticas dos participantes foi feita de acordo com o padronizado pela equipe do hospital, que é de 30 kcal/ kg/ dia para o período de pós-operatório. A terapia nutricional enteral (TNE), foi iniciada no 1ºDPO com dieta polimérica padrão sem fibras, Fresubin Original da marca Fresenius®, Alemanha, que tem densidade energética de 1 kcal/mL e distribuição calórica em 15% de proteínas, 55% de carboidratos e 30% de lipídeos, com osmolaridade de 220 mOsm/L.

A administração da dieta foi iniciada com aproximadamente 40% do valor calórico total (VCT) em infusão contínua. A progressão foi feita com aumento de 15% por dia até se atingir 100% das necessidades energéticas. Quando alcançado o VCT, foi instituída infusão intermitente, com duas horas de infusão e uma de descanso, na frequência de seis vezes ao dia.

3.4 Coleta de dados

Inicialmente foi coletada a história clínica do paciente, abordando-se localização e tipo do tumor, estadiamento (determinado pela classificação TNM do Comitê da Junta Americana de Câncer - AJCC 7ª Edição), tempo de diagnóstico, tratamento cirúrgico realizado, data da operação e doenças prévias, a partir do prontuário médico, com os acompanhantes e, sempre que

necessário, com a equipe de cirurgia. Exames bioquímicos, como contagem global de leucócitos (GL), proteína C-reativa (PCR) e albumina sérica, foram registrados a partir de prontuário médico. Foi utilizado para o registro desses dados questionário estruturado elaborado para a pesquisa, apresentado no Anexo 8.3.

3.4.1 Momento pré-operatório

No pré-operatório imediato, os indivíduos foram submetidos a avaliação nutricional pela técnicas de Avaliação Global Subjetiva (AGS), avaliação antropométrica e avaliação funcional, descritas no capítulo seguinte.

Amostra de sangue para dosagens bioquímicas foi coletada. O sangue foi centrifugado a 3000 rpm por 10 minutos, e o plasma resultante foi pipetado e armazenado em *freezer* -80°C até à realização das análises.

3.4.2 Momento pós-operatório

No sétimo dia de pós-operatório, ou no dia da alta (para aqueles que receberam alta antes do 7ºDPO), foram repetidas as avaliações antropométrica e funcional, bem como a coleta de amostras de sangue.

Os pacientes foram acompanhados diariamente, neste período, e avaliados quanto a presença de evacuações e consistência das fezes, sinais e sintomas do trato gastrointestinal, utilização de antibióticos, e desenvolvimento de eventuais complicações cirúrgicas.

3.4.3 Avaliação Nutricional

A avaliação nutricional foi realizada por meio da AGS - conforme proposto por (Detsky *et al.*, 1987) - e avaliação antropométrica que contemplou as seguintes medidas: peso, altura, cálculo do índice de massa corporal (IMC), circunferência do braço (CB) e dobra cutânea tricipital (DCT), além da

avaliação funcional por meio da dinamometria. Todas as avaliações, com exceção da AGS, foram repetidas ao fim do tratamento.

3.4.3.1 Avaliação Antropométrica

O peso foi aferido em balança digital portátil da marca Tanita Solar Scale®, Japão, com capacidade máxima 150 kg. A altura foi determinada por meio da régua antropométrica – em alumínio anodizado - da balança mecânica da marca Welmy®, Brasil, com escala de 2,00 m. A partir das medidas de peso e altura foi realizado o cálculo do índice de massa corporal (IMC), $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$ conforme proposto pela Organização Mundial da Saúde (Who, 1995).

A mensuração da CB e da dobra DCT foi feita no ponto médio do braço. Essas medidas foram sempre realizadas do lado não dominante do corpo. O plicômetro Lange®, EUA, foi utilizado para aferir a DCT. Todas as medidas foram realizadas em triplicata, e a média dos valores calculada (Who, 1995; Heyward e Stolarczyk, 2000).

3.4.3.2 Avaliação Funcional

A avaliação funcional foi feita por dinamometria. Para tal, os indivíduos permaneceram sentados ou reclinados, apoiando o braço sobre qualquer superfície, mantendo os cotovelos formando ângulo de 90° e punho em posição neutra, conforme proposto por Budziareck e colaboradores (2008). Os participantes foram orientados para que em cada mensuração apertassem com o máximo de força o dinamômetro e mantivessem a preensão por três segundos. Utilizou-se o aparelho Jamar plus+, da companhia Sammons Preston®, EUA, com medidas em triplicata, considerando-se o maior valor para efeitos de classificação. O teste foi aplicado no pré-operatório e ao fim do tratamento, sendo os valores de cada indivíduo comparados entre si, e entre os grupos.

3.4.4 Hábito intestinal

A presença de evacuações foi registrada diariamente e avaliada quanto ao número de episódios e consistência das fezes. A Escala de Bristol (Anexo 8.1) foi utilizada para a adequada classificação deste parâmetro, feita pelo próprio paciente (Lewis e Heaton, 1997). A presença de mais de três evacuações por dia e/ou consistência tipo 7 na escala de Bristol foi considerada como diarreia.

3.4.4.1 Na presença de diarreia

Quando o participante apresentou mais que três e até cinco evacuações em 24 horas foi iniciado suplementação com 10g de módulo de goma guar duas vezes ao dia, totalizando 20g/dia, até diminuição do número de evacuações para menos que três. No caso de mais de cinco evacuações em 24 horas, o mesmo padrão de suplementação de fibras solúveis foi instituído, associado à redução do volume de infusão da dieta para oferta de 60% do VCT. No caso do doente estar a receber dieta intermitente, esta foi retornada a infusão contínua. Quando houve diminuição do número de evacuações para menos que três, o mesmo padrão de progressão da dieta foi instituído, como descrito anteriormente.

3.4.5 Complicações associadas ao uso do simbiótico

Acompanhamento diário com registro de possíveis efeitos relacionados ao uso do simbiótico, como aumento de flatulência, distensão e dor abdominal foram registrados.

3.4.6 Desfecho clínico

As complicações infecciosas e não infecciosas, no pós-operatório, foram coletadas diariamente a partir do prontuário do paciente e/ou por meio do relato médico. Foram consideradas complicações: infecção de ferida operatória com presença de secreção purulenta; fístula saliva; radiografia de tórax com infiltrado pulmonar associada a cultura bacteriana positiva e aparecimento de febre acima de 38,5°C, para diagnóstico de pneumonia; bacteremia quando da ocorrência de febre acima de 38,5°C e hemocultura positiva; infecção por cateter venoso quando aparecimento de secreção purulenta ao redor do mesmo e hemocultura positiva; e sepse quando da existência de febre acima de 38,5°C, pressão arterial abaixo do habitual e hemocultura positiva (Dindo *et al.*, 2004).

3.4.6.1 Tempo de internação hospitalar

O tempo de internação hospitalar foi obtido por meio do cálculo do intervalo entre a data de internação e da alta hospitalar. Este período foi avaliado entre os grupos, diferenciando-se os dias de necessidade de permanência em centro de terapia intensiva (CTI).

3.4.6.2 Taxa de mortalidade

A taxa de mortalidade contemplou os óbitos ocorridos após o procedimento cirúrgico e no período até trinta dias de pós-operatório.

3.4.7 Dosagem da enzima diamina oxidase sérica

As amostras de sangue para determinação de DAO foram centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos, e o soro armazenado a -80°C até a dosagem. A atividade de DAO foi determinada de acordo com o método proposto pelo fabricante *Cloud-Clone Corporation®*, EUA, utilizando-se *kit* específico (SEA656Hu) por meio de ensaio colorimétrico e técnica de ELISA. Inicialmente

as amostras foram diluídas em 10 vezes com PBS de concentração 0,01mol/L. A curva dos padrões possuía concentrações de ponto mínimo igual a 0,312ng/mL e máximo a 40ng/mL. Após o ensaio, a placa foi lida em comprimento de onda igual a 450nm. Os resultados foram obtidos em ng/mL.

3.4.8 Dosagem do fator de necrose tumoral alfa

As amostras de sangue para determinação de TNF- α foram centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos, e o soro armazenado a -80°C até a dosagem. A concentração TNF- α foi determinada de acordo com o método proposto pelo fabricante *R&D Systems*®, EUA, utilizando-se *kit* específico (DY210 Lot 1325880), de alta sensibilidade, por meio da técnica de ELISA. Não foi necessária diluição das amostras. A curva dos padrões possuía concentrações de ponto mínimo igual a 0,5 pg/mL e máximo a 32 pg/mL. Após o ensaio a placa foi lida em comprimento de onda igual a 490nm. Os resultados foram obtidos em pg/mL.

3.5 Análises Estatísticas

Os dados foram analisados com auxílio do *software* Statistical Package for the Social Sciences for Windows Student Version (SPSS), versão 19.0. Realizou-se análise descritiva, com cálculo das distribuições de frequências, medidas de tendência central e de dispersão.

Aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade das variáveis quantitativas, sendo que aquelas com distribuição simétrica foram apresentadas como média e desvio-padrão, e as demais como mediana e valores mínimo e máximo.

Os testes T Student Simples, Mann-Whitney para comparação entre grupos de médias e medianas independentes, foram utilizados respectivamente. Adicionalmente, o Teste de Qui-Quadrado foi usado para comparação de proporções.

Os Testes T Student Pareado e Wilcoxon foram usados nas comparações intra-grupos de médias e medianas, respectivamente, para avaliação da efetividade da intervenção. Por fim, realizou-se o Teste de Análise de Covariância (ANCOVA) para comparação das médias intergrupos no momento pós-intervenção ajustado pelo valor da variável no momento pré-intervenção. O nível de significância de 5% foi adotado.

3.5.1 Cálculo amostral

Os critérios propostos por Hulley e colaboradores 2001, utilizando comparação de médias, foram adotados para cálculo amostral. Foram consideradas as médias de DAO pós-intervenção terapêutica, em pacientes com câncer, encontradas por Yu e colaboradores 2013. Este trabalho avaliou a permeabilidade intestinal em doentes que estavam em nutrição parenteral (DAO = $124,4 \pm 39,5$ mg/mL) e em nutrição enteral (DAO = $80,3 \pm 37,4$ mg/mL) (Yu *et al.*, 2013). Nível de significância de 5% e poder de teste a 90% foram considerados. Ainda, para determinação da amostra final, considerou-se o valor de 20% como percentual de perdas de dados nos dois momentos de avaliação dos pacientes (Browner, Cummings, Hulley, 2001). Deste modo, o n estimado foi de 19 em cada grupo, totalizando 38 indivíduos.

4 RESULTADOS

Quarenta e seis pacientes foram abordados para participar do estudo. Depois de realizada triagem, dois foram excluídos por ilegitimidade. Dos pacientes elegíveis, quatro foram posteriormente excluídos em decorrência da irresecabilidade da lesão. Dessa forma, quarenta pacientes foram randomizados para receber ou o tratamento simbiótico (n = 19), ou a intervenção controle (n = 21). Ao longo do acompanhamento, quatro pacientes foram excluídos por interrupção da intervenção, um do grupo simbiótico e três do grupo controle. Foram motivos para a descontinuidade: retirada do cateter naso-entérico, configurando impossibilidade de terapia nutricional enteral; alta hospitalar dentro das primeiras 48 horas; impossibilidade de administração por questões operacionais. Ao final, trinta e seis pacientes participaram, sendo 18 no grupo simbiótico e 18 no grupo controle (figura 1).

