

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
CIRURGICAS

EFEITO DO USO DE SIMBIÓTICOS EM PACIENTES COM
NEOPLASIA PERIAMPULAR SUBMETIDOS À CIRURGIA
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Nut. Heloisa Martins Sommacal
Prof. Dr. Alessandro Bersch Osvaldt

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
CIRURGICAS

EFEITO DO USO DE SIMBIÓTICOS EM PACIENTES COM
NEOPLASIA PERIAMPULAR SUBMETIDOS À CIRURGIA
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

**Nut. Heloisa Martins Sommacal
Prof. Alessandro Bersch Osvaldt**

*“Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências
Cirúrgicas para obtenção do
título de mestre”*

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
2012**

CIP - Catalogação na Publicação

Martins Sommacal, Heloisa
EFEITO DO USO DE SIMBIÓTICOS EM PACIENTES COM
NEOPLASIA PERIAMPULAR SUBMETIDOS À CIRURGIA - ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO / Heloisa Martins Sommacal. --
2012.
84 f.

Orientador: Alessandro Bersch Osvaldt.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Nutrição. 2. Simbióticos. 3. Avaliação
nutricional. 4. Câncer. 5. Cirurgia. I. Bersch
Osvaldt, Alessandro, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço;

Ao meu orientador Prof. Dr. **Alessandro Bersch Osvaldt**, pela oportunidade, confiança e orientação em todas as etapas deste trabalho.

Ao meu noivo **Wagner**, responsável pelo início dessa jornada, meu exemplo e inspiração.

Aos meus pais **Hélio** e **Maria**, que mesmo distante nunca mediram esforços para que eu pudesse chegar até aqui.

Às minhas irmãs **Kátia**, **Jaqueline** e **Daniela** por me ajudarem em qualquer ocasião e estarem sempre disponíveis.

À **Thais** pela amizade e contribuição científica ao longo dessa trajetória.

À Dra. **Vivian Pierri Bersch** pelo apoio e incentivo.

A todos os integrantes da equipe de Pâncreas e Vias Biliares que contribuíram para execução desse trabalho ao longo desses três anos, em especial ao Prof. Dr. **Santo Pascual Vitola**.

A toda equipe de enfermagem pela disponibilidade, cuidado e controle na administração das cápsulas.

Ao Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Farm^a **Mayde Seadi Torriani**, pelo auxílio e disponibilidade.

À secretária do Serviço de Cirurgia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, **Gisele Knabah Albuquerque** e a secretária do Programa de Pós-

graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, **Estela Maris Araripe** pela disponibilidade e auxílio.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG), ao Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio e incentivo financeiro.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Neoplasias periampulares	15
2.2 Tratamento	16
2.3 Complicações do tratamento	17
2.3.1 Infecções	18
2.3.1.1 Proteína C reativa	20
2.3.2 Tempo de hospitalização	21
2.3.3 Morbidade e mortalidade	22
2.4 Avaliação nutricional	24
2.4.1 Antropometria	26
2.4.1.1 Percentual de perda de peso	26
2.4.1.2 Índice de massa corporal	27
2.4.1.3 Circunferências corporais e dobras cutâneas	28
2.4.2 Exames laboratoriais	29
2.4.2.1 Albumina	29
2.4.2.2 Transferrina	31
2.4.2.3 Hemoglobina	31
2.4.3 Índices e escalas de risco nutricional	32
2.5 Simbióticos	34
2.5.1 Mecanismo de ação	35
2.5.2 Uso de Simbióticos em cirurgia	36
3 REFERÊNCIAS REVISÃO DA LITERATURA	41
4 OBJETIVOS	48
4.1 Objetivos específicos	48
5 ARTIGO	49
5.1 Artigo na língua portuguesa	49

5.2 Artigo na língua inglesa _____	64
ANEXOS _____	79
Anexo A – Fluxograma de inclusão e acompanhamento dos pacientes _____	79
Anexo B – Ficha de acompanhamento individual _____	80
Anexo C – <i>Nutritional Risk Score</i> e <i>Nutritional Risk Index</i> _____	81
Anexo D – Classificação de tumores malignos – TNM - Ampola de Vater _____	82
Anexo E – Classificação de tumores malignos – TNM – Pâncreas _____	83
Anexo F – Acompanhamento e definição das complicações pós-operatórias _____	84

