

A administração perioperatória de simbióticos em pacientes com câncer colorretal reduz a incidência de infecções pós-operatórias: ensaio clínico randomizado duplo-cego

Perioperative synbiotics administration decreases postoperative infections in patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind clinical trial

ALINE TABORDA FLESC¹; STAEL T. TONIAL¹; PAULO DE CARVALHO CONTU¹; DANIEL C. DAMIN¹.

R E S U M O

Objetivo: avaliar o efeito da administração perioperatória de simbióticos na incidência de infecção de ferida operatória em pacientes operados por câncer colorretal. **Métodos:** ensaio clínico randomizado de pacientes com câncer colorretal submetidos à cirurgia eletiva e aleatoriamente designados para receberem simbióticos ou placebo por cinco dias antes do procedimento cirúrgico e por 14 dias após a cirurgia. Noventa e um pacientes foram estudados: 49 para o grupo de simbióticos (*Lactobacillus acidophilus* 10⁸ a 10⁹ UFC, *Lactobacillus rhamnosus* 10⁸ a 10⁹ UFC, *Lactobacillus casei* 10⁸ a 10⁹ UFC, *Bifi do bacterium* 10⁸ a 10⁹ UFC e fruto-oligosacarídeos (FOS) 6g) e 42 para o grupo placebo. **Resultados:** infecção de sítio cirúrgico ocorreu em um (2%) paciente no grupo de simbióticos e em nove (21,4%) pacientes no grupo controle (p=0,002). Três casos de abscesso intra-abdominal e quatro casos de pneumonia foram diagnosticados no grupo controle, enquanto não foram observadas tais infecções em pacientes que receberam simbióticos (p=0,001). **Conclusão:** a administração perioperatória de simbióticos reduziu significativamente as taxas de infecção pós-operatória em pacientes com câncer colorretal. Estudos adicionais são necessários para confirmar o papel dos simbióticos no tratamento cirúrgico do câncer colorretal.

Descritores: Simbióticos. Infecção. Cirurgia Colorretal. Neoplasias Colorretais. Ensaio Clínico.

INTRODUÇÃO

A pesar dos recentes avanços na cirurgia colorretal, como o emprego das técnicas de cirurgia minimamente invasiva e melhorias nos cuidados pós-operatórios, a incidência de complicações infecciosas pós-operatórias permanece alta. A infecção de sítio cirúrgico (ISC) é particularmente comum, com taxas de incidência variando de 5% a 26%^{1,2}. Isso parece resultar, em parte, de desequilíbrios da microflora e interrupção da barreira intestinal^{3,4}. Estudos de diferentes procedimentos gastrointestinais, incluindo pancreaticoduodenectomia, ressecção hepato-biliar e transplante hepático, sugerem que o uso de simbióticos possa representar uma abordagem promissora para prevenção de infecções pós-operatórias⁵⁻⁷. Os simbióticos são compostos formados pela combinação de prebióticos e probióticos. Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que alteram seletivamente o crescimento e a atividade das bactérias colônicas. Os probióticos são bactérias viáveis usadas para regular o equilíbrio da microflora intestinal^{8,9}. Embora o cólon seja um reservatório importante para micro-organismos

comensais, o uso de simbióticos na cirurgia colorretal é hoje controverso¹⁰⁻¹².

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da administração perioperatória de simbióticos na incidência de infecção pós-operatória em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica potencialmente curativa de câncer colorretal.

MÉTODOS

Este é um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo. O estudo foi conduzido pelo Serviço de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre junho de 2013 e abril de 2015. Pacientes com adenocarcinoma colorretal histologicamente comprovado com indicação de ressecção colorretal eletiva e potencialmente curativa foram considerados elegíveis para participar do estudo. Os critérios de exclusão foram gravidez, dificuldades do paciente em relação à compreensão adequada do estudo, tratamento neoadjuvante (quimioterapia e radioterapia), uso prévio de produtos com função prebiótica, probiótica e/ou simbiótica

1 - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, RS, Brasil.

ou módulo de fibra, e recusa de participação. Os pacientes com tumores que foram considerados não ressecáveis durante a cirurgia e aqueles que tiveram outros órgãos ressecados concomitantemente (útero, bexiga, fígado, baço) também foram excluídos da análise.

