

Uso perioperatório de probióticos em pacientes submetidos a ressecção de câncer colorretal: uma revisão sistemática

Perioperative use of probiotics in patients undergoing colorectal cancer resection: a systematic review

DOI: 10.37111/braspenj.2020351016

Tainá Teixeira Ortega¹

Unitermos:

Probióticos. Neoplasias colorretais. Período perioperatório.

Keywords:

Probiotics. Colorectal neoplasms. Perioperative period.

Endereço para correspondência:

Tainá Teixeira Ortega
Avenida João Páffaro, 1378 – apto 37^a – Pinheirinho
– Vinhedo, SP, Brasil –
CEP 13289-470
E-mail: tah_ortega@hotmail.com

Submissão

27 de outubro de 2019

Aceito para publicação

19 de fevereiro de 2020

RESUMO

Introdução: A cirurgia é um dos principais tratamentos para o câncer colorretal e o uso de probióticos pode auxiliar na diminuição de complicações pós-operatórias. Este estudo teve como objetivo revisar os impactos clínicos do uso de probióticos em pacientes submetidos a ressecção de câncer colorretal no período perioperatório. **Método:** Um levantamento bibliográfico dos últimos dez anos foi realizado nas bases de dados LILACS, MEDLINE e Scopus, utilizando como estratégia de busca: probióticos (*probiotics*) and neoplasias colorretais (*colorectal neoplasms*) and período perioperatório (*perioperative period*), foram selecionados somente ensaios clínicos randomizados que atendiam ao propósito da revisão. **Resultados:** Dos três trabalhos elegíveis, dois exibiram benefício no controle de complicações infecciosas, outros dois contribuíram para melhor recuperação da função intestinal e todos revelaram menor incidência de diarreia quando administrado probiótico perioperatório, demonstrando benefícios na recuperação desses pacientes oncológicos. No entanto, a literatura acerca desse tema ainda é limitada, sendo necessários mais trabalhos bem delineados metodologicamente para validar ainda mais esses achados.

ABSTRACT

Introduction: Surgery is one of the main treatments for colorectal cancer and the use of probiotics may aid in the reduction of postoperative complications. This study aimed to review the clinical impacts of the use of probiotics in patients submitted to resection of colorectal cancer in the perioperative period. **Methods:** A bibliographic survey of the last ten years was carried out in the databases LILACS, MEDLINE and Scopus, using as a search strategy: *probiotics* (*probiotics*) and *neoplasias colorretais* (*colorectal neoplasms*) and *período perioperatório* (*perioperative period*), were selected only randomized clinical trials that met the purpose of the review. **Results:** Of the three eligible studies, two showed benefit in controlling infectious complications, two others contributed to a better recovery of intestinal function and all revealed lower incidence of diarrhea when administered perioperative probiotic, showing benefits in the recovery of these cancer patients. However, the literature on this subject is still limited, requiring more work well delineated methodologically to validate even these findings.

1. Nutricionista Clínica do Centro de Oncologia – Unidade Bela Vista, Serviço de Alimentação – Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) apresenta grande relevância epidemiológica a nível mundial, tendo em vista que é a terceira neoplasia maligna mais diagnosticada e a segunda principal causa de morte por câncer¹. No Brasil, estimam-se, para cada ano do biênio 2018-2019, 17.380 casos novos de câncer de cólon e reto, em homens, e 18.980, em mulheres, sendo o terceiro mais frequente no sexo masculino e o segundo no feminino².

Fatores genéticos, ambientais e relacionados ao estilo de vida podem influenciar na patogênese do CCR que, em grande parte, se manifesta pela exposição aos hábitos de vida ocidentais, incluindo sedentarismo, obesidade, tabagismo e alimentação, esta última contribui em aproximadamente 35% dos casos novos^{2,3}. O consumo de bebidas alcoólicas, a baixa ingestão de fibras provenientes de frutas, verduras, legumes e grãos integrais e o alto consumo de carnes vermelhas e processadas possuem forte evidência no desenvolvimento de tumores malignos no cólon e reto^{3,4}.

A cirurgia, se aplicável, geralmente é adotada como base do tratamento curativo, no entanto, o procedimento apresenta riscos que podem aumentar os índices de mortalidade, como complicações infecciosas, sangramento e deiscência da anastomose, favorecendo, também, o aumento do tempo de permanência hospitalar e dos custos hospitalares^{3,5,6}.