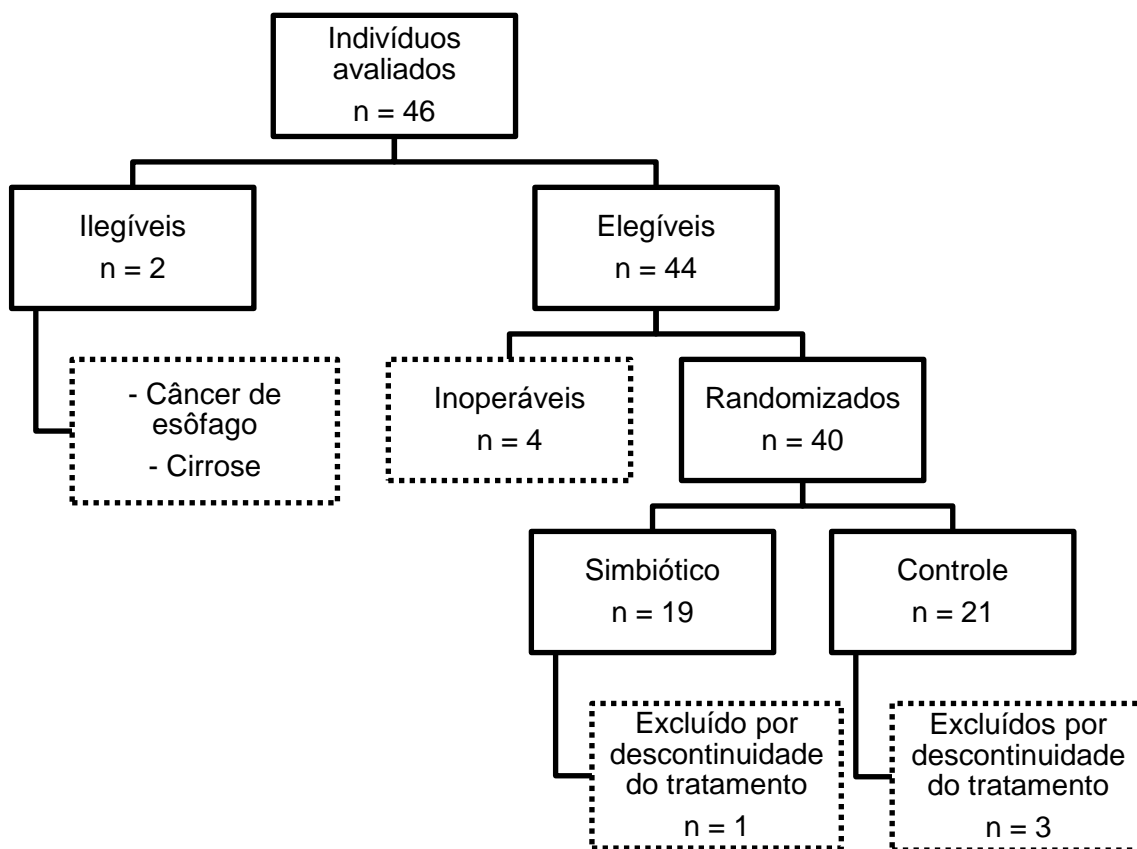


Figura 1: Diagrama evidenciando o fluxo dos participantes durante os estágios de recrutamento, randomização e intervenção, Belo Horizonte – MG, 2016.

4.1 Características gerais

A idade média dos doentes foi de $60,9 \pm 11,14$ anos, sendo a maioria do sexo masculino (80,6%), etilistas (63,9%) e/ou tabagistas (86,1%), conforme registrado na tabela 1. Houve predominância de pacientes com carcinoma de células escamosas, com mediana de tempo de diagnóstico de 4,7 (1-24) meses. Dois participantes tiveram como diagnóstico carcinoma adenoide cístico e carcinossarcoma, alocados ao acaso nos grupos simbiótico e controle, nesta ordem. A localização mais frequente dos tumores primários foi na região

da boca. A doença foi considerada em estadio avançado em grande parte dos enfermos, a maioria com classificação IV. A operação mais realizada foi a pelveglossomandibulectomia, seguida pela laringectomia total.

A mediana de peso dos enfermos foi de 61 (40-111) kg, IMC com mediana de 22,5 (15,5 - 40,5) kg/m². A prevalência de desnutrição foi elevada, 61,1%, sendo que mais de 30% foram classificados como desnutridos graves, pela AGS (Figura 2).

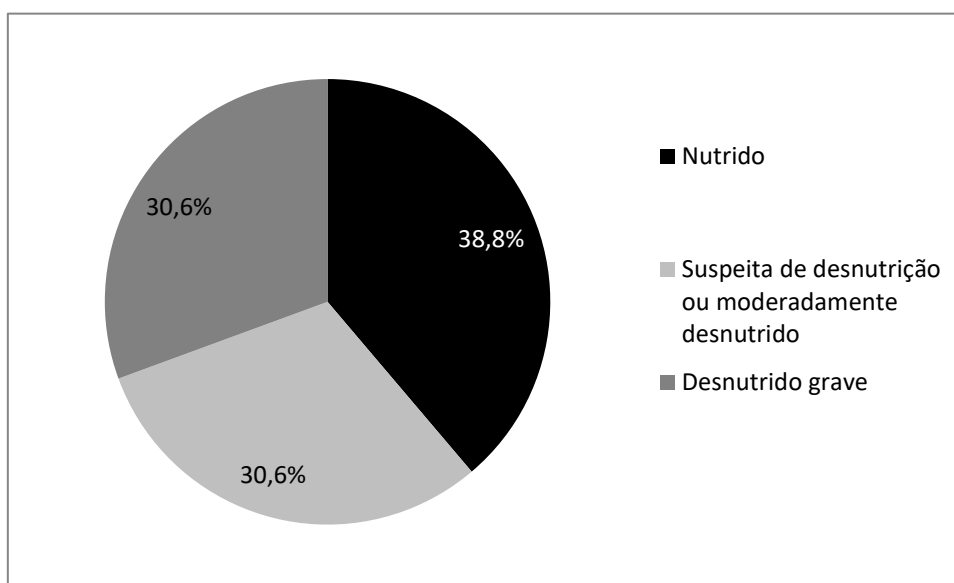


Figura 2: Diagnóstico nutricional dos participantes segundo Avaliação Global Subjetiva, Belo Horizonte – MG, 2016.

Os grupos (simbiótico e controle) foram semelhantes entre si quanto a idade, sexo, presença de comorbidades, tempo de diagnóstico, localização e estadio do tumor. Os dados por grupo estão apresentados na Tabela 1. O grupo simbiótico recebeu a intervenção do estudo por mediana de 7 (6-7) dias [13,5 (11-14) envelopes por paciente]. O grupo controle recebeu o placebo por mediana de 6 (4-7) dias [12 (8-14) envelopes por paciente] ($p > 0,05$).

Tabela 1: Caracterização dos grupos simbiótico e controle, Belo Horizonte – MG, 2016.

	Grupo Simbiótico n = 18	Grupo Controle n = 18	Valor p
Idade (média em anos ± DP)	59,2 ±9,1	62,5 ±12,9	NS
Sexo masculino (%)	72,2	88,9	NS
Tabagismo (%)	50,0	50,0	NS
Etilismo (%)	45,5	54,5	NS
Hipertensão (%)	47,6	52,4	NS
Diabetes (%)	66,7	33,3	NS
Tempo de diagnóstico [meses (min-máx)]	3 (1-24)	3 (1-16)	NS
Estadio T do tumor (%)			NS
T2	11,1	22,2	
T3	11,1	5,6	
T4	77,8	72,2	
Estadio do câncer (%)			NS
II	5,6	16,7	
III	5,6	5,6	
IVA	88,9	77,7	
Sítio do tumor (%)			NS
Boca	66,7	55,6	
Laringe	27,7	27,7	
Faringe	0,0	16,7	
Lábio	5,6	0,0	

NS: não significativo.

A similaridade do estado nutricional entre os grupos também pôde ser observada pelo resultado da AGS e pelos valores das medidas antropométricas e dinamometria (Tabela 2). A frequência de desnutrição foi de 66,7% (n=12) e 55,6% (n=10) no grupo simbiótico e controle respectivamente ($p > 0,05$).

Tabela 2: Antropometria e dinamometria dos grupos simbiótico e controle, Belo Horizonte – MG, 2016.

	Grupo Simbiótico	Grupo Controle	Valor p
	n = 18 (média±DP)	n = 18 (média±DP)	
Peso (kg)	59,5 ±11,7	67,0 ±20,0	NS
IMC (kg/m²)	22,4 ±4,2	23,9 ±6,1	NS
Dinamometria (kg)	32,9 ±9,3	36,8 ±11,4	NS
Circunferência do braço (cm)	28,1 ±4,3	29,1 ±5,5	NS
Dobra cutânea tricipital (mm)	10,5 ±9,1	11,2 ±8,3	NS

NS: não significativo.

4.2 Função, sintomas e sinais do trato gastrointestinal

O número de evacuações ao longo dos sete dias de tratamento foi de 4,5 (2-32) para o grupo simbiótico e 3,5 (1-11) para o grupo controle ($p > 0,05$). O grupo simbiótico apresentou o primeiro episódio de evacuação mais cedo que o grupo controle, diferenciando-se em 01 dia, contudo sem diferença estatística (tabela 3). A incidência de diarreia foi numericamente maior entre os que receberam o simbiótico, além de terem apresentado fezes com consistência mais amolecida, com valores da Escala de Bristol maiores (Figura 3), porém sem diferença significativa entre os grupos.

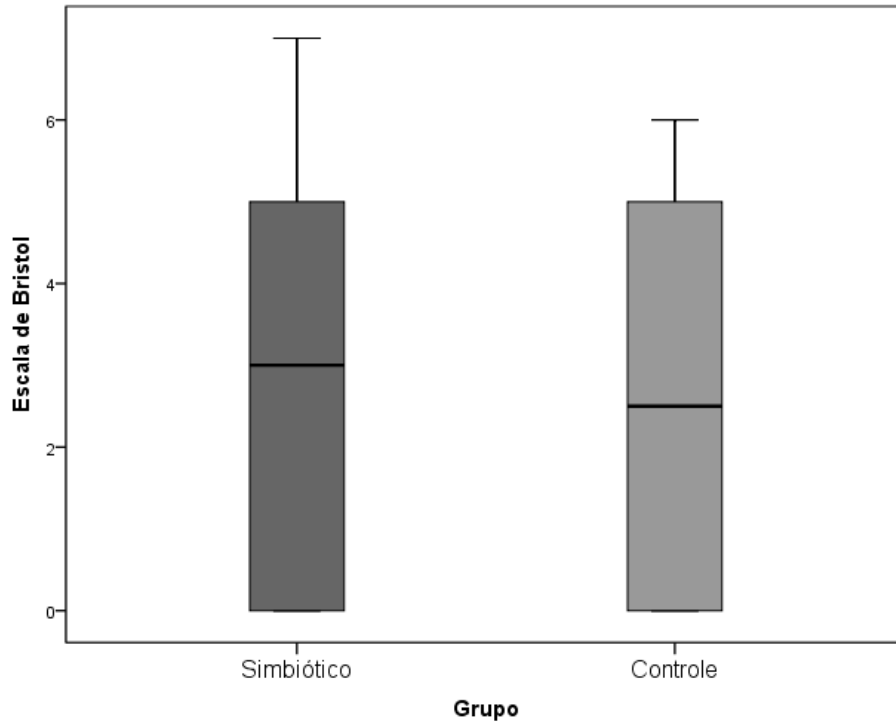


Figura 3: Consistência das fezes segundo Escala De Bristol, $p > 0,05$ (Mann-Whitney), Belo Horizonte – MG, 2016.

Não foi observada influencia da utilização de antibiótico e da administração da dieta (resultados apresentados no item 4.3 e 4.4) na consistência das fezes, após análise de correlação ($p > 0,05$).

O número de sinais e sintomas do trato gastrointestinal foi semelhante entre os grupos, com a presença de flatulência sendo a mais frequente. O momento de início desses eventos foi similar entre os dois grupos (Tabela 3).

Tabela 3: Características da função intestinal nos grupos simbiótico e controle, Belo Horizonte – MG, 2016.

	Grupo Simbiótico N = 18	Grupo Controle N = 18	Valor p
Número de episódios de evacuação [mediana em dias (mín-máx)]	3,5 (0-32)	1,5 (0-11)	NS
Primeira evacuação [mediana em dias (mín-máx)]	2,5 (1-7)	3,5 (1-5)	NS
Diarreia (%)	22,2	11,1	NS
Presença de sint. (%)	38,9	38,9	NS
Flatulência (%)	27,8	27,8	NS
Dia de início [mediana em dias (min-máx)]	2 (1-3)	2 (1-3)	NS
Dor abdominal (%)	11,1	11,1	NS
Dia de início [mediana em dias (min-máx)]	1,5 (1-2)	3 (1-5)	NS
Distensão abdominal (%)	5,6	16,7	NS
Dia de início [mediana em dias (min-máx)]	5 (5-5)	3,5 (2-5)	NS

NS: não significativo.

