

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAMILA BRANDÃO POLAKOWSKI

IMPACTO DO USO DE SIMBIÓTICOS NO PRÉ-OPERATÓRIO DE CIRURGIA POR
CÂNCER COLORRETAL



CURITIBA

2015

CAMILA BRANDÃO POLAKOWSKI

IMPACTO DO USO DE SIMBIÓTICOS NO PRÉ-OPERATÓRIO DE CIRURGIA POR
CÂNCER COLORRETAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional do Departamento de Nutrição, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito de parcial para obtenção do título de Mestre em Segurança Alimentar e Nutricional.

Orientador: Prof: Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos

Coorientadora: Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker

CURITIBA

2015

Polakowski, Camila Brandão

Impacto do uso de simbióticos no pré-operatório de cirurgia por câncer colorretal / Camila Brandão Polakowski - Curitiba, 2015.

64 f. : il.(algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos

Coorientadora: Professora Dra. Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2014.

Inclui bibliografia

1. Simbióticos. 2. Câncer colorretal. 3. Microbiota. 4. Complicação.
3. SNP. 4. Biomarcadores. I. Campos, Antonio Carlos Ligocki. II. Schieferdecker, Maria Eliana Madalozzo. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.994

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Setor de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional

EXAME DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Camila Brandão Polakowski

Titulo: “Impacto do uso de simbióticos no pré-operatório de cirurgia por câncer colorretal”

PARECER

A Banca de Defesa, reunida nesta data nas dependências do Setor de Ciências da Saúde, Campus Botânico, da Universidade Federal do Paraná, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos, Prof. Dr. José Eduardo Aguilar do Nascimento, Prof^ª. Dr^ª. Carla Corradi Perini, após análise da dissertação e arguição com a mestrande, a banca aprovou a referida dissertação como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre em Segurança Alimentar e Nutricional, no Programa de Pós-Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional.


Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos


Prof. Dr. José Eduardo Aguilar do Nascimento


Prof^ª. Dr^ª. Carla Corradi Perini

Curitiba, 28 de julho de 2015.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela vida, pela oportunidade do conhecimento e sabedoria.

Aos meus pais por apoiar minhas decisões, pelo conhecimento e educação, pelo tempo dedicado em todo esse tempo. Ao meu pai pelo incentivo a busca ao conhecimento, pelos conselhos nas horas difíceis, pelo amor e pelo ser exemplo de ser humano.

As minhas razões de viver, meus irmãos, Juan e Jean, desculpe pela ausência em algum momento, e obrigada pelas palavras e apoio nos momentos em que mais precisei.

Ao meu namorado, Marcos, pelo apoio, carinho, dedicação e paciência. Você foi essencial nesse momento. Agradeço com todo amor esse carinho e dedicação. Muito obrigada meu amor, como eu te amo.

A minha família, Alexandre, Luzinete, Josiane, Hamilton, Dirce, Luiz Roberto e Eduarda, Suelen e Tuane, obrigada pelo apoio.

Ao Gabriel que trouxe alegria a essa família, obrigada por permitir ser sua madrinha. Sei que faltei em alguns momentos em que prometi estar ao seu lado, mas foi por um período (2 anos), agora estou de volta.

E minha priminha Nicolly? Não tenho palavras para expressar o que foi seu carinho, seu apoio, por entender meus momentos de ausência, ou mesmo por ficar sentada ao meu lado para ter minha companhia quando eu estava no computador, você é muito especial na minha vida. Qualquer palavra seria o mínimo para explicar o meu carinho, enfim, como eu te amo.

A Hilda, Michael, Dayane, Nelson e Mariana o meu muito obrigada pelo incentivo aos meus estudos, por acreditar no meu conhecimento.

A Patrícia e Marina minhas companheiras de trabalho que se tornaram minhas irmãs.

A minhas companheiras do Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital Erasto Gaertner.

A minha formação de base, Carla Corradi e Ivone Morimoto, com vocês aprendi o que é ser nutricionista.

A minha turma de mestrado, onde passamos bons momentos juntos. Obrigada pelo apoio nas horas e nos momentos difíceis.

Em especial ao meu orientador Dr Campos, obrigada pelo conhecimento, pela dedicação, por acreditar no meu trabalho. Com você entendi o real sentido de ser orientador.

A professora Maria Eliana, pelas palavras nos momentos em que mais precisei, pelo conhecimento, por me ensinar a docência, pela amizade.

A professora Estela, que se tornou uma grande amiga e pelo idealismo.

Agradeço ao Hospital Erasto Gaertner que proporcionou essa pesquisa, aos pacientes que participaram do trabalho, o meu carinho em especial.

Aos Residentes do Hospital Erasto Gaertner, Ivan, Mario, Fernando, Victor, Mariana e Bruno, obrigada pelo apoio durante essa pesquisa.

Agradeço ao Programa de Pós Graduação em Segurança Alimentar e Nutricional pela oportunidade de aprendizagem.

Agradeço pela alegria de saber que nesse ano serei tia de um casal, Nicholas e Beatriz.

Agradeço a todos que de alguma forma participaram dessa etapa da minha vida.

“Se você desistir diante das adversidades durante a juventude, ou, pelo contrário conseguir transformar as dificuldades em nutrientes para o seu progresso, determinará se vitorioso, ou não no futuro. Aqueles que são prósperos em qualquer campo de atuação, de alguma forma utilizarão os obstáculos encontrados em sua juventude como vantagens para o desenvolvimento” Daisaku Ikeda

RESUMO

A microbiota gastrointestinal está envolvida no desenvolvimento e regulação da resposta imune. As bactérias não patogênicas são importantes para prevenir a adesão e posterior invasão de bactérias enteropatogênicas. A modulação da microbiota no pré-operatório de cirurgia colorretal poderia reduzir as complicações pós-operatórias. O Objetivo foi avaliar o impacto da administração de simbióticos no pré-operatório de cirurgia colorretal por câncer. Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego incluindo 73 pacientes portadores de câncer colorretal. Todos foram submetidos a avaliação nutricional, dosagens de Proteína C Reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), albumina e transferrina sérica. No dia da cirurgia as dosagens acima foram repetidas. Sete dias antes da cirurgia foram alocados para receberem simbiótico (Lactofos®) ou Placebo (maltodextrina). Os envelopes eram idênticos e rotulados como A ou B. Os pacientes ingeriram dois envelopes diluídos em 100 ml de água ao dia. No pós-operatório foram anotadas as complicações infecciosas ou não infecciosas, tempo de internação e de uso de antibióticos e ocorrência de óbitos. A idade média, os parâmetros demográficos e o estadiamento tumoral foram similares entre os grupos no início do estudo. Após 7 dias observou-se redução significativa da IL-6 ($163,2 \pm 19,5$ vs. $138,8 \pm 12,5$, $p < 0,001$) e da PCR $10,0 \pm 5,2$ vs. $7,17 \pm 3,2$, $p < 0,001$) no grupo Simbiótico, enquanto no grupo controle não houve alteração significativa (IL-6: $154,2 \pm 18,3$ vs. $160,9 \pm 18,6$, NS e PCR: $10,4 \pm 6,18$ vs. $10,6 \pm 6,1$, NS). Albumina e transferrina sérica não apresentaram alterações significativas. No pós-operatório ocorreram complicações infecciosas em 2,7% no grupo simbiótico e em 30,5% no grupo controle ($p < 0,01$). O tempo médio de uso de antibiótico foi de $1,42 \pm 0,5$ dias no grupo simbiótico e de $3,74 \pm 4,3$ dias no grupo controle ($p < 0,001$). O tempo médio de internamento foi de $3,5 \pm 0,6$ dias no grupo simbiótico e de $6,14 \pm 4,2$ no grupo controle ($p < 0,001$). Houve 3 óbitos no grupo controle e nenhum no grupo simbiótico ($p = 0,8$). O uso de simbióticos por 7 dias no pré-operatório de cirurgia colorretal por câncer atenua o estado inflamatório e associa-se a redução da morbidade, do uso de antibióticos e do tempo de internação.

Palavras chaves: simbiótico; câncer colorretal; complicação; infecção; microbiota.

ABSTRACT

Colorectal surgery is associated with the breakdown of intestinal integrity, predisposing to infectious complications. The gastrointestinal microflora is involved in the development and regulation of the immune response. The non-pathogenic bacteria are important for preventing adhesion and subsequent invasion of enteropathogenic bacteria. The modulation of the microbiota in the preoperative period of colorectal surgery could reduce postoperative complications. The objective to evaluate the impact of symbiotic administration preoperatively in colorectal surgery for cancer. Prospective, randomized, double-blind study including 73 patients with colorectal cancer. All patients underwent nutritional evaluation, measurements of C-Reactive Protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), serum albumin and transferrin. Seven days before surgery they were allocated to receive either symbiotic (Lactofos®) or placebo (maltodextrin). The envelopes were identical and labeled A or B. Patients were oriented to ingest two envelopes diluted in 100 ml of water per day. On the day of surgery the above dosages were repeated. In the postoperative period infectious or non-infectious complications were recorded, as well as length of hospital stay and antibiotic use and the occurrence of deaths. The mean age, demographics and tumor staging were similar between groups at baseline. After 7 days there was a significant reduction in IL-6 (163.2 ± 19.5 vs. 138.8 ± 12.5 , $p < 0.001$) and CRP: 10.0 ± 5.2 vs. 7.17 ± 3.2 , $p < 0.001$) in the symbiotic group, while the control group showed no significant change (IL-6: 154.2 ± 18.3 vs. 160.9 ± 18.6 , NS and PCR: vs. 10.4 ± 6.18 vs. 10.6 ± 6.1 , NS). Albumin and serum transferrin did not change significantly. Postoperative infectious complications occurred in 2.7% of the patients of the symbiotic group and in 30.5% in the control group ($p < 0.01$). The mean duration of antibiotic use was 1.42 ± 0.5 days in the symbiotic group and 3.74 ± 4.3 days in the control group ($p < 0.001$). The average hospitalization time was 3.5 ± 0.6 days in the symbiotic group and 6.14 ± 4.2 in the control group ($p < 0.001$). There were 3 deaths in the control group and none in the symbiotic group ($p = 0.8$). The use of symbiotic for 7 days before surgery for colorectal cancer surgery attenuates the inflammatory state and is associated with reduced morbidity, use of antibiotics and hospitalization.

Key words: symbiotic; colorectal cancer; complication; infection; microbiota.

LISTA DE FIGURAS

FÍGURA 1 – INTERAÇÃO ENTRE A FLORA MICROBIANA E O SISTEMA IMUNE DO INSTESTINO	25
FÍGURA 2 – HOMEOSTASE DO SISTEMA IMUNOLÓGICO	31
FÍGURA 3 – FLORA INTESTINAL E SISTEMA IMUNOLÓGICO	32
FÍGURA 4 – LINHA DO TEMPO DA INTERVENÇÃO	44
FÍGURA 5 – FLUXOGRAMA DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	45

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DE POPULAÇÃO POR GRUPO, COM IDADE, SEXO, ESTADIAMENTO DA DOENÇA E CIRURGIA REALIZADA	45
TABELA 2 – CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL, PERCENTAGEM DE PERDA DE PESO E ASG-PPP ENTRE OS GRUPOS	46
TABELA 3 – CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL POR MEIO DE ALBUMINA, TRANFERRINA E % CONTAGEM TOTAL DE LINFÓCITOS.	47
TABELA 4 – MÉDIA DO MARCADOR INFLAMATÓRIO INTERLEUCINA 6 ANTES E APÓS A INTERVENÇÃO ENTRE OS GRUPOS	47
TABELA 5 – MÉDIA DO MARCADOR INFLAMATÓRIO PCR ANTES E APÓS A INTERVENÇÃO ENTRE OS GRUPOS	48
TABELA 6 – COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS CONFORME OS GRUPOS	48

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DA PERDA DE PESO PONDERAL CONFORME O PERÍODO	35
QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO DO IMC PARA ADULTOS (18 A 59 ANOS)	36
QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO DO IMC PARA IDOSOS (> 60 ANOS)	36
QUADRO 4 – VALORES DE REFERÊNCIAS EXAMES LABORATORIAIS	41
QUADRO 5 – DESCRIÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS INFECCIOSAS	42

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	15
1.1OBJETIVOS	18
1.1.1 Objetivos Geral.....	18
1.1.2 Objetivos Específicos	18
2. REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 CÂNCER COLORRETAL.....	19
2.1.1 TRATAMENTO.....	20
2.1.2 Complicações do Tratamento Cirúrgico	22
2.2 MICROBIOTA INTESTINAL.....	23
2.3 Prebiótico	27
2.3.1 Probiótico	27
2.3.2 Simbiótico.....	28
2.3.3 Simbióticos e Cirurgia.....	29
2.4 RESPOSTA INFLAMATÓRIA	30
2.4.1 Interleucina 6.....	30
2.4.2 Proteína c Reativa	32
2.5 DESNUTRIÇÃO E CÂNCER.....	33
2.5.1 Métodos de Avaliação do Estado Nutricional	34
2.6 EXAMES LABORATORIAIS.....	36
2.6.1 Albumina	36
2.6.2 Transferrina	38
3.CAUSUÍSTICA E MÉTODOS	37
3.1 INTERVENÇÃO	38
3.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	39
3.3 INGESTÃO ALIMENTAR	40
3.4 EXAMES LABORATORIAIS.....	40
3.5 COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS, TEMPO DE INTERNAMENTO	42
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
4. RESULTADOS	45
5. DISCUSSÃO	50
6. CONCLUSÕES	55
REFERÊNCIAS	56

APÊNCIDE 1	61
APÊNCIDE 2	63
ANEXO 1	64

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas constituem-se a segunda causa de mortalidade na população brasileira, representando quase 17% dos óbitos de causa conhecida. Estimou-se que no ano de 2014, publicadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) 32.60 casos novos de pacientes com diagnóstico de câncer colorretal (INCA, 2015).