Indivíduos diagnosticados com CCR frequentemente apresentam alteração no microbioma⁷, denominada como disbiose intestinal. A disbiose pode acontecer como causa ou consequência da doença, mas também pode contribuir para a progressão dela, a partir de falha na barreira intestinal⁸, portanto, modular o microbioma pode ser uma estratégia no reestabelecimento do equilíbrio entre os microorganismos comensais e potencialmente patogênicos. O uso de probióticos é uma das possíveis intervenções para a modulação do microbioma intestinal⁹.

Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro por estimular mecanismos imunes da mucosa, agir mutuamente com microrganismos comensais ou potencialmente patogênicos, produzir ácidos graxos de cadeia curta e comunicar-se com as células do hospedeiro por meio de sinais químicos, promovendo o fortalecimento da barreira intestinal, reduzindo a inflamação e otimizando a resposta imune aos antígenos¹⁰.

Ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo de Tan et al.¹¹, testou a eficácia da administração pré-cirúrgica de probióticos em pacientes com CCR e verificou um retorno mais rápido da função intestinal e um menor tempo de internação hospitalar.

Os resultados de um estudo prospectivo realizado por Hibberd et al.¹², mesmo com uma amostra pequena,

demonstrou que o microbioma de pacientes com câncer de cólon difere de pacientes controle e forneceu evidências de que a modulação com cepas de bactérias benéficas e específicas aumentou a produção de butirato, que é um substrato energético para os colonócitos e possui capacidade de modular vias de sinalização, inibindo proliferação celular, reduzindo a inflamação, promovendo apoptose e supressão tumoral.

A metanálise de He et al.⁵ mostrou, entre outros resultados, que o uso de probióticos ou simbióticos como profilaxia em pacientes submetidos à ressecção colorretal diminuiu a morbidade de infecções totais e sintomas gastrointestinais. No entanto, não houve diferença significativa entre o grupo intervenção e controle em relação ao tempo de internação hospitalar e vazamento pela anastomose.

Diante do exposto, probióticos têm sido utilizados no período pré-operatório com o intuito de reduzir possíveis complicações decorrentes do trauma cirúrgico. Esta pesquisa visa descrever os potenciais benefícios provocados pela modulação da microbiota intestinal no período perioperatório de pacientes com diagnóstico de CCR.

O objetivo do trabalho foi revisar os impactos clínicos do uso de probióticos em pacientes submetidos a ressecção de câncer colorretal no período perioperatório.

MÉTODO

Foi realizada uma busca nas bases de dados LILACS, MEDLINE e Scopus, utilizando os seguintes descritores e operador booleano na estratégia de busca: probióticos (*probiotics*) and neoplasias colorretais (*colorectal neoplasms*) and período perioperatório (*perioperative period*). Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados (ECRs), com texto completo na base de dados, publicados nos últimos 10 anos (2008-2018), em português, inglês ou espanhol e que utilizaram probióticos no período perioperatório de ressecção de CCR, com o intuito de verificar desfechos clínicos, como: complicações infecciosas, tempo de internação e alteração da função intestinal. Os critérios de exclusão considerados foram: cirurgias metastáticas de CCR, desfechos biológicos (exemplos: adesão de microorganismos à mucosa intestinal, concentração de patógenos e expressão de células do sistema imunológico) e a utilização de simbióticos devido ao possível viés do benefício pela fibra prebiótica, pelo probiótico propriamente dito ou pela combinação de ambos.

RESULTADOS

A pesquisa realizada nas três bases de dados identificou 9 estudos de acordo com a estratégia de busca pré-definida. Na LILACS, a busca obteve um resultado nulo, no PubMed, os três estudos encontrados estavam na língua chinesa, portanto

todos excluídos da amostra e, na Scopus, inicialmente, um estudo foi excluído por se tratar de uma metanálise. Após revisão dos títulos, resumos estruturados e conteúdo dos estudos, a amostra final totalizou três trabalhos (Figura 1), sendo um excluído devido à ressecção de câncer colorretal metastático e o outro por avaliar desfechos biológicos. Nos

três ensaios clínicos randomizados elegíveis para esta revisão, ambos os grupos de cada estudo possuíam características (idade, sexo, índice de massa corporal, localização e estágio do tumor, etc) homogêneas no *baseline*.