Os participantes que receberam o simbiótico apresentaram valores da enzima DAO similares aos do grupo controle ($p > 0,05$). A concentração no grupo simbiótico foi de $28,5 \pm 15,4$ g/mL antes da intervenção e de $32,7 \pm 11,0$ ng/mL após ($p > 0,05$). Já no grupo controle essa variação foi de $35,2 \pm 17,7$ ng/mL para $34,1 \pm 12,0$ ng/mL, ($p > 0,05$; figura 4).

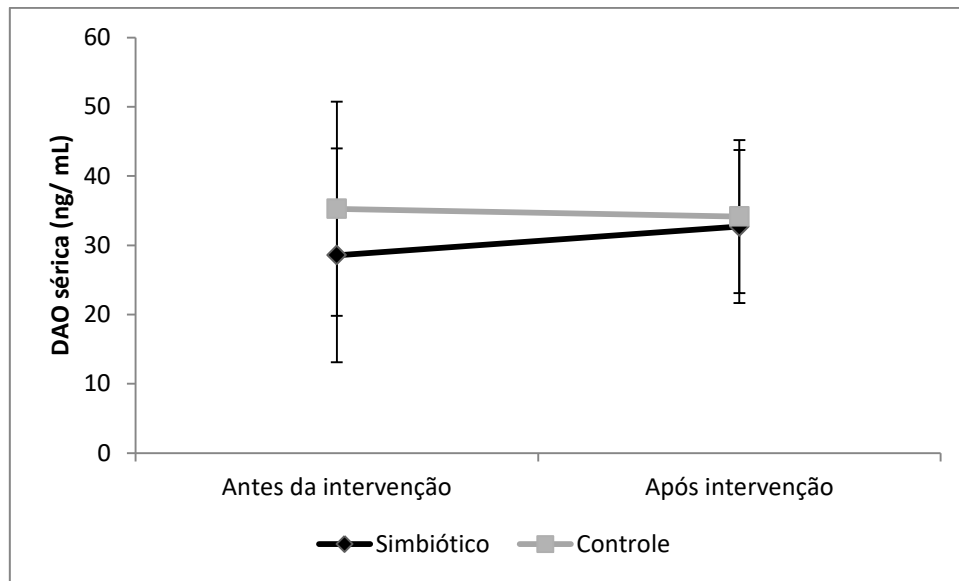


Figura 4: Níveis séricos de diamina oxidase encontrados nos grupos simbiótico e controle, $p > 0,05$ (Teste T pareado, intra-grupos; Anconva, entre-grupos), Belo Horizonte – MG, 2016.

4.3 Terapia e evolução nutricional

A administração da dieta foi iniciada no primeiro dia de pós-operatório para 66,7% dos pacientes. Os demais doze pacientes tiveram o início da terapia nutricional atrasado por um dia, em média, sendo três casos devido a vômitos e empachamento, e em um caso por necessidade de repassar o cateter naso-entérico. Nos demais oito casos, não houve razão específica pelo atraso, sendo problema estrutural do serviço já que as dietas haviam sido prescritas pelo médico. A administração da dieta enteral foi iniciada de modo contínuo, por meio da bomba de infusão, e em média, houve progressão para o modo intermitente, em 5,5 dias.

Apenas quatro pacientes receberam dieta oral concomitante à enteral, dois no grupo simbiótico e dois no grupo controle, com tempo médio de início, no 3ºDPO. A dieta oral foi do tipo líquida ou pastosa em todos os casos, com quantidades de fibra não significativas.

Ao longo do tratamento, os pacientes receberam em média 1.185,3 kcal/dia e 43g/dia de proteína, sendo isso inferior a 70% das necessidades nutricionais durante o período de intervenção. Os grupos foram semelhantes quanto à terapia nutricional recebida ($p > 0,05$): o grupo simbiótico recebeu, em média, 1.234,4 kcal/dia e 43,9 g/dia de proteínas, representando 22 kcal/kg peso/dia e 0,76 g/kg peso/dia; no grupo controle a média foi de 1.136,2 kcal/dia e 41,8 g/dia de proteínas, representando 17 kcal/kg peso/dia e 0,66 g/kg peso/dia de proteínas.

Na comparação intra-grupos, ambos apresentaram valores de dinamometria significativamente reduzidos ao longo do tratamento ($p < 0,05$), e apenas entre os pacientes do grupo controle, o peso e a CB pós-operatórios diminuíram ($p < 0,05$).

4.4 Evolução clínica e complicações pós-operatórias

Os participantes permaneceram internados por mediana de 9 dias. O grupo simbiótico ficou internado mais tempo, mediana de 10,5 (3-90) dias, em comparação ao grupo controle, que permaneceu por mediana de 9 (5-21) dias ($p > 0,05$), conforme demonstrado na figura 5. Nove participantes necessitaram de internação em CTI, sendo três do grupo simbiótico e seis do grupo controle ($p > 0,05$). O tempo médio de internação em CTI foi de dois dias, sendo $3,3 \pm 3,2$ dias para o grupo simbiótico e $1,5 \pm 0,8$ dias para o grupo controle ($p > 0,05$).

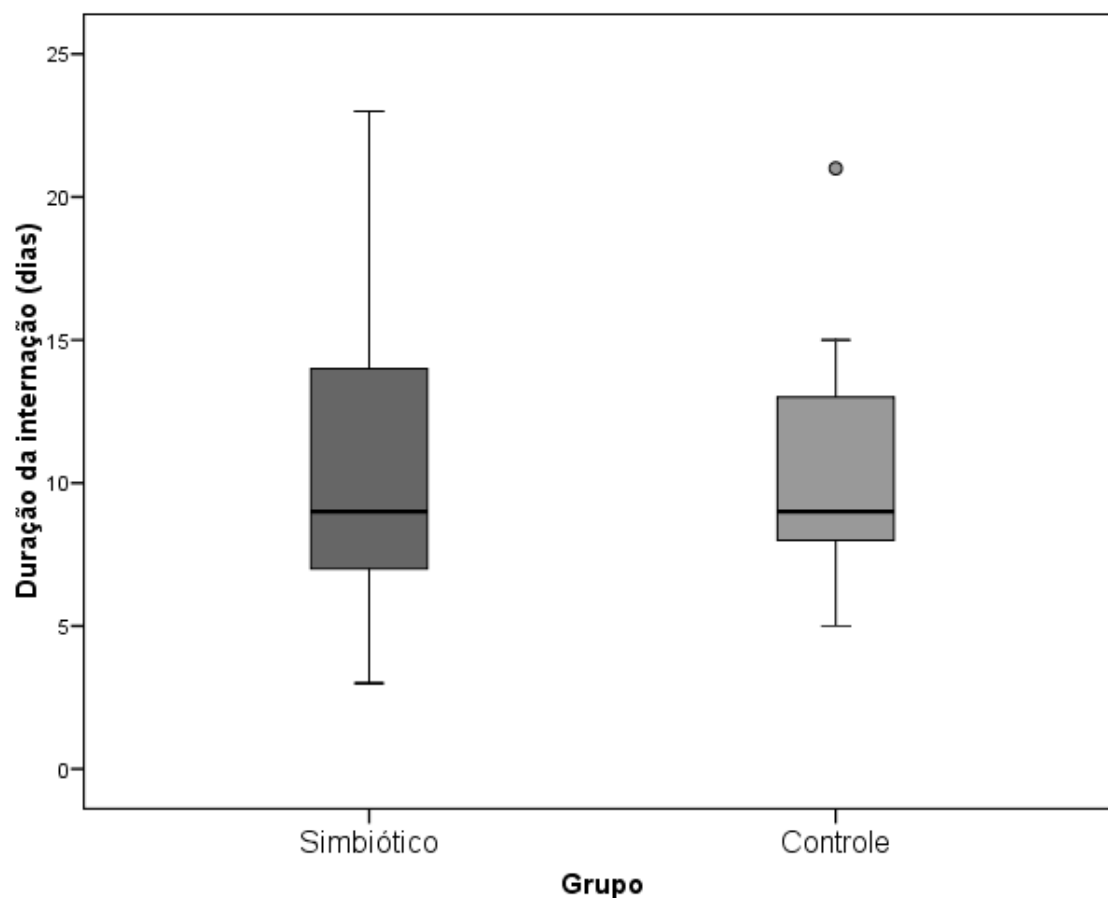


Figura 5: Tempo de internação em dias dos grupos simbiótico e controle, Belo Horizonte – MG, 2016.
(^o) *outlier*, com tempo de internação de 22 dias.

Todos os pacientes receberam profilaxia com antibiótico, na maioria com clindamicina, sem diferença entre os grupos. O uso de antibiótico para tratamento de infecções pós-operatórias foi mais frequente no grupo simbiótico, 61,1%, contra 44,4% no grupo controle, porém não significativo estatisticamente ($p > 0,05$; figura 6). A clindamicina foi o antibiótico mais comum para tratamento das infecções, com utilização semelhante entre os grupos ($p > 0,05$).

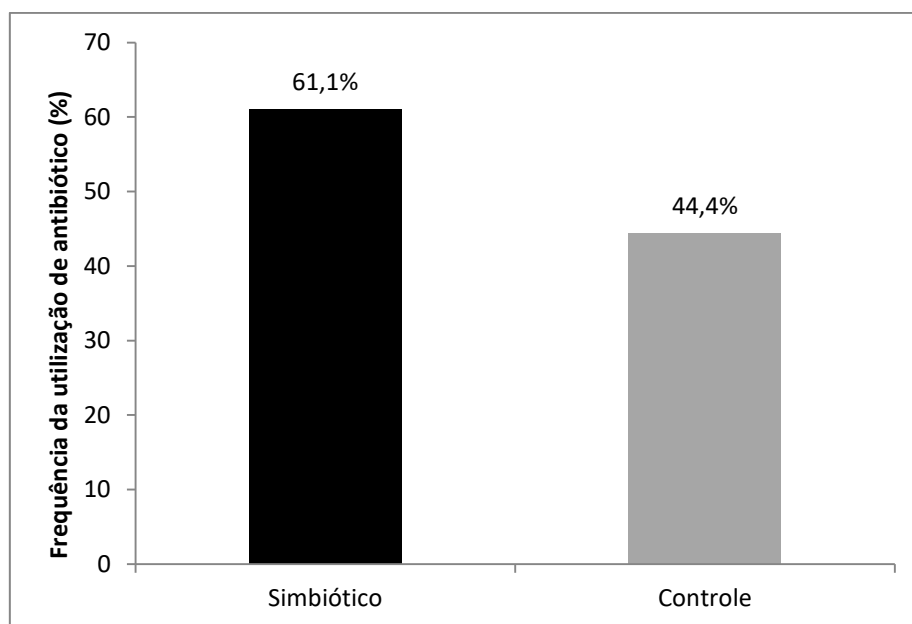


Figura 6: Frequência da utilização de antibiótico entre os grupos simbiótico e controle, $p > 0,05$ (Qui-quadrado), Belo Horizonte – MG, 2016.

A incidência de complicações pós-operatórias foi similar. Doze dos pacientes que receberam o simbiótico tiveram complicações (66,6%), com um total de 16 complicações. Já para os que receberam o placebo, nove (50%) pacientes apresentaram um total de 13 complicações. O grupo simbiótico apresentou as complicações, em média no 4º DPO, em comparação com o grupo controle, em média no 2º DPO ($p > 0,05$). Dentre as complicações, as infecciosas foram as mais comuns, sendo igualmente presentes nos dois grupos ($p > 0,05$). O grupo simbiótico apresentou incidência maior de fístula [(44% para simbiótico e 11,1% para controle ($p < 0,05$; figura 7)]. O tempo de aparecimento da fístula foi similar entre os grupos (4,6 dias e 5,5 dias, respectivamente). Contudo, há que se ressaltar que três pacientes no grupo simbiótico, tiveram o diagnóstico da fístula dentro das primeiras 48 horas. Assim, ao se excluírem estes indivíduos, observou-se que a diferença estatística entre os grupos não persistiu ($p > 0,05$).