O presente estudo foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ético do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 12.0284. O termo de consentimento foi obtido de todos os pacientes antes de sua inclusão. Este trabalho foi inserido no registro ClinicalTrials.gov (identificador NCT01468779) e seguiu as recomendações da declaração *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT 2010).

Grupos de estudo

A avaliação pré-operatória dos pacientes incluiu história clínica completa e exame físico, dosagem do antígeno carcinoembrionário, exame colonoscópico, tomografia computadorizada do abdome e pelve e radiografia de tórax e/ou tomografia computadorizada de tórax. Além disso, todos os pacientes foram submetidos à avaliação subjetiva global (ASG) e avaliações antropométricas¹³.

Os pacientes foram alocados aleatoriamente no grupo de intervenção (simbióticos) ou no grupo controle (placebo). Ambos receberam dois sachês duas vezes ao dia contendo a substância ativa (grupo de intervenção) ou placebo (grupo controle) por cinco dias antes do procedimento cirúrgico e por 14 dias após a cirurgia. O grupo de intervenção recebeu sachês contendo *Lactobacillus acidophilus* NCFM (10⁹), *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (10⁹), *Lactobacillus paracasei* LPC-37 (10⁹), *Bifidobacterium lactis* HN019 (10⁹) e *fructooligosacarídeos* (FOS) 6g [*simbioflora*]. O grupo de controle recebeu sachês contendo maltodextrina 100% (6g). Os sachês para ambos os grupos tinham a mesma aparência e as substâncias apresentavam a mesma cor e sabor. O farmacêutico, envolvido exclusivamente na fabricação do simbiótico e placebo, randomizou os pacientes usando uma sequência de números gerada por computador. Tanto os investigadores quanto os pacientes eram cegos para alocação de grupo até o final do teste. No entanto, o cegamento poderia ser quebrado se os pacientes apresentassem eventos adversos graves que pudessem estar

relacionados ao produto pesquisado.

No dia anterior à cirurgia, todos os pacientes eram submetidos ao preparo intestinal de rotina. Eles também recebiam gentamicina e metronidazol por via intravenosa uma hora antes da cirurgia.

Variáveis clínicas

A infecção pós-operatória foi definida como infecção ocorrida dentro de 30 dias da cirurgia. As infecções foram classificadas como ISC incisional (na ferida cirúrgica) ou ISC de órgão/espaco (no local em que a cirurgia foi realizada), ou infecção em local distante (infecção do trato urinário, pneumonia). O tempo de permanência hospitalar foi definido como o número de dias transcorridos da cirurgia até a alta. As mortes ocorridas dentro de 30 dias da cirurgia foram consideradas cirúrgicas.

Análise estatística

O tamanho da amostra baseou-se em um estudo anterior que encontrou uma redução nas taxas de infecção de 40% para 12,5% após a administração de simbióticos¹⁴. Para um poder estatístico de 80% e uma taxa de perda de amostragem esperada de 10%, o tamanho da amostra seria de 90 pacientes. Os cálculos de tamanho de amostra foram feitos no software COMPARE2 1.72.

Os dados foram analisados com o programa Estatística para Ciências Sociais programa versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA, 2008) para Windows. O estudo da distribuição de dados de variáveis contínuas foi realizado utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a análise bivariada de variáveis categóricas, utilizamos o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher. Para variáveis contínuas, ao comparar dois grupos independentes, o teste t-Student t ou o teste U de Mann-Whitney foram aplicados. O nível de significância foi definido em P<0,05.