As características e principais desfechos dos estudos que compõem esta revisão estão apresentados na Tabela 1.

O trabalho de Liu et al.¹³, por meio da análise de diversos marcadores, demonstrou que a administração perioperatória de probióticos levou a uma melhora na função da barreira intestinal e na taxa de complicações infecciosas, 14% no grupo probiótico e 46% no grupo controle ($p < 0,05$). A incidência de translocação bacteriana também foi significativamente menor no grupo intervenção ($p < 0,01$). Um menor tempo para a primeira defecação (3,3 vs. 4,2 dias, $p < 0,05$), menor incidência de diarreia (10 vs. 30%, $p < 0,05$), de cólicas abdominais (26 vs. 38%, $p < 0,05$), de distensão abdominal (22 vs. 36%, $p < 0,05$) e menor duração de piroxia ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) (5,9 vs. 7,2 dias, $p < 0,05$) foram verificados no grupo probiótico em comparação ao controle, contribuindo para melhor recuperação pós-operatória da função intestinal.

Em publicação de 2013, Liu et al.¹⁴ avaliaram o efeito perioperatório dos probióticos em conjunto com possíveis alterações nas concentrações séricas de zonulina, uma proteína com papel importante na regulação da permeabilidade intestinal e, a implicação subsequente sob complicações infecciosas. Os probióticos promoveram redução na concentração de zonulina ($p = 0,001$) com a menor expressão de p38 MAPK, além da redução nas taxas de complicações infecciosas e da incidência de diarreia (ambos $p < 0,05$). Quando os pacientes foram agrupados

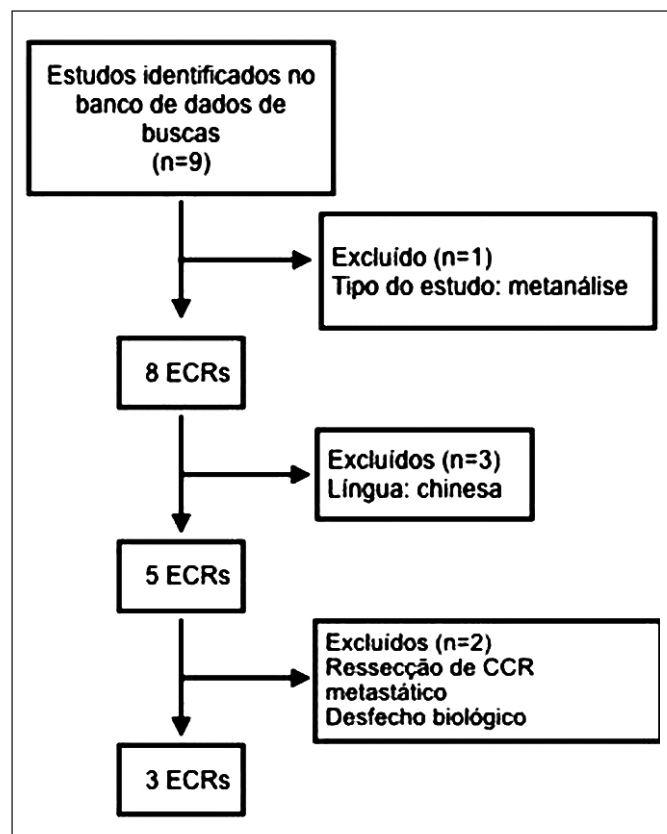


Figura 1 - Fluxograma dos estudos elegíveis.

Tabela 1 – Características e principais resultados dos estudos incluídos.