O câncer colorretal ocorre em ambos os sexos, é doença tratável e frequentemente curável quando localizada. A cirurgia é o seu tratamento primário, retirando a parte do intestino afetada e os linfonodos regionais (BASSE *et al*, 2005; LÉON-RODEIGUES & HERMANDES, 1999).

A ressecção do cólon por neoplasia maligna tem morbidade pós-operatória em torno de 9,6% dos casos, frequentemente associada à infecção abdominal, formação de fístula e deiscência da anastomose (LÉON-RODEIGUES & HERMANDES, 1999; WAITZBERG, 2004).

Os pacientes que são submetidos a cirurgias abdominais de grande porte estão sob o risco aumentado de desenvolver infecções. Nas operações de maior porte, os índices de complicações são elevados, da ordem de 20-40%. Resultados apresentados pelo projeto multicêntrico Europeu denominado ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) apontam para novas perspectivas no emprego de métodos de manejo peri-operatório visando à diminuição de complicações cirúrgicas, acelerando a recuperação dos pacientes no pós-operatório. A abordagem multidisciplinar tem por base uma ampla gama de estudos os quais demonstraram que utilização de programas apoiados pela prática da medicina baseada em evidências quando aplicados à cirurgia abdominal podem prover um retorno precoce da função intestinal e melhoria das funções fisiológicas dos pacientes. No Brasil o projeto ACERTO (Aceleração da Recuperação Total Pós-operatória) é um programa que visa à recuperação de pacientes cirúrgicos (FEARON *et al*, 2005; AGUILAR-NACIMENTO *et al*, 2008).

Em cirurgia digestiva, os principais pontos a serem considerados dizem respeito à abordagem nutricional (suporte nutricional peri-operatório, diminuição do período de jejum pré-operatório e liberação precoce da dieta no pós-operatório), limitação ao uso de drenos, sonda nasogástrica, menor hidratação venosa peri-

operatória, e utilização sistemática do preparo pré-operatório do cólon em cirurgias colorretais, além do uso racional de antibióticos, controle da dor, náuseas e vômitos pós-operatórios, preparo emocional dos pacientes e abordagem fisioterápica provendo mobilização e retorno precoce às atividades (AGUILAR-NASCIMENTO *et al*, 2008).

Algumas dessas complicações infecciosas ocorrem devido à translocação de bactérias e toxinas de patógenos do intestino (ANDERSON *et al*, 2004; MÉIER, 2012). A translocação bacteriana está associada a o aumento da incidência de sepse pós-operatória (ANDERSON *et al*, 2004). A translocação bacteriana é definida como passagem de bactérias viáveis do trato gastrointestinal através da mucosa epitelial para a corrente sanguínea e de vários órgãos, podendo levar à falência múltipla de órgãos. As complicações infecciosas após a cirurgia continuam sendo um grande problema, apesar da disponibilidade de antibióticos e os avanços em tecnologia de terapia intensiva. Em geral há diminuição do número de bactérias benéficas e crescimento de bactérias patogênicas induzidas pelo estresse cirúrgico, jejum e o uso de alguns antibióticos (OKAZAKI *et al*, 2013).

A microbiota intestinal do humano abriga mais de 3,4 milhões de genes e mais de 1000 espécies. Numerosas espécies bacterianas colonizam a boca, as vias aéreas superiores, a pele e o intestino. O intestino abriga a vasta maioria, especialmente no cólon, onde 10^{11} a 10^{13} UFC/g são observadas (LERAYER *et al*, 2013).

A ruptura do equilíbrio na microbiota intestinal por microorganismos invasores provocam uma reação inflamatória, levando à destruição da barreira intestinal (OKAZAKI *et al*, 2013). A modulação da microbiota intestinal no peri-operatório é uma opção terapêutica que permite reduzir a taxa de complicações pós-operatórias (KINROSS *et al*, 2013). É possível manipular a composição da microflora intestinal por administração de prebióticos e probióticos e assim modular a barreira intestinal. (ANDERSON *et al*, 2004).

Os probióticos são organismos vivos que quando ingeridos em determinado número podem trazer benefícios ao hospedeiro, melhorando as características da microflora intestinal. (CORREIA *et al*, 2012). Eles inibem o crescimento de patógenos mediante a redução do pH intraluminal e o estímulo para a secreção de peptídeos antimicrobianos, melhoram a função de barreira da mucosa e modulam a resposta imunológica inata e adaptativa (MÉIER, 2012).

Os prebióticos têm funções específicas, porque são substratos para a fermentação e servem de combustível para bactérias intestinais comensais. Os prebióticos são constituintes alimentares que alteram o crescimento ou a atividade de um número limitado de espécies bacterianas no cólon. O aumento de lactobacilos e bifidobactérias aumenta a resistência do intestino para evitar a translocação de bactérias patogênicas e toxinas através da mucosa. (MÉIER, 2012. SUGAWARA *et al*, 2006). Quando usado em combinação, pré e probiótico são chamados de simbióticos, que em conjunto poderiam ser mais benéficos, devido ao possível efeito sinérgico deles no intestino (MÉIER, 2012).

A evidência atual mostrou o importante papel dos probióticos em cirurgias do trato gastrointestinal (CORREIA *et al*, 2012). Em um estudo randomizado, foi avaliada a incidência de infecções no pós-operatório e outras complicações após o transplante de fígado em 95 pacientes. Houve redução significativa de complicações infecciosas nos pacientes que receberam tratamento com simbiótico em comparação aqueles que receberam apenas placebo (RAYES *et al*, 2002).

Diferentes tipos de microorganismos são estudados como reguladores da flora intestinal humana com a função de reduzir infecções e aumentar a imunidade celular, podendo trazer benefícios como o aumento da produção de imunoglobulinas, diminuição da atividade das células de killer e o aumento da produção de interleucinas, em destaque a interleucina6(IL-6) (ZHANG *et al*, 2012).

Sugawara *et al* (2006), em seu estudo administrando simbiótico em 101 pacientes no pré-operatório de cirurgia por câncer biliar, observaram aumento da IL-6, mostrando aumento na resposta imunológica, no período pré e pós-operatório no grupo suplementado em comparação ao grupo placebo (SUGAWARA *et al*, 2006).

Em geral, o uso de simbiótico em cirurgia eletiva, em pacientes sem fator de risco é seguro. Entretanto, deve-se ter cautela, pois em pacientes em estado crítico a situação é menos clara, os poucos estudos disponíveis são controversos (MÉIER, 2012).

Com base no pressuposto de que as complicações infecciosas em pacientes cirúrgicos podem muitas vezes se originar a partir de microrganismos derivados do intestino, a manipulação da microbiota intestinal pode ser uma alternativa para prevenir ou tratar as complicações infecciosas.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivos Geral

Avaliar o impacto da administração de simbióticos no pré-operatório de pacientes submetidos a cirurgias por câncer colorretal

1.2.2 Objetivos Específicos

Avaliar o efeito do simbiótico sobre a resposta inflamatória em pacientes submetidos a cirurgias por câncer colorretal

Verificar o efeito do simbiótico sobre as complicações infecciosas pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgias por câncer colorretal

Identificar o efeito do uso de simbiótico sobre o estado nutricional

Verificar se o consumo de fibra alimentar durante a administração de simbiótico aumenta a ação do produto

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER COLORRETAL

O câncer colorretal é considerado uma das neoplasias malignas de maior incidência, sendo o terceiro câncer mais comum no mundo. No Brasil, representa a quinta neoplasia mais diagnosticada e a quarta causa de óbitos, sendo que cerca de metade dos pacientes morrem em menos de cinco anos após o diagnóstico (FORTES *et al.*, 2007).

O câncer colorretal pode ser esporádico ou hereditário. A forma esporádica ocorre em pessoas que não possuem histórico familiar da doença. A forma hereditária ocorre devido a um gene defeituoso herdado dos pais (KANG *et al.*, 2011). Os dois tipos principais de câncer colorretal hereditário são o Câncer Colorretal Hereditário Não Polipóide (HNPCC) e o Secundário à Polipose Adenomatosa Familiar. O HNPCC, também conhecido como Síndrome de Lynch, ocorre em cerca de três a 5% dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal. Tal síndrome caracteriza-se por distúrbio de herança autossômica dominante, com carcinogênese acelerada devido à mutação em genes de reparo de DNA, que deixam de produzir proteínas que os reconhecem e os reparam, após erros na replicação (BRASIL, 2003). Nestes casos, observa-se o surgimento da neoplasia em idades mais precoces do que na forma esporádica, em média aos 45 anos, e há predileção pelo cólon direito (LYNCH & CHAPELLE, 2003). O tumor associado à Polipose Adenomatosa Familiar é mais raro, acometendo cerca de 1% dos casos (FRIEDERICH *et al.*, 2011). Tal síndrome é doença autossômica dominante, causada por mutação no gene APC (do inglês: “*Adenomatous Polyposis Coli*”), e é caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de numerosos pólipos adenomatosos no intestino grosso. Geralmente, ocorre em torno da segunda ou terceira década de vida (BULOW *et al.*, 1995).

A disseminação do câncer colorretal pode ocorrer por via linfática ou hematogênica, bem como por vias contíguas e transperitoneais. A doença

apresenta-se em estado metastático, no momento do diagnóstico, em cerca de 20% dos pacientes. As metástases mais comuns deste tipo de câncer são para linfonodos regionais, fígado, pulmões e peritônio. Os pacientes podem apresentar sinais ou sintomas relacionados a qualquer uma destas áreas acometidas (JEMAL *et al*, 2010).

Após o diagnóstico do tumor maligno, inicia-se a avaliação da extensão da doença, com finalidade principal de planejar o tratamento. O estadiamento dessa doença significa classificar a neoplasia a partir de dados obtidos por meio de variedade de exames e procedimentos diagnósticos invasivos e não invasivos (LONGO, 2008). O objetivo do estadiamento da enfermidade neoplásica é identificar não somente a extensão loco-regional da lesão primária, mas também a extensão à distância. Existem dois tipos de estadiamento, o clínico e o patológico. O estadiamento clínico é feito com base em evidências obtidas antes do tratamento. Tais evidências advêm do exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia, biópsia, exploração cirúrgica e outros exames relevantes (BRASIL, 2004). O estadiamento patológico contempla os resultados a partir de tecidos obtidos via procedimento invasivo, podendo incluir ressecção de linfonodos regionais e/ou de tecido adjacente ao tumor, além de inspeção e biópsia de órgãos que costumam ser acometidos no processo de disseminação da doença (LONGO, 2008). O sistema de estadiamento mais utilizado é o *Tumor, Node, Metastasis*(TNM), elaborado pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). O TNM avalia três eventos: o crescimento local do tumor (T), a disseminação para linfonodos regionais (N) e a disseminação para órgãos e estruturas à distância (M). Estes parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente. Além das graduações numéricas, as categorias T e N podem ser sub classificadas em graduações alfabéticas. (HOFF *et al*, 2013).

2.1.1 Tratamento

O tratamento depende principalmente do tamanho, da localização e da extensão do tumor, bem como da saúde geral do paciente (BRASIL, 2003), podendo envolver várias modalidades terapêuticas diferentes, como quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A associação de duas ou três modalidades, dependendo da localização do tumor, é frequentemente usada para a obtenção de melhor resultado e probabilidade de cura (HOFF *et al*, 2013).

O tratamento cirúrgico do câncer pode ser aplicado com finalidade curativa ou paliativa. É considerado curativo quando feito nos casos iniciais da maioria dos tumores sólidos. É tratamento radical quando compreende a remoção do tumor primário com margem de segurança e, se indicada, a retirada dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão-sede do tumor primário. O tratamento cirúrgico paliativo, por sua vez, tem a finalidade de reduzir a população de células tumorais ou de controlar sintomas que põem em risco a vida do paciente ou comprometem a qualidade da sobrevivência (BRASIL, 2014). A operação é o método de tratamento mais eficiente para o câncer colorretal (CUNNINGHAM *et al*, 2007).

A quimioterapia é modalidade de tratamento que utiliza medicamentos específicos para destruição de células malignas, impedindo a formação de novo DNA e bloqueando funções essenciais da célula ou induzindo a apoptose (INCA,2014). A quimioterapia pode ser utilizada em combinação com o tratamento cirúrgico e a radioterapia. De acordo com as finalidades, a quimioterapia é classificada em: curativa quando é usada com o objetivo de se conseguir o controle completo do tumor, como nos casos de doença de Hodgkin e leucemias agudas, adjuvante quando se segue à operação curativa, tendo o objetivo de alcançar células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância, neoadjuvante ou prévia quando objetiva ter a redução parcial do tumor, visando permitir a complementação terapêutica, cirúrgica e/ou radioterápica, quando paliativa não tem finalidade curativa, objetiva melhorar a qualidade da sobrevivência do paciente (INCA, 2014).

A radioterapia é o uso clínico de radiação ionizante com o objetivo de induzir danos letais às células cancerosas. Dose pré-calculada de radiação é aplicada em zona que engloba o tumor, buscando erradicar todas as células tumorais com o menor dano possível às células normais circunvizinhas, à custa das quais se fará a

regeneração da área irradiada. As radiações ionizantes são eletromagnéticas ou corpusculares e carregam energia. Ao interagirem com os tecidos, tais radiações dão origem a elétrons rápidos que ionizam o meio e criam efeitos químicos como a hidrólise da água e a ruptura das cadeias de DNA. A morte celular pode ocorrer, então, por variados mecanismos, desde a inativação de sistemas vitais para a célula até a incapacidade de reprodução. A radioterapia é empregada em quatro modalidades diferentes no tratamento do câncer colorretal: pré-operatória de curta duração, pré-operatória de longa duração (neoadjuvante), pós-operatória para controle de sintomas e de forma paliativa (CUNNINGHAM *et al*, 2007). O uso da radioterapia ainda não é rotineiro para o câncer do cólon, devido à dificuldade em se estabelecer o tratamento adequado. O reto, pela localização, na maior parte abaixo da reflexão peritoneal, tem no comportamento loco regional importante indicador para radioterapia (CUNNINGHAM *et al*, 2007).

