

Modulação da barreira intestinal e recuperação pós-operatória na cirurgia do cancro colorretal com prebióticos, probióticos e simbióticos

Modulation of the intestinal barrier and postoperative recovery in colorectal cancer surgery with prebiotics, probiotics, and synbiotics

Joana Rita Santiago Silva

ORIENTADO POR: Dr.^a GRAÇA MARIA FIGUEIREDO MEDINA

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2026



Resumo

O tratamento cirúrgico é a principal abordagem terapêutica na maioria dos casos de cancro colorretal. O período perioperatório encontra-se frequentemente associado a alterações da microbiota intestinal, aumento da permeabilidade intestinal, resposta inflamatória exacerbada e maior risco de complicações pós-operatórias. Os pré-, pró- e simbióticos têm vindo a ser estudados como estratégias capazes de modular a microbiota intestinal e melhorar os resultados clínicos. A presente revisão teve como objetivo avaliar o impacto da suplementação perioperatória com pré-, pró- e simbióticos em doentes submetidos a cirurgia por cancro colorretal. A evidência disponível demonstra benefícios na preservação da integridade da barreira intestinal, na modulação da resposta inflamatória e imunológica e na redução de complicações infecciosas, nomeadamente infeções do local cirúrgico, pneumonia, infeções do trato urinário e sépsis. Alguns estudos reportaram igualmente melhorias na qualidade de vida e redução do tempo de internamento hospitalar, embora os resultados para estes desfechos sejam menos consistentes. De forma geral, a suplementação revelou um perfil de segurança favorável, sendo os efeitos adversos descritos maioritariamente ligeiros e transitórios. Em conclusão, os pré, pró- e simbióticos apresentam potencial como adjuvantes nutricionais no período perioperatório do cancro colorretal, contribuindo para a melhoria de vários desfechos clínicos. Porém, a heterogeneidade das estirpes utilizadas, das doses administradas e dos protocolos de suplementação reforça a necessidade de estudos adicionais que permitam definir recomendações mais consistentes para a prática clínica.

Palavras-Chave: Neoplasias Colorretais, Microbiota Intestinal, Probióticos, Prebióticos, Simbióticos.

Abstract

Surgical treatment is the primary therapeutic approach for most cases of colorectal cancer. The perioperative period is frequently associated with alterations in the gut microbiota, increased intestinal permeability, an exacerbated inflammatory response, and a higher risk of postoperative complications. Prebiotics, probiotics, and synbiotics have been investigated as strategies to modulate the gut microbiota and improve clinical outcomes. The aim of this review was to evaluate the impact of perioperative supplementation with prebiotics, probiotics, and synbiotics in patients undergoing colorectal cancer surgery. The available evidence demonstrates benefits in preserving intestinal barrier integrity, modulating the inflammatory and immune responses, and reducing infectious complications, particularly surgical site infections, pneumonia, urinary tract infections, and sepsis. Some studies also reported improvements in quality of life and reductions in the length of hospital stay, although the evidence for these outcomes is less consistent. Overall, supplementation demonstrated a favourable safety profile, with reported adverse effects being predominantly mild and transient. In conclusion, prebiotics, probiotics, and synbiotics show promise as nutritional adjuvants during the perioperative period of colorectal cancer surgery, contributing to improvements in several clinical outcomes. However, the heterogeneity of the strains used, the administered doses, and the supplementation protocols highlights the need for further studies to establish more consistent recommendations for clinical practice.

Keywords: Colorectal Neoplasms, Gut Microbiota, Probiotics, Prebiotics, Synbiotics.

Lista de siglas e acrónimos

AGCC - Ácidos Gordos de Cadeia Curta

BI - Barreira intestinal

CCR - Cancro Colorretal

DI - Disbiose intestinal

ECA -Ensaio clínico aleatorizado

EORTC QLQ - C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) - Questionário de Qualidade de Vida da

Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro (versão C30)

FACT (*Functional Assessment of Cancer Therapy*) - Avaliação Funcional da Terapêutica do Cancro

GI - Gastrointestinal

GIQLI (*Gastrointestinal Quality of Life Index*) - Índice de Qualidade de Vida Gastrointestinal

IFN- γ - Interferão-Gama

IL - Interleucina

ILC - Infecção do Local Cirúrgico

ITU - Infecção do Trato Urinário

L/M - Lactulose/ Manitol

MI - Microbiota Intestinal

NK - *Natural Killer*

PCR - Proteína C Reativa

QdV - Qualidade de Vida

S-IgA - Imunoglobulina A Secretora

TER - Resistência Transepitelial

TNF- α - Fator Necrose Tumoral Alfa

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de siglas e acrónimos	iii
Sumário.....	v
Introdução	1
Objetivos.....	2
Metodologia.....	3
1. Modulação da microbiota e barreira intestinal	4
1.1. Alterações na composição da microbiota intestinal	4
1.2. Integridade da barreira intestinal	5
2. Complicações infecciosas pós-operatórias	7
3. Resposta inflamatória e imunológica	9
4. Função gastrointestinal e qualidade de vida	10
4.1. Recuperação da função gastrointestinal	10
4.2. Qualidade de vida	11
5. Segurança dos prebióticos, probióticos e simbióticos.....	12
Análise Crítica	13
Conclusões	15
Apêndice A.....	16
Referências	17