LISTA DE ABREVIATURAS

%PP	- Percentual de perda de peso
ACS-NSQIP	- <i>American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program</i>
ALB	- Albumina
APACHE-II	- <i>Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II</i>
BI	- Barreira intestinal
CB	- Circunferência do braço
CMB	- Circunferência muscular do braço
CR1	- Receptor de complemento 1
CR3	- Receptor de complemento 3
DCT	- Dobra cutânea triçiptal
DEP	- Desnutrição energético-protéica
DNA	- Ácido desoxirribonucléico
DNS	- Grupo de pacientes desnutridos que não receberam intervenção nutricional
DP	- Desvio padrão
DPT	- Duodenopancreatectomia
DS	- Grupo de pacientes desnutridos que receberam intervenção nutricional
<i>E. coli</i>	- <i>Escherichia coli</i>
EEN	- Nutrição enteral precoce

ENN	- Nutrição natural precoce
E-PASS	- <i>Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress</i>
FAO/ OMS	- Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação/ Organização Mundial da Saúde
FC α R	- Receptor de membrana de fagócitos tipo αR
Fc γ RIII	- Receptor de membrana de fagócitos tipo $\gamma RIII$
FO	- Ferida operatória
g/dL	- Grama por decilitro
Hb	- Hemoglobina
IC	- Intervalo de confiança
IFN- γ	- Interferon – gama
IgA	- Imunoglobulina A
IgE	- Imunoglobulina E
IgG	- Imunoglobulina G
IL-12	- Interleucina 12
IL-2	- Interleucina 2
IL-6	- Interleucina 6
IL-8	- Interleucina 8
IMC	- Índice de massa corporal
L. casei	- <i>Lactobacillus Casei</i>
mg/L	- Miligrama por litro
NN	- Grupo de pacientes sem sinais de desnutrição
NP	- Nutrição parenteral
NRI	- <i>Nutritional Risk Index</i>
NRS 2002	- <i>Nutritional Risk Score 2002</i>

O:E	- Observados por esperados
OR	- <i>Odds ratio</i>
PCR	- Proteína C reativa
pH	- Potencial hidrogeniônico
POSSUM	- <i>Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity</i>
PP	- Perda de peso
SAS	- <i>Surgical apgar Score</i>
TGI	- Trato gastrointestinal
TNE	- Terapia de nutrição enteral
TNF- α	- Fator de necrose tumoral – alfa
TRANSF	- Transferrina
UFC/g	- Unidade formadora de colônia por grama

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação da perda de peso ponderal conforme o período _____	27
Tabela 2- Classificação do IMC para Adultos (19 a 59 anos) _____	28
Tabela 3- Classificação do IMC para Adultos (> 60 anos) _____	28
Tabela 4- Efeitos benéficos atribuídos aos simbióticos _____	35
Tabela 5 - Investigações necessárias para pesquisas futuras com simbióticos _____	40

1 Introdução

As neoplasias periampulares são tumores pouco frequentes, mas se destacam pela sua agressividade e complexidade de tratamento que contribuem para o seu mau prognóstico. A alta morbimortalidade desses pacientes exige a busca por novas tecnologias, técnicas cirúrgicas e intervenções terapêuticas. Com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e seguindo iniciativas de terapias alternativas já bem estabelecidas em outras áreas o uso de tratamentos não convencionais vem se mostrando uma opção ao panorama atual.

O uso de simbióticos em cirurgias eletivas vem sendo estudado como potencial terapia na redução de infecções e complicações pós-operatórias, diminuindo a translocação bacteriana, produção de toxinas e melhora na resposta imunológica do hospedeiro. Mantendo o equilíbrio da microbiota intestinal os simbióticos competem com os patógenos por nutrientes e adesão aos enterócitos, além de degradar as toxinas, produzir fatores antimicrobianos e favorecer a imunomodulação local e sistêmica.