2.1.2 Complicações do Tratamento Cirúrgico

A infecção pós-operatória da incisão cirúrgica e intra-abdominal são estatisticamente observadas no pós-operatório das cirurgias de cólon e reto (LEWIS, 2002). As complicações mais comuns após a cirurgia podem ser infecciosas ou clínicas. Inclui a infecção de ferida operatória, abscessos abdominais, pneumonia, infecção do trato urinário, bacteremia, sepse, deiscência de anastomoses, sangramentos, falência respiratória, insuficiência cardíaca, falência renal, disfunção hepática, além de fistulas (SMIDT, 2004).

Apesar da utilização de antibióticos como profilaxia peri-operatória, as infecções apresentam um problema morbidade associada a altos custos. Os motivos pelos quais os pacientes estão susceptíveis a infecções são multifatoriais. A desnutrição, redução da imunidade, diminuição da motilidade intestinal, cirurgia de grande porte, tempo de hospitalização e uso de antibióticos podem resultar em crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado, permitindo a passagem

dessas bactérias patogênicas para os linfonodos mesentéricos e corrente sanguínea (MIZZUNO *et al*, 2012; SHIRAKAWA *et al*, 2011).

A translocação bacteriana é considerada maior causa de infecção pós-operatória (BRADLEY *et al*, 2008). A inflamação do intestino pode causar efeitos a distância, algo que ocorra fora do intestino pode afetar a função da barreira intestinal. Dessa maneira é descrito aumento da permeabilidade intestinal (GROTS *et al*, 1999; IWATA *et al*, 2000). Um estudo realizado com animais de ligadura de artéria femoral mostrou que a isquemia de membros inferiores provoca aumento da permeabilidade a endotoxinas entéricas (HARKIN *et al*, 2001). Holland *et al*. (2006) demonstraram que a isquemia pode desencadear inflamação além de danos a mucosa intestinal. Alguns autores relatam que a sepse não seria necessária para provocar resposta inflamatória maciça, porque a inflamação do intestino, em si é associado a intensa resposta inflamatória (FUENTES, 2013). A falha da barreira intestinal e a translocação bacteriana são fatores multifatoriais. As modificações do ecossistema intestinal em pacientes submetidos a cirurgia, produz germes potencialmente virulentos, que provocam a translocação e a sepse em consequência (FUENTES, 2013).

2.2 MICROBIOTA INTESTINAL

O trato gastrointestinal abriga o maior número e a maior diversidade de espécies de bactérias das que colonizam o corpo humano. As bactérias são encontradas em todo trato gastrointestinal, com distribuição heterogênea. No estômago e no intestino delgado o ambiente é desfavorável para a colonização e proliferação bacteriana, que é reduzida, por ação bactericida do suco gástrico, da bile e da secreção pancreática, como pelo intenso peristaltismo do delgado. O íleo é um sítio de transição bacteriológica, entre a escassa população bacteriana do jejuno e a densa flora do cólon. No cólon, as bactérias encontram condições favoráveis para sua proliferação devido à ausência de secreções intestinais, peristaltismo lento e abundante suprimento nutricional. A população microbiana do cólon alcança 10^{10} a 10^{13} microorganismos por grama de conteúdo luminal, e supera em número o total

das células eucarióticas presentes no corpo humano (GUARNER *et al*, 2003; TANNOCK, 1999).

A enorme população bacteriana é composta predominantemente por poucos gêneros bacterianos, altamente diversos quanto às espécies (BACKHED *et al*, 2005). Prevaecem os gêneros bacteróides, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus*. Estima-se a existência de cerca de 300 a 500 diferentes espécies de bactérias, com composição variada segundo o indivíduo (GUARNER *et al*, 2003). A colonização do trato gastrointestinal depende da capacidade de adesão das bactérias, em receptores denominados sítios de adesão na mucosa intestinal (MACKIE *et al*, 1999). As espécies com esta característica tendem a colonizar de forma permanente o trato gastrointestinal, sem necessidade de reintrodução periódica e constitui a denominada flora autóctone. Por outro lado, espécies alóctones são aquelas externas ao ecossistema intestinal, sem adequada capacidade de aderir à mucosa, e são transitórias. Pelas características biológicas citadas, a flora autóctone tende a ser estável quanto às espécies bacterianas e número de colônias ao longo do tempo, acompanhando o indivíduo durante toda a vida (MACKIE *et al*, 1999).

A interação fisiológica entre o sistema imune do hospedeiro e a microbiota intestinal é importante para a prevenção de respostas inflamatórias prejudiciais aos tecidos dirigidos contra comensais ou o crescimento descontrolado de patógenos. (POWELL *et al*, 2012; MAZMANIAN & LIU, 2005; POWELL *et al*, 2015). A flora intestinal é caracterizada pela capacidade de restaurar-se depois perturbação (ROUND & MAZMANIAN, 2005). Se as mudanças na composição da microbiota estão além da capacidade de resistência da microbiota, resultam em alteração permanente da sua composição em comparação com a de indivíduos saudáveis. Essas alterações microbianas que perturbam a relação simbiótica são comumente referido como disbiose (POWELL *et al*, 2012). Disbiose leva a uma incapacidade de controlar microorganismos patogênicos e para uma resposta inflamatória ou imune desregulada contra comensais, e causando um dano tecidual agudo e crônico (BRONW *et al*, 2013). A composição e a estabilidade da população microbiana depende do mecanismo de defesa locais do hospedeiro e o desenvolvimento completo do sistema imune requer exposição a microbiota comensal após o nascimento (FÍGURA 1).

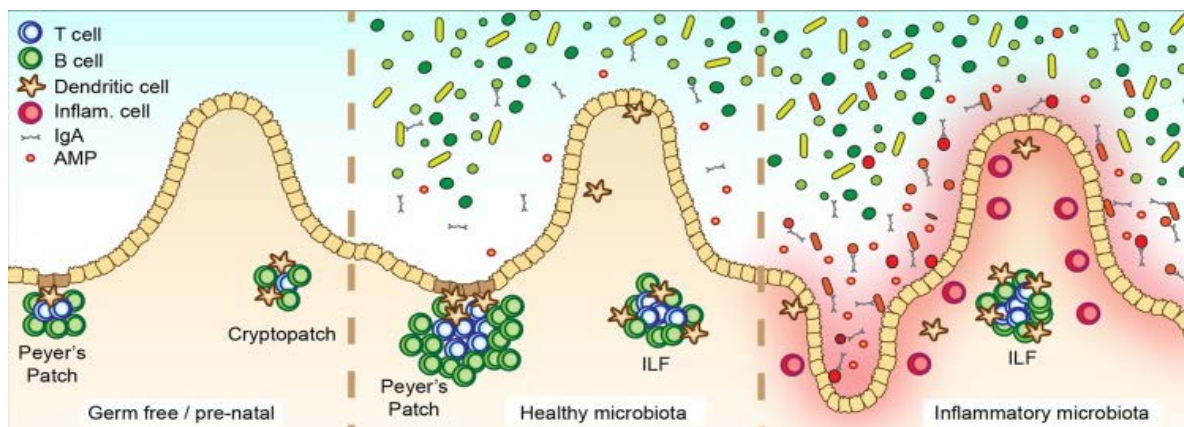


Figura 1 - INTERAÇÕES ENTRE A FLORA MICROBIANA APÓS O NASCIMENTO E O SISTEMA IMUNO DO INTESTINO

A colonização do trato intestinal com uma "Microbiota saudável" estimula a indução e expansão de células linfóides, e a secreção de peptídeos antimicrobianos (AMP) e IgA. A colonização com bactérias patogênicas (direita), que estão muitas vezes localizadas dentro de locais normalmente estéreis (tais como a camada interior de muco) e induzem fortes respostas de IgA.

Adaptado:

Vários mecanismos têm sido descritos, através dos quais a microbiota intestinal é essencial para o desenvolvimento completo e função da imunidade da mucosa. Esses mecanismos pelos quais as diferentes espécies microbianas regulam a imunidade em diferentes superfícies de barreira têm sido bem caracterizadas. No intestino, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), afetam a imunidade da mucosa por sinalização através de receptores acoplados à proteína G, onde provavelmente contribui para a sua coabitação pacífica e simbiótica com o anfitrião (AUTOR, ANO).

A microbiota comensal regula a resistência sistêmica inata e imunidade adaptativa. Na ausência de microbiota comensal, animais ratos foram mostrados para ser incapazes de resistir a infecções em diferentes localizações anatómicas, tais como a influenza A no pulmão e a infecção oral de *Listeria*. Os animais sem microbiota comensal não desenvolveram patologia em modelos experimentais de auto-imunidade (WU *et al*, 2010; GARRET *et al*, 2010; GARRET *et al*, 2007; HENÃO-MEIRA *et al*, 2012; VAISHNAVA *et al*, 2011)

Na ausência da microbiota comensal, uma configuração inflamatória e imune reduzida está estabelecida, sendo mais baixa do que o esperado. A microbiota em todas as superfícies de barreira é provavelmente capaz de contribuir para a imunidade local (SALZMAN & BEVINS, 2013), e o efeito imune sistêmico da

microbiota tem sido atribuída a microbiota intestinal (WU *et al*, 2010; GARRET *et al*, 2010). O possível efeito predominante da microbiota intestinal em relação ao nível sistêmico pode ser devido à sua maior diversidade e maior número total de microrganismos do que em outros órgãos (KATO *et al*, 2014; PALM & ZOETE & FLAVELL, 2015).

As barreiras epiteliais são impermeáveis aos microrganismos, e a translocação de micróbios, porém a permeabilidade epitelial pode aumentar dramaticamente no caso de infecções, estados de inflamação, e imunodeficiência que alteram os mecanismos de defesa de integridade e epitelial (MAZMANIAN & ROUND, 2008; HIROTA *et al*, 2013; FAGARASAN *et al*, 2002).

Estudos realizados com animais mostram informações sobre os mecanismos moleculares pelos quais regulam a imunidade sistêmica comensais que indicam uma exigência da microbiota intestinal para a iniciação da imunidade contra a infecção por vírus respiratório (WU *et al*, 2010; GARRETL *et al*, 2010). O tratamento com antibióticos orais demonstrou prejudicar a capacidade dos animais para limitar a replicação do vírus da gripe através de redução da expressão constitutiva do pró-IL-1 β e pro-IL-18 genes, bem como limitar a capacidade da produção e resposta a células imunitárias (WU *et al*, 2010; GARRETL *et al*, 2010). Em outro estudo, foi demonstrado que em ratos tratados com antibióticos, houve uma associação reduzida de histona H3K4me3 em torno dos locais de iniciação da transcrição de genes inflamatórios, tais como *lfnb1*, IL6, e TNF. Sugerindo que os sinais de microbiota são necessários em animais convencionalmente levantadas para manter genes inflamatórios numa configuração epigenética transcricionalmente pronta (STEPAKOVA *et al*, 2007).

Estudos recentes demonstram que a microflora comensal induz a expressão de citocinas e outras moléculas biologicamente capazes de afetar a resposta imunitária sistêmica. Num estudo, a colonização de ratos resultou na supra-regulação, no intestino, de citocinas que influenciou ambos os braços inatos e adaptativos da resposta imunitária, incluindo IL-1, IL-18, IFN- γ , TNF, IL-10. (ARPAIA *et al*, 2013). Ainda não existe qualquer evidência experimental que as citocinas e outras moléculas biologicamente ativas produzidas no intestino e pode difundir-se sistemicamente afectar a resposta imunitária.

2.3 PREBIÓTICO

Os prebióticos são oligossacarídeos específicos, principalmente de origem vegetal, resistentes à hidrólise pelas enzimas digestivas (WHO, 2008). São substratos para fermentação microbiana no cólon e aumentam a quantidade de bactérias comensais no intestino (BENGMARK, 2001; HAMMES *et al.*, 2002).

Para serem definidos como prebióticos, os oligossacarídeos devem ser resistentes à hidrólise e absorção no intestino delgado, ser seletivos para bactérias comensais no cólon, estimulando o crescimento desses microorganismos, além de manter uma composição bacteriana intestinal saudável, induzindo efeitos sistêmicos benéficos no hospedeiro (MÉIER, 2012).

Os prebióticos mais comuns utilizados clinicamente são gomas, pectina, inulina, frutooligossacarídeos, lactulose, os quais são encontrados em frutas, legumes, cereais e no leite (MÉIER, 2012).

Vários efeitos benéficos dos prebióticos foram observados em animais e humanos, como estimulação seletiva de lactobacilos e bifidobactérias e aumento da biomassa no intestino. Além disso, servem de substratos para fermentação e produção de ácidos graxos de cadeia curta, melhoram a função trófica no intestino e aumentam função de barreira para prevenção de invasão de patógenos na mucosa (MÉIER, 2012).

2.3.1 PROBIÓTICO

A definição mais comumente aceita de probióticos foi publicada pela Organização Mundial da Saúde / Organização de Alimentação e Agricultura em 2001, que afirmou que os probióticos são "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas conferem um benefício à saúde do hospedeiro" (FAO, 2001). São microorganismos vivos ou leveduras específicas, resistentes à degradação ácida e biliar e sobrevivem no trato gastrointestinal mediante adesão ou colonização (SALMINEN *et al.*, 1996).

Os gêneros mais usados são lactobacillus e bifidobactérias, que são habitantes normais do cólon humano. Os probióticos estão disponíveis em alimentos ou suplementos (MITSUOKA, 1992). Estão disponíveis em cepa única assim como em combinação com outras cepas (MÉIER, 2013).