Introdução

O cancro colorretal (CCR) é a terceira neoplasia mais diagnosticada e a segunda causa de morte por cancro a nível mundial, com aproximadamente 1,9 milhões de novos casos em 2022⁽¹⁾. Em Portugal, é a neoplasia maligna com maior incidência em ambos os sexos⁽²⁾. O adenocarcinoma colorretal, que representa mais de 90% dos casos de CCR, desenvolve-se através da interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais⁽³⁻⁵⁾. A microbiota intestinal (MI) tem sido reconhecida como relevante na patogénese, uma vez que perturbações no seu equilíbrio, denominadas disbiose intestinal (DI), podem favorecer a carcinogénese através de mecanismos pró-inflamatórios^(6, 7). A ressecção cirúrgica constitui o tratamento primário do CCR localizado, frequentemente complementada por quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante⁽⁸⁻¹¹⁾. Apesar dos avanços na abordagem cirúrgica e nos cuidados perioperatórios, a morbilidade pós-operatória mantém-se elevada, atingindo 25 a 30% dos doentes, estando associada a complicações pós-operatórias, DI, alterações da barreira intestinal (BI) e perturbações da função gastrointestinal (GI), fatores que comprometem a recuperação clínica e o prognóstico^(8, 12). Estas complicações resultam, em parte, da perturbação da MI e da BI induzida pelo trauma cirúrgico, preparação mecânica pré-operatória e administração de antibióticos^(8, 10, 11, 13-16). A BI é uma estrutura multicamada, microbiológica, química, física e imunológica⁽¹⁷⁾, cuja integridade é determinante para prevenir a translocação bacteriana para a circulação sistémica⁽¹⁸⁻²⁰⁾. No pós-operatório, observa-se frequentemente redução das bactérias benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e aumento de agentes potencialmente patogénicos, favorecendo a DI, o aumento da permeabilidade intestinal e,

consequentemente, uma resposta inflamatória sistémica^(8, 12, 18, 21). Após ressecção colorretal, são comuns perturbações GI como diarreia e disfunção intestinal, com impacto negativo na qualidade de vida (QdV)^(5, 12, 22, 23). Neste contexto, os pré-, pró- e simbióticos têm vindo a ser estudados como estratégias nutricionais adjuvantes, devido ao seu potencial para modular a MI, preservar a integridade da BI e atenuar a resposta inflamatória e imunológica^(12, 13, 18, 21, 27). Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios ao hospedeiro, sendo *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus plantarum* as estirpes mais estudadas em cirurgia colorretal^(4, 10, 11, 20, 22, 24, 25). Os prebióticos são componentes não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento de bactérias benéficas, enquanto os simbióticos resultam da combinação sinérgica entre prebióticos e probióticos^(24, 26). Apesar da extensão da literatura disponível, a maioria dos trabalhos existentes aborda estes domínios de forma isolada, o que fragmenta a compreensão do impacto global destas intervenções e evidencia a necessidade de uma análise integrada da evidência disponível.

Objetivos

A presente revisão tem como objetivo analisar o impacto da administração perioperatória de pré-, pró- e simbióticos na modulação da BI e da MI em doentes submetidos a cirurgia por CCR. Pretende-se ainda avaliar os seus efeitos na recuperação pós-operatória, nomeadamente na incidência de complicações infecciosas e não infecciosas, permeabilidade intestinal, translocação bacteriana, resposta inflamatória e imunológica, função GI, duração do internamento e QdV.

Metodologia

Recorreu-se a uma pesquisa da literatura nas bases de dados PubMed e Scopus, considerando artigos publicados nos últimos 10 anos. Na base PubMed, a estratégia de pesquisa inicial baseou-se em descritores Medical Subject Headings (MeSH), organizados na seguinte expressão: (("Colorectal Neoplasms/surgery"[Mesh]) AND ("Probiotics"[Mesh] OR "Prebiotics"[Mesh] OR "Synbiotics"[Mesh])) AND "Postoperative Complications"[Mesh]. Na Scopus, a pesquisa foi conduzida através de termos livres nos campos título, resumo e palavras-chave (TITLE-ABS-KEY), sendo utilizada apenas a expressão de pesquisa inicial, com termos equivalentes aos utilizados no PubMed. A pesquisa no PubMed foi complementada com termos livres combinados através do operador booleano AND, nomeadamente: "colorectal cancer surgery AND probiotics AND postoperative recovery", "synbiotics AND intestinal barrier AND colorectal surgery", "gut microbiota AND perioperative nutrition AND cancer", "prebiotics AND immune function AND surgery", "intestinal permeability AND colorectal cancer AND probiotics", "synbiotics AND quality of life AND colorectal cancer" e "ISAPP consensus AND probiotics AND prebiotics AND synbiotic". Foram ainda consultados documentos e relatórios de organismos internacionais de referência, como a *International Agency for Research on Cancer*, para contextualização epidemiológica do tema. A triagem foi realizada com base na leitura do título e resumo, seguida de leitura integral nos casos elegíveis. A gestão das referências foi realizada com o software EndNote® Versão 21. No total, foram identificados 186 artigos após o cruzamento de todas as expressões de pesquisa nas duas bases. Após remoção de duplicados e aplicação dos critérios de elegibilidade, a amostra final desta revisão foi constituída por 47 estudos,

incluindo ensaios clínicos aleatorizados (ECA), revisões sistemáticas e/ou meta-análises.