Os resultados encontrados na literatura até o momento nos incentiva a desenvolver esse trabalho que tem como objetivo avaliar o consumo de suplementos simbióticos no pré e pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de ressecção ou paliativa de neoplasia periampular em relação ao estado nutricional, taxa de infecção, tempo de hospitalização e mortalidade pós operatória.

2 Revisão da literatura

Para estudar o tema realizamos uma revisão sistematizada da literatura científica utilizando a base de dados do PubMed/ MEDLINE e LILACS, sendo as referências analisadas para localizar artigos considerados importantes nesta revisão da literatura. Os descritores utilizados foram probióticos/ probiotics, simbióticos/ symbiotics, neoplasias pancreáticas/ pancreatic neoplasms ou câncer/ cancer e cirurgia/ surgery até janeiro de 2012.

2.1 Neoplasias periampulares

Neoplasias periampulares são tumores originados na região da ampola de Vater, que compreendem a cabeça do pâncreas, a papila duodenal, o duodeno e o ducto biliar comum [1].

As suas prováveis etiologias são o uso de cigarros, pancreatite crônica, exposição ocupacional a substâncias tóxicas (ex. formaldeído) e história familiar que são bem descritos na literatura. Existem outros que ainda não estão bem esclarecidos, mas já aparecem como possíveis fatores de risco ou associados como consumo excessivo de carne, índice de massa corporal (IMC) elevado, consumo de álcool, tipo sanguíneo, infecção por *Helicobacter pylori* e *Diabetes Mellitus* [2-8].

As características clínicas mais comuns nos portadores destas neoplasias são perda de peso (PP) (50-90%), dor abdominal (75-80%), icterícia (70%), prurido (40-65%), anorexia (60%), diabetes (15-40%), obstrução gástrica (5%) e ascite (5%) [9-12]. Os pacientes apresentam alto grau de desnutrição (50-75%), distúrbios de macronutrientes, micronutrientes, eletrólitos e caquexia,

influenciando negativamente no tratamento e prognóstico dessas doenças [13-15].

Devido à localização retroperitoneal, sintomas não característicos e a falta de marcadores específicos, muitas vezes as manifestações clínicas do câncer de pâncreas e região periampular são negligenciadas, já que os sintomas, muitas vezes só aparecem com a progressão da doença atrasando o diagnóstico e diminuindo as chances de cura e sobrevida desses pacientes [16].

2.2 Tratamento

O tratamento com maior impacto, em relação ao prognóstico de pacientes com tumores periampulares, é a cirurgia com intenção curativa ou duodenopancreatectomia (DPT) que pode oferecer um aumento considerável na sobrevida próximo a 18% em 5 anos [17]. Por tratar-se de uma doença de rápida progressão, 80% a 85% dos pacientes apresentam doença incurável por invasão local, metástases linfonodais, hepáticas ou carcinomatose peritoneal não sendo indicada cirurgia curativa restando uma sobrevida de 4% em cinco anos [16]. Nestes casos a cirurgia é paliativa e os principais objetivos são: diagnóstico histológico, diminuição da icterícia obstrutiva por anastomose bilio-digestiva, gastroenteroanastomose profilática para manutenção do trato gastrointestinal (TGI) ou para desobstrução da saída gástrica e alívio da dor com bloqueio do plexo celíaco. Nos pacientes sem indicação cirúrgica (risco cirúrgico elevado, caquexia ou doença avançada com expectativa de sobrevida inferior a 3 meses) realiza-se somente a desobstrução biliar com colocação de prótese por endoscopia [18]. Mesmo com os avanços no tratamento dos tumores periampulares, a complexidade e heterogeneidade genômica do câncer de

pâncreas indicam a necessidade de terapias individualizadas de acordo com as características de cada paciente [19].

2.3 Complicações do tratamento

O tratamento das doenças periampulares evoluiu substancialmente ao longo dos anos, o aprimoramento da técnica popularizada na década de 30 por Allen Oldfather Whipple e a evolução nos cuidados pré e pós-operatórios possibilitaram muitos benefícios aos pacientes que necessitam desse procedimento. Apesar do refinamento da técnica e valorização da assistência hospitalar ainda são comuns complicações pós-operatórias que aumentam a morbimortalidade durante o tratamento [17, 20].