Apenas oito (22,2%) pacientes apresentaram complicações não infecciosas (deiscência de ferida operatória, choque, necessidade de ventilação mecânica e de transfusão de sangue), quatro em cada grupo ($p > 0,05$).

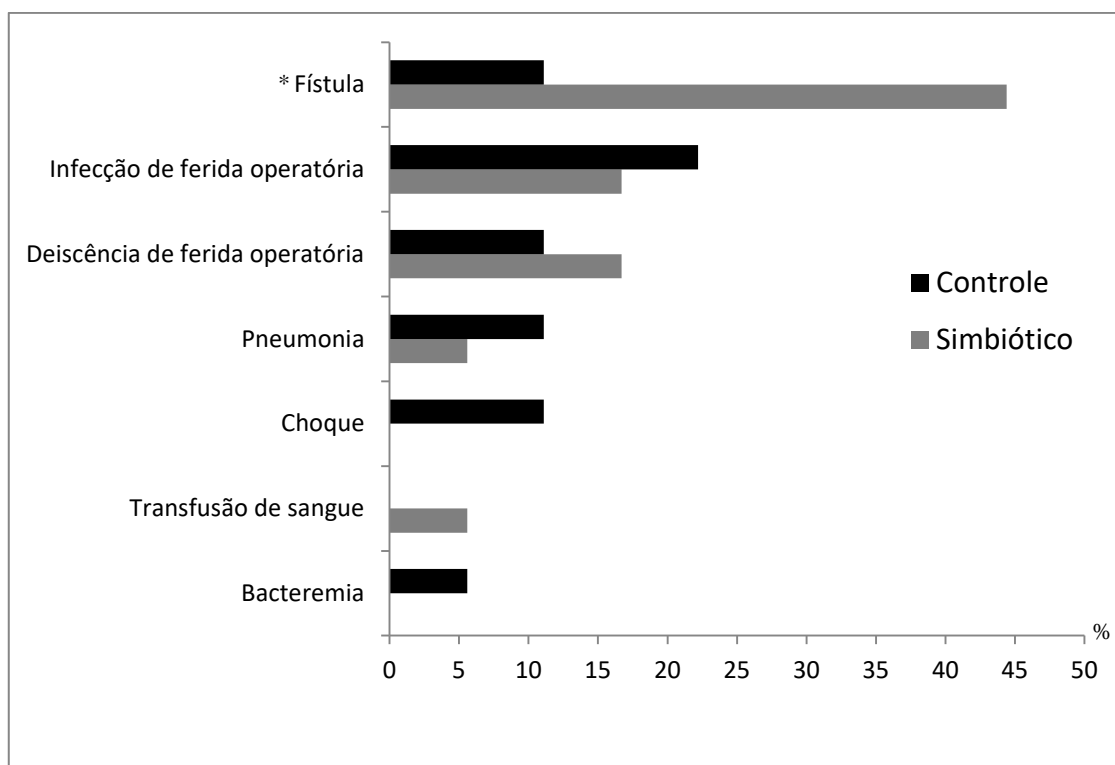


Figura 7: Incidência das complicações cirúrgicas entre os grupos de estudo, Belo Horizonte – MG, 2016.
 (*) $p < 0,05$ entre-grupos (Qui-quadrado).

A taxa de mortalidade hospitalar em 30 dias foi nula.

4.4.1 Marcadores inflamatórios e exames bioquímicos

A análise intra-grupos mostrou que os valores de proteína C reativa (simbiótico: de $31,9 \pm 50,8$ mg/dL para $110,1 \pm 70,1$ mg/dL; controle: de $30,8 \pm 40,1$ mg/dL para $142,5 \pm 100,7$ mg/dL) e contagem global de leucócitos (simbiótico: de $8,4 \pm 2,9$ mg/dL para $11,2,1 \pm 3,1$ mg/dL; controle: de $8,7 \pm 3,1$ mg/dL para $11,5 \pm 5,1$ mg/dL) aumentaram significativamente nos dois grupos ($p < 0,05$), e que os valores de albumina sérica variaram de $3,5 \pm 0,4$ mg/dL para $3,1 \pm 0,54$ mg/dL, para o grupo simbiótico ($p < 0,05$) e de $3,4 \pm 0,3$ mg/dL para $3,1 \pm 0,7$ mg/dL para o grupo controle ($p > 0,05$). Todavia, comparando os resultados entre-grupos não foram observadas diferenças significativas, mesmo após correção dos valores pela linha de base.

A citocina inflamatória TNF- α também foi semelhante entre os grupos ($p > 0,05$), tanto na avaliação intra-grupos quanto entre-grupos, mesmo após ajuste pela linha de base. A média da concentração no pós-operatório da citocina no grupo simbiótico foi 11,7 pg/mL e para o grupo controle de 11,6 pg/mL (Figura 8).

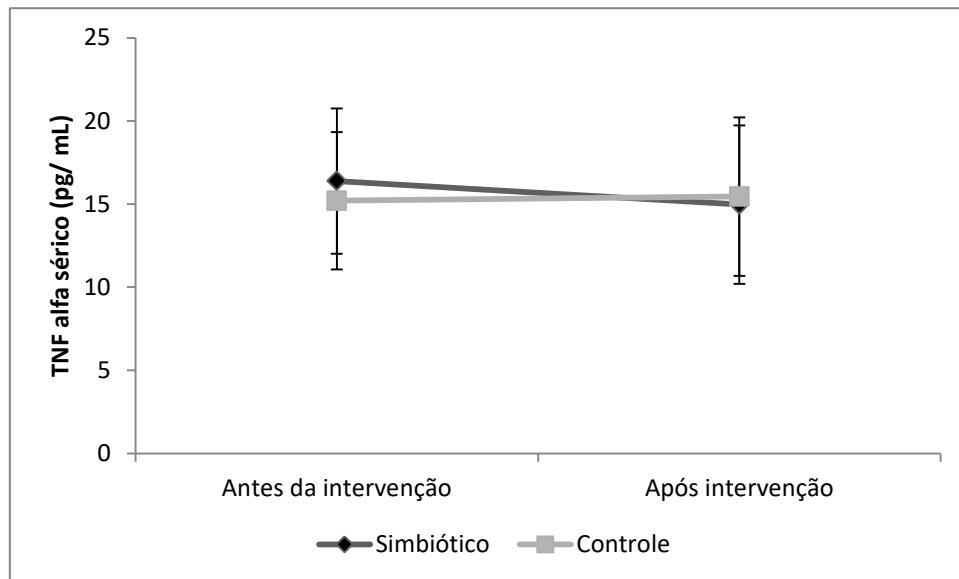


Figura 8: Concentrações de TNF alfa encontrada nos grupos simbiótico e controle, $p > 0,05$ (teste T pareado), Belo Horizonte – MG, 2016.

5 DISCUSSÃO

O impacto da utilização de prebióticos e probióticos tem sido avaliado, há aproximadamente 15 anos, em pacientes submetidos a operações eletivas, principalmente, procedimentos envolvendo laparotomias (Rayes, Hansen, *et al.*, 2002). Quando utilizados de maneira sinérgica, em forma de simbióticos, muitos resultados indicam efeitos positivos sobre o adequado funcionamento intestinal e na prevenção de complicações. Porém, devido a resultados negativos (Anderson *et al.*, 2004), ainda existem controvérsias. Em função da restrita avaliação desses produtos em pacientes submetidos a outros procedimentos cirúrgicos na cavidade abdominal, este trabalho teve como objetivo avaliar qual seria o impacto do simbiótico LactoFOS® quando administrado no pós-operatório a enfermos submetidos a operações para tratamento de câncer de cabeça e pescoço.

As características da amostra estudada estão de acordo com as descritas pela literatura. A média de idade dos pacientes avaliados nesse trabalho foi de 61 anos, 80% eram do sexo masculino e tinham história de etilismo e tabagismo. Mais de 90% tinham diagnóstico de câncer de células escamosas (CCE), com 80% classificados em estágio T3 e T4, a maioria das lesões localizadas na região da boca e a média de evolução da doença de três meses. De acordo com Petitio e colaboradores, mais de 80% são tumores da cavidade oral e da laringe, do tipo CCE, e de progressão rápida da doença, com média de aparecimento dos sintomas entre dois e seis meses, associado ao prognóstico ruim. São também comuns idade acima dos 60 anos e predominância do sexo masculino (Petitio *et al.*, 2016). Estudo realizado no Chile, por D.Momares e colaboradores 2014, reportou que mais de 60% dos pacientes tinham idade maior que 60 anos, 59% eram do sexo masculino e mais da metade era etilista e tabagista. Na Espanha, Seijas-Tamayo e colaboradores 2016 encontraram que o tempo de evolução da doença foi de dois meses e aproximadamente 76% da população se encontrava em estágio T3 e T4. No Brasil estudos apontam para mesma caracterização, como

demonstrado por Ribeiro e colaboradores (2015) em trabalho realizado a partir de dados de registros hospitalares nacionais

Outra característica comum entre enfermos com câncer de cabeça e pescoço é a alta prevalência de desnutrição. O estado nutricional está diretamente relacionado à restrição alimentar, principalmente, por obstrução mecânica e odinofagia (Gourin *et al.*, 2014). No presente estudo, mais de 60% dos indivíduos foram diagnosticados como desnutridos segundo a AGS. Essa prevalência foi maior do que a apresentada por Malecka-Massalska e colaboradores (2016) e Righini e colaboradores (2013), em que ambos encontraram 40% de desnutrição nas populações estudadas. A diferença pode estar relacionada ao tempo médio de diagnóstico que variou bastante entre estes grupos. A influência deste aspecto sobre o estado nutricional está diretamente relacionada ao longo período de ingestão alimentar comprometida. É importante destacar que a maioria dos participantes do nosso estudo é de cidades do interior, com restrito acesso a atendimento médico e baixas condições socioeconômicas. Além disso, os dois trabalhos citados foram realizados em países desenvolvidos da Europa, certamente onde há melhor acesso à saúde facilitando o diagnóstico precoce, influenciando as demais condições sociais. Acreditamos que a taxa de desnutrição encontrada no presente estudo reflete a realidade da nossa população, uma vez que se utilizou método diagnóstico validado para populações com câncer, a avaliação global subjetiva (AGS) (Bauer *et al.*, 2002; Gorenc *et al.*, 2015; Malecka-Massalska *et al.*, 2016). A AGS é importante instrumento de avaliação nutricional que engloba aspectos objetivos e subjetivos da história clínica e nutricional do paciente como variação ponderal, modificação da ingestão alimentar e da capacidade funcional, presença de sinais e sintomas no trato gastrointestinal, além de presença de edemas e alteração das massas muscular e adiposa.

O estado nutricional depauperado impacta na evolução dos pacientes, em especial, quando submetidos a tratamento cirúrgico, pois interfere em praticamente todas as funções orgânicas. Assim, a função intestinal pode estar alterada e a ocorrência de diarreia com concomitante dor e distensão

abdominal também podem estar presentes (O'keefe *et al.*, 2006). A utilização de simbióticos tem sido avaliada como um dos meios a auxiliar na manutenção ou recuperação da microbiota intestinal e conseqüentemente impactar no funcionamento intestinal, em especial quando há diarreia. Ao que parece, a desnutrição pode causar diarreia como consequência da potencial atrofia das vilosidades intestinais, com diminuição da absorção de nutrientes e concomitante aumento da osmolaridade no lúmen. Dessa forma, espera-se que ao nutrir os enterócitos as vilosidades se reestabeleçam melhorando a absorção e diminuindo a probabilidade de diarreia (Brandt *et al.*, 2015). Os simbióticos desempenhariam essa função a partir dos componentes prebióticos. Ao atingir o lúmen intestinal os prebióticos são fermentados pela microbiota produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que são nutrientes preferenciais das células do intestino (Bowling *et al.*, 1993). Possivelmente, os probióticos também contribuiriam com essa função ao promoverem a fermentação dos prebióticos. Por outro lado, a diarreia associada às medicações e ao estresse cirúrgico está mais relacionada com a disbiose, em especial, pela ação do *Clostridium difficile* (Perez, 2015). Neste sentido, o restabelecimento da microbiota intestinal pela ação dos probióticos e prebióticos traria benefícios ao hospedeiro por mecanismos como: competição dos probióticos com os microrganismos patogênicos; secreção de peptídeos antibacterianos e; modulação da microbiota por meio alteração do pH intestinal (provocada pelo aumento de AGCC) (Bowling *et al.*, 1993; Marco *et al.*, 2006).