1. Modulação da microbiota e barreira intestinal

1.1. Alterações na composição da microbiota intestinal

A administração perioperatória de pré-, pró- e simbióticos associa-se, de forma geral, a uma modulação favorável da MI, caracterizada pelo aumento de microrganismos benéficos e pela redução ou atenuação do crescimento de microrganismos potencialmente patogénicos^(3, 5, 8, 12, 13, 18, 21, 28-32). O género *Lactobacillus* aumenta na mucosa cólica e/ou nas fezes dos doentes tratados com pré, pró- ou simbióticos comparativamente ao grupo de controlo^(3, 12, 30, 33). O género *Bifidobacterium* regista igualmente aumentos significativos com a administração de pré-, simbióticos e *B. longum* BB536^(3, 10, 12, 21, 29, 31, 33), observando-se ainda um rácio *Bifidobacterium/Escherichia* mais favorável no grupo tratado, indicando maior resistência à colonização por microrganismos potencialmente patogénicos^(3, 13). A proporção de Actinobacteria, filo em que se insere *Bifidobacterium*, correlaciona-se positivamente com parâmetros nutricionais e imunológicos, reforçando a relevância clínica da sua manutenção^(10, 31). O tratamento com *L. casei* e *B. breve* suprimiu adicionalmente o crescimento de *Clostridium difficile*⁽³⁾. Relativamente aos microrganismos potencialmente patogénicos, os procedimentos cirúrgicos tendem a aumentar a abundância de *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *Pseudomonas* e *Staphylococcus*, sendo este efeito atenuado pela intervenção com pro- ou simbióticos^(3, 4, 12, 13, 21, 33, 34). Em doentes com CCR, a administração de probióticos reduziu a abundância de *Fusobacterium* na mucosa tumoral⁽³⁾. Apesar das tendências observadas para aumento de

bactérias benéficas e redução de microrganismos potencialmente patogénicos, várias destas alterações não atingiram significância estatística em diversos estudos⁽²¹⁾.

1.2. Integridade da barreira intestinal

A administração perioperatória de pró- e simbióticos associa-se à melhoria de múltiplos marcadores da integridade BI. O rácio lactulose/manitol (L/M), um indicador de permeabilidade intestinal, em que valores mais elevados refletem maior permeabilidade intestinal, é inferior no grupo tratado no período pós-operatório comparativamente ao grupo de controlo⁽¹¹⁻¹³⁾, sendo que nas primeiras 24 horas ambos os grupos apresentaram rácios elevados, refletindo o impacto do trauma cirúrgico independentemente da intervenção⁽¹²⁾. A zonulina sérica, reguladora das junções apertadas, é superior no grupo de controlo no pós-operatório, sem diferenças basais entre grupos^(5, 12, 20), e a sua correlação com o rácio L/M reforça a validade de ambos como indicadores complementares da função de barreira^(12, 13). A resistência transepitelial (TER) é inferior no grupo de controlo^(11, 12), e uma meta-análise confirmou níveis superiores de ocludina, proteína de junção estreita, no grupo tratado, corroborando o reforço da barreira mecânica pelos probióticos⁽¹³⁾. O fluxo de *Horseradish Peroxidase*, que mede a passagem paracelular de macromoléculas, foi igualmente inferior no grupo com probióticos, indicando menor permeabilidade⁽¹²⁾. Quanto à translocação bacteriana, os níveis de endotoxinas e de ácido D-láctico aumentam no grupo de controlo nos dias seguintes à cirurgia, mantendo-se baixos no grupo com probióticos^(3, 11, 12), e a taxa de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) microbiano positivo no sangue nas primeiras horas pós-operatórias foi igualmente reduzida

nos doentes suplementados⁽¹²⁾. A taxa de translocação bacteriana é inferior no grupo tratado em vários estudos com diferentes formulações^(3, 4, 11-13, 20, 35); no entanto, os resultados não são totalmente consistentes, uma vez que um ensaio com *L. plantarum* Lp299v como estirpe única não conseguiu prevenir a translocação para os gânglios linfáticos mesentéricos⁽³⁾, e uma meta-análise posterior não identificou diferenças significativas entre os grupos com probiótico e de controlo relativamente à translocação bacteriana, com base nos dois estudos disponíveis para este desfecho⁽³⁵⁾. A Imunoglobulina A Secretora (S-IgA), componente central da barreira imunológica intestinal, regista níveis superiores nos grupos tratados com pro- ou simbióticos, sugerindo reforço da barreira imunológica^(13, 27), e a suplementação com prebióticos aumenta os níveis de imunoglobulinas e subpopulações linfocitárias no período perioperatório^(8, 16). A maior abundância de bactérias benéficas associa-se a maior produção de ácidos orgânicos fecais, nomeadamente ácidos gordos de cadeia curta (AGCC, e.g. butirato, propionato, acetato). Estes metabolitos reforçam a integridade da barreira epitelial ao estimular a expressão de proteínas de junção estreita e reduzir a permeabilidade paracelular, ao passo que a predominância de *Enterobacter* e *Pseudomonas* se associa à sua redução, corroborando a interdependência entre composição microbiana e função de barreira^(18, 21, 27, 33). Os resultados sobre marcadores inflamatórios sistémicos, como Interleucina (IL) 6 e Proteína C Reativa (PCR), não são consensuais: alguns estudos não encontraram diferenças entre grupos^(13, 18), enquanto outros reportaram reduções significativas com a administração pré-operatória de simbióticos⁽⁸⁾, sublinhando a necessidade de distinguir os efeitos locais sobre a BI dos efeitos sistémicos^(8, 12, 13, 18, 36).