As comorbidades mais comuns após a cirurgia, curativa ou paliativa, podem ser infecciosas ou clínicas. Entre elas estão infecções de ferida operatória (FO), abscessos abdominais, pneumonia, infecção do trato urinário, bacteremia, infecção do cateter venoso, sepse, deiscência de anastomoses, sangramento, falência respiratória, insuficiência cardíaca, falência renal, disfunção hepática, fístulas pancreática e biliar além de retardo no esvaziamento gástrico [21-27].

Tanto as comorbidades infecciosas quanto as clínicas podem, e frequentemente levam a PP e desnutrição energético-protéica (DEP), além da deficiência de vitaminas e minerais. Nos pacientes com neoplasias em geral a proporção de PP e DEP chega a 39,7% [28]. Já no carcinoma pancreático os percentuais são ainda maiores. Mayo *et al.*, encontraram uma prevalência de 57,3% [29] e de Icaza *et al.*, apresentaram variações de 69 a 77% [30]. No

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de 2000 a 2003, 50% dos pacientes submetidos à DPT tiveram PP [18]. Já em 2010, entre pacientes submetidos à cirurgia curativa ou paliativa, 86% apresentaram PP sendo 88% desses considerado grave, com média de PP de 13,81% em relação ao peso usual [31].

Somadas, essas alterações apresentam como consequências: diminuição da resposta imune, do tempo de cicatrização, da força tênsil de suturas, da motilidade intestinal, surgimento de hipoproteinemia, aumento da taxa de infecção geral, edema, hospitalização prolongada, custos de internação elevados, aumento na morbimortalidade dos pacientes submetidos à cirurgia curativa ou paliativa [10, 13, 17, 27, 32-34].

2.3.1 Infecções

A dificuldade em manter o equilíbrio da microflora do trato gastrintestinal é demonstrada pelo grande número de doenças em que pode ocorrer infecção e/ ou inflamação intestinal [35]. Apesar da utilização de antibióticos como profilaxia peri-operatória, estas infecções ainda representam um grave problema, causando substancial morbidade associada a altos custos. Nos EUA o tratamento do câncer de pâncreas ocupa a 4ª posição com 4,96% dos gastos com câncer [36].

Os motivos pelos quais esses pacientes estão mais susceptíveis a infecções que outros pacientes cirúrgicos são multifatoriais. Entre eles a translocação bacteriana é considerada a maior causa de infecção pós-operatória e pode ser ocasionada por condições propícias antes, durante e depois da cirurgia. A DEP, redução da imunidade, diminuição da motilidade intestinal, icterícia, manipulação das alças intestinais, nutrição parenteral (NP), cirurgia de

grande porte, tempo de hospitalização e uso de antibióticos podem resultar em crescimento excessivo das bactérias no intestino delgado. Ocasionalmente assim, falhas funcionais na barreira intestinal (BI) permitindo a passagem de bactérias patogênicas para os linfonodos mesentéricos e corrente sanguínea [21, 37, 38].

A grande maioria das infecções é causada por bactérias gram negativas, entre elas se destaca a *Escherichia coli*. Resta-Lenert e Barrett em 2003 demonstraram efeito benéfico do pré-tratamento com probióticos na melhora da BI pela menor adesão e invasão de patógenos *in vitro*. Além disso, o tratamento com probióticos aumentou a resistência transepitelial provocando a queda na resistência de infecção por *E. coli*, acompanhado da manutenção e aumento da fosforilação de proteínas do citoesqueleto e proteção das “tight junctions”. Foi observada também a diminuição da secreção basal de toxinas pela *E. coli*, diminuindo a sua capacidade de ativar os receptores do fator de crescimento epidérmico, diminuindo seu crescimento e invasão [39].