Neste trabalho, ainda que não significativo, observamos que o grupo que recebeu os simbióticos apresentou número maior de evacuações ao longo da internação, além de ter tido o primeiro episódio de evacuação, aproximadamente, um dia mais cedo. Também observamos que o grupo simbiótico apresentou fezes com consistência mais amolecida segundo a Escala de Bristol ($p > 0,05$). Alguns fatores podem ter contribuído para esses achados. De acordo com Krumbeck e colaboradores (2016), o perfil da microbiota intestinal é dependente do estilo de vida do hospedeiro. Esses autores defendem que existe grande variação individual que pode influenciar na resposta aos tratamentos com prebióticos, probióticos e simbióticos, podendo, até mesmo, haver indivíduos não responsivos. Por outro lado, existe

a possibilidade dos simbióticos não apresentarem o efeito sinérgico esperado. Dois trabalhos que avaliaram o impacto dos simbióticos no pós-operatório de laparotomias não apontaram para a alteração na função intestinal após o tratamento, quando comparados os grupos que utilizaram o simbiótico aos grupos que utilizaram somente prebiótico ou nutrição parenteral (Rayes, Hansen, *et al.*, 2002; Tanaka *et al.*, 2012). Por último, de fato é possível que os simbióticos tenham influenciado a frequência de evacuações e a consistência das fezes. Principalmente em indivíduos constipados os prebióticos e probióticos parecem ser capazes de influenciar o tempo de trânsito intestinal por meio da diminuição do pH do lúmen. Este último age estimulando o peristaltismo, e assim, aumentando o número de evacuações (Bekkali *et al.*, 2007). Além do mais, carboidratos não digeríveis e bactérias contribuem para a formação das fezes representando mais da metade da matéria sólida. Esses componentes podem exercer influência no volume das fezes e conseqüentemente na consistência (Marteau *et al.*, 2002; Roy *et al.*, 2006). Bazzocchi e colaboradores (2014) e Waitzberg e colaboradores (2013) avaliaram o uso de simbióticos em indivíduos constipados e os compararam com grupo que recebeu placebo, a fim de identificar modificações no perfil de evacuações, por meio da Escala de Bristol. Ao fim do tratamento, os autores encontraram melhora na consistência das fezes, com aumento nos valores da Escala de Bristol, e também incremento da frequência evacuatória entre aqueles que utilizaram os simbióticos.

Outro aspecto do funcionamento intestinal que pode ser afetado pelos simbióticos é a permeabilidade intestinal. A ação dos prebióticos pode influenciá-la a partir da produção de AGCC, da nutrição dos enterócitos e da melhora na função das junções intercelulares. Já alguns probióticos podem estimular a produção de mucina com concomitante incremento da produção de muco, o que impacta na permeabilidade. No presente trabalho, a permeabilidade intestinal, avaliada pela enzima DAO, foi similar entre os grupos. Contudo, a atividade da enzima DAO, apesar de muito utilizada para avaliar esta função intestinal, pode ser controversa. Drogas que afetam a motilidade intestinal e alguns antibióticos parecem inibir essa enzima (Maintz e Novak, 2007). Outros fatores podem interferir em sua concentração sérica,

como ser submetido a operações abdominais, ser vítima de queimaduras, fazer uso de quimioterapia, ter lesão intestinal e, até mesmo a idade avançada (Tanaka *et al.*, 2003; Xie e Gan, 2010; Miyoshi *et al.*, 2015). Além disso, situações que levam a atrofia da mucosa intestinal também interferem na atividade da enzima, como a privação alimentar e, conseqüentemente, a desnutrição. Takimoto e colaboradores (2014) relacionaram a atividade da enzima com a integridade intestinal em indivíduos com anorexia e reportaram que aqueles com tipo alimentar restritivo possuíam atividade de DAO reduzida, em comparação aos controles e àqueles com padrão compulsivo/ punitivo (Takimoto *et al.*, 2014). Diante do exposto, a atividade de DAO pode não representar a maneira mais sensível de identificação da permeabilidade intestinal em pacientes desnutridos e submetidos a estresse cirúrgico, como os do presente trabalho, em que 60% foram diagnosticados com desnutrição. Além disto, a grande maioria de nossos pacientes era etilista o que também interfere na função intestinal.

O tratamento com simbióticos também tem sido descrito como minimizador do risco de complicações pós-operatórias, atuando de forma profilática. O mecanismo envolvido seria pela preservação da integridade da barreira intestinal, já discutido anteriormente, o que evitaria a translocação bacteriana, impedindo, assim, o desenvolvimento de complicações infecciosas (Diepenhorst *et al.*, 2011; Correia *et al.*, 2012; Correia e Lages, 2016). Também descrito como potencial vantagem seria a capacidade dos prebióticos e probióticos em modular o sistema imunológico e a própria microbiota, conferindo efeito protetor contra infecções. Contudo, no presente estudo, não observamos diferenças nas taxas de complicações e no tempo de internação entre os grupos. Este aspecto tem sido avaliado por outros autores com resultados controversos. Ao analisarmos quatorze trabalhos que avaliaram o impacto pós-operatório após utilização de simbióticos, em apenas três (Sugawara *et al.*, 2006; Horvat *et al.*, 2010; Rammohan *et al.*, 2015) houve redução no tempo de internação (Rayes, Hansen, *et al.*, 2002; Rayes, Seehofer, Hansen, *et al.*, 2002; Anderson *et al.*, 2004; Kanazawa *et al.*, 2005; Rayes *et al.*, 2005; Rayes *et al.*, 2007; Eguchi *et al.*, 2011; Usami *et al.*, 2011; Tanaka *et al.*, 2012; Yokoyama *et al.*, 2014; Consoli *et al.*, 2015).

Considerando-se as complicações pós-operatórias, o grupo alemão liderado por Nada Rayes tem avaliado o uso profilático com simbiótico em diversas situações cirúrgicas abdominais eletivas. Os simbióticos normalmente utilizados por estes autores são compostos por *Lactobacillus plantarum* + fibra de aveia ou *Pediococcus pentosaceus* + *Leuconostoc mesenteroides* + *Lactobacillus plantarum* + *Lactobacillus paracasei* + betaglucano + inulina + pectina + amido resistente. A principal comparação é feita entre o grupo de pacientes que recebe dieta enteral com simbióticos e o que recebe dieta enteral adicionada de placebo. Os autores reportaram redução de infecções, em aproximadamente 30%, para os grupos que receberam os simbióticos. A redução foi maior quando houve a combinação de mais de uma cepa de probiótico e mais de um prebiótico (Rayes, Hansen, *et al.*, 2002; Rayes, Seehofer, Hansen, *et al.*, 2002; Rayes *et al.*, 2005; Rayes *et al.*, 2007; Rayes *et al.*, 2012).

Outro trabalho que apontou para os efeitos benéficos dos simbióticos nas complicações pós-operatórias foi de Komatsu e colaboradores (2016) que avaliaram pacientes submetidos a colectomias por via laparoscópica. Estes foram randomizados para receber simbióticos (*Lactobacillus casei* Shirota + *Bifidobacterium breve* + galactooligossacarídeos) ou não, sem utilização de placebo, por sete a 11 dias no pré-operatório e até entre dois e sete dias no pós-operatório. Os autores reportaram efeitos positivos quanto à diminuição da incidência de complicações cirúrgicas no grupo simbiótico.

De maneira controversa, contudo, em concordância com nosso trabalho, outros autores que avaliaram a utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos em pacientes submetidos à procedimentos cirúrgicos eletivos, não encontraram diferenças nas taxas de complicações. Consoli e colaboradores (2015) avaliaram o uso de probiótico por sete dias no pré-operatório (*Saccharomyces boulardii*) em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de câncer coloretal e não encontraram diferenças no desenvolvimento de complicações entre grupos – probióticos versus controle. Yokoyama e colaboradores (2014) observaram semelhante incidência de complicações pós-operatórias quando avaliaram a translocação bacteriana (por meio de análise

dos linfonodos mesentéricos) em estudo com pacientes submetidos à pancreatoduodenectomia. Os pacientes foram randomizados para receber o simbiótico (*Lactobacillus casei* Shirota + *Bifidobacterium breve* + galactooligosacarídeos) ou placebo por sete dias no pré-operatório. Contudo, apesar de resultado não estatisticamente significativo, a quantidade de fístulas pancreáticas foi numericamente maior no grupo simbiótico (36% vs 14% no grupo controle).

O desenvolvimento de fístulas pode ser causado por vários fatores, dos quais a técnica cirúrgica e a cicatrização, na qual as infecções têm papel relevante. Uma vez que as complicações relacionadas à técnica cirúrgica não podem ser modificadas por tratamento nutricional, nem pela modulação da microbiota, fístulas que ocorrem nas primeiras 48 horas, que são em geral de origem técnica, não sofrem, por conseguinte, impacto do tratamento com simbióticos (Levine e Alverdy, 1990; Shogan *et al.*, 2014). No presente estudo, encontrou-se diferença na quantidade de fístulas entre os grupos apenas quando foram avaliadas no conjunto. Entretanto, após a retirada das fístulas diagnosticadas nas primeiras 48 horas essa diferença não mais foi observada.

Também não observamos diferenças nos padrões imunológicos e inflamatórios entre os pacientes tratados com simbióticos e os controles. Semelhante aos nossos achados, McNaught e colaboradores (2002) não evidenciaram diferença entre os grupos (*Lactobacillus* vs placebo) em relação aos marcadores de inflamação, como a PCR.

O potencial impacto da terapia nutricional enteral (TNE) sobre a função intestinal e o desenvolvimento de complicações cirúrgicas foi avaliado por nós com o intuito de afastar potencial viés. Sabidamente a dieta enteral influencia o funcionamento intestinal, e o melhor estado nutricional impacta positivamente na cicatrização. Os dois grupos do presente trabalho receberam igual tratamento nutricional, no tocante a quantidade calórica, proteica e à forma de administração, assim como tinham o mesmo estado nutricional.

Possíveis limitações deste estudo são, entre outros pontos, o tempo de tratamento com o simbiótico e o momento em que foi iniciado. A intervenção se

restringiu ao pós-operatório, por até sete dias de duração, sendo que alguns participantes receberam somente por cinco dias. A partir dos mecanismos de ação propostos para evitar as complicações pós-operatórias (expostos anteriormente), o tratamento preventivo poderia minimizar o impacto negativo causado pelo estresse cirúrgico sobre a barreira intestinal. O tratamento com prebióticos, probióticos e simbióticos proporcionaria que a microbiota atingisse a homeostase e o epitélio intestinal adquirisse estado íntegro e saudável. Portanto, visando o impacto na função intestinal e a prevenção de complicações, os simbióticos parecem apresentar melhores resultados quando administrados por sete a 14 dias e, preferencialmente iniciados no pré-operatório. Ademais, a composição do simbiótico utilizado pode não refletir as melhores cepas de probióticos para alcançar o adequado funcionamento e a homeostase intestinal. A maioria dos estudos contemplando o tratamento de doentes cirúrgicos usou as cepas *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* e *Bifidobacterium breve*, que não correspondem às presentes no LactoFOS® (Correia e Lages, 2016).

Outro aspecto a ser discutido é o adequado tamanho amostral. O cálculo foi realizado para avaliar a permeabilidade intestinal, visando diferenças nas concentrações da enzima DAO, demandando 38 participantes. Porém, no ano de 2015, o HC/UFMG passou por mudanças de gestão, alteração do corpo clínico e dos funcionários, além de ter havido restrição de investimentos, greve institucional dos servidores, e conseqüente diminuição da realização de operações eletivas. Até o início da coleta de dados, a equipe da Cirurgia de Cabeça e Pescoço realizava, em média, quatro operações por semana, das quais dois pacientes atenderiam aos critérios de inclusão deste estudo, o que seria suficiente para alcançar, em abril de 2016, cerca de 100 enfermos. Ademais, a análise de outras variáveis aqui apresentadas, como por exemplo incidência de complicações pós-operatórias, demandaria cálculos amostrais distintos para alcançar resultados com poder estatístico.