2. Complicações infecciosas pós-operatórias

A evidência aponta de forma consistente para uma redução das complicações infecciosas totais nos grupos de intervenção, embora o grau de benefício seja variável consoante o tipo de infeção avaliado e a qualidade metodológica dos trabalhos incluídos^(4, 9, 10, 12, 14, 19, 21, 22, 27, 28, 35, 37-41). A infeção do local cirúrgico (ILC), responsável por 30% a 40% de todas as complicações pós-operatórias na cirurgia do CCR, é o desfecho mais frequentemente avaliado e aquele para o qual a evidência é mais robusta⁽⁴⁾. Num ECA, a incidência de ILC foi de 2,0% no grupo tratado com simbióticos, comparativamente a 21,4% no grupo controlo⁽²⁷⁾. Estes resultados são corroborados por múltiplos estudos e posteriormente confirmados por revisões sistemáticas e meta-análises, que demonstram uma redução significativa do risco de ILC associada à suplementação com pró-, pré- ou simbióticos^(3, 4, 10, 11, 19, 20, 35, 38, 42). Globalmente, foi ainda descrita uma redução das complicações infecciosas pós-operatórias de aproximadamente 40 a 60% nos grupos controlo para 7 a 30% nos grupos submetidos à suplementação com pró-, pré- ou simbióticos⁽¹²⁾. Os simbióticos são considerados a intervenção mais eficaz para a sua redução, superando os pré- e probióticos administrados isoladamente⁽⁴⁰⁾. A suplementação parece ser mais eficaz quando administrada em doses inferiores a 10 mil milhões de unidades formadoras de colónias, por um período total superior a 14 dias, iniciada menos de 5 dias antes da cirurgia e mantida mais de 10 dias no pós-operatório^(4, 12, 30). A pneumonia e as infeções do trato urinário (ITU) são igualmente reduzidas de forma significativa nos grupos de intervenção em diversos estudos e revisões sistemáticas com meta-análise^(4, 8, 10, 12, 14, 20, 27, 37, 42). Esta tendência foi observada num ECA, no qual não se registou

qualquer caso de pneumonia no grupo tratado com simbióticos, comparativamente a uma incidência de 9,5% no grupo controlo⁽²⁷⁾. Todavia, não se encontram diferenças significativas para estes desfechos em alguns trabalhos^(4, 15). A sépsis é um dos desfechos com reduções mais expressivas nos grupos de intervenção, tendo sido significativamente reduzida em vários estudos^(4, 8, 9, 12, 22, 32, 37). Num dos ECA incluídos, a incidência de sépsis pós-operatória foi de 55% no grupo tratado com probióticos, comparativamente a 73% no grupo de controlo⁽⁸⁾. O abscesso intra-abdominal é igualmente reduzido^(4, 12, 20, 28), tendo num ECA todos os casos ocorrido exclusivamente no grupo de controlo⁽²⁷⁾, e a enterite, manifestada frequentemente como diarreia pós-operatória, é reduzida em vários trabalhos, embora sem diferenças significativas na sua maioria^(4, 12, 13, 22, 28). As infeções associadas a cateter apresentam a evidência mais heterogénea, com alguns trabalhos a não encontrarem diferenças significativas^(36, 37) e outros a reportarem reduções significativas nos grupos de intervenção^(8, 11, 12, 20, 35). Relativamente à fuga anastomótica, nenhum dos trabalhos demonstra redução significativa, sendo apontada a produção de collagenase por *E. faecalis* como um potencial mecanismo implicado na sua patogénese^(20, 30, 37). A redução das complicações infecciosas traduz-se, em vários trabalhos, numa diminuição da duração da antibioterapia pós-operatória nos grupos de intervenção, sendo os simbióticos classificados como a melhor intervenção para este desfecho^(8, 9, 19, 22, 28). No que respeita ao tempo de internamento, os resultados são mais heterogéneos, com a maioria dos trabalhos a não encontrar diferenças significativas entre grupos^(3, 9, 18, 25, 27, 29, 43), embora alguns demonstrem uma redução significativa nos grupos suplementados^(8, 19, 20).