Os probióticos têm vários benefícios, como: inibir o crescimento de patógenos mediante redução do pH intraluminal, melhoram a função de barreira de mucosa por estimularem a fosforilação da actínia nas junções estreitas ou por meio da inibição da apoptose induzida por citocinas, além de modular a resposta imunológica inata e adaptativa (YAN *et al.*, 2002; MÉIER, 2013).

2.3.2 SIMBIÓTICO

É a associação de um ou mais prebióticos com um ou mais probióticos (FAO, 2001). Essa associação poderia ser mais benéfica, devido o efeito sinérgico deles no intestino (MÉIER, 2013).

Essa combinação deve possibilitar a sobrevivência da bactéria probiótica no alimento e nas condições do meio gástrico possibilitando sua ação no intestino grosso, sendo que os efeitos desses ingredientes podem ser adicionados ou sinérgicos. Dentre as funções dos simbióticos, a resistência aumentada das cepas contra patógenos é a melhor caracterizada. O emprego de culturas probióticas exclui microrganismos potencialmente patogênicos que têm o crescimento inibido pela produção de ácidos orgânicos (lactato, proprionato, butirato e acetato) e bacteriocinas, reforçando os mecanismos naturais de defesa do organismo.

Os simbióticos atuam em ação conjunta de probióticos e prebióticos, podendo ser classificado como componentes dietéticos funcionais que podem aumentar a sobrevivência dos probióticos durante sua passagem pelo trato digestório superior, pelo fato de seu substrato específico estar disponível para a fermentação (HORD *et al.*, 2008).

2.3.3 Simbióticos e Cirurgia

O comprometimento do estado geral de pacientes com câncer aumenta o risco de desenvolver complicações no pós-operatório. Nessa fase podem ocorrer alterações na composição da flora gastrointestinal humana podendo ser alterada por fatores ambientais e alimentares, tornando-oum ambiente suscetível a doenças, além da redução de eficiência da absorção dos alimentos e consequentemente afetando a imunidade (FOOKS *et al*, 2002; DENIPOTE *et al*, 2010).

Após cirurgias abdominais de grande porte os pacientes estão sob maior risco de desenvolver infecções, as quais podem ocorrer devido à translocação de bactérias ou toxinas de patógenos do intestino. O simbiótico vem sendo utilizado como estratégia para reduzir a translocação bacteriana e, em consequência, complicações infecciosas (BENGMARK, 2004; MÉIER, 2013).

Estudos controlados demonstram que o tratamento com simbióticos pode ser uma estratégia na prevenção e redução das infecções pós-operatórias e morbimortalidade (GUILLOR, 2008). Um estudo concluiu que o benefício atribuído ao uso de simbiótico pode ser resultado da reversão do desequilíbrio da flora intestinal induzido pelo estresse cirúrgico. Em 44 pacientes com câncer biliar que utilizaram simbiótico, 52% do grupo placebo apresentaram complicações infecciosas versus 19% do grupo simbiótico (KANAZAWA *et al*, 2005).

Em 2007 Rayes *et al.*, encontraram uma taxa de infecção no pós-operatório de 2,5% em pacientes submetidos a duodenopancreatectomia que utilizaram terapia de nutrição enteral com simbióticos e 40% grupos que utilizou apenas probiótico. A combinação do probiótico com prebiótico pode ter o efeito potencializado pelo efeito sinérgico (RAYES *et al*, 2007). O estudo realizado com 81 indivíduos, submetidos a hepatectomia, recebendo alimentação entérica pós-operatória com simbióticos e outro grupo que recebeu simbiótico pré e pós-operatório, mostrou que houve redução na dosagem de IL-6 em ambos os grupos e as complicações infecciosas no pós-operatório foi semelhante tanto no pré como no pós operatório (SUGAWARA *et al*, 2006).

O efeito benéfico do uso de simbiótico no peri-operatório, foi observado em um estudo realizado com pacientes submetidos a hepatectomia. Os 61 pacientes utilizaram uma combinação de *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* Shirota e GOS ou placebo. O tratamento iniciou 14 dias antes da intervenção com manutenção após 11 dias. Houve redução dos níveis de IL-6 e PCR, bem como as complicações infecciosas foram menores no grupo simbiótico em comparação ao grupo controle (0% versus 17,2%) (USAMI *et al*, 2011). Reestabelecer a microflora intestinal melhora a absorção e aumenta a imunidade dos pacientes por isso a utilização de simbióticos tem sido cada vez mais estudada e se mostra uma alternativa promissora na terapia nutricional pré-operatória.

2.4 RESPOSTA INFLAMATÓRIA

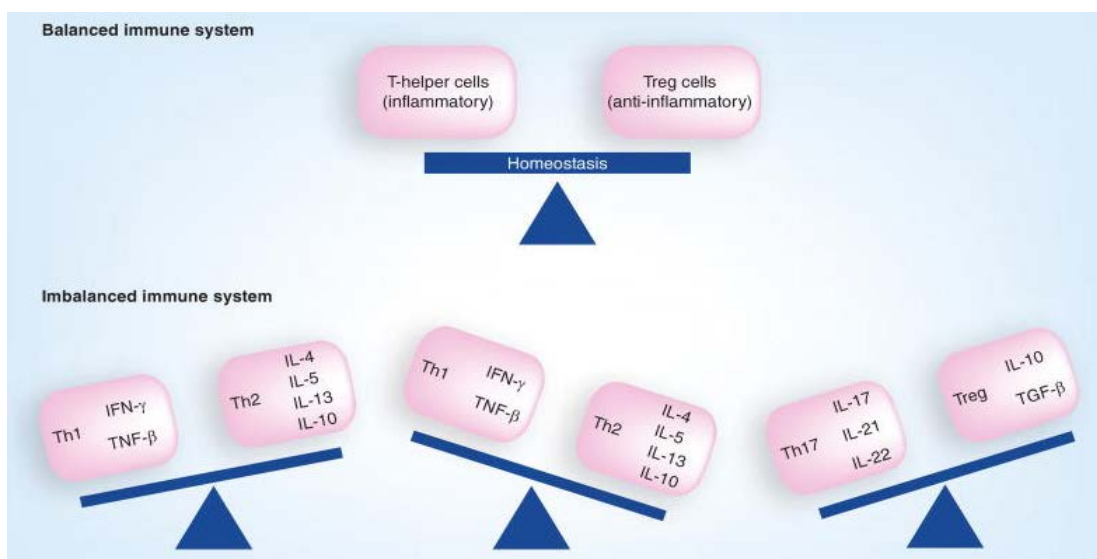
2.4.1 Interleucina 6

As citocinas inflamatórias principalmente, IL-1 e IL-6, e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa), são mediadores primários que ativam o sistema imunológico e, entre seus efeitos, está o aumento da expressão de enzimas que degradam a matriz extracelular, como as proteases, e a indução da síntese de mediadores de inflamação. A inflamação sistêmica pode induzir à carcinogênese, sarcopenia, neurodegeneração, entre outras doenças crônicas, e está associada a fenótipos não saudáveis, devido à geração de radicais livres, que ativam os processos de destruição de células e órgãos. Sugere-se, portanto, que há desequilíbrio na regulação do sistema autoimune e o acúmulo de células senescentes, as quais são ricas em fatores pró-inflamatórios (FIRESTEIN, 2005; PRASAD, SUNG & AGGARWAL, 2012; PAWELEC, GOLDECK & DERHOVANESSIAN, 2014).

A IL-6 é uma proteína com glicosilação variável e massa molecular entre 22-27 KDa, a depender de sua fonte (FEBBRAIO e PEDERSEN, 2002; MOLDOVEANU e SHEPHARD, 2001). Como muitas citocinas, pode ser encontrada em diversos locais, sendo estimulada por agentes fisiológicos e patológicos (FEBBRAIO &

PEDERSEN, 2002; MOLDOVEANU & SHEPHARD, 2001; STEINACKER *et al*, 2004). Dentre as células capazes de produzi-la estão os monócitos/macrófagos, fibroblastos e células do endotélio vascular, o que indica seu papel na modulação do sistema imune. Outras células capazes de produzir a IL-6 seriam os queratinócitos, osteoblastos, células T, células B, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, fibras musculares lisas e esqueléticas e células do tecido adiposo (FEBBRAIO & PEDERSEN, 2001).

A homeostasiado sistema imune envolve um equilíbrio regular de células inflamatórias e anti-inflamatórias e a falta de exposição microbiana ou crescimento de espécies patogênicas podem contribuir para os desequilíbrios associados como desenvolvimento de desordens inflamatórias crônicas (FUJIMURA *et al*, 2010) (FÍGURA 2).



FÍGURA 2 – HOMEOSTASE DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

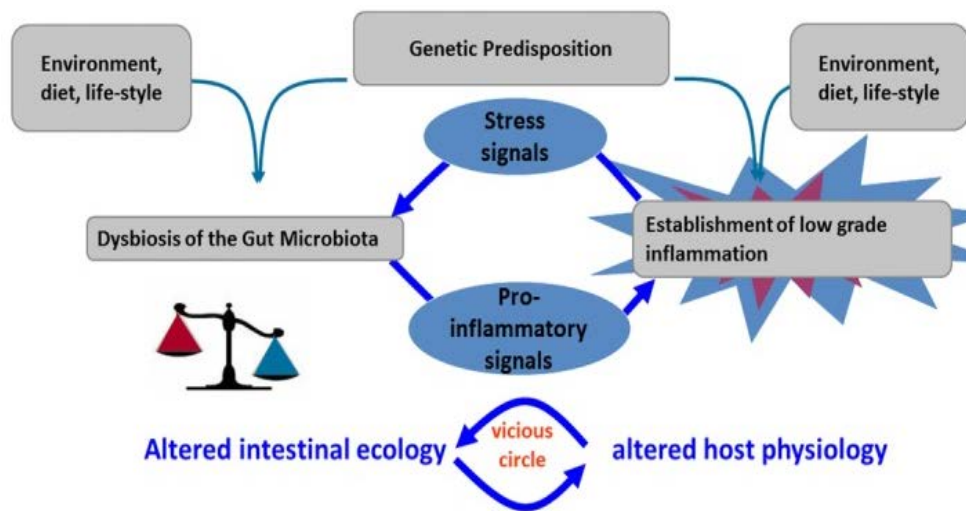
A homeostase do sistema imunológico envolve o equilíbrio regulado por células inflamatórias e anti-inflamatória. As espécies patogênicas podem contribuir para os desequilíbrios associados ao desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas. Adaptado:

A elevação da IL-6 é descrita em resposta ao trauma e cirurgia eletiva. Em traumas sua elevação é proporcional aos danos de tecido, e demonstra forte correlação com o aumento da mortalidade hospitalar. A IL-6 tem sido a citocina mais identificada em complicações pós-operatórias (GRECA *et al*, 2007)

De acordo com Braga *et al* (1998), após a agressão, há aumento na síntese de proteínas de fase aguda, devido à grande liberação de citocinas pró-

inflamatórias, tais como TNF-a e IL-6. As cirurgias de grande porte podem ter profundo efeito sobre o número total de células T, células T supressoras ou citotóxicas e células “natural killer”, que estariam reduzidas no pós-operatório, assim como os macrófagos e a IL-6 (BRAGA *et al*, 1998).

As alterações da flora intestinal e baixo grau de inflamação podem contribuir para um ciclo de eventos que induz um estado crônico de doenças mediadas pelo sistema imunológico. Intervenções que visam a modulação combinada de microbiota intestinal e inflamação pode ser a maneira mais eficaz de gerenciar tais condições (FÍGURA 3).



FÍGURA 3 – FLORA INTESTINAL E SISTEMA IMUNOLÓGICO

As alterações da flora intestinal e o baixo grau de inflamação podem contribuir para um ciclo de eventos que induz um estado crônico de doenças mediadas pelo sistema imunológico. Intervenções que visam à modulação combinada de microbiota intestinal e inflamação pode ser a maneira mais eficaz de gerenciar tais condições.

Adaptado:

2.4.2 Proteína C Reativa

A Proteína C Reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda que aumenta entre 10 a 100 vezes nas primeiras horas em processos infecciosos e inflamatórios sendo utilizada no rastreamento e acompanhamento dessas complicações (COLE *et al*, 2008; JAMIENSEN *et al*, 2005).

É utilizada para o diagnóstico inicial de infecção, além de verificar a gravidade da doença e efetividade de um tratamento anti-inflamatório (JAMIENSEN *et al*, 2005).

A PCRreflete a presença e a intensidade do processo inflamatório e pode serutilizada como marcador de inflamação, sendoque há aumento nos seus valores séricos em detrimento da redução dos valores de outras proteínas plasmáticas, como a albumina (JAMIENSEN *et al*, 2005).

Portanto, considerando quea inflamação é aspecto importante no diagnóstico nutricional,oreconhecimentodo processo inflamatório, bem como,sua gravidade, se éaguda ou crônica e suas variaçõesno curso da doença, sãoimportantesdevido à sua associaçãocom morbidades, complicações, composição corporale integridade das membranas celulares (GABAY & KUSHNER, 1999; WAITZBERG & CORREIA, 2003; BISTRIAN, 2007;JENSEN *et al.*, 2010; STOBÄUS *et al.*, 2011;WHITE*et al.*, 2012).

Pela importância que o monitoramento à resposta inflamatória sistêmica tem na evolução de doenças malignas, o uso da PCR pode ser utilizado para detecção, acompanhamento da evolução e como índice de gravidade (ELLEGARD&BOSAEUS, 2008).