6 CONCLUSÃO

O uso do simbiótico não impactou no funcionamento intestinal, na evolução pós-operatória nem nos marcadores inflamatórios dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, A. D. et al. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. **Gut**, v. 53, n. 2, p. 241-5, Feb 2004. ISSN 0017-5749 (Print) 0017-5749.

ANDRADE, M. E. et al. The role of immunomodulators on intestinal barrier homeostasis in experimental models. **Clin Nutr**, v. 34, n. 6, p. 7, Jan 23 2015. ISSN 0261-5614.

ANDRIULLI, A. et al. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized study. **J Clin Gastroenterol**, v. 42 Suppl 3 Pt 2, p. S218-23, Sep 2008. ISSN 0192-0790.

ARUMUGAM, S.; LAU, C. S.; CHAMBERLAIN, R. S. Probiotics and Synbiotics Decrease Postoperative Sepsis in Elective Gastrointestinal Surgical Patients: a Meta-Analysis. **J Gastrointest Surg**, v. 20, n. 6, p. 1123-31, Jun 2016. ISSN 1091-255x.

BARBOSA, F. H. F. et al. Probióticos - microrganismos a favor da vida. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v. 11, n. 1, p. 11, 2011. ISSN 1519-5228.

BAUER, J.; CAPRA, S.; FERGUSON, M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. **Eur J Clin Nutr**, v. 56, n. 8, p. 779-85, Aug 2002. ISSN 0954-3007 (Print) 0954-3007.

BAZZOCCHI, G. et al. Effect of a new synbiotic supplement on symptoms, stool consistency, intestinal transit time and gut microbiota in patients with severe functional constipation: a pilot randomized double-blind, controlled trial. **Tech Coloproctol**, v. 18, n. 10, p. 945-53, Oct 2014. ISSN 1123-6337.

BEKKALI, N. L. et al. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. **Nutr J**, v. 6, p. 17, 2007. ISSN 1475-2891.

BESSELINK, M. G. et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 371, n. 9613, p. 651-9, Feb 23 2008. ISSN 0140-6736.

BESSELINK, M. G. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis. **Ann Surg**, v. 250, n. 5, p. 712-9, Nov 2009. ISSN 0003-4932.

BHAIJEE, F. et al. Cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma: a review of current knowledge and future applications. **Head Neck**, v. 34, n. 6, p. 894-9, Jun 2012. ISSN 1043-3074.

BHARUCHA, A. E. Constipation. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 21, n. 4, p. 709-31, 2007. ISSN 1521-6918 (Print) 1521-6918.

BIEGANSKI, T. et al. Distribution and properties of human intestinal diamine oxidase and its relevance for the histamine catabolism. **Biochim Biophys Acta**, v. 756, n. 2, p. 196-203, Mar 31 1983. ISSN 0006-3002 (Print) 0006-3002.

BONFANTE, G. M. et al. [Specific 5-year oral cancer survival and associated factors in cancer outpatients in the Brazilian Unified National Health System]. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 5, p. 983-97, May 2014. ISSN 0102-311x.

BOWLING, T. E. et al. Reversal by short-chain fatty acids of colonic fluid secretion induced by enteral feeding. **Lancet**, v. 342, n. 8882, p. 1266-8, Nov 20 1993. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736.

BRANDT, K. G.; CASTRO ANTUNES, M. M.; SILVA, G. A. Acute diarrhea: evidence-based management. **J Pediatr (Rio J)**, v. 91, n. 6 Suppl 1, p. S36-43, Nov-Dec 2015. ISSN 0021-7557.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer (INCA)**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultadoscomentarios.asp>. Acesso em 7 de junho de 2016.

BRIET, F. et al. Symptomatic response to varying levels of fructo-oligosaccharides consumed occasionally or regularly. **Eur J Clin Nutr**, v. 49, n. 7, p. 501-7, Jul 1995. ISSN 0954-3007 (Print) 0954-3007.

BROWNAWELL, A. M. et al. Prebiotics and the health benefits of fiber: current regulatory status, future research, and goals. **J Nutr**, v. 142, n. 5, p. 962-74, May 2012. ISSN 0022-3166.

BROWNER, W. S., CUMMINGS, S. R.; HULLEY, S. B. **Estimando o tamanho da amostra e o poder estatístico: pontos básicos. In: Hulley S. B.; Cummings, S. R. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica.** Porto Alegre: Artmed, 2001. p.83 -110.

BUDZIARECK, M. B.; PUREZA DUARTE, R. R.; BARBOSA-SILVA, M. C. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. **Clin Nutr**, v. 27, n. 3, p. 357-62, Jun 2008. ISSN 0261-5614.

CANDELÁRIA, P. D. A. P.; PARREIRA, J. G.; RASSLAN, S. **Resposta metabólica ao trauma e estresse.** In: **CAMPOS, A. C. L. Tratado de Nutrição e Metabolismo em Cirurgia.** Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2013. 778.

CHANG, S. J.; HUANG, H. H. Diarrhea in enterally fed patients: blame the diet? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 16, n. 5, p. 588-94, Sep 2013. ISSN 1363-1950.

CHOWDHURY, A. H. et al. Effects of Bolus and Continuous Nasogastric Feeding on Gastric Emptying, Small Bowel Water Content, Superior Mesenteric Artery Blood Flow, and Plasma Hormone Concentrations in Healthy Adults: A Randomized Crossover Study. **Ann Surg**, Dec 29 2014. ISSN 0003-4932.

CIMPERMAN, L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. **J Clin Gastroenterol**, v. 45, n. 9, p. 785-9, Oct 2011. ISSN 0192-0790.

COMITÊ DA JUNTA AMERICANA DE CÂNCER - AJCC 7a Edição. **TNM Classification for Lip and Oral Cavity.** In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. **AJCC Cancer Staging Manual.** 7th ed. New York, NY: Springer, 2010.

CONSOLI, M. L. et al. Randomized Clinical Trial: Impact of Oral Administration of *Saccharomyces boulardii* on Gene Expression of Intestinal Cytokines in Patients Undergoing Colon Resection. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, Apr 27 2015. ISSN 0148-6071.

CORREIA, M. I.; LIBOREDO, J. C.; CONSOLI, M. L. The role of probiotics in gastrointestinal surgery. **Nutrition**, v. 28, n. 3, p. 230-4, Mar 2012. ISSN 0899-9007.

CORREIA, M. I. T. D. **Repercussões da desnutrição sobre a morbi-mortalidade e custos em pacientes hospitalizados no Brasil.** 2000. 86 (Doutorado). Departamento de Gastroenterologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

CORREIA, M. I. T. D.; LAGES, P. C. **Prebióticos, Probióticos e Simbióticos em Cirurgia.** In: **AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. ACERTO - Acelerando a Recuperação Total Pós-operatória.** 3 ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2016. 392 ISBN 9788584110575.

D. MOMARES, B. et al. Sobrevida en carcinoma espinocelular de mucosa oral: análisis de 161 pacientes. **Rev Chil Cir**, v. 66, n. 6, p. 8, 2014.

DA CRUZ EDE, P. et al. Food restrictions of patients who are undergoing treatment for oral and oropharyngeal cancer. **Eur J Oncol Nurs**, v. 16, n. 3, p. 253-7, Jul 2012. ISSN 1462-3889.

DEMERS, M.; DAGNAULT, A.; DESJARDINS, J. A randomized double-blind controlled trial: impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation. **Clin Nutr**, v. 33, n. 5, p. 761-7, Oct 2014. ISSN 0261-5614.

DENEO-PELLEGRINI, H. et al. Nutrient-based dietary patterns of head and neck squamous cell cancer: a factor analysis in Uruguay. **Cancer Causes Control**, v. 24, n. 6, p. 1167-74, Jun 2013. ISSN 0957-5243.

DETSKY, A. S. et al. What is subjective global assessment of nutritional status? **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 11, n. 1, p. 8-13, Jan-Feb 1987. ISSN 0148-6071 (Print) 0148-6071.

DIEPENHORST, G. M. et al. Influence of prophylactic probiotics and selective decontamination on bacterial translocation in patients undergoing pancreatic surgery: a randomized controlled trial. **Shock**, v. 35, n. 1, p. 9-16, Jan 2011. ISSN 1073-2322.

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. **Ann Surg**, v. 240, n. 2, p. 205-13, Aug 2004. ISSN 0003-4932 (Print) 0003-4932.

DORON, S.; SNYDMAN, D. R. Risk and safety of probiotics. **Clin Infect Dis**, v. 60 Suppl 2, p. S129-34, May 15 2015. ISSN 1058-4838.

DRAKOULARAKOU, A. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized human study assessing the capacity of a novel galacto-oligosaccharide mixture in reducing travellers' diarrhoea. **Eur J Clin Nutr**, v. 64, n. 2, p. 146-52, Feb 2010. ISSN 0954-3007.

DRUART, C. et al. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic and probiotic properties. **Adv Nutr**, v. 5, n. 5, p. 624s-633s, Sep 2014. ISSN 2161-8313.

EDES, T. E.; WALK, B. E.; AUSTIN, J. L. Diarrhea in tube-fed patients: feeding formula not necessarily the cause. **Am J Med**, v. 88, n. 2, p. 91-3, Feb 1990. ISSN 0002-9343 (Print) 0002-9343.

EGUCHI, S. et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. **Am J Surg**, v. 201, n. 4, p. 498-502, Apr 2011. ISSN 0002-9610.

ESWARAN, S.; MUIR, J.; CHEY, W. D. Fiber and functional gastrointestinal disorders. **Am J Gastroenterol**, v. 108, n. 5, p. 718-27, May 2013. ISSN 0002-9270.

FERNANDEZ-BANARES, F. Nutritional care of the patient with constipation. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 20, n. 3, p. 575-87, 2006. ISSN 1521-6918 (Print) 1521-6918.

FLESCH, A. G.; POZIOMYCK, A. K.; DAMIN DDE, C. The therapeutic use of symbiotics. **Arq Bras Cir Dig**, v. 27, n. 3, p. 206-9, Jul-Sep 2014. ISSN 0102-6720.

FLOCH, M. H. Probiotic safety and risk factors. **J Clin Gastroenterol**, v. 47, n. 5, p. 375-6, May-Jun 2013. ISSN 0192-0790.

FLOCH, M. H. Recommendations for probiotic use in humans-a 2014 update. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 7, n. 10, p. 999-1007, 2014. ISSN 1424-8247.

FONTANA, L. et al. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. **Br J Nutr**, v. 109 Suppl 2, p. S35-50, Jan 2013. ISSN 0007-1145.

FREI, R.; AKDIS, M.; O'MAHONY, L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 31, n. 2, p. 153-8, Mar 2015. ISSN 0267-1379.

GALBIATTI, A. L. et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 79, n. 2, p. 239-47, Mar-Apr 2013. ISSN 1808-8686.

GENEROSO, S. V. et al. *Saccharomyces cerevisiae* strain UFMG 905 protects against bacterial translocation, preserves gut barrier integrity and stimulates the immune system in a murine intestinal obstruction model. **Arch Microbiol**, v. 192, n. 6, p. 477-84, Jun 2010. ISSN 1432-072X (Electronic) 0302-8933 (Linking).

GENEROSO, S. V. et al. Protection against increased intestinal permeability and bacterial translocation induced by intestinal obstruction in mice treated with viable and heat-killed *Saccharomyces boulardii*. **Eur J Nutr**, v. 50, n. 4, p. 261-9, Jun 2011. ISSN 1436-6207.

GIBSON, G. R. et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. **Nutr Res Rev**, v. 17, n. 2, p. 259-75, Dec 2004. ISSN 0954-4224.

GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **J Nutr**, v. 125, n. 6, p. 1401-12, Jun 1995. ISSN 0022-3166 (Print) 0022-3166 (Linking).

GILLILAND, S. E. et al. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. **FAO Food and Nutrition Paper**, Córdoba, Argentina, v. 85, p. 34, 2001. ISSN 0254-4725

GORENC, M.; KOZJEK, N. R.; STROJAN, P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. **Rep Pract Oncol Radiother**, v. 20, n. 4, p. 249-58, Jul-Aug 2015. ISSN 1507-1367 (Print) 1507-1367.