Estudo (ano)	Tipo do estudo	Nº de pacientes (intervenção/ controle)	Grupo intervenção	Grupo controle	Duração (dias)	Desfechos
Liu et al. ¹³ (2011)	ECR, DC	100 (50/50)	Diariamente recebia cápsula contendo: 2.6x10 ¹⁴ UFC CGMCC No. 1258, LA-11 e BL-88 (via oral)	Diariamente recebia cápsula contendo: maltodextrina (via oral)	16	Melhorou a integridade da barreira intestinal, beneficiou a microbiota fecal e diminuiu complicações infecciosas
Liu et al. ¹⁴ (2013)	ECR, DC	150 (75/75)	Diariamente recebia cápsula contendo: 2.6x10 ¹⁴ UFC de CGMCC No. 1258, LA-11 e BL-88 (via oral)	Diariamente recebia cápsula contendo: maltodextrina (via oral)	16	Diminuiu a incidência de translocação bacteriana, a taxa de permeabilidade intestinal e de complicações infecciosas
Yang et al. ¹⁵ (2016)	ECR	60 (30/30)	Diariamente recebia: <i>B. longum</i> ($\geq 1 \times 10^7$ UFC/g), <i>L. acidophilus</i> ($\geq 1 \times 10^7$ UFC/g) e <i>E. faecalis</i> ($\geq 1 \times 10^7$ UFC/g) (via oral/gavagem gástrica)	Diariamente recebia: maltodextrina + sacarose (via oral/gavagem gástrica)	16	Diminuiu o tempo de recuperação da função intestinal e a incidência de diarreia

DC = duplo-cego; UFC = unidades formadoras de colônias; B. = *Bifidobacterium*; E. = *Enterococcus*; L. = *Lactobacillus*; CGMCC No. 1258 = *L. plantarum*; LA-11 = *L. acidophilus*; BL-88 = *B. longum*-88.

de acordo com as concentrações séricas de zonulina (alta ou baixa), houve correlação significativa entre a alta concentração e maior incidência de septicemia (27% vs. 86%), na duração da pirexia pós-operatória ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) (5,56 vs. 6,92 dias) e de antibioticoterapia (5,58 vs. 7,38 dias) (todos $p = 0,001$).

Já o trabalho de Yang et al.¹⁵ não encontrou diferença estatística entre os grupos para desfechos de complicações infecciosas, mas a administração de probióticos influenciou significativamente na recuperação da função intestinal. A incidência de diarreia (26,67 vs. 53,33%, $p = 0,0352$), o número de dias para os primeiros flatos (3,27 vs. 3,63, $p = 0,0274$) e para a primeira evacuação (3,87 vs. 4,53, $p = 0,0268$) foram significativamente menores nos pacientes submetidos à intervenção com probióticos.

DISCUSSÃO

Dos ECRs obtidos a partir da estratégia de busca adotada para esta revisão, dois demonstraram benefício no controle de complicações infecciosas, em outros dois os resultados contribuíram para melhor recuperação da função intestinal e todos os trabalhos demonstraram menor incidência de diarreia no grupo que recebeu probiótico perioperatório.

Possíveis mecanismos biológicos para o alcance desses desfechos foram descritos no trabalho de Gianotti et al.¹⁶, demonstrando que a cepa *Lactobacillus johnsonii* aderiu à mucosa intestinal, afetou a microbiota reduzindo a concentração de patógenos e modulou a imunidade local pela maior expressão de CD3, CD4 e CD8, com uma tendência de resposta à maior dose administrada, tanto para a análise microbiológica quanto imunológica.

Aisu et al.¹⁷ também demonstraram que a oferta perioperatória de probióticos modulou a imunidade pelo ImmuKnow adenosine triphosphate assay e a microbiota fecal com o aumento da proporção média de *Bifidobacterium*. A incidência de infecção na incisão do sítio cirúrgico foi de 6,7%, no grupo que recebeu probióticos, e 19,8% no grupo de tratamento padrão ($p = 0,016$). Características pós-operatórias, como o número de dias para os primeiros flatos e para a primeira refeição, também foram menores estatisticamente (2 vs. 2,8 dias, $p = 0,001$ e 3,9 vs. 4,7 dias, $p = 0,002$, respectivamente).

Em decorrência da complexidade do microbioma intestinal, poucos são os estudos que fizeram uso de uma única cepa de bactéria e alcançaram resultados clínicos significativos após a intervenção. Como exemplo, o *L. plantarum* foi usado em pacientes submetidos a colectomia e nenhum benefício foi encontrado quanto ao desfecho de complicações pós-operatórias¹⁸.

O ECR de Kotzampassi et al.¹⁹ utilizou um regime com quatro probióticos (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *B. lactis* e *Saccharomyces boulardii*) no perioperatório de pacientes submetidos a cirurgia colorretal e a taxa para as principais complicações pós-operatórias foi significativamente inferior (28,6 vs. 48,8% no braço placebo, $p = 0,010$, *odds ratio* = 0,42). O tempo para o primeiro movimento intestinal, primeira evacuação e até a alta hospitalar foram todos inferiores no grupo probiótico ($p < 0,0001$).