2.5 DESNUTRIÇÃO E CÂNCER

A desnutrição é a principal causa de morbidade e mortalidade na doença avançada (CUSTEM *et al.*, 2005). Desnutrição e perda de peso são associadas a pior prognóstico da doença, redução da qualidade de vida e *performance status* (PRESSOIR *et al*, 2010). Além disso, o declínio do estado nutricional reduz a resposta do paciente ao tratamento, aumentando a possibilidade de toxicidade e de desenvolvimento de infecção (WIE *et al*, 2010). A prevalência de desnutrição em pacientes com câncer no trato gastrointestinal varia de 22% a 62% (FARRERAS *et al*, 2005).

O Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional (IBRANUTRI) avaliou 4.000 doentes hospitalizados em 25 hospitais de 12 estados brasileiros e identificou que 20,1% dos pacientes internados eram portadores de câncer. Destes, 66,4%

apresentaram-se desnutridos, sendo 45,1% de grau moderado e 21,3% grave (WAITZBERG *et al*, 2001). Segundo trabalho realizado por CORREIA & WAITZBERG (2003), a presença de câncer aumentou o risco de desnutrição em 8,1 vezes, e a localização da doença no trato gastrintestinal superior associou-se a risco aumentado em 15,7 vezes. ALVES *et al*. (2005) afirmaram, em estudo multicêntrico prospectivo, que a perda de peso superior a 10% em pacientes com câncer colorretal foi fator de risco independente de mortalidade no pré-operatório. Em estudo transversal, no qual foram incluídos pacientes com câncer colorretal, a mediana da perda de peso em pacientes nos estádios dois e três da doença foi de 18 Kg (RAVASCO *et al*, 2003). KHALID *et al*. (2007) observaram que 48% dos pacientes com câncer gastrintestinal perderam peso.

O Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica (IBNO), verificou que 45,% dos pacientes oncológicos apresentavam algum grau de desnutrição, e que 35,% dos pacientes com câncer de cólon e reto encontravam-se em risco nutricional segundo a avaliação subjetiva global produzida pelo próprio paciente (ASG-PPP) (BRASIL, 2013).

A desnutrição em tais pacientes é processo multifatorial relacionado à doença, ao tratamento e à ingestão alimentar diminuída, assim como à condição econômica e social do enfermo. Além disso, o gasto energético, a absorção e o metabolismo de nutrientes, as complicações orais, a toxicidade gastrintestinal e nefrotoxicidade causada por drogas usadas no tratamento de neoplasias e infecções são importantes na etiologia da desnutrição decorrente do câncer (GARÓFOLO *et al*., 2005). Vários agentes são produzidos diretamente pelo tumor, ou produzidos de forma sistêmica em resposta ao tumor, como as citocinas pró-inflamatórias e os hormônios, têm sido associados à patogênese da desnutrição e da caquexia (CUSTEM *et al*, 2005).

2.5.1 Métodos de Avaliação do Estado Nutricional

Antropometria é a medida do tamanho corporal e das respectivas proporções. A avaliação antropométrica mensura a composição corporal, abrangendo os dois principais compartimentos: tecido adiposo e massa livre de gordura. Os métodos antropométricos são de baixo custo, facilmente aplicáveis e úteis em estudos

clínicos e de campo, ainda que com algumas ressalvas a serem consideradas (COPPINI, 2004).

O peso e o IMC são as medidas mais comuns utilizadas para a avaliação antropométrica (KAMIMURA *et al*, 2005). O peso é a soma de todos os componentes corporais e reflete o equilíbrio proteico-energético do indivíduo. Como indicador do estado nutricional, demonstra alterações em curto prazo dos componentes corporais. A perda de peso involuntária constitui importante informação para avaliar a gravidade da doença, haja vista a elevada associação com a mortalidade (KAMIMURA *et al.*(2005). Segundo BLACKBURN *et al.* (1977), perda ponderal maior que 10% do peso corporal é considerada grave.

A redução do peso está diretamente relacionada às complicações e mau prognóstico em pacientes oncológicos, sendo esperados piores desfechos clínicos, tais como retardo na cicatrização de suturas, maiores taxas de infecções aumento do tempo do uso de antibióticos, maior incidência de fístulas, tempo de hospitalização prolongado e mortalidade aumentada (NORMAN *et al*, 2012)

A fórmula utilizada para o cálculo da % de perda de peso (%PP) é: $\%PP = (\text{Peso usual} - \text{peso atual}) \times 100 / \text{peso usual}$ e a classificação esta no quadro 1.

Período	Perda de peso significativa	Perda grave
1 semana	< 2,0%	>2,0%
1 mês	< 5,0%	> 5,0%
3 meses	< 7,5%	> 7,5%
6 meses ou mais	< 10%	> 10%

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DE PERDA DE PESO PONDERAL CONFORME O PERÍODO Adaptado de Blackburn (1977).

O IMC é considerado medida simples que relaciona o peso atual com a altura ao quadrado. A faixa situada entre 18,5 kg/m² e 24,9 kg/m² é considerada normal para indivíduos adultos saudáveis (WHO, 1997). Já para idosos, o IMC entre 22 kg/m² e 27 kg/m² corresponde aos valores de eutrofia (LIPSCHIT, 1994). Devido a limitações como superestimação do percentual de gordura em indivíduos com grande quantidade de massa muscular, não distinção do aumento de gordura ou de músculo e distribuição corporal dos músculos, não deve ser utilizado de forma isolada para avaliar o estado nutricional (SANTOS *et al*, 2005).

A fórmula utilizada para o cálculo de IMC é: $IMC = \text{peso atual (Kg)} / \text{altura}^2$ (cm) e a classificação para adultos e idosos, demonstrado no quadro 2 e 3.

IMC (Kg/m²)	Classificação
< 18,5	Baixo peso
18,5 a 24,9	Eutrofia
25,0 a 29,9	Sobrepeso
30,0 a 34,9	Obesidade grau I
35,0 a 39,9	Obesidade grau II
>40,0	Obesidade grau III

QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO DO IMC PARA ADULTOS (18 A 59 ANOS)
Adaptado de WHO, (2000).

IMC (Kg/m²)	Classificação
< 22,0	Baixo peso
22,0 a 26,9	Eutrofia
>27,0	Sobrepeso

QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO DO IMC PARA IDOSOS (> 60 ANOS)
Adaptado de Lipischits, (1994).

A Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente (ASG-PPP), realizada por Otteryet al. (1996) consiste em um questionário auto-aplicativo, dividido em duas partes. Na primeira o paciente responde, descrevendo sua alteração de peso, da ingestão alimentar, sintomas relacionados ao câncer e alterações da capacidade funcional. Na segunda parte, respondida pelo profissional que aplica o questionário, as questões são baseadas nos fatores associados ao diagnóstico que aumentam a demanda metabólica. A classificação em A: bem nutrido, B: moderadamente desnutrido ou suspeito de desnutrição e C: gravemente desnutrido.

2.6 EXAMES LABORATORIAIS

2.6.1 Albumina sérica

É uma proteína utilizada como marcador bioquímico para identificar desnutrição crônica. Apesar de suas limitações como método de avaliação do

estado nutricional, devido à meia vida de 18 dias, considerada muito longa, a baixa concentração de albumina sérica está associada ao aumento de morbidade (STOCKEN *et al*, 2008).

Os valores encontrados em dosagens de albumina podem ser utilizados como marcadores nutricionais, no acompanhamento da evolução do paciente e de complicações clínicas e mau prognóstico. Um estudo com 268 pacientes no pré-operatório de cirurgia de grande porte, observou que 44,4% dos pacientes apresentavam níveis de albumina considerados baixos, tiveram mediana de sobrevida de 12,4 meses, enquanto os pacientes com níveis normais de albumina tiveram mediana de 14,7 meses. As complicações pós-operatórias foram menores no pacientes com níveis normais de albumina (25,5%) versus (40,3%) dos pacientes com níveis menores (KANDA *et al*, 2010).

2.6.2 Transferrina sérica

É uma proteína de vida média em torno de 7 dias, e ela está reduzida em algumas doenças como as neoplasias. A resposta de fase aguda é caracterizada por redução nas concentrações séricas de várias proteínas em consequência da diminuição da síntese ou alteração da distribuição (ELLEGARD & BOSAEUS, 2008).

A função fisiológica dessa resposta ainda se baseia em questões discutíveis entre a redução proliferação de células tumorais e na sua proliferação (ELLEGARD & BOSAEUS, 2008).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo é caracterizado como clínico, prospectivo, randomizado duplo-cego, de abordagem quantitativa, compreendendo os pacientes com câncer colorretal, candidatos à cirurgia eletiva no período de agosto de 2014 a abril de 2015. O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em

Pesquisa com seres humanos do Hospital Erasto Gaertner com CAAE: 33624014.6.0000.0098.

A amostra foi definida baseando-se que em geral espera-se redução na ordem de 20% de determinado desfecho para se considerar clinicamente significativa. Considerando a taxa de infecção pós-operatória da cirurgia eletiva de cólon na ordem de 25 a 30%, deveríamos ter menos de 20% no grupo estudo. Para detectar esta diferença é necessário uma amostra de 77 pacientes, aleatorizados divididos em 2 grupos. Os critérios de inclusão foram: pacientes maiores de 18 anos até 80 anos, com diagnóstico de câncer colorretal, submetidos a cirurgia eletiva de ambos os sexos, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão: pacientes que já realizam tratamento com quimioterapia e radioterapia neoadjuvante, quadro de obstrução intestinal devido cirurgia de emergência, imunossupressão, em terapia nutricional enteral, perda de segmento do tratamento proposto, tumor irresssecável, infecções nos últimos 30 dias, gestante e lactante e uso de prebiótico, probiótico e simbiótico por no mínimo 3 meses antes da intervenção.

3.1 INTERVENÇÃO

Os pacientes com indicação de participar do estudo foram selecionados através de consulta com o médico do Serviço da Cirurgia Abdominal da instituição. A definição sobre quais pacientes receberam o placebo ou simbiótico, foi de responsabilidade do médico, que realizou um sorteio por meio de sistema informatizado, distribuindo os indivíduos em cada grupo.

A identificação dos sachês entregues ao paciente foi definida por A e B em caixas iguais e lacradas para garantir o sigilo do estudo. Após a análise estatística foi fornecido pelo laboratório patrocinador o acesso ao código de identificação de tais sachês, onde A foi o grupo simbiótico e B o placebo.

Após determinação de qual produto deveria ser entregue ao paciente, as amostras, igualmente identificadas, foram entregues à pesquisadora principal, para que a mesma realizasse a orientação e forma de administração do produto.

Os produtos dietéticos utilizados foram: simbiótico e placebo. O simbiótico utilizado foi o Lactofos[®], um suplemento dietético composto por 6 g de frutooligossacarídeo, além dos probióticos *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium* na concentração de 10⁹. O placebo, composto de maltodextrina (obtida através do amido de milho), é um módulo de carboidrato utilizado, que não acarreta benefício e/ou malefício ao paciente, servindo como parâmetro comparativo ao estudo.

O produto deveria ser diluído em 100ml de água e ingerido via oral 2 (duas) vezes ao dia, conforme orientação fornecida no momento da entrega do suplemento, no período de 7 dias antes do procedimento cirúrgico, sendo definido o último dia tomada do produto um dia anterior a cirurgia.

Durante os sete dias de intervenção a pesquisadora entrou em contato telefônico diariamente com cada um dos pacientes, onde verificava se o mesmo estava fazendo uso do produto conforme a orientação prévia. Caso o contrário era orientado que realizasse a ingestão imediatamente do produto, visando garantir a eficácia do processo. Nesse período da intervenção o paciente preenchia um registro alimentar diário para quantificação de fibra alimentar.

No início da intervenção todos os pacientes foram submetidos à avaliação nutricional, realizaram exames bioquímicos (PCR, IL-6, albumina, transferrina e hemograma) e no dia da cirurgia as dosagens acima foram repetidas. No pós-operatório foram coletadas do prontuário informações sobre complicações infecciosas e não infecciosas, além de tempo de internação, uso de antibiótico, custo de antibiótico por dose, gênero, idade, diagnóstico e cirurgia realizada, além da ocorrência de óbito.

3.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

O atendimento nutricional foi realizado no início do uso do suplemento e no dia da cirurgia, contemplando avaliação antropométrica com peso usual do paciente (PU), peso atual (PA) e estatura (E).

Para avaliação do estado nutricional foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) pela fórmula: $IMC = \text{Peso (Kg)}/\text{Altura (m}^2\text{)}$ e a classificação foi feita conforme a idade, adulto ou idoso, segundo os pontos de cortes preconizados pela WHO, 1995.

A porcentagem de perda de peso (%PP) foi calculada em relação ao peso usual do paciente utilizando a seguinte fórmula: $\%PP = [(\text{Peso atual} - \text{Peso usual}) \times 100]/\text{Peso usual}$. Com o resultado foi relacionada a porcentagem de perda de peso e o tempo dessa perda, com base no proposto: perda peso significativa de 1-2% em 1 semana, 5% em 1 mês, 7,5% em 3 meses e 10% em 6 meses (BLACKBURN, 1977).

Para determinação do peso e estatura foi utilizado a balança da marca Filizola e o estadiômetro portátil da marca Sanny com selo do INMETRO, respectivamente.

A ASG-PPP foi utilizada como método subjetivo de avaliação nutricional e aplicada da seguinte maneira: o paciente preencheu a primeira parte do questionário, composta por perguntas sobre alterações do peso, sintomas de impacto nutricional (náuseas, vômitos, inapetência, constipação e diarreia), alterações na ingestão alimentar e na capacidade funcional. A segunda parte foi preenchida pela nutricionista pesquisadora, que abordava aspectos da história clínica da doença e exame físico. Ao final o paciente foi classificado como: A: bem nutrido, B: moderadamente desnutrido ou suspeito de desnutrição e C: gravemente desnutrido (OTERY *et al*, 1996).