3. Resposta inflamatória e imunológica

O trauma cirúrgico desencadeia uma resposta inflamatória sistémica caracterizada pela ativação de monócitos e macrófagos, com libertação de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente IL-6, Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), IL-2 e Interferão-Gama (IFN- γ); e síntese hepática de proteínas de fase aguda, em particular a PCR^(12, 13, 19, 34). Esta resposta é amplificada pela DI perioperatória, cujos efeitos sobre a permeabilidade intestinal e a translocação bacteriana, potenciam a cascata inflamatória de forma independente ao próprio ato cirúrgico^(19, 21, 34). A administração perioperatória de pró- ou simbióticos demonstra capacidade de atenuar a resposta inflamatória, embora os resultados não sejam totalmente consistentes em diversos estudos. A redução dos níveis de PCR e/ou IL-6 é significativa em alguns trabalhos^(8, 10, 19, 31), enquanto outros não observam diferenças significativas para estes marcadores^(5, 13, 15, 18, 21, 29). São também reportadas reduções significativas de TNF- α em alguns estudos^(10, 14, 19, 44), embora este efeito não seja universalmente confirmado^(3, 5, 43). A melhoria da albumina sérica no pós-operatório é descrita em doentes suplementados, sugerindo um perfil catabólico mais favorável^(31, 45). O consumo de simbióticos preveniu ainda o aumento dos níveis de IL-2 e IFN- γ ⁽¹²⁾, e a combinação com ácidos gordos ómega-3 demonstrou modular os marcadores inflamatórios de forma mais expressiva do que os probióticos administrados de forma isolada^(3, 12). Relativamente à Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica, a sua duração foi mais curta e a recuperação mais rápida nos grupos suplementados, embora os testes laboratoriais de inflamação sistémica não tenham demonstrado uma relação clara com esta evolução clínica em vários trabalhos⁽¹²⁾, e os níveis fecais

de calprotectina, marcador de inflamação intestinal, tenham diminuído nos grupos tratados com probióticos, mantendo-se elevados no grupo de controle.⁽²⁹⁾ Mecanicamente, os pré-, pró- e simbióticos parecem exercer os seus efeitos através da modulação da interação entre a MI e tecido linfoide associado ao intestino (GALT), promovendo o equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, o aumento da atividade das células Natural Killer (NK) e o reforço da imunidade da mucosa^(12, 27, 28, 31). Neste contexto, são observadas reduções significativas de IL-12 e IL-17A, bem como aumentos de IL-10 em alguns estudos^(3, 12, 14, 19, 44). A S-IgA apresenta níveis superiores nos grupos suplementados^(13, 39), sugerindo um reforço da função imunológica local. Adicionalmente, a administração de prebióticos foi associada ao aumento de imunoglobulinas e de subpopulações linfocitárias, incluindo Imunoglobulina G e M, linfócitos B (CD19+) e células T CD8+⁽¹⁶⁾. Contudo, estes efeitos não foram consistentes em todos os estudos, tendo alguns trabalhos reportado ausência de diferenças significativas em determinados marcadores imunológicos^(3, 43).

4. Função gastrointestinal e qualidade de vida

4.1. Recuperação da função gastrointestinal

A cirurgia colorretal impõe um impacto considerável sobre a função GI, com perturbações da motilidade intestinal, diarreia, flatulência e distensão abdominal a destacarem-se entre as complicações não infecciosas mais prevalentes, podendo comprometer a recuperação e prolongar o internamento^(13, 22, 23, 28). A administração perioperatória de pró- ou simbióticos associa-se a uma recuperação significativamente mais rápida do trânsito intestinal, eliminação mais precoce de gases e fezes, e retoma mais célere da alimentação oral nos grupos suplementados

comparativamente aos grupos de controlo^(8, 12, 21-23, 35-37). A diarreia pós-operatória constitui o desfecho GI mais frequentemente avaliado, com ECA e meta-análises a demonstrarem uma incidência significativamente inferior nos grupos suplementados comparativamente ao controlo^(4, 5, 9, 12, 21-23, 28, 46). O desconforto abdominal resultante de flatulência, borborismo e distensão é igualmente atenuado de forma significativa nos grupos intervencionados^(5, 12, 24, 42). Estes efeitos são atribuídos à capacidade dos pró- ou simbióticos de restaurar a homeostase da microbiota intestinal. O aumento da produção de AGCC, particularmente butirato, estimula as contrações do músculo liso intestinal, acelera o trânsito intestinal e reduz o tempo de eliminação de gases e fezes, contribuindo diretamente para a recuperação da motilidade pós operatória^(3, 9, 23, 28, 34, 46). Não se encontraram, contudo, diferenças significativas no tempo até à primeira dejeção e no tempo até à primeira dieta sólida em vários trabalhos^(9, 20), sendo que a incidência global de complicações não infecciosas não atingiu significância estatística na maioria dos trabalhos^(3, 11, 36). Globalmente, estes resultados sugerem que a modulação da MI poderá contribuir para uma recuperação funcional GI mais rápida após cirurgia do CCR.

4.2. Qualidade de vida

A QdV dos doentes com CCR é frequentemente comprometida no período pós-operatório por perturbações GI que, em alguns casos, se podem prolongar por meses ou anos após a cirurgia, com impacto nos domínios físico, emocional e social^(3, 9, 22, 23, 27). A sua avaliação recorre a instrumentos validados, como o índice de QdV GI (GIQLI), específico para doenças e cirurgia GI, que avalia 5 domínios (sintomas GI, função física, função emocional, função social e reação ao