Dentro desse contexto, muitos autores têm demonstrado efeitos benéficos com o uso de suporte nutricional e protocolos de rotina adequados no pré e pós-operatório. Shirakawa *et al*, 2011 relatou redução de 30,8% para 0% ($p=0,012$) na infecção de FO em pacientes submetidos à DPT que utilizaram nutrição enteral pré-operatória com imunonutrientes *versus* dieta padrão [38]. Cuidados pré-operatórios de rotina também demonstraram a redução das taxas de infecção da FO de 15% para 7,7% ($p=0,01$). Em 2008, Grizas *et al.*, randomizou 60 pacientes pós DPT em grupos com nutrição enteral precoce (EEN) e nutrição natural precoce (ENN). A taxa de infecção no grupo EEN foi significativamente menor que no grupo ENN com 16,7% e 46,7% ($p=0,025$) respectivamente. No mesmo estudo os casos de bacteremia foram

significativamente maiores no grupo ENN com n=6 (20%) versus n=1 (3,3%) no grupo EEN, indicando assim, um risco 1,5 vezes maior de desenvolver qualquer complicação infecciosa no grupo ENN [40].

Apesar do empenho dedicado em diminuir as complicações infecciosas elas ainda variam de 15% a 46,7% representando uma complicação importante no pós-operatório de neoplasias periampulares [40, 41].

2.3.1.1 Proteína C reativa (PCR)

A PCR é uma proteína de fase aguda que aumenta entre 10 e 100 vezes nas primeiras 12 horas em processos infecciosos e inflamatórios sendo utilizada no rastreamento e acompanhamento dessas complicações.

Pode ser utilizada para verificar a gravidade de uma doença inflamatória e a efetividade de um tratamento antiinflamatório e também no diagnóstico inicial de infecção pós-operatória, auxiliando no diagnóstico de outros tipos de infecção. No pós-operatório, seu uso tem importante papel no diagnóstico de infecção após os três primeiros dias e no acompanhamento à resposta ao tratamento [42]. A PCR é descrita como um fator prognóstico de sobrevida em estudos com diferentes tipos de tumor [43-45]. Em estudo de Jamieson, *et al.*, 2005 a sobrevida média foi de 21,5 meses para pacientes sem evidências de resposta inflamatória pós-cirurgia (PCR \leq 10mg/L) significativamente maior que em pacientes com sinais de inflamação pós-operatórias que apresentaram média de 8,4 meses, ($p < 0,001$) [46].

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 [47].

2.3.2 Tempo de hospitalização

Os dias de internação após o tratamento cirúrgico estão diretamente relacionados com a evolução e complicações pós-operatórias descritas anteriormente, aumentando a morbimortalidade além dos custos hospitalares [48-50]. O tempo de permanência nesse tipo de intervenção varia conforme a experiência e dedicação do cirurgião, da equipe de apoio e da técnica utilizada [51]. Em 2010 Gooiker *et al.*, encontrou em uma revisão sistemática de 14 estudos, uma forte associação inversa entre hospitais de referência com alto volume de cirurgias pancreáticas e a mortalidade pós-operatória, sendo demonstrado pela meta-análise no mesmo estudo com OR 0,32 (IC 95% 0,16 – 0,64) [52]. Em média, o tempo de internação pós-operatória oscila entre 7 dias, 9 dias, 9,3 dias ($\pm 0,1$) e 13 dias ($\pm 7,48$) em centros de referência [20, 51, 53, 54].

Rosemurgy *et al.* 2007, mostrou associação estatisticamente significativa entre o número e a gravidade das comorbidades com o tempo de internação hospitalar ($p < 0,01$) [55]. Já Schmidt *et al.* 2009, descreveu as fístulas pancreáticas como causa do aumento no tempo de internação em aproximadamente três vezes (5,2 dias para 16,6 dias), além de estarem associadas ao dobro dos custos hospitalares e com aumento de sepse que também eleva o tempo de permanência hospitalar e uso de antibióticos [56].

Grobmyer *et al.* 2007, descreveu o tempo de internação, em dias, de pacientes com diferentes complicações pós-operatórias e comparou com a média total do estudo, identificando aumento de 33,3% a 144,4% no tempo de hospitalização em função do aparecimento de complicações pós DPT.