3.3 INGESTÃO ALIMENTAR

Durante a intervenção o paciente preencheu o registro de ingestão alimentar diariamente por sete dias no pré-operatório, para quantificação de consumo de fibra dietética. Os dados foram transferidos para uma planilha no *Microsoft excel 2007*, onde foram codificados e analisados por meio da Tabela do IBGE 2013.

3.4 EXAMES LABORATORIAIS

A avaliação do estado nutricional foi realizada a dosagem sérica de exames realizados de rotina no pré-operatório do hospital como albumina, transferrina e contagem total de linfócitos através do hemograma. A análise desses exames foi realizada pelo laboratório do hospital conforme rotina da instituição, sendo realizado apenas no pré-operatório.

O exame foi coletado no dia da cirurgia, com o paciente em jejum de 12 horas. Os exames foram registrados no prontuário do paciente conforme rotina da instituição, e após foram coletados em ficha de coleta de dados. Os valores de referência considerados conforme descrito no quadro 4.

	Normal	Desnutrição leve	Desnutrição moderada	Desnutrição grave
Albumina	3,5 a 5,5g/dl	3,0 a 3,4g/dl	2,1 a 3g/dl	< 2,1g/dl
Transferrina	>200mg/dl	150 a 200mg/dl	100 a 150mg/dl	<100mg
% Contagem total dos linfócitos	>2000c/mm ³	1200 a 2000c/mm ³	800 a 1199c/mm ³	< 800c/mm ³

QUADRO 4 – VALORES DE REFERÊNCIAS EXAMES LABORATORIAIS BLACKBURN *et al*, 1982; PEPYS & HIRSCHFIELD, 2003; MARTINS, C. 2003.

Para avaliação do sistema imunológico foram avaliados os níveis de interleucina6 (IL-6) e de Proteína C Reativa (PCR).

O exame foi coletado no início do uso da suplementação e após o seu uso com simbiótico e/ou placebo, com o paciente em jejum de 12 horas.

A análise da IL-6 foi realizada no Laboratório de Imunopatologia. A amostra foi obtida de sangue venoso periférico, sendo retirados, de cada vez, 5ml de sangue. Para quantificar a citocina IL-6 as amostras foram determinadas em triplicatas. A técnica utilizada foi a do imunoensaio enzimático quantitativo tipo "sanduíche" (ELISA)(*Bioscience™*), utilizando anticorpo monoclonal específico para a citocina a ser dosada, reagente enzimático e substrato. Foi utilizado o kit da *eBioscience™ ELISA Ready-SET-Go!*, com sensibilidade para 2pg/ml e variação da curva padrão entre 2 e 200pg/ml para a IL-6. A unidade utilizada foi picograma por mililitro (pg/ml).

O sangue foi coletado na instituição pelo laboratório de análises clínicas da instituição. As amostras foram armazenadas, à temperatura de -80°C, em caixas com isolamento térmico, gelo seco e termômetro digital acoplado, conforme orientação do fabricante. Foi encaminhado para análise diariamente pela

pesquisadora ao Laboratório de Imunopatologia Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sendo a análise realizada pela pesquisadora principal com auxílio de um profissional do serviço.

Os frascos estéreis, devidamente calibrados com o mesmo volume de solução salina, foram levados em um suporte, para centrifugação em 1000 rpm em uma centrífuga Fanem, por 15 minutos. O plasma foi retirado em capela de fluxo laminar, utilizando pipetas de Pasteur previamente siliconizadas e posteriormente colocadas em Eppendorfs estéreis e estocadas em *freezer* a -20°C .

As amostras padronizadas foram introduzidas nos poços, e a IL-6, quando presente, foi ligada ao anticorpo imobilizado. As placas foram lavadas por seis vezes, retirando-se as substâncias não ligadas, e um anticorpo policlonal específico ligado à enzima foi adicionado. Foi novamente realizada a lavagem dos poços por seis vezes e uma solução de substrato foi adicionada. As microplacas, em posição horizontal, permaneceram num vibrador de microplacas em 500 ± 50 rpm por um período de incubação de duas horas. Foi adicionada uma solução de amplificação aos poços para que a cor se desenvolvesse proporcionalmente à concentração de IL-6. Após incubação por 30 minutos, foi adicionada uma solução paralisadora, e a leitura da intensidade da cor (índices plasmáticos de IL-6) foi feita por um leitor de microplacas ajustado para 490nm, com correção do comprimento de onda a 650nm, dentro de 30 minutos.

3.5 COMPLICAÇÕES NO PÓS-OPERATÓRIO, TEMPO DE INTERNAMENTO E USO DE ANTIBIÓTICO

Foram coletadas do prontuário eletrônico informações sobre cada paciente, através de uma ficha de coleta de dados, complicações infecciosas no pós-operatório e mortalidade no período de até 30 dias após o procedimento de acordo com o proposto por Baeet *al.* (2011) (QUADRO 5) (BAE *et al.*, 2011).

Complicação	Definição
Infecção de ferida operatória	Seroma, hematoma, deiscência, evisceração, ferida operatória com necessidade de reparo. Presença de

	<p>sinais flogísticos em ferida (dor, hiperemia, edema e calor local). Drenagem purulenta pela ferida cirúrgica. Isolamento de microrganismos em cultura de secreção ou tecido incidido.</p>
Infecção intra-abdominal	<p>Drenagem purulenta por dreno abdominal; abscesso encontrados em re-operações, examinado histopatologicamente ou por imagem, terapia com antibiótico ou isolado de microorganismo obtido de tecido ou secreção da cavidade abdominal; peritonite.</p>
Fístula anastomótica	<p>Deiscência de anastomose do trato gastrointestinal no pós-operatório seguido de peritonite ou drenagem cutânea.</p>
Infecção pulmonar	<p>Pneumonia (presença de infiltrado ou consolidação pulmonar demonstrado em RX de tórax, somando a manifestações clínicas como tosse, expectoração e febre) ou bronquite.</p>
Infecção do trato urinário	<p>Parcial de urina apresentando leucocitúria e bacterinúria ou urocultura positiva acima de 10^5 UFC, associado a sintomas clínicos como disúria e polaciúria.</p>
Sepse	<p>Quadro de infecção associado a SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica). SIRS é definida quando duas ou mais condições estão presentes: temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, frequência cardíaca $> 90\text{mmHg}$ e contagem de leucócitos $> 12.000/\text{mm}^3$ ou $>10\%$ de bastões.</p>

QUADRO 5 – DESCRIÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS INFECCIOSAS

Fonte: Adaptado de Baet al. (2011)

Nessa mesma ficha de coleta de dados, foi registrado o tempo de internamento a partir da data da cirurgia até o momento da alta hospitalar, sendo considerado a reinternação até 30 dias, além do tempo de uso de antibióticos que foi obtido da prescrição médica do paciente.

Para o procedimento todos pacientes foram submetidos a preparo de cólon com manitol 20%, 500 ml via oral 24 horas antes do procedimento cirúrgico,

acrescido de lavagem intestinal via retal com 800 ml de soro fisiológico- SF 0,9% misturado com 200 ml de glicerina 50%. O uso de drenos abdominais foi definido no intraoperatório, levando em considerações as comorbidades do paciente, condições da anastomose e o porte da cirurgia.

Todos os pacientes receberam antibióticos de modo profilático por 24 horas e procinético (metoclopramida, 10mg IV de 6/6 horas). O regime antimicrobiano por via endovenosa consistiu na associação de metronidazol (500mg de 8/8 horas) e ampicilina (500 mg de 12/12 horas) para todas operações, tendo início na indução anestésica.

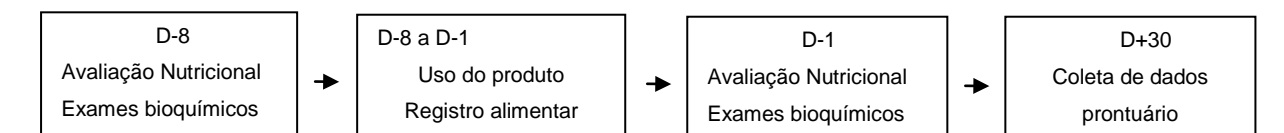


FIGURA 4. LINHA DO TEMPO DURANTE A INTERVENÇÃO

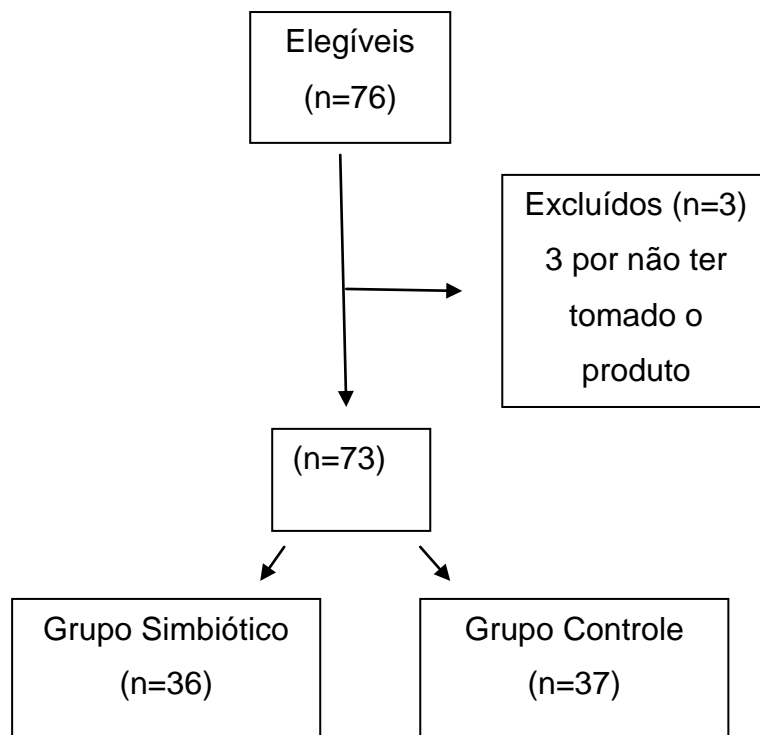
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada descrição das frequências absolutas dos resultados obtidos. Os dados foram classificados em qualitativos categóricos. O Teste T foi realizado para amostras independentes: IL-6 e PCR, sendo verificado mediante teste de Correlação de Pearson, para dados com distribuição normal.

O Teste Qui-quadrado foi realizado para associar variáveis categóricas de características da população, estado nutricional e complicações infecciosas e não infecciosas. As análises estatísticas foram realizadas pelo Programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS), versão 19.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). A significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$ em intervalo de confiança (IC) de 95%.

4 RESULTADOS

O fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes do estudo esta representado na figura 4. Do total de 76 pacientes elegíveis participantes do estudo, após exclusão foram considerados 73 pacientes distribuídos em dois grupos.



FÍGURA5. Fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes.

As características da população no momento da inclusão do estudo encontram-se na tabela 1. Observou-se que todas as variáveis não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 1- Características da população por grupo, com idade, sexo, estadiamento da doença e cirurgia realizada.

Variável	Grupo Simbiótico N= 36	Grupo Controle N=37	p
----------	---------------------------	------------------------	---

Idade média± desvio padrão	62±6,6	60±6,3	0,8
Sexo			
Feminino	16 (44,4%)	18 (48,6%)	0,8
Masculino	20 (55,6%)	19 (51,4%)	
Estadiamento da doença (%)			
1	8 (22,2%)	9 (24,3%)	
2	22 (61,1%)	21 (56,8%)	0,9
3	6 (16,7%)	7 (18,9%)	
Cirurgia			
Retossigmoidectomia abdominal	20 (55,6%)	16 (43,2%)	
Retossigmoidectomia abdominal com colostomia	13 (36,1%)	19 (51,4%)	0,4
Colectomia direita	3 (8,3%)	2 (5,4%)	

Estatística significativa se $p < 0,05$, grupo simbiótico versus controle. Teste Qui-quadrado.

Ao avaliar o estado nutricional pelo IMC, ASG-PPPe a percentagem de perda de peso não foram observadas diferença significativa entre os grupos. As médias podem ser observadas na Tabela 2.

Tabela 2- Classificação do estado nutricional, percentagem de perda de peso e ASG-PPP entre os grupos.

Variável	Grupo Simbiótico N= 36	Grupo Controle N=37	P
IMC			
Desnutrido	4 (11,1%)	3 (8,1%)	
Eutrófico	20 (55,5%)	26 (70,3%)	0,5
Sobrepeso	9 (25%)	7 (18,9%)	
Obesidade	3 (8,3%)	1 (2,7%)	
Perda de Peso*			
Moderada <10%	7 (19,4%)	7 (18,9%)	0,9
Grave >10%	29 (80,6%)	30 (81,1%)	
ASG-PPP			
Bem nutrido	30 (83,3%)	32 (86,5%)	
Moderadamente desnutrido	3 (8,3%)	5 (13,5%)	0,1
Gravemente desnutrido	3 (8,3%)	0	

IMC (Índice de massa corporal); ASG-PPP (Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Próprio Paciente);

*Perda de peso em 6 meses ou mais.

Estatística significativa se $p < 0,05$, grupo simbiótico versus controle. Teste Qui-quadrado.

Foram analisadas as dosagens de albumina, transferrina e contagem total de linfócitos antes e após a administração do simbiótico, no dia da cirurgia não havendo diferença significativa entres os grupos antes e após o tratamento (Tabela 3).

Tabela 3- Classificação do estado nutricional por meio de albumina, transferrina e % contagem total de linfócitos.

Variável	Grupo Simbiótico N= 36	Grupo Controle N=37	P
Albumina (g/dl)			
Desnutrido grave	7 (19,4%)	6 (16,2%)	0,2
Desnutrido leve	0	3 (8,1%)	
Normal	29 (80,6%)	28 (75,7%)	
Transferrina (mg/dl)			
Desnutrição Grave	7 (19,4%)	5 (13,5%)	0,1
Desnutrição leve	0	3 (8,1%)	
Normal	29 (80,6%)	29 (78,4%)	
% CTL (mm³)			
Desnutrição Grave	3 (8,3%)	5 (13,5%)	0,1
Desnutrição leve	5 (13,9%)	4 (10,8%)	
Normal	28 (77,8%)	28 (75,7%)	

%CTL (Contagem Total de Linfócitos).