GOULET, O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. **Nutr Rev**, v. 73 Suppl 1, p. 32-40, Aug 2015. ISSN 0029-6643.

GOURIN, C. G.; COUCH, M. E.; JOHNSON, J. T. Effect of weight loss on short-term outcomes and costs of care after head and neck cancer surgery. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 123, n. 2, p. 101-10, Feb 2014. ISSN 0003-4894 (Print) 0003-4894.

GRACIE, D. J.; FORD, A. C. Symbiotics in irritable bowel syndrome--better than probiotics alone? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 18, n. 5, p. 485-9, Sep 2015. ISSN 1363-1950.

GUARNER, F. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. **J Clin Gastroenterol**, v. 46, n. 6, p. 468-81, Jul 2012. ISSN 0192-0790.

GUENICHE, A. et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. **Benef Microbes**, v. 5, n. 2, p. 137-45, Jun 1 2014. ISSN 1876-2883.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 9. Rio de Janeiro: Guanabara, 1997.

HE, D. et al. Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, v. 37, n. 4, p. 406-15, Sep 2013. ISSN 2210-7401.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. **Avaliação da Composição Corporal Aplicada**. 1. São Paulo, Brasil: 2000. 244 ISBN 8520410421.

HILL, C. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 8, p. 506-14, Aug 2014. ISSN 1759-5045.

HORVAT, M. et al. Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. **Wien Klin Wochenschr**, v. 122 Suppl 2, p. 26-30, May 2010. ISSN 0043-5325.

HU, Y. J. et al. Exploring the dynamic core microbiome of plaque microbiota during head-and-neck radiotherapy using pyrosequencing. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. e56343, 2013. ISSN 1932-6203.

HULLEY, S. B., et al. **Designing clinical research: an epidemiologic approach**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Amp; Wilkins, 2001. 336p.

ISLEK, A. et al. The role of Bifidobacterium lactis B94 plus inulin in the treatment of acute infectious diarrhea in children. **Turk J Gastroenterol**, v. 25, n. 6, p. 628-33, Dec 2014. ISSN 1300-4948.

JAGER-WITTENAAR, H. et al. Malnutrition and quality of life in patients treated for oral or oropharyngeal cancer. **Head Neck**, v. 33, n. 4, p. 490-6, Apr 2011. ISSN 1043-3074.

JEPSSON, B.; MANGELL, P.; THORLACIUS, H. Use of probiotics as prophylaxis for postoperative infections. **Nutrients**, v. 3, n. 5, p. 604-12, May 2011. ISSN 2072-6643.

JONES, M. L.; MARTONI, C. J.; PRAKASH, S. Oral supplementation with probiotic L. reuteri NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 7, p. 2944-51, Jul 2013. ISSN 0021-972x.

KANAZAWA, H. et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. **Langenbecks Arch Surg**, v. 390, n. 2, p. 104-13, Apr 2005. ISSN 1435-2443 (Print) 435-2443.

KEOHANE, P. P. et al. Relation between osmolality of diet and gastrointestinal side effects in enteral nutrition. **Br Med J (Clin Res Ed)**, v. 288, n. 6418, p. 678-80, Mar 3 1984. ISSN 0267-0623 (Print) 0267-0623.

KOMATSU, S. et al. Efficacy of perioperative synbiotics treatment for the prevention of surgical site infection after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. **Surg Today**, v. 46, n. 4, p. 479-90, Apr 2016. ISSN 0941-1291.

KRUMBECK, J. A. et al. Prebiotics and synbiotics: dietary strategies for improving gut health. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 32, n. 2, p. 110-9, Mar 2016. ISSN 0267-1379.

LEVINE, E. A.; ALVERDY, J. C. Carotid-esophageal fistula following a penetrating neck injury: case report. **J Trauma**, v. 30, n. 12, p. 1588-90, Dec 1990. ISSN 0022-5282 (Print) 0022-5282.

LEWIS, S. J.; HEATON, K. W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. **Scand J Gastroenterol**, v. 32, n. 9, p. 920-4, Sep 1997. ISSN 0036-5521 (Print) 0036-5521 (Linking).

LILLY, D. M.; STILLWELL, R. H. PROBIOTICS: GROWTH-PROMOTING FACTORS PRODUCED BY MICROORGANISMS. **Science**, v. 147, n. 3659, p. 747-8, Feb 12 1965. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075.

LONGSTRETH, G. F. et al. Functional bowel disorders. **Gastroenterology**, v. 130, n. 5, p. 1480-91, Apr 2006. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.

LOPEZ DE TORO MARTIN-CONSUEGRA, I. et al. [The influence of symbiotics in multi-organ failure: randomised trial]. **Med Clin (Barc)**, v. 143, n. 4, p. 143-9, Aug 19 2014. ISSN 0025-7753 (Print) 0025-7753.

LUERCE, T. D. et al. Anti-inflammatory effects of *Lactococcus lactis* NCDO 2118 during the remission period of chemically induced colitis. **Gut Pathog**, v. 6, p. 33, 2014.

LYTVYN, L. et al. Probiotics and synbiotics for the prevention of postoperative infections following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Hosp Infect**, v. 92, n. 2, p. 130-9, Feb 2016. ISSN 0195-6701.

MAINTZ, L.; NOVAK, N. Histamine and histamine intolerance. **Am J Clin Nutr**, v. 85, n. 5, p. 1185-96, May 2007. ISSN 0002-9165 (Print) 0002-9165.

MALECKA-MASSALSKA, T. et al. Bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in detecting malnutrition among newly diagnosed head and neck cancer patients. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 273, n. 5, p. 1299-305, May 2016. ISSN 0937-4477.

MARCO, M. L.; PAVAN, S.; KLEEREBEZEM, M. Towards understanding molecular modes of probiotic action. **Curr Opin Biotechnol**, v. 17, n. 2, p. 204-10, Apr 2006. ISSN 0958-1669 (Print) 0958-1669.

MARTEAU, P. et al. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 16, n. 3, p. 587-93, Mar 2002. ISSN 0269-2813 (Print) 0269-2813.

MCNAUGHT, C. E. et al. A prospective randomised study of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299V on indices of gut barrier function in elective surgical patients. **Gut**, v. 51, n. 6, p. 827-31, Dec 2002. ISSN 0017-5749 (Print) 0017-5749.

MIYOSHI, J. et al. Serum diamine oxidase activity as a predictor of gastrointestinal toxicity and malnutrition due to anticancer drugs. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 30, n. 11, p. 1582-90, Nov 2015. ISSN 0815-9319.

MOWAT, A. M.; AGACE, W. W. Regional specialization within the intestinal immune system. **Nat Rev Immunol**, v. 14, n. 10, p. 667-85, Oct 2014. ISSN 1474-1733.

MOYSES, R. A. et al. Significant differences in demographic, clinical, and pathological features in relation to smoking and alcohol consumption among 1,633 head and neck

cancer patients. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 68, n. 6, p. 738-44, Jun 2013. ISSN 1807-5932.

MUDGIL, D.; BARAK, S. Composition, properties and health benefits of indigestible carbohydrate polymers as dietary fiber: a review. **Int J Biol Macromol**, v. 61, p. 1-6, Oct 2013. ISSN 0141-8130.

MUDGIL, D.; BARAK, S.; KHATKAR, B. S. Guar gum: processing, properties and food applications-A Review. **J Food Sci Technol**, v. 51, n. 3, p. 409-18, Mar 2014. ISSN 0022-1155 (Print) 0022-1155.

NATURE. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 207-14, Jun 14 2012. ISSN 0028-0836.

O'CONNOR, E. M. The role of gut microbiota in nutritional status. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 16, n. 5, p. 509-16, Sep 2013. ISSN 1473-6519 (Electronic) 1363-1950 (Linking).

O'KEEFE, S. J. et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 4, n. 1, p. 6-10, Jan 2006. ISSN 1542-3565 (Print) 1542-3565.

OHSHIMA, T. et al. Therapeutic Application of Synbiotics, a Fusion of Probiotics and Prebiotics, and Biogenics as a New Concept for Oral Candida Infections: A Mini Review. **Front Microbiol**, v. 7, p. 10, 2016. ISSN 1664-302x.

OKAZAKI, M. et al. Perioperative synbiotic therapy in elderly patients undergoing gastroenterological surgery: a prospective, randomized control trial. **Nutrition**, v. 29, n. 10, p. 1224-30, Oct 2013. ISSN 0899-9007.

OLIVEIRA, L. R. D.; RIBEIRO-SILVA, A.; ZUCOLOTO, S. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. **Jornal Brasileiro de Medicina e Patologia Laboratorial**, v. 42, n. 5, p. 8, 2006. ISSN 1676-2444.

PANDEY, K. R.; NAIK, S. R.; VAKIL, B. V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. **J Food Sci Technol**, v. 52, n. 12, p. 7577-7587, Dec 2015. ISSN 0022-1155 (Print) 0022-1155.

PEREZ, C. [Probiotics for the treating acute diarrhea and preventing antibiotic-associated diarrhea in children]. **Nutr Hosp**, v. 31 Suppl 1, p. 64-7, 2015. ISSN 0212-1611.

PETITO, G. et al. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. **Braz J Otorhinolaryngol**, Apr 9 2016. ISSN 1808-8686.

PINTO, M.; UGA, M. A. Cost of treating patients with smoking history in a specialized cancer hospital. **Rev Saude Publica**, v. 45, n. 3, p. 575-82, Jun 2011. ISSN 0034-8910.

PIRONI, L. et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. **Clin Nutr**, v. 34, n. 2, p. 171-80, Apr 2015. ISSN 0261-5614.

PREVOST, V. et al. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer. **Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis**, v. 131, n. 2, p. 113-20, Apr 2014. ISSN 1879-7296.

PULTE, D.; BRENNER, H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. **Oncologist**, v. 15, n. 9, p. 994-1001, 2010. ISSN 1083-7159.

RAIZEL, R. et al. Effects of probiotics, prebiotics and synbiotics consumption on the human organism. **Revista Ciência e Saúde**, v. 4, n. 2, p. 9, 2011.

RAMMOHAN, A. et al. Synbiotics in Surgery for Chronic Pancreatitis: Are They Truly Effective? A Single Blind Prospective Randomized Control Trial. **Ann Surg**, Jan 8 2015. ISSN 0003-4932.

RAYES, N. et al. Early enteral supply of fiber and Lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. **Nutrition**, v. 18, n. 7-8, p. 609-15, Jul-Aug 2002. ISSN 0899-9007 (Print) 0899-9007.

RAYES, N. et al. Effect of pre- and probiotics on liver regeneration after resection: a randomised, double-blind pilot study. **Benef Microbes**, v. 3, n. 3, p. 237-44, Sep 2012. ISSN 1876-2883.

RAYES, N. et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. **Transplantation**, v. 74, n. 1, p. 123-7, Jul 15 2002. ISSN 0041-1337 (Print) 0041-1337.

RAYES, N. [Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery - results of a prospective trial]. **Z Gastroenterol**, v. 40, n. 10, p. 869-76, Oct 2002. ISSN 0044-2771 (Print) 0044-2771.

RAYES, N.; SEEHOFER, D.; NEUHAUS, P. Prebiotics, probiotics, synbiotics in surgery--are they only trendy, truly effective or even dangerous? **Langenbecks Arch Surg**, v. 394, n. 3, p. 547-55, May 2009. ISSN 1435-2443.

RAYES, N. et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. **Ann Surg**, v. 246, n. 1, p. 36-41, Jul 2007. ISSN 0003-4932 (Print) 0003-4932.

RAYES, N. et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. **Am J Transplant**, v. 5, n. 1, p. 125-30, Jan 2005. ISSN 1600-6135 (Print) 1600-6135.

RAYES, N.; SOETERS, P. B. Probiotics in surgical and critically ill patients. **Ann Nutr Metab**, v. 57 Suppl, p. 29-31, 2010. ISSN 0250-6807.

REINOSO WEBB, C. et al. Protective and pro-inflammatory roles of intestinal bacteria. **Pathophysiology**, v. 23, n. 2, p. 67-80, Jun 2016. ISSN 0928-4680 (Print) 0928-4680.

RIBEIRO, I. L. A. et al. Fatores associados ao câncer de lábio e cavidade oral **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 3, p. 11, 2015.