RESULTADOS

Cem pacientes foram inicialmente incluídos no estudo. Destes, foram excluídos nove pacientes: quatro pacientes com tumores irressecáveis e cinco pacientes

que em que foi necessária a ressecção concomitante de outros órgãos. Após as exclusões, o grupo de intervenção (simbióticos) foi composto por 49 pacientes e o grupo

controle (placebo) por 42 pacientes. Ambos os grupos eram semelhantes, não mostrando diferenças estatísticas nas características demográficas e clínicas (Tabela 1).

Tabela 1. Variáveis avaliadas em estudo randomizado duplo cego sobre a utilização de simbióticos em uma população com câncer colorretal.

Variáveis	Grupos				P
	Intervenção (n=49)		Controle (n=42)		
	n	%	n	%	
Idade (anos)	64,5	11,4	61,1	13,4	0,192
BMI (kg/m ²)	26,57	3,8	25,7	5,3	0,353
Sexo					0,542
Feminino	31	54,8	23	63,3	
Masculino	18	45,2	19	36,7	
DM	9	21,4	12	24,5	0,924
Doenças Cardiovasculares	29	60,4	19	36,6	0,264
Doenças Pulmonares	5	10,2	5	11,9	1,0
Outras	16	36,7	12	28,6	0,847
Albumina					0,100
Abaixo de 3,5mg/dl	8	16,3	2	4,8	
Maior ou igual 3,5mg/dl	41	83,7	40	95,2	
ASA					0,259
I	8	16,3	12	28,3	
II	35	71,4	28	66,7	
III	6	12,2	2	4,8	
IV	0	0	0	0	
Ostomias	22	44,9	20	47,6	0,961
Reinternação	5	10,20	5	11,9	1,0
Tipo de cirurgia					0,872
Aberta	43	87,75	35	83,33	
Laparoscópica/Robótica	6	12,24	7	16,66	
Localização tumoral					1,0
Reto	28	53,8	24	57,1	
Cólon	21	42,9	18	42,9	
Estágio tumoral					0,146
I	14	28,6	11	26,2	
II	20	40,8	20	47,6	
III	14	28,6	6	14,3	
IV	1	2	5	11,9	
Avaliação Subjetiva Global					0,764
A	43	87,8	35	83,3	
B	6	12,2	7	16,7	

Apenas um paciente no grupo de simbióticos apresentou infecção de ferida operatória, enquanto nove casos foram diagnosticados no grupo controle ($p=0,002$). Houve também diferença significativa entre os grupos em relação a outras complicações infecciosas. Enquanto três casos de abscesso intra-abdominal e quatro casos de pneumonia foram diagnosticados no grupo controle, nenhum caso foi diagnosticado no grupo de simbióticos ($p=0,001$).

A incidência de complicações pós-operatórias não infecciosas, como náuseas, vômitos, distensão abdominal, íleo, diarreia ou constipação não foi diferente entre os grupos de estudo ($p=0,161$). O tempo médio de hospitalização para os pacientes no grupo de casos foi de 11,2 dias, enquanto a média para os pacientes no grupo controle foi de 12,69 dias, sem significância estatística. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto às taxas de mortalidade e re-hospitalização.

DISCUSSÃO

Estudos clínicos recentes avaliaram o efeito das dietas imunomoduladoras com probióticos e simbióticos na incidência de infecções relacionadas a diferentes cirurgias gastrointestinais. Resultados promissores foram demonstrados nas ressecções do pâncreas, fígado e esôfago^{5-7,15}. Em relação às ressecções colorretais, no entanto, os resultados até agora têm sido conflitantes devido a diferenças nas populações estudadas, tipo de cirurgia, tipo de probióticos e simbióticos utilizados e metodologia de análise^{11,12,16,17}.