Estatística significativa se $p < 0,05$, grupo simbiótico *versus* controle. Teste estatístico: Qui-quadrado

Não houve diferença nos níveis séricos de IL-6 entre os grupos no início do estudo. Após a intervenção houve redução significativa intra e intergrupo de IL-6 sérica no grupo que utilizou o simbiótico em relação ao grupo placebo ($p=0,00$), observado na Tabela 4.

Tabela 4- Média do marcador inflamatório IL- 6 antes e após a intervenção entre os grupos.

Váriavel (pg/ml)	Grupo Simbiótico n=36 (média±DP)	Grupo Controle n=37 (média±DP)	p ^a
IL- 6 (pg/ml) (pré-intervenção)	163,2±19,5	154,2±18,3	P=0,7
IL-6 (pg/ml) (pós-intervenção)	138,8±12,5*	160±18,6	p<0,001
p ^b	p<0,001	p=0,4	

Todos os valores estão em média ± desvio padrão.

*p=0,00 simbiótico *versus* controle.

Os valores de p^a apresentam a comparação dos valores no início calculados por amostras independentes do teste *t* e no final entre os dois grupos.

Os valores de p^b apresentam a comparação dos valores no início e no final em cada grupo calculados por amostras pareadas do teste *t*.

Ao comparar a dosagens de PCR antes da intervenção não foi observado diferença significativa entre os grupos, porém após o uso do simbiótico observou-se diferença estatística significativa ($p < 0,001$). Esses dados podem ser vistos na Tabela 5.

Tabela 5- Média dos marcadores inflamatório de PCR antes e após a intervenção.

Váriavel (mg/dl)	Grupo Simbiótico n=36 (média±DP)	Grupo Controle n=37 (média±DP)	p^a
PCR (mg/dl) (pré-intervenção)	10,0 ± 5,2	10,4 ± 6,18	$p=0,7$
PCR(mg/dl) (pós-intervenção)	7,17 ± 3,2*	10,6 ± 6,1	$p < 0,001$
p^b	$P < 0,001$	$p=0,7$	

Todos os valores estão em média ± desvio padrão.

* $p=0,00$ simbiótico versus controle.

Os valores de p^a apresentam a comparação dos valores no início calculados por amostras independentes do teste *t* e no final entre os dois grupos.

Os valores de p^b apresentam a comparação dos valores no início e no final e cada grupos calculados por amostras pareadas do teste *t*.

Ao comparar as complicações infecciosas e não infecciosas foram observadas apenas complicações não infecciosas apenas no grupo placebo (Tabela 6).

Tabela 6- Complicações infecciosas e não infecciosas conforme os grupos.

Váriavel	Grupo Simbiótico n=36	Grupo Controle n=37	P
Complicações infecciosas	1 (2,7%)	10 (27%)	0,01*
Complicações não infecciosas	0	1 (2,7%)	0,02*

* $p < 0,05$, simbiótico versus controle. Teste t Student.

Em relação ao consumo de fibras durante os 7 dias de intervenção a média do grupo simbiótico foi de 14,4 ± 3,7 no grupo controle de 14,2 ± 3,05 gramas, após

adicionar o FOS, no grupo intervenção foi observado diferença significativa entre ingestão de fibras ($p < 0,001$).

O tempo de uso de antibiótico foi menor no grupo simbiótico, sendo de $1,42 \pm 0,5$ dias comparado ao grupo placebo de $3,74 \pm 4,3$ dias ($p < 0,001$). A média do custo de antibióticos durante o internamento no grupo simbiótico foi de R\$ 2,31 *versus* R\$ 253,99 no grupo controle ($p < 0,001$).

O tempo de internamento do grupo simbiótico foi de $3,0 \pm 0,6$ dias, que quando comparado ao grupo placebo, observa-se maior tempo de hospitalização $6,14 \pm 4,2$ dias ($p < 0,001$).

Óbito ocorreu em 3 (22,2%) dos pacientes do grupo placebo e nenhum do grupo simbiótico ($p = 0,08$).

5DISCUSÃO

O presente estudo mostrou que a combinação de probiótico com prebiótico, no período de sete dias no pré-operatório de cirurgia por câncer colorretal foi capaz de atenuar o estado inflamatório e reduzir as complicações no pós-operatório.

Os dados desse estudo mostram homogeneidade em relação a sexo, idade, estadiamento da doença e estado nutricional entre os grupos, atribuindo a ação do simbiótico ao sistema imune e não a melhora do estado nutricional desses pacientes durante a intervenção.

A amostra foi em sua maioria, composta por indivíduos acima de 60 anos, de encontro com a transição demográfica e epidemiologia mundial. Essa transição é caracterizada pelo aumento da prevalência e incidência de doenças crônicas não transmissíveis, como vários tipos de câncer, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (WHO, 2013). Quando há redução das capacidades fisiológicas associadas à senescência, as doenças graves e crônicas não transmissíveis, podendo elevar o risco associado à cirurgia. (MOONESINGHE, MYTHEN & GROCOTT, 2011; KUPER *et al.*, 2014).

Os cânceres do trato gastrointestinal aumentam a incidência e prevalência igualmente para ambos os sexos. Alguns fatores podem acometer esse sistema, como obstrução, sangramento, perfuração abscessos, parestias, necrose, inflamação e infecção, podendo prejudicar o funcionamento adequado do órgão (GYUTON & HALL, 2006; WILLIAMS *et al.*, 2007), podendo resultar em sintomas gastrointestinais, alterações nutricionais, redução da mudança da ingestão alimentar, além de deficiência e absorção de nutrientes, refletindo em alterações físicas e da composição corporal (HEYMSFIELD & PAN, 2003).

O IBNO verificou que 35% dos pacientes com câncer de cólon e reto encontravam-se em risco nutricional segundo a ASG-PPP realizada no momento da admissão hospitalar (BRASIL, 2013). No presente estudo, valores inferiores foram encontrados, onde 8 pacientes foram classificados como moderadamente desnutridos e 3 pacientes gravemente desnutridos. Mesmo que a maioria dos pacientes foi classificada em nutridos, 80% da amostra apresentaram perda de peso

maior que 10% no período de 6 meses. Hébutermeet *et al.* (2014) observaram que mais de 40% dos adultos e idosos com câncer apresentam desnutrição, e a frequência é maior em câncer do sistema digestório e com metástases (HÉBUTERNE *et al.*, 2014). E pacientes submetidos à cirurgia, a desnutrição chega a atingir 60% dos pacientes (BRAGANOLO *et al.*, 2009), valores superiores ao encontrado nessa pesquisa.

A administração do simbiótico no pré-operatório demonstrou capacidade para redução das complicações infecciosas. Zhang *et al.* (2012) relatou uma redução das complicações infecciosas de 33,3% em 30 pacientes e 10% dos 30 pacientes que receberam probiótico. Outro autor ao utilizar probiótico 1 dia anterior ao procedimento cirúrgico e 14 dias após a cirurgia de câncer colorretal. Outros autores observaram redução no número de complicações infecciosas no grupo que utilizou probiótico comparado ao placebo, 10 *versus* 23 pacientes, e a fístula da anastomose foi em 1 paciente *versus* 7 no grupo placebo (KOTZAMPASSI *et al.*, 2015).

Outro estudo incluindo 75 pacientes randomizados no pré-operatório utilizando apenas fibra alimentar (*L. plantarum*) e placebo, quando relacionado à taxa de complicações pós-operatórias não observou alterações significativas, provavelmente devido à necessidade da associação do probiótico. Uma redução nas taxas de infecções na ferida operatória em pacientes tratados com probiótico de 6% *versus* 12% no grupo placebo e menor incidência de sepse foi observada em pacientes submetidos à cirurgia por câncer colorretal com metástases, sendo 59% *versus* 88% (LIU *et al.* 2015). Esses resultados corroboram com o encontrado no presente estudo, que observou redução das taxas de complicações infecciosas no grupo que utilizou o simbiótico. Essa redução nas complicações infecciosas podem ser explicadas possivelmente pelo aumento da capacidade de fagocitose, aumento das células Natural de Killer, diminuição da proliferação de linfócitos, além do estímulo da produção de IgA e indução da apoptose (SOMMACAL, 2012).

Em um estudo realizado com crianças e adolescentes obesos e sobrepeso, como o objetivo de investigar a resposta inflamatória e a utilização de simbiótico, observou que o grupo simbiótico comparado ao grupo placebo, após oito semanas de utilização do produto, apresentou redução significativa de 15% nos níveis de IL-6 (KELISHADI *et al.*, 2014..

O mecanismo de ação do probiótico pode estar associado com a prevenção de translocação do intestino ou mesmo da modulação inata à resposta imune. A modulação da microbiota intestinal poderia levar a um nível mais baixo de citocinas plasmáticas, como a IL-6. Zhang et al. (2012) relataram uma redução significativa nos níveis de IL-6 (155,46 pg/ml *versus* 178,43) em pacientes com câncer colorretal que receberam probiótico no pré e pós-operatório. Outro autor ao utilizar probiótico 1 dia anterior ao procedimento cirúrgico e 14 dias após a cirurgia de câncer colorretal observou correlação positiva com a dosagem de IL-6 no grupo que utilizou probiótico após o procedimento, onde apresentaram redução significativa dos níveis de IL-6 (KOTZAMPASSI *et al* (2015).

No presente estudo, a extensão da inflamação sistêmica foi avaliada utilizando a dosagem de IL-6 e as concentrações séricas de PCR. A IL-6 é um bom marcador da cascata de citocinas ativadas que podem prever as condições infecciosas e disfunções orgânicas. A PCR é um reagente de fase aguda, que aumenta em resposta à estimulação de citocinas, sendo um marcador de inflamação. Nossos resultados de redução dos níveis de IL-6 durante a intervenção com simbiótico são compatíveis com os achados sobre a modulação da microbiota intestinal e inflamação.

A microbiota intestinal pode influenciar o sistema imune do hospedeiro e, proporcionar uma defesa natural contra os patógenos invasores. Na microbiota intestinal há bactérias benéficas e patogênicas. A flora intestinal benéfica protege o trato intestinal de proliferação de bactérias nocivas, enquanto bactérias nocivas manifestam patogenicidade quando a resistência do hospedeiro é diminuída. O desequilíbrio da microbiota anterior e atual induzida pelo estresse cirúrgico pode ser atenuado com a utilização de simbiótico. O aumento de bactérias benéficas e a redução de bactérias nocivas são importantes para manter as defesas do hospedeiro, especialmente durante a recuperação de uma grande cirurgia (SUGAWARA *et al.*, 2006).

Rayas *et al* (2006), encontraram diferenças significativas na redução do uso de antibióticos com o uso de probióticos, onde o grupo que realizou o tratamento convencional com antibiótico ficou em média 8 dias utilizando antibioticoterapia, o grupo dieta enteral e probiótico utilizou por 4 dias e o terceiro grupo com dieta

enteral e placebo em média 6 dias de uso. Esse autor ao realizar outro estudo em pacientes com transplante de fígado encontrou reduções significativas do tempo de uso do antibiótico durante o internamento, sendo 1 dia para o grupo tratado e 3,8 dias no grupo controle. Liu et al. (2015) observaram redução na duração do tempo de utilização de antibiótico ao utilizar probiótico (6,22 *versus* 7,56) doses em pacientes com câncer colorretal submetidos a cirurgia. Esses dados são semelhantes ao nosso estudo que além de observar redução do tempo da utilização do antibiótico, conseqüentemente observou redução de custo de antibioticoterapia, onde o custo de antibiótico do grupo controle foi de 109 vezes maior quando comparado ao grupo simbiótico. Dado esse importante, pois a instituição em que foi realizada a pesquisa é filantrópica e com atendimento de 98% pelo Sistema Único de Saúde.

Os dados de uma meta análise mostraram melhora estatística no tempo de permanência hospitalar para qualquer intervenção, sendo probiótico ou simbiótico (KINROSS *et al.*, 2013). Liu *et al.* (2015) ao utilizar probiótico para pacientes com câncer colorretal, observou redução no tempo de permanência hospitalar, quando comparado ao grupo tratado com placebo. O mesmo foi encontrado no presente estudo, onde o grupo controle permaneceu o dobro de dias internados comparado ao grupo simbiótico.

Anderson et al. (2004) relataram uma taxa de mortalidade de 10% em 137 pacientes submetidos a uma série de procedimentos cirúrgicos gastrointestinais. Liu et al., (2015) relataram extremamente bons dados de resultados não havendo óbito nos pacientes de ambos os grupos. Na cirurgia hepatobiliar mais complexa, a mortalidade foi mais elevada do que nos casos colorretal como seria esperado, porém, não foi observada diferença significativa. O mesmo foi encontrado em nossos resultados, porém o óbito ocorreu apenas no grupo placebo.

A administração pré-operatória de simbióticos melhoram a função imune do paciente, auxiliando na resistência à infecção, a atenuação da resposta inflamatória pós-operatório, e redução de complicações infecciosas no pós-operatório, reduzindo o tempo de internação ea duração da terapia antibiótica (MÉIER, 2013). Nossos resultados sugerem que a resposta inflamatória sistêmica pode ser modificada favoravelmente por simbióticos.

Os dados desse trabalho são promissores, e há evidências de que a microbiota intestinal influencia as complicações do câncer via secreção ou supressão de diversos mediadores inflamatórios e imunológicos, porém mais estudos devem ser realizados.

6 CONCLUSÕES

O uso de simbiótico por sete dias no pré-operatório de cirurgia por câncer colorretal atenua o estado inflamatório, além de associar-se á redução de complicações no pós-operatório, menor tempo de uso de antibióticos, tempo de internação e redução da morbidade.