O emprego perioperatório de probióticos nos estudos de Aisu et al.¹⁷ e Kotzampassi et al.¹⁹ citados acima apresentou resultados que validam os encontrados nesta revisão, como a modulação da microbiota, melhora na recuperação da função intestinal e redução de complicações pós-cirúrgicas.

Algumas vantagens são notadas com o uso de probióticos somente no período pré ou pós-operatório. A administração pré-operatória em um ECR de pacientes com câncer colorretal, demonstrou redução significativa na complicação por sepse (33,3% nos controles vs. 10% nos tratados com probióticos, $p = 0,016$), juntamente com uma diminuição de *Escherichia coli* e um aumento de *B. longum*, ambos significativos, nesse mesmo grupo²⁰. Já o trabalho que adotou como público idosos acima de 70 anos submetidos a colectomia laparoscópica com preservação ou não da válvula ileocecal, forneceu probióticos após a cirurgia e avaliou o controle da função intestinal associado à qualidade de vida. O grupo probiótico apresentou menos evacuações que os controles, mas sem diferença estatística ($p = 0,06$) e o subgrupo com ressecção da válvula ileocecal que recebeu probióticos apresentou consistência das fezes mais adequada que o controle ($p = 0,03$)²¹.

Liu et al.²² complementaram os trabalhos do seu grupo de pesquisa, avaliando probióticos perioperatórios em pacientes submetidos a ressecção local ou hepatectomia segmentar de metástases colorretais e do mesmo modo averiguou menor incidência de complicações infecciosas, diarreia, concentrações séricas de zonulina e endotoxina plasmática.

Dois trabalhos publicados recentemente demonstraram alguns desfechos clínicos positivos com a administração de simbióticos em pacientes com indicação de cirurgia para retirada de CCR. Flesch et al.²³ randomizaram os pacientes para receberem simbióticos (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *B. lactis* e *fruto-oligosacarídeos*) ou placebo por cinco dias antes do procedimento cirúrgico e por 14 dias após a cirurgia, diferenças estatisticamente significativas foram apresentadas para infecção de ferida operatória, abscesso intra-abdominal e pneumonia, sendo menor no grupo simbióticos. O grupo de Polakowski et al.²⁴ administrou a mesma formulação de simbiótico que o trabalho citado anteriormente em um grupo e maltodextrina como placebo no outro, mas

somente oito dias antes da cirurgia. A ocorrência de complicações infecciosas, tempo médio do uso de antibióticos e de permanência hospitalar foram significativamente inferiores no grupo simbiótico.

A redução da incidência de sepse pode variar com diferença estatisticamente significativa, de acordo com o tipo de operação, como demonstrado no estudo de Arumugam et al.²⁵: na cirurgia colorretal, a redução foi de 35%, 73% em hepato-pancreático-biliar e 56% em transplante hepático; esses achados tendem a indicar que pacientes cirúrgicos colorretais podem ser um grupo mais difícil na manipulação do equilíbrio microbiano intestinal. E essa condição de disbiose pode ser impulsionada ainda por fatores como o estresse operatório em si, a limpeza intestinal pré-operatória, a exposição múltipla a antibióticos, a privação prolongada de alimentação oral, a nutrição exclusivamente intravenosa, a administração de outros fármacos e a intensa manipulação intestinal²⁶.

CONCLUSÃO

Dados que avaliam o potencial uso de probióticos em cirurgias colorretais oncológicas são limitados, mas dados que avaliem sua utilização no período perioperatório são ainda mais escassos. Como relatado, em diferentes contextos, os probióticos têm demonstrado benefícios na recuperação do paciente oncológico cirúrgico, entretanto, o seu emprego terapêutico na comunidade científica e, inclusive na ressecção de câncer colorretal, ainda é algo relativamente novo e se faz necessário o desenvolvimento de mais ensaios clínicos bem delineados para uma melhor compreensão do manejo, das cepas probióticas, doses administradas e benefícios sob o microbioma intestinal e suas implicações após a cirurgia.