Nosso estudo é o primeiro a avaliar o efeito dos simbióticos não apenas em pacientes com câncer submetidos à cirurgia colorretal minimamente invasiva, incluindo ressecções robóticas e laparoscópicas, mas também em pacientes submetidos à cirurgia colorretal aberta convencional. Nesse sentido, avaliamos prospectivamente uma população homogênea de pacientes com adenocarcinoma colorretal, confirmado histologicamente, submetida à ressecção oncológica eletiva e potencialmente curativa. Decidimos não incluir pacientes submetidos à cirurgia por doenças colorretais benignas, considerando os aspectos nutricionais e imunológicos particulares dos pacientes com

câncer colorretal. Os pacientes submetidos à ressecção de múltiplos órgãos adjacentes foram excluídos, pois essas cirurgias são geralmente mais extensas e relacionadas ao aumento da morbidade. Além disso, os pacientes cujos tumores foram considerados não ressecáveis foram excluídos. Conforme mostrado na tabela 1, após a randomização dos pacientes, acabamos com os grupos de estudo com características clínicas e demográficas similares.

Devido à natureza da cirurgia colorretal, complicações infecciosas, especialmente infecções de ferida operatória, são extremamente comuns, com impacto negativo na qualidade de vida, duração da internação e custos. Neste estudo, o uso perioperatório de simbióticos reduziu significativamente a incidência de infecção da ferida operatória.

Dentre as funções dos compostos simbióticos, a melhor caracterizada é o aumento da resistência das cepas contra patógenos. As culturas probióticas competem com microrganismos patogênicos, cujo crescimento é inibido pela produção de ácidos orgânicos (lactato, propionato, butirato e acetato), reforçando os mecanismos de defesa natural do corpo¹⁸⁻²⁰. A modulação da microbiota intestinal pelos microrganismos probióticos ocorre através de um mecanismo chamado "exclusão competitiva" e as cepas que atuam de forma benéfica em tais casos são *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus plantarum*²¹.

O efeito dos probióticos na resposta imune também já foi demonstrado. Evidências em sistemas *in vitro* e modelos animais sugerem que os probióticos estimulem a resposta imune inespecífica e específica. Esses efeitos são mediados pela ativação de macrófagos, através de um aumento nos níveis de citocinas e atividade de células *natural killers* (NK). A mucosa intestinal é a primeira linha de defesa do corpo contra invasões patogênicas e ação de elementos tóxicos. Após a ingestão, os antígenos se deparam com o GALT (tecido linfóide associado ao intestino), que representa um mecanismo de proteção contra agentes patogênicos. Também previnem a hiperestimulação protética da resposta imune através de um mecanismo conhecido como tolerância ao conteúdo ingerido. O principal mecanismo de proteção do GALT é a resposta imune

humoral mediada pela secreção de IgA, que impede a entrada de antígenos potencialmente nocivos, enquanto ao mesmo tempo interage com agentes patogênicos da mucosa, sem aumentar o dano. Numerosos estudos mostraram que algumas cepas probióticas podem aumentar a S-IgA e modular a produção de citocinas envolvidas na regulação, ativação, crescimento e diferenciação de células do sistema imunológico. Deve-se enfatizar que os efeitos benéficos dos probióticos no sistema imunológico ocorrem sem desencadear uma resposta inflamatória nociva. No entanto, nem todas as linhagens de bactérias do ácido láctico são igualmente eficazes. A resposta imune pode ser aumentada quando um ou mais probióticos são consumidos simultaneamente e atuam sinergicamente, como parece ser o caso de *Lactobacillus* administrado em conjunto com *Bifidobacterium* (SAAD), que foram utilizados neste estudo²²⁻²⁴.

Em nosso estudo, o uso de simbióticos reduziu também a incidência de infecções remotas, como a pneumonia, que somente ocorreu no grupo controle. Este achado vai ao encontro dos resultados de uma metanálise conduzida por Yang *et al.*²⁵, que analisou 28 ensaios randomizados envolvendo 2511 pacientes submetidos a diferentes cirurgias abdominais, incluindo esofagectomias, pancreatectomias, hepatectomias, transplantes hepáticos e colectomias. A incidência de infecções foi mais baixa entre os pacientes que receberam simbióticos do que nos controles, em particular em relação a infecções respiratórias, infecções urinárias e infecções de ferida. O tempo de hospitalização também foi menor nos pacientes que receberam simbióticos. Em nosso estudo, no entanto, não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo de internação hospitalar.