RIGHINI, C. A. et al. Assessment of nutritional status at the time of diagnosis in patients treated for head and neck cancer. **Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis**, v. 130, n. 1, p. 8-14, Feb 2013. ISSN 1879-7296.

ROBERFROID, M. Prebiotics: the concept revisited. In: (Ed.). **J Nutr**. United States, v.137, 2007. p.830S-7S. ISBN 0022-3166 (Print) 0022-3166 (Linking).

ROY, C. C. et al. Short-chain fatty acids: ready for prime time? **Nutr Clin Pract**, v. 21, n. 4, p. 351-66, Aug 2006. ISSN 0884-5336 (Print) 0884-5336.

RUSHDI, T. A.; PICHARD, C.; KHATER, Y. H. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. **Clin Nutr**, v. 23, n. 6, p. 1344-52, Dec 2004. ISSN 0261-5614 (Print) 0261-5614.

SAEZ-LARA, M. J. et al. The role of probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and other related diseases: a systematic review of randomized human clinical trials. **Biomed Res Int**, v. 2015, p. 505878, 2015.

SAMANTA, A. K. et al. Prebiotic inulin: Useful dietary adjuncts to manipulate the livestock gut microflora. **Braz J Microbiol**, v. 44, n. 1, p. 1-14, 2013. ISSN 1517-8382 (Print) 1517-8382.

SCALDAFERRI, F. et al. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. **J Clin Gastroenterol**, v. 46 Suppl, p. S12-7, Oct 2012. ISSN 0192-0790.

SCHOEFF, S. S. et al. Nutritional Management for Head and Neck Cancer Patients. **Practical Gastroenterology**, v. 121, p. 8, 2013.

SEIFERT, C. F.; JOHNSTON, B. A. A nationwide survey of long-term care facilities to determine the characteristics of medication administration through enteral feeding catheters. **Nutr Clin Pract**, v. 20, n. 3, p. 354-62, Jun 2005. ISSN 0884-5336 (Print) 0884-5336.

SEIJAS-TAMAYO, R. et al. Epidemiological characteristics of a Spanish cohort of patients diagnosed with squamous cell carcinoma of head and neck: distribution of risk factors by tumor location. **Clin Transl Oncol**, Apr 25 2016. ISSN 1699-048x.

SHOGAN, B. D. et al. Intestinal anastomotic injury alters spatially defined microbiome composition and function. **Microbiome**, v. 2, p. 35, 2014. ISSN 2049-2618.

SLAVIN, J. Impact of the proposed definition of dietary fiber on nutrient databases. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 16, p. 4, 2003. ISSN 0889-1575.

SLAVIN, J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1417-35, Apr 2013. ISSN 2072-6643.

SPAPEN, H. et al. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. **Clin Nutr**, v. 20, n. 4, p. 301-5, Aug 2001. ISSN 0261-5614 (Print) 0261-5614.

SUGAWARA, G. et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. **Ann Surg**, v. 244, n. 5, p. 706-14, Nov 2006. ISSN 0003-4932 (Print) 0003-4932.

TAKAGI, K. et al. Sensitive colorimetric assay of serum diamine oxidase. **Clin Chim Acta**, v. 226, n. 1, p. 67-75, Apr 1994. ISSN 0009-8981 (Print) 0009-8981.

TAKIMOTO, Y. et al. Diamine oxidase activity levels in anorexia nervosa. **Int J Eat Disord**, v. 47, n. 2, p. 203-5, Mar 2014. ISSN 0276-3478.

TANAKA, K. et al. Impact of perioperative administration of synbiotics in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: a prospective randomized controlled trial. **Surgery**, v. 152, n. 5, p. 832-42, Nov 2012. ISSN 0039-6060.

TANAKA, Y. et al. Clinical significance of plasma diamine oxidase activity in pediatric patients: influence of nutritional therapy and chemotherapy. **Kurume Med J**, v. 50, n. 3-4, p. 131-7, 2003. ISSN 0023-5679 (Print) 0023-5679.

TOJO, R. et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 41, p. 15163-76, Nov 7 2014. ISSN 1007-9327.

USAMI, M. et al. Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 35, n. 3, p. 317-28, May 2011. ISSN 0148-6071 (Print) 0148-6071.

VAHABNEZHAD, E. et al. Lactobacillus bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. **J Clin Gastroenterol**, v. 47, n. 5, p. 437-9, May-Jun 2013. ISSN 0192-0790.

VIRK, A. et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of an oral synbiotic (AKSB) for prevention of travelers' diarrhea. **J Travel Med**, v. 20, n. 2, p. 88-94, Mar-Apr 2013. ISSN 1708-8305 (Electronic) 1195-1982 (Linking).

WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. São Paulo: Atheneu, 2009.

WAITZBERG, D. L.; CAIAFFA, W. T.; CORREIA, M. I. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. **Nutrition**, v. 17, n. 7-8, p. 573-80, Jul-Aug 2001. ISSN 0899-9007 (Print) 0899-9007.

WAITZBERG, D. L. et al. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. **Clin Nutr**, v. 32, n. 1, p. 27-33, Feb 2013. ISSN 0261-5614.

WHELAN, K.; MYERS, C. E. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. **Am J Clin Nutr**, v. 91, n. 3, p. 687-703, Mar 2010. ISSN 0002-9165.

WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organ Tech Rep Ser**, v. 854, p. 1-452, 1995. ISSN 0512-3054 (Print) 0512-3054.

WOLVEKAMP, M. C.; DE BRUIN, R. W. Diamine oxidase: an overview of historical, biochemical and functional aspects. **Dig Dis**, v. 12, n. 1, p. 2-14, Jan-Feb 1994. ISSN 0257-2753 (Print) 0257-2753.

WONG, S. et al. A Lactobacillus casei Shirota probiotic drink reduces antibiotic-associated diarrhoea in patients with spinal cord injuries: a randomised controlled trial. **Br J Nutr**, v. 111, n. 4, p. 672-8, Feb 2014. ISSN 0007-1145.

XIE, Q.; GAN, H. T. Controversies about the use of serological markers in diagnosis of inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**, v. 16, n. 2, p. 279-80, Jan 14 2010. ISSN 1007-9327.

YANG, J. et al. Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis. **World J Gastroenterol**, v. 18, n. 48, p. 7378-83, Dec 28 2012. ISSN 1007-9327.

YOKOYAMA, Y. et al. Randomized clinical trial of the effect of perioperative synbiotics versus no synbiotics on bacterial translocation after oesophagectomy. **Br J Surg**, v. 101, n. 3, p. 189-99, Feb 2014. ISSN 0007-1323.

YU, G. et al. Effect of early enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function in elderly patients with esophageal cancer or cardiac cancer. **Chin J Cancer Res**, v. 25, n. 3, p. 299-305, Jun 2013. ISSN 1000-9604 (Print) 1000-9604.

8 ANEXOS

8.1 Escala de Bristol

Tipo 01		Pedaços separados, duros como amendoim
Tipo 02		Forma de salsicha, mas segmentada
Tipo 03		Forma de salsicha, mas com fendas na superfície
Tipo 04		Forma de salsicha ou cobra, lisa e mole
Tipo 05		Pedaços moles, mas contornos nítidos
Tipo 06		Pedaços aerados, contornos esgarçados
Tipo 07		Aquosa, sem peças sólidas

8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convidamos o (a) Sr (a) _____ para participar da Pesquisa **“IMPACTO DO USO DE SIMBIÓTICOS NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM NEOPLASIA DE VIAS AÉREAS E DIGESTIVAS SUPERIORES SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO”**, que tem o objetivo de avaliar o impacto do LACTOFOS® sobre a função intestinal de pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço submetidos a tratamento cirúrgico. O LACTOFOS® é um suplemento alimentar composto pela associação de prebiótico (fibras alimentares) e probiótico (bactérias boas). Depois da assinatura desse termo o (a) Sr (a) permitirá que informações do seu prontuário sejam coletadas e que seja realizado o diagnóstico e acompanhamento nutricional durante o período da internação. Serão realizadas as medidas do peso e da altura; da circunferência do braço usando uma fita métrica; e da quantidade de gordura do braço utilizando um aparelho que se chama adipômetro. Além disso, os participantes da pesquisa serão divididos por sorteio em dois grupos: um receberá o suplemento alimentar sem prebiótico e probiótico e o outro receberá o suplemento alimentar LACTOFOS®, durante todo período do estudo, duas vezes ao dia. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa, sendo sua participação voluntária, não havendo vantagem de qualquer espécie, podendo sair da pesquisa a qualquer momento, sem que o tratamento seja prejudicado. Os resultados serão utilizados para pesquisa, mas sua identidade não será divulgada. A utilização do suplemento alimentar não possui nenhum malefício para a saúde dos dois grupos, porém pode gerar leve desconforto devido a produção de gases. Você será acompanhado diariamente pelos pesquisadores. Sua participação ajudará os profissionais a melhorarem a forma de acompanhamento dos pacientes e de avaliação do estado nutricional, podendo assim melhorar a qualidade de tratamento e de vida dos pacientes. Em caso de dúvidas relacionadas a questões éticas, como em relação ao comportamento das avaliadoras ou dos procedimentos realizados em qualquer etapa do estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, UFMG (31) 3409-4592, localizado na Av. Antônio Carlos, 6627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005 Campus Pampulha, Belo Horizonte/MG.

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento tem duas cópias que serão assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma cópia com cada um de nós.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20__.

Nome e nº do registro

Assinatura do Participante

Nome

Assinatura do Estudante

Nome

Assinatura do Pesquisador

Priscilla Ceci Lages (Mestranda) – (31) 8806-6630
Simone V. Generoso (Pesquisadora) - (31) 8812-8650
M. Isabel T. D. Correia (Pesquisadora) - (31) 9168-8239

8.3 Questionário estruturado



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Projeto: Simbiótico no PO de CCP

Paciente número:				Sache a receber:								
Identificação do Paciente/ Dados da Internação												
Leito:	Registro:	Nome:										
Data de nascimento:	Sexo:	Raça:	Contato (telefone):		Cirurgião responsável:							
Data da internação:	Data da operação:	Data da alta:	Internou no CTI? Sim/ Não		Óbito? Sim/ Não							
			Período:		Data:							
História clínica												
Tempo de diagnóstico do câncer:	Localização do Tu:	Tipo do Tu:		Estadiamento:	Fez Qt ou Rt prévia? Sim/ Não							
					Período:							
Tipo de abordagem cirúrgica:				Comorbidades:								
Avaliação Antropométrica												
Peso usual (kg)	Altura (m)		Peso aferido (kg):	IMC (kg/m ²):	CB (cm):	DCT (mm):						
		Pré-OP										
		7 DPO/ Alta										
Dinamometria				Exames Bioquímicos								
	1º valor:		2º valor:		3º valor:			Global de leucócitos	PCR	Albumina		
	MSD	MSE	MSD	MSE	MSD	MSE	MSD	MSE				
Pré-OP												
7 DPO/ Alta												
Uso de antibiótico												
	Qual ATB?				Período				Motivo			
Pré internação												
Durante internação (1)												
Durante internação (2)												

Necessidades nutricionais/ Acompanhamento da dieta

VCT:	1 DPO	2 DPO	3 DPO	4 DPO	5 DPO	6 DPO	7 DPO
Kcal recebidas/ % VCT							
Tipo de infusão							
Módulo de fibras?							
TNO / Dieta prescrita							

Acompanhamento das evacuações

Data da coleta de amostra Pré Operatoria:

	1 DPO	2 DPO	3 DPO	4 DPO	5 DPO	6 DPO	7 DPO
Número de episódios							
Consistência							
Coleta de amostra							

Sintomas Gastrointestinais

	1 DPO	2 DPO	3 DPO	4 DPO	5 DPO	6 DPO	7 DPO
Dor abdominal							
Distensão abdominal							
Flatulência aumentada							

Complicações cirúrgicas

	Infecção de FO	PNM	Abscessos	Bacteremia	Infecção de cateter	Sepse	Deiscência de FO	Transfusão de sangue	IRpA/ VM	IRA	Choque	Fistula
1 DPO												
2 DPO												
3 DPO												
4 DPO												
5 DPO												
6 DPO												
7 DPO												

Observações