2.3.3 Morbidade e mortalidade

A morbi-mortalidade em pacientes com neoplasias periampulares é considerável tanto em pacientes com ou sem indicação cirúrgica. Com taxas de morbidade entre 38,8%, 40%, 43%, 45,9% e 53% e mortalidade entre 2%, 3%, 5%, 9,3% e 9,4% em grandes centros, esse tipo de tumor se mantém entre os primeiros lugares em números de complicações e óbitos em câncer atualmente [21, 23, 57-60]. Apesar da variabilidade dos dados encontrados na literatura e do uso de valores brutos sobre morbimortalidade não serem a forma mais adequada de se avaliar a natureza complexa desses pacientes, é indiscutível a gravidade do problema.

As complicações mais frequentes que elevam a morbidade pós DPT são fístulas pancreáticas que aparecem em diferentes números na literatura variando entre 9%, 12% e 29%, retardo no esvaziamento gástrico que fica entre 7% e 24,6%, sepse variando entre 6% e 15,3%, infecção da FO de 11% a 13,1% e complicações pulmonares com 9,5% de incidência [21, 23, 48, 49, 61].

Existem muitas ferramentas disponíveis para predição de morbimortalidade em pacientes cirúrgicos como o *Surgical Apgar Score* (SAS), Escala de coma *Glasgow*, *Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity* (POSSUM), p-POSSUM, *American*

College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP), Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS), Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II (APACHE-II), Charlson, Clavien entre outros [62-67], que permitem a interpretação de dados clínicos, nutricionais e cirúrgicos em pontuações ou percentuais de predição de morbimortalidade esperada segundo as condições pré e transoperatória dos pacientes avaliados. Em 2002 Copeland *et al.*, desenvolveu um sistema de pontuação para avaliar a morbi-mortalidade pós-operatória em unidades cirúrgicas. O POSSUM vem sendo utilizado em várias áreas cirúrgicas com alto valor preditivo de morbidade com O:E entre 0,97 e 1,01 e mortalidade com O:E entre 0,97 e 1,02, inclusive em doenças pancreáticas, malignas O:E = 0,89 e benignas O:E = 1 [62, 68].

Um estudo com o uso da escala de avaliação POSSUM em 326 pacientes com ressecção pancreática não mostrou diferenças significativas em relação à morbidade observada e a esperada (53,1% vs 55,5%) [64]. Byrne *et al.* 2009, observou 106 pacientes submetidos à cirurgia vascular e a morbidade prevista pela mesma escala foi de 41% e a encontrada foi de 35,8%, não apresentando diferenças significativas [69].

Em 2011 Vollmer *et al.*, analisou os resultados da experiência com grandes cirurgias pancreáticas relatados durante uma década por 36 cirurgiões de 15 instituições diferentes em 4 países totalizando 11.559 casos, nessa coorte retrospectiva a predição de mortalidade pela escala POSSUM foi de 21,7% não sendo estatisticamente diferente da mortalidade ocorrida no período que foi de 18,52% [67].

2.4 Avaliação nutricional

Tumores do trato gastrointestinal (TGI) estão associados à desnutrição em diferentes estágios, muito disso se deve a localização e ao tipo de tumor desenvolvido. A prevalência de desnutrição oscila entre 20% e 90% nessas condições e pode ser caracterizada por caquexia, PP, redução na massa muscular, sobrecarga de órgãos vitais e diminuição da resposta imune [31, 70, 71].

A relação direta entre a desnutrição e pior prognóstico na evolução e tratamento de tumores do TGI fica clara quando analisados na literatura os benefícios que o suporte nutricional adequado pode oferecer. Um dos principais proveitos dessa intervenção é a recuperação imunológica do paciente com a volta e/ ou aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, de células T, de prostaglandinas, de leucotrienos e, além disso, da redução na síntese de fatores inflamatórios como interleucina-1beta, fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6. Aumentando substancialmente as defesas do organismo, reduzindo as complicações já discutidas anteriormente e melhorando a resposta ao tratamento [28, 72, 73].