REFERÊNCIAS

- AGUILAR-NASCIMENTO, J.E. et al. Enhancingsurgicalrecovery in Central-West Brazil: The ACERTO protocolresults. e-SPEN, Eur J ClinNutr, v. 3, n.2, p. e78-e83, 2008.
- ANDERSON G, MCNAUGHT, JAIN, MACFIE. Intestine microbiology. v. 53; v. 2; 241-245. 2004.
- CAMPOS, ANTONIO CARLOS LIGOCKI. Tratado de Nutrição e metabolismo em cirurgia. : Rubio, 2012.
- BLACKBURN, L.G.; BISTRIAN, R.B.; MAINI, S.B; SCHLAMM, H.T.; SMITH, M.F. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 1, p. 11-22, 1977.
- CORREIA, MARIA ISABEL T.D; LIBOREDO, JULIANA; CONSOLI, MARCELLA;.Nutrition. v. 28; n. 3; 230. 2012.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>. Acessado em 13/04/2015
- MITSUYOSHI, OKAZAKI, SATOSHI, MATSUKUMA; RYUICHIRO, SUTO; KENSUKE, MIYAZAKI; MASAACKI, HIDAKA; MITSUTOSHI, MATSUO; SHINJI, NOSHIMA; NOBUYA, ZEMPO; TAKASHI, ASAHARA; KOJI, Nomoto. Nutrition; v. 29. n.10. 1223-1230. 2013.
- SUGAWARA, GEN; NAGINO, MASATO; NISHIO, HIDEKI; EBATA, TOMOKI; TAKAGI, KENJI; ASAHARA, TAKASHI; NOMOTO, KOJI NOMOTO; NIMURA, YUJI. Annals of Surgery. v. 244, n. 5, Nov. 2006.
- KINROSS, JAMES MACALISTER; MARKAR, SHERAZ; KARTHIKESALINGAM, ALAN; CHOW, ANDRE; PENNEY, NICHOLAS; SILK, DAVID; DARZI, ARA. A Meta-Analysis of Probiotic and Synbiotic Use in Elective Surgery: Does Nutrition Modulation of the Gut Microbiome Improve Clinical Outcome? JPEN J Parenter Enteral Nutr. v. 37; 243. 2013. Acesso: <http://pen.sagepub.com/content/37/2/243>. 2013

RAYES N, SEEHOFER D, HANSEN S, BOUCSEIN K, MULLER AR, SERKE S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation*. v. 74:123–7. 2002.

OKAZAKI, MITSUYOSHI; MATSUKUMA, SATOSHI MATSUKUMA; SUTO, RYUICHIRO; MIYAZAKI, SUKE; HIDAKA, MASAOKI; MATSUO, MITSUTOSHI; NOSHIMA, SHINJI; ZEMPO, NOBUYA; ASAHARA, TAKASHI; NOMOTO, Koji. Perioperative synbiotic therapy in elderly patients undergoing gastroenterological surgery: A prospective, randomized control trial. *Nutrition* v. 29; n.10:1224–1230. 2013.

WHO (World Health Organization). *Physical Status: The use and interpretation of anthropometry*. WHO Technical Report Series 854. Geneva, 1995.

CUPARRI, L. *Nutrição clínica no adulto*. 2ª Ed. São Paulo: Manole; 2005. 474p, p.89-127.

REINHAR, KONRAD; DANIELS, RON; MACHADO, FLAVIA RIBEIRO. Em nome do World Sepsis Day Steering Committee e do Global Sepsis Alliance Executive Board. O onus da sepse: uma chamada em apoio ao Dia Mundial da Sepse 2013. *Rev. Bras. ter. intensiva*. Vol. 25. nº25; São Paulo; Jan/Mar. 2013

FORTES, C.F.; RECOVA, V.L.; MELO, A.L.; NOVAES, M.R.C.V. Hábitos Dietéticos de Pacientes com Câncer Colorretal em Fase Pós-operatória. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 53, p. 277-289, 2007.

KANG, W.; LEE, S.; JEON, E.; YUN, Y.R.; KIM, K.H.; JANG, J.H. Emerging role of vitamin D in colorectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, v.3, p. 123-127, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Falando sobre câncer do intestino* / Instituto Nacional de Câncer, Sociedade Brasileira de Coloproctologia, Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. - Rio de Janeiro: INCA, 2003.

LYNCH, H.T.; CHAPPELLE, A. Hereditary colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 10, p. 919-932, 2003.

BULOW, S.; ALM, T.; FAUSA, O.; HULTCRANTZ, R.; JARVINEN, H.; VASEN, H. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *International Journal of Colorectal Disease*, v. 10, p. 43-45, 1995.

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; XU, J.; WARD, E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer Journal Clinicians*, v. 60, p. 277-300, 2010.

LONGO, D.L. Abordagem ao paciente com câncer. In: FAUCI, A.S.; BRAUNWALD, E.; KASPER, D.L.; HAUSER, S.L.; LONGO, D.L.; JAMESON, J.L. *Harrison Medicina Interna*. 17.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill interamericana do Brasil, 2008. p. 480.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Quimioterapia, 2010. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101>. Acesso em: 17 nov. 2014.

CUNNINGHAM, C.; LINDSEY, I. Colorectal cancer: management. *Colorectal Cancer*, v. 35, p. 306- 310, 2007.

LEWIS RT. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: a randomized study and meta-analysis: a message from the 1990s. *Can J Surg*. 2002; 45(3): 173-80

SMMIDT, C. M. et al., Pancreaticoduodenectomy: a 20 year experience in 516 patients. *Arch Surg*, 2004. 139 (7):p.718-25; discussion 725-7.he

BRADLEY, C. J. Productivity of cancer mortality in the United States: 2000 - 2020. *J. Natl Cancer Inst*, 2008. 100 (24): p1768-70

MIZUNO, T, Intraoperative bacterial translocation detected by bacterium-specific ribosomal targeted reverse-transcriptase polymerase chain reaction for the mesenteric lymph node strongly predict postoperative infections complications after major hepatectomy for biliary malignancies. *Ann Surg*, 2010. 252(6):p.1012-9

SHIRAKAWA H, et al., Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreatectomy. *J Hepatobiliary PancreatSci*, 2011.

FERRUCCI, L. et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *Journal of the American Geriatrics Society*, Bethesda, v. 50, p. 1947-1954, Dec. 2002.

MOLDOVEANU, A.; SHEPHARD, R. J and SHEK, P. N. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Medicine*, Toronto, v. 31, n. 2, p. 115-144, 2001.

STEINACKER, J. M. et al. New aspects of the hormone and cytokine response to training. *European Journal of Applied Physiology*, Ulm, v. 91, p. 382-391, 2004.

PEDERSEN, B. K.; STEENBERG, A.; SCHJERLING, P. Muscle derived interleukin-6: possible biological effects. *Journal of Physiology*, Copenhagen, v.536-2, p. 329-337, Aug. 2001.

KRABBE, K. S.; PEDERSEN, M.; BRUUNSGAARD, H. Mini-Review. Inflammatory mediators in the elderly. *Experimental Gerontology*. Copenhagen. v. 39, p. 687-699, 2004.

GRECA, F. H et al. , Interleukin-6 (IL-6) influence on colonic anastomosis healing in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira* - Vol 22 (2) 2007.

BRAGA, M., L. Gianotti, *et al.* Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med*, v.26, n.1, Jan, p.24-30. 1998.

COLE, D. S., et al. Clinical utility of peri-operative C reactive protein testing in general surgery. *Ann R CollSurgEngl*, 2008. 90(4):p.317-21

JAMIESEN, N. B., et al Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *Br J Cancer*, 2005.92(1):p21-3.

ELLEGARD, L.H. and I.G. BOSAEUS. Biochemical indices to evaluate nutritional support for malignant disease. *ClinChim Acta*, 2008.390(1-2):p23-7.

COPPINI, L.Z. Avaliação nutricional no paciente com câncer. In: WAITZBERG, D.L. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo: Atheneu, 2004. P. 385-391.

KAMIMURA, M.A.; BAXMANN, A.; SAMPAIO, L.R.; CUPPARI, L. Avaliação Nutricional. In: CUPPARI, L. *Nutrição clínica no adulto*. Barueri, SP: Manole, 2005. p. 89-127.

NORMAN, K et al., Prognostic impact of disease-related malnutrition. *ClinNutr*, 2008. 27(1):p.5-15.

SANTOS, D.M.; SICHIERI, R. Índice de massa corporal e indicadores antropométricos de adiposidade em idoso. *Revista de Saúde Pública*, v. 39, p. 163-168, 2005.

LIPSCHITZ, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care*, v. 21, p. 55-67, 1994.

Stocken D.D., et al. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 2008. 99(6):p883-93

KANDA, M ., et al., Nutritional predictory of postoperative outcome in pancreatic câncer. *Br J Surg*, 2010. 98(2):p.268-74

FAO/OMS, Health and nutritional properties of probiotics in food including poder milk with live lactic acid bactéria., in FAO/WHO expert consultation. 2001.

SHILS, M.E., et al., Tratado de nutrição Moderna na Saúde e na doença. 9 ed. Vol.2. 2003, Barueri: Manoel, 1756.

HORD, N.G., Eukaryotic-microbiota crosstalk: potential mechanisms for health benefits of prebiotics and probiotics. *Ann Rev Nutr*, 2008. 28:p 215-31

GILLOR, O., A. Th dual role of bacteriocins as anti-and probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008. 81(4):p591-606.

KOTZAMPASSI K, STAVROU G, DAMORAKI G, GEORGITSI M, BASDANIS G, TSAOUSI G, GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ. A Four-Probiotics Regimen Reduces Postoperative Complications After Colorectal Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *World J Surg*.v. n. 2015.

ZHANG, JI-WEI; DU, PENG; GAO, JUN; YANG, BAO-REN; FANG, WEI-JIA; YING, CHUN-MEI. Preoperative Probiotics Decrease Postoperative Infectious Complications of Colorectal Cancer. *The American Journal of the Medical Sciences*.v.343, n. 3, Mar. 2012.

LIU ZHIHUA, CHAO LI;MEIJIN HUANG et al. Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *BMC Gastroenterology*.v. 15, n. 34, 2015.

WAITZBERG, DAN LINETZKY. Dieta, nutrição e câncer. São Paulo: Atheneu, 2004.

WHO.WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of the WHO Consultation of Obesity. Geneva: World Health Organization, 1997.

LISTA DE APÊNDICE

APÊNDICE 1 –TERMO DE CONSCETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
APÊNDICE 2 –FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Você está sendo convidado a participar do estudo intitulado “EFEITO DO USO DE SIMBIÓTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À CIRURGIA”.
2. Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa analisar o efeito do uso de simbiótico (bactérias benéficas) no pós-operatório de cirurgia por câncer colorretal visando avaliar se o produto reduz as bactérias patogênicas.
3. O estudo tem como objetivo principal analisar o efeito da administração de simbiótico no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia por câncer colorretal. Durante uma consulta com a nutricionista o paciente será convidado a participar do estudo e receberá gratuitamente, 12 g do simbiótico (Lactofos®) ou placebo (maltodextrina), para serem consumidos diariamente, dependendo do grupo a que pertencem, 7 dias antes da cirurgia. O simbiótico é um produto composto por microorganismos vivos associados a uma fibra dietética que tem por finalidade melhorar a flora intestinal do paciente. O placebo é um produto utilizado que não acarreta benefício ou malefício ao paciente. Os produtos se apresentam na forma de sachê, com sabor adocicado, devendo ser diluídos em água. O suplemento será fornecido durante todo o tratamento. Os dois produtos devem ser diluídos em 100ml de água e tomados via oral uma vez ao dia. Será solicitado o preenchimento do registro alimentar para quantificação de fibra alimentar ingerida no período. No dia da cirurgia o paciente será submetido à avaliação do estado nutricional através do peso e estatura, também será coletado os exames laboratorial para avaliação do estado nutricional, como albumina, transferrina, proteína c reativa e hemograma, além de avaliação imunológica como interleucina 2, 6, 8 e 12. Após a cirurgia será coletado do prontuário, em uma ficha de coleta de dados se houve ou não complicações infecciosas, como: infecção de ferida operatória, infecção do trato urinário, pneumonia, sepse e fístula.
4. Poderão ocorrer possíveis desconfortos como flatulência e distensão abdominal. O benefício que se espera obter nesta pesquisa é de reconhecer como o simbiótico pode ser uma alternativa para prevenir ou tratar as complicações provenientes de bactérias patogênicas.
8. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a nutricionista Camila Brandão Polakowski que pode ser encontrado no endereço R- DrOvande do Amaral- 201, Jardim das Américas Telefone (41) 3361-5091 Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no Hospital Erasto Gaertner – Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) 3218-0324.
9. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
10. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
11. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
12. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
13. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
14. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo” “EFEITO DO USO DE SIMBIÓTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL SUBMETIDOS À CIRURGIA”

Eu discuti com o SraCamila Brandão Polakowski sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do Pesquisador _____

Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE 2

Iniciais:			
Prontuário:			Idade:
Cirurgia:			
Data da cirurgia:	_/_/___		Data alta hospitalar:

1. Avaliação antropométrica

Peso usual (Kg):	
Peso atual (Kg):	
Estatura (m):	
IMC (Kg/m²):	
%Perda de peso (tempo):	

2. Ingestão alimentar

Média quantidade de fibra dietética (g):			
---	--	--	--

3. Exames laboratoriais

Proteína C reativa	
Albumina:	
Proteína C reativa:	
Transferrina:	
%CTL:	
IL-6:	

4. Complicações infecciosas e não infecciosas

Complicação infecciosas		() S () N
Complicação não infecciosas		() S () N

Tempo de internamento (dias):	
Tempo/Custo de uso de antibióticos (dias):	