He *et al.*¹¹ realizaram metanálise específica para estimar a eficácia do tratamento pró-simbióticos em pacientes submetidos à ressecção colorretal. Apenas seis ensaios clínicos randomizados envolvendo 361 pacientes foram incluídos. Dois estudos voltados para uso pré-operatório de probióticos ou simbióticos, um estudo sobre o tratamento pós-operatório, e três

estudos avaliando o tratamento pré e pós-operatório. Além das diferenças nos produtos utilizados, também houve heterogeneidade entre os estudos nos critérios de inclusão e os tipos de cirurgia realizados. A administração pré ou perioperatória de simbióticos teve um efeito positivo sobre a incidência de infecções cirúrgicas totais e pneumonia.

Mais recentemente, Komatsu *et al.*⁹ realizaram um estudo unicêntrico controlado randomizado, incluindo pacientes submetidos à cirurgia colorretal laparoscópica eletiva. Foram inicialmente avaliados 379 pacientes, os quais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos: 173 no grupo simbiótico e 206 no grupo controle. Após aplicar critérios de seleção, 362 pacientes (168 do grupo simbiótico e 194 para o grupo de controle) foram considerados elegíveis para o estudo. ISC ocorreu em 29 (17,3%) pacientes no grupo simbióticos e 44 (22,7%) pacientes do grupo controle. Segundo os autores, os simbióticos não foram um tratamento eficaz para reduzir a incidência de complicações infecciosas após ressecção colorretal.

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

Observamos, assim, que a administração perioperatória de simbióticos em pacientes submetidos à cirurgia eletiva para câncer colorretal reduziu significativamente as taxas de infecção pós-operatória. Nossos resultados sugerem que a ingestão oral pré-operatória e pós-operatória de simbióticos possa representar uma estratégia promissora para prevenir infecções cirúrgicas em pacientes com câncer colorretal. Estudos adicionais são necessários para confirmar o papel desses microorganismos na cirurgia colorretal.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the effect of perioperative administration of symbiotics on the incidence of surgical wound infection in patients undergoing surgery for colorectal cancer. **Methods:** We conducted a randomized clinical trial with colorectal cancer patients undergoing elective surgery, randomly assigned to receive symbiotics or placebo for five days prior to the surgical procedure and for 14 days after surgery. We studied 91 patients, 49 in the symbiotics group (Lactobacillus acidophilus 10^8 to 10^9 CFU, Lactobacillus rhamnosus 10^8 to 10^9 CFU, Lactobacillus casei 10^8 to 10^9 CFU, Bifidobacterium 10^8 to 10^9 CFU and fructo-oligosaccharide (FOS) 6g) and 42 in the placebo group. **Results:** surgical site infection occurred in one (2%) patient in the symbiotics group and in nine (21.4%) patients in the control group ($p=0.002$). There were three cases of intraabdominal abscess and four cases of pneumonia in the control group, whereas we observed no infections in patients receiving symbiotics ($p=0.001$). **Conclusion:** the perioperative administration of symbiotics significantly reduced postoperative infection rates in patients with colorectal cancer. Additional studies are needed to confirm the role of symbiotics in the surgical treatment of colorectal cancer.

Keywords: Symbiotics. Infection. Colorectal Surgery. Colorectal Neoplasms. Clinical Trial.