tratamento), bem como instrumentos genéricos para doentes oncológicos, como o Questionário de QdV da Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro (EORTC QLQ-C30), que inclui escalas funcionais e de sintomas, entre elas os domínios “diarreia” e “obstipação” e a Avaliação Funcional da Terapêutica do Cancro (FACT)^(3, 12, 14, 22, 23, 35). A suplementação com simbióticos melhorou de forma significativa e sustentada a QdV comparativamente ao grupo de controlo em todos os momentos de avaliação: ao 1.º, 3.º e 6.º mês após a cirurgia, sendo identificada como o único fator independente e significativo para a melhoria da pontuação global do GIQLI⁽²³⁾. A melhoria do domínio "diarreia" do EORTC QLQ-C30 atingiu igualmente significância estatística aos 3 e 6 meses após a intervenção cirúrgica⁽²³⁾. Os benefícios não se limitaram aos domínios GI, verificando-se igualmente melhorias nos subdomínios emocional e social do GIQLI nos doentes suplementados⁽²³⁾. Relativamente à utilização de probióticos contendo estirpes *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, foram observadas melhorias consistentes, com melhorias significativas nas pontuações FACT e no bem-estar funcional após 12 semanas de tratamento⁽³⁾, e com a combinação de ácidos gordos ómega-3, cálcio e probióticos a demonstrar igualmente melhoria da QdV em doentes com CCR submetidos a quimioterapia⁽¹²⁾. No entanto, um ECA não encontrou diferença significativa na QdV em nenhuma das escalas avaliadas⁽⁵⁾, ilustrando que estes efeitos não são universalmente replicáveis.

5. Segurança dos prebióticos, probióticos e simbióticos

De forma geral, os pró-, pré- e simbióticos apresentam um perfil de segurança favorável, sem eventos adversos graves diretamente atribuídos à suplementação^(9, 25, 28, 37, 41, 43, 48). Os efeitos adversos mais frequentemente reportados foram de

natureza GI e ligeiros, nomeadamente diarreia, cólicas abdominais e náuseas para os probióticos⁽²⁵⁾, e flatulência para os simbióticos⁽⁸⁾, dependentes da dose e com adaptação progressiva da microbiota⁽⁴⁹⁾. Importa salientar que a maioria dos trabalhos disponíveis não reportou dados específicos sobre eventos adversos, o que limita a robustez das conclusões sobre a sua segurança^(25, 39). Em doentes imunocomprometidos ou com cateteres venosos centrais, a utilização de probióticos requer precaução, tendo sido descritos casos de bacteriemia, fungemia e infeções da corrente sanguínea associadas a determinadas estirpes, nomeadamente *L. rhamnosus* GG e *S. boulardii*, em doentes com disfunção orgânica ou imunossupressão^(3, 25, 35). Foi ainda reportada a possibilidade de transferência horizontal de genes de resistência a antibióticos com uso prolongado⁽³⁾. Em contrapartida, a utilização perioperatória de curta duração em doentes com CCR sem imunocomprometimento grave é considerada segura em vários trabalhos, sem sinais de alarme relativos à recidiva oncológica ou mortalidade^(3, 5, 28, 36, 45). As principais precauções descritas incluem a monitorização regular durante a administração e a ausência de consenso sobre o regime ótimo em termos de dose, duração, momento de administração e seleção de estirpes^(3, 4, 20, 25, 35, 42). De forma a sintetizar os principais mecanismos de ação e os efeitos clínicos dos pré-, pró- e simbióticos descritos ao longo da presente revisão, apresenta-se um esquema-resumo no Apêndice A.

Análise Crítica

Apesar da extensão da literatura disponível, os trabalhos existentes apresentam limitações metodológicas que condicionam a solidez das conclusões. A heterogeneidade das formulações utilizadas, estirpes, doses, duração e momento

de início da suplementação, bem como a utilização de diferentes instrumentos para avaliação da QdV e de distintos momentos de avaliação, dificulta a comparação de resultados entre estudos, limita a realização de meta-análises e compromete a definição de um regime perioperatório otimizado. Muitos ECA apresentam ainda reduzida dimensão amostral e baixa incidência de alguns desfechos clínicos, o que poderá justificar a ausência de diferenças significativas em determinados resultados. Adicionalmente, alguns desfechos, nomeadamente a translocação bacteriana e determinados marcadores da resposta inflamatória e imunológica, foram avaliados por um número limitado de estudos e/ou apresentaram resultados inconsistentes, reduzindo a robustez da evidência. A maioria dos trabalhos exclui igualmente doentes imunocomprometidos, limitando a generalização dos resultados a esta população de maior risco. Além disso, a predominância de estudos provenientes da Ásia, onde os padrões da MI, hábitos alimentares e protocolos cirúrgicos diferem substancialmente dos contextos europeus, introduz um potencial viés geográfico relevante. A escassez de dados sobre eventos adversos, reportados em apenas cerca de um terço dos trabalhos disponíveis, constitui igualmente uma limitação relevante para a avaliação da segurança destas intervenções. Não obstante estas limitações, a evidência sugere um benefício consistente em alguns domínios, nomeadamente na redução de complicações infecciosas e na preservação da BI, sustentando o potencial dos pré-, pró- e simbióticos como estratégia adjuvante no período perioperatório da cirurgia do CCR. No futuro, afigura-se essencial o desenvolvimento de ensaios com protocolos padronizados, maior dimensão amostral e avaliação de múltiplos desfechos em simultâneo; condições essenciais para consolidar a evidência

disponível e permitir o desenvolvimento de recomendações clínicas mais robustas e generalizáveis.