Na tentativa de evitar ou diminuir as complicações que as alterações nutricionais podem ocasionar em pacientes oncológicos os primeiros passos são realizar o diagnóstico nutricional, classificar o risco e definir a intervenção [74].

A importância da vigilância do estado nutricional pré-operatório é fundamental, visto que, mesmo desnutridos, quando recebem suporte nutricional adequado, apresentam quadro clínico melhor que pacientes desnutridos sem suporte nutricional e até mesmo que pacientes sem sinais de desnutrição.

Gómez-Sánchez *et al.* 2011, conseguiu demonstrar essa afirmação quando avaliou 50 pacientes em estudo prospectivo, randomizado divididos em três grupos: grupo de pacientes desnutridos que receberam suporte nutricional (DS), desnutridos sem intervenção nutricional (DNS) e pacientes sem sinais de desnutrição (NN). O grupo DS teve melhores resultados clínico quando comparados aos grupos DNS e NN, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre as variáveis: intolerância à dieta ($p=0,034$), vômitos pós-operatórios ($p=0,001$), distensão abdominal ($p=0,0001$), infecção da FO ($p=0,044$), infecção do cateter ($p=0,025$). Nas variáveis: diarreia, formação de gases, abscesso intra-abdominal, infecção respiratória, deiscência de anastomoses e tempo de internação médio não houve diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos. Em nenhuma das variáveis analisadas os grupos DNS e NN mostraram resultados significativamente mais favoráveis em relação ao grupo DS [71].

Entre os instrumentos de avaliação do estado nutricional podemos descrever inúmeras técnicas e protocolos sendo necessário conhecimento suficiente dos sintomas e características clínicas da população em questão [21]. Os parâmetros utilizados para essa avaliação podem ser antropométricos como peso, altura, IMC, circunferências e dobras cutâneas, percentual de perda de peso (%PP); exames bioquímicos como albumina (ALB), transferrina (TRANSF), hemoglobina (Hb); ou ferramentas de avaliação do risco nutricional que podem levar em consideração informações clínicas, nutricionais e bioquímicas como o *Nutritional Risk Score 2002* (NRS 2002) e o *Nutritional Risk Index* (NRI) [75].

2.4.1 Antropometria

2.4.1.1 Percentual de perda de peso

Um dos indicadores sugestivos de desnutrição é a classificação do %PP, utilizado na prática clínica para identificar se a redução de peso ocorrida foi significativa, grave ou sem impacto clínico de acordo com o tempo em que ocorreu (tabela 2). A redução do peso é diretamente proporcional ao número de complicações e mau prognóstico em pacientes oncológicos. Entre os que apresentam perda significativa de massa corporal, correspondente à redução involuntária de 10% ou mais no peso usual do paciente, independente do tempo, são esperados piores desfechos clínicos como retardo na cicatrização de suturas, maiores taxas de infecção, aumento no tempo de uso de antibióticos, maior incidência de fístulas, tempo de hospitalização prolongado, elevados custos hospitalares, falência múltipla de órgãos e mortalidade aumentada [32, 76].

O %PP está diretamente relacionado ao tipo de tumor, estágio da doença e condições clínicas do paciente. Sabe-se também que intervenções nutricionais, mesmo intensivas, não mostram resultados satisfatórios em pacientes com estágio avançado da doença, porém, pacientes nas fases iniciais podem ter benefícios com a recuperação do estado nutricional, tanto para pacientes submetidos à cirurgia como aos sem indicação cirúrgica. A redução de peso pode ser relatada em até 90% dos pacientes, mesmo assim, o registro desse dado é pouco valorizado e muitas vezes ignorado pela equipe médica, apesar de ser um dos principais indicadores de desnutrição em pacientes com tumores do TGI. Algumas das justificativas são a falta de percepção da equipe, visto que, com o aumento da obesidade na população fica menos evidente a

redução de peso em pessoas obesas que, muitas vezes, não percebem essa redução e acabam não relatando ao profissional. Conseqüentemente, não é uma prática comum investigar desnutrição em pessoas com excesso de peso, mesmo estando entre elas os maiores percentuais de perda de massa corporal. Outro argumento é a importância dada