REFERÊNCIAS

1. Fusco Sde FB, Massarico NM, Alves MV, Fortaleza CM, Pavan EC, Palhares Vde C, et al. [Surgical site infection and its risk factors in colon surgeries]. Rev Esc Enferm USP. 2016;50(1):43-9. Portuguese.
2. de Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn BB. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. Am J Infect Control. 2009;37(5):387-97.
3. Howard DD, White CQ, Harden TR, Ellis CN. Incidence of surgical site infections postcolorectal resections without preoperative mechanical or antibiotic bowel preparation. Am Surg. 2009;75(8):659-63.
4. Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. Br J Nutr. 2002;88 Suppl 1:S39-49.
5. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Müller AR, Serke S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. Transplantation. 2002;274(1):123-7.
6. Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S, Komatsu S, Mayumi T, Takagi K, et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. Langenbecks Arch Surg. 2005;390(2):104-13.
7. Sommacal HM, Bersch VP, Vitola SP, Osvaldt AB. Perioperative synbiotics decrease postoperative complications in periampullary neoplasms: a randomized, double-blind clinical trial. Nutr Cancer. 2015;67 (3):457-62.
8. Flesch AG, Poziomyck AK, Damin DC. The therapeutic use of symbiotics. Arq Bras Cir Dig. 2014;27(3):206-9.
9. Komatsu S, Sakamoto E, Norimizu S, Shingu Y, Asahara T et al. Efficacy of perioperative synbiotics treatment for the prevention of surgical site infection after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. Surg Today. 2016;46(4):479-90.
10. Denipote FG, Trindade EB, Burini RC. [Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer]. Arq Gastroenterol. 2010;47(1):93-8. Portuguese.
11. He D, Wang HY, Feng JY, Zhang MM, Zhou Y, Wu XT. Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013;37(4):406-15.
12. Horvat M, Krebs B, Potrc S, Ivanecz A, Kompan L. Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. Wien Klin Wochenschr. 2010;122 Suppl 2:26-30.
13. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987;11(1):8-13.
14. Sommacal HM, Bersch VP, Vitola SP, Osvaldt AB. Perioperative synbiotics decrease postoperative complications in periampullary neoplasms: a randomized, double-blind clinical trial. Nutr Cancer. 2015;67(3):457-62.
15. Tanaka K, Yano M, Motoori M, Kishi K, Miyashiro I, Ohue M, et al. Impact of perioperative administration of synbiotics in patients with

- esophageal cancer undergoing esophagectomy: a prospective randomized controlled trial. *Surgery*. 2012;152(5):832-42.
16. Anderson AD, McNaught CE, Jain PK, MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut*. 2004;53(2):241-5.
 17. Reddy BS, Macfie J, Gatt M, Larsen CN, Jensen SS, Lese TD. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy. *Br J Surg*. 2007;94(5):546-54.
 18. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab*. 2013;63 Suppl 2:28-40.
 19. Kinross JM, Markar S, Karthikesalingam A, Chow A, Penney N, Silk D, et al. A meta-analysis of probiotic and synbiotic use in elective surgery: does nutrition modulation of the gut microbiome improve clinical outcome? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(2):243-53.
 20. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401-12.
 21. Barrenetxe J, Aranguren P, Grijalba A, Martínez-Peñuela JM, Marzo F, Urdaneta E. Modulation of gastrointestinal physiology through probiotic strains of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium bifidum*. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29(3):337-47.
 22. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, Amiot J, Boutin Y, Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol*. 2008;10(1-2):37-54.
 23. Gaudier E, Michel C, Segain JP, Cherbut C, Hoebler C. The VSL#3 probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. *J Nutr*. 2005;135(12):2753-61.
 24. Gillor O, Etzion A, Riley MA. The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2008;81(4):591-606.
 25. Yang Z, Wu Q, Simbioticos, Liu Y, Fan D. Effect of perioperative probiotics and synbiotics on postoperative infections after gastrointestinal surgery: a systematic review with meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016:148607116629670. [Epub ahead of print].
- Recebido em: 07/06/2017
Aceito para publicação em: 20/07/2017
Conflito de interesse: nenhum.
Fonte de financiamento: nenhuma.
- Endereço para correspondência:**
Daniel C. Damin
E-mail: damin@terra.com.br / ddamin@hcpa.edu.br