Conclusões

A presente revisão evidencia que a administração perioperatória de pré-, pró- e simbióticos em doentes submetidos a cirurgia por CCR se associa a benefícios em múltiplos domínios da recuperação pós-operatória. A modulação favorável da MI e a preservação da integridade da BI associam-se a uma redução consistente das complicações infecciosas pós-operatórias, nomeadamente das ILC, pneumonia, ITU, sépsis e abscesso intra-abdominal, bem como a uma melhoria da função GI e da QdV dos doentes. Os efeitos sobre os marcadores inflamatórios sistémicos são menos consistentes, embora os parâmetros de imunomodulação, em particular a S-IgA e a atividade das células NK, apresentem resultados mais robustos. Entre as diferentes intervenções, os simbióticos destacam-se por apresentarem, de forma global, a maior magnitude de efeito na maioria dos desfechos avaliados. Assim, os resultados desta revisão permitem concluir que a suplementação perioperatória com pré-, pró- e simbióticos constitui uma abordagem nutricional com potencial para otimizar a recuperação pós-operatória de doentes submetidos a cirurgia por CCR, embora sejam necessários mais estudos para consolidar a evidência disponível.

Referências

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer country profiles: Portugal [Internet]. Lyon: WHO; 2022. [citado em 2026 Jun 25]. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheet.pdf>.
3. Dikeocha IJ, Al-Kabsi AM, Eid EEM, Hussin S, Alshawsh MA. Probiotics supplementation in patients with colorectal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2021; 80(1):22-49.
4. Araújo MM, Montalvão-Sousa TM, Teixeira PDC, Figueiredo A, Botelho PB. The effect of probiotics on postsurgical complications in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2023; 81(5):493-510.
5. Park IJ, Lee JH, Kye BH, Oh HK, Cho YB, Kim YT, et al. Effects of Probiotics on the Symptoms and Surgical Outcomes after Anterior Resection of Colon Cancer (POSTCARE): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Med.* 2020; 9(7):2181.
6. Genua F, Raghunathan V, Jenab M, Gallagher WM, Hughes DJ. The Role of Gut Barrier Dysfunction and Microbiome Dysbiosis in Colorectal Cancer Development. *Front Oncol.* 2021; 11:626349.
7. Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene.* 2020; 39(26):4925-43.
8. Polakowski CB, Kato M, Preti VB, Schieferdecker MEM, Ligocki Campos AC. Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition.* 2019; 58:40-46.
9. Persson JE, Viana P, Persson M, Relvas JH, Danielski LG. Perioperative or Postoperative Probiotics Reduce Treatment-Related Complications in Adult Colorectal Cancer Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Cancer.* 2024; 55:740-748.
10. Zeng J, Ji Y, Liang B, Zhang G, Chen D, Zhu M, et al. The effect of pro/synbiotics on postoperative infections in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2021; 43:101370.
11. Pitsillides L, Pellino G, Tekkis P, Kontovounisios C. The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colorectal Cancer Surgery Outcomes. *Nutrients.* 2021; 13(5):1451.
12. Darbandi A, Mirshekar M, Shariati A, Moghadam MT, Lohrasbi V, Asadolahi P, et al. The effects of probiotics on reducing the colorectal cancer surgery complications: A periodic review during 2007-2017. *Clin Nutr.* 2020; 39(8):2358-2367.
13. Liu D, Jiang XY, Zhou LS, Song JH, Zhang X. Effects of Probiotics on Intestinal Mucosa Barrier in Patients With Colorectal Cancer after Operation: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(15):e3342.

14. An S, Kim K, Kim MH, Jung JH, Kim Y. Perioperative Probiotics Application for Preventing Postoperative Complications in Patients with Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(11):1644.
15. Anderson SW, Bazzell AF, Dains JE. An Integrative Review on the Effect of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics on Infection After Colorectal Cancer Surgery. *AORN J*. 2018; 107(2):237-48.
16. Xie X, He Y, Li H, Yu D, Na L, Sun T, et al. Effects of prebiotics on immunologic indicators and intestinal microbiota structure in perioperative colorectal cancer patients. *Nutrition*. 2019; 61:132-142.
17. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11(9):821-34.
18. Krebs B. Prebiotic and Synbiotic Treatment before Colorectal Surgery-Randomised Double Blind Trial. *Coll Antropol*. 2016; 40(1):35-40.
19. Trone K, Rahman S, Green CH, Venegas C, Martindale R, Stroud A. Synbiotics and Surgery: Can Prebiotics and Probiotics Affect Inflammatory Surgical Outcomes? *Curr Nutr Rep*. 2023; 12(2):238-246.
20. Paterson C, Nikolic A, Glyn T, Eglinton T, Singh P, Hill A. Do Perioperative Probiotics/Synbiotics Reduce Postoperative Infection Rates Following Elective Colorectal Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Res*. 2025; 312:163-176.
21. Lederer AK, Pisarski P, Kousoulas L, Fichtner-Feigl S, Hess C, Huber R. Postoperative changes of the microbiome: are surgical complications related to the gut flora? A systematic review. *BMC Surg*. 2017; 17(1):125.
22. Amitay EL, Carr PR, Gies A, Laetsch DC, Brenner H. Probiotic/Synbiotic Treatment and Postoperative Complications in Colorectal Cancer Patients: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020; 11(12):e00268.
23. Theodoropoulos GE, Memos NA, Peitsidou K, Karantanos T, Spyropoulos BG, Zografos G. Synbiotics and gastrointestinal function-related quality of life after elective colorectal cancer resection. *Ann Gastroenterol*. 2016; 29(1):56-62.
24. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(8):491-502.
25. Mazinani K, Awlqadr FH, Mehrabani S, Ebrahimi B, Maclsaac F, Ghoreishy SM, et al. Efficacy of probiotic and synbiotic supplementation on the length of hospital stays and risk of postoperative mortality in patients undergoing surgery: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of randomized clinical trials. *Eur J Med Res*. 2026; 31(1):235.
26. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17(11):687-701.
27. Flesch AT, Tonial ST, Contu PC, Damin DC. Perioperative synbiotics administration decreases postoperative infections in patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind clinical trial. *Rev Col Bras Cir*. 2017; 44(6):567-73.