AGRADECIMENTO

À Dra Fernanda Cunha Capareli, pelo auxílio quanto à estruturação do conteúdo do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2017.
3. Jacocy JT, Guzzon S, Roesch LFW, Mendes RH. Uso de pré, pró e simbióticos como coadjuvantes no tratamento do câncer colorretal. *Clin Biomed Res*. 2017;37(3):232-46.
4. World Cancer Research Fund International/ American Institute for Cancer Research. Continuous update project report: diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. 2017. [citado 15 Sep. 2018]. Available at: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-Cancer-2017-Report.pdf> Date
5. He D, Wang HY, Feng JY, Zhang MM, Zhou Y, Wu XT. Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(4):406-15.
6. Machado FF, Lazzaretti RK, Poziomyck AK. Uso de prebióticos, probióticos e simbióticos nos pré e pós-operatórios do câncer colorretal: uma revisão. *Rev Bras Cancerol*. 2014;60(4):363-70.
7. Bultman SJ. Interplay between diet, gut microbiota, epigenetic events, and colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res*. 2016;61(1):10.1002/mnfr.201500902.
8. Zitvogel L, Daillère R, Roberti MP, Routy B, Kroemer G. Anti-cancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(8):465-78.
9. Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(5):271-85.
10. World Gastroenterology Organisation. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia. Probióticos e prebióticos. Fevereiro, 2017.
11. Tan CK, Said S, Rajandram R, Wang Z, Roslani AC, Chin KF. Pre-surgical administration of microbial cell preparation in colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. *World J Surg*. 2016;40(8):1985-92.
12. Hibberd AA, Lyra A, Ouwehand AC, Rolny P, Lindgren H, Cedgård, L, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. *BMJ Open Gastroenterology*. 2017;4(1):e000145.
13. Liu Z, Qin H, Yang Z, Xia Y, Liu W, Yang J, et al. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery: a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(1):50-63.
14. Liu ZH, Huang MJ, Zang XW, Lei W, Huang NQ, Peng H, et al. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(1):117-26.
15. Yang Y, Xia Y, Chen H, Hong L, Feng J, Yang J, et al. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: short-term outcomes of a randomized controlled trial. *Oncotarget*. 2016;7(7):8432-40.
16. Gianotti L, Morelli L, Galbiati F, Rocchetti S, Coppola S, Beneduce A, et al. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16(2):167-75.
17. Aisu N, Tanimura S, Yamashita Y, Yamashita K, Maki K, Yoshida Y, et al. Impact of perioperative probiotic treatment for surgical site infections in patients with colorectal cancer. *Exp Ther Med*. 2015;10(3):966-72.
18. Mangell P, Thorlacius H, Syk I, Ahrné S, Molin G, Olsson C, et al. *Lactobacillus plantarum* 299v does not reduce enteric bacteria or bacterial translocation in patients undergoing colon resection. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1915-24.
19. Kotzampassi K, Stavrou G, Damorak G, Georgitsi M, Basdanis G, Tsaousi G, et al. A four-probiotics regimen reduces postoperative complications after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *World J Surg*. 2015;39:2776.
20. Zhang JW, Du P, Gao J, Yang BR, Fang WJ, Ying CM. Preoperative probiotics decrease postoperative infectious complications of colorectal cancer. *Am J Med Sci*. 2012;343(3):199-205.
21. Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, Camerlingo A, Marcellinaro R, De Fatico S, et al. Early postoperative administration of probiotics versus placebo in elderly patients undergoing elective colorectal surgery: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Surg*. 2013;13 (Suppl 2):S57.

22. Liu Z, Li C, Huang M, Tong C, Zhang X, Wang L, et al. Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:34.
23. Flesch AT, Tonial ST, Contu PC, Damin DC. Perioperative synbiotics administration decreases postoperative infections in patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind clinical trial. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(6):567-73.
24. Polakowski CB, Kato M, Preti VB, Schieferdecker MEM, Ligoeki Campos AC. Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition.* 2019;58:40-6.
25. Arumugam S, Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics and synbiotics decrease postoperative sepsis in elective gastrointestinal surgical patients: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:1123-31.
26. Stavrou G, Kotzampassi K. Gut microbiome, surgical complications and probiotics. *Ann Gastroenterol.* 2016;30(1):45-53.

Local de realização do estudo: Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesse: A autora declara não haver.