28. Yang Y, Guo Y, Ding Y, Li J, Liang L, Shi D, et al. Perioperative administration of CBM588 in colorectal cancer radical surgery: A single-center, randomized controlled trial. *Cell Rep Med*. 2025; 6(7):102234.
29. Radice E, Potapov O, Shabat G, Martello E, Meineri G, Risso P, et al. Innovative strategies for the rapid restoration of intestinal function in patients undergoing abdominal surgery: use of probiotics. Pilot study of 15 patients. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2025; 71(1):7-14.
30. Xu L, Song M, Jiang Y, Li X. Comparative effectiveness of oral antibiotics, probiotics, prebiotics, and synbiotics in the prevention of postoperative infections in patients undergoing colorectal surgery: A network meta-analysis. *Int Wound J*. 2023; 20(2):567-78.
31. Mizuta M, Endo I, Yamamoto S, Inokawa H, Kubo M, Udaka T, et al. Perioperative supplementation with bifidobacteria improves postoperative nutritional recovery, inflammatory response, and fecal microbiota in patients undergoing colorectal surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Biosci Microbiota Food Health*. 2016; 35(2):77-87.
32. Zhang Y, Hu J, Xu Q, Yu Y, Yan H, Shao W, et al. Exploring the clinical value of probiotics in the perioperative management of colorectal cancer: Meta-analysis with trial sequential analysis. *Oncol Lett*. 2025; 30(5):515.
33. Komatsu S, Sakamoto E, Norimizu S, Shingu Y, Asahara T, Nomoto K, 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.
34. Komatsu S, Yokoyama Y, Nagino M. Gut microbiota and bacterial translocation in digestive surgery: the impact of probiotics. *Langenbecks Arch Surg*. 2017; 402(3):401-416.
35. Liu PC, Yan YK, Ma YJ, Wang XW, Geng J, Wang MC, et al. Probiotics Reduce Postoperative Infections in Patients Undergoing Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017:6029075.
36. Wu XD, Liu MM, Liang X, Hu N, Huang W. Effects of perioperative supplementation with pro-/synbiotics on clinical outcomes in surgical patients: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2018; 37(2):505-515.
37. Chen C, Wen T, Zhao Q. Probiotics Used for Postoperative Infections in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:5734718.
38. Veziant J, Bonnet M, Occean BV, Dziri C, Pereira B, Slim KA. Probiotics/Synbiotics to Reduce Infectious Complications after Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2022; 14(15):3066.
39. Ouyang X, Li Q, Shi M, Niu D, Song W, Nian Q, et al. Probiotics for preventing postoperative infection in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2019; 34(3):459-69.
40. de Andrade Calaça PR, Bezerra RP, Albuquerque WWC, Porto ALF, Cavalcanti MTH. Probiotics as a preventive strategy for surgical infection in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2:67.

41. Chen Y, Qi A, Teng D, Li S, Yan Y, Hu S, Du X. Probiotics and synbiotics for preventing postoperative infectious complications in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2022; 26(6):425-436.
42. Gao S, Liao X, He Y, Yang J. Probiotics/synbiotics supplementation reduce the infection incidence in patients undergoing resection for colorectal cancer: an umbrella review. *Front Microbiol*. 2025; 16:1635409.
43. Consoli ML, da Silva RS, Nicoli JR, Bruña-Romero O, da Silva RG, de Vasconcelos Generoso S, et al. Randomized Clinical Trial: Impact of Oral Administration of *Saccharomyces boulardii* on Gene Expression of Intestinal Cytokines in Patients Undergoing Colon Resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40(8):1114-21.
44. Zaharuddin L, Mokhtar NM, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19(1):131.
45. Franko J, Raman S, Patel S, Petree B, Lin M, Tee MC, et al. Survival and cancer recurrence after short-course perioperative probiotics in a randomized trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2024; 60:59-64.
46. Yang Y, Xia Y, Chen H, Hong L, Feng J, Yang J, et al. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: short-term outcomes of a randomized controlled trial. *Oncotarget*. 2016; 7(7):8432-40.
47. Bajramagic S, Hodzic E, Mulabdic A, Holjan S, Smajlovic SV, Rovcanin A. Usage of Probiotics and its Clinical Significance at Surgically Treated Patients Suffering from Colorectal Carcinoma. *Med Arch*. 2019; 73(5):316-20.
48. Walsh M, Martindale R. A review of perioperative immune-modulating and metabolic-modulating nutrition strategies for bowel resection surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2024; 48(5):538-545.
49. Schottker B, Kopp-Schneider A, Biehl L. Protocol of the LEONORA randomized clinical trial: Lower gastrointestinal symptom burden by prophylaxis with synbiotics after colorectal cancer surgery. *BMC Cancer*. 2026; 26(1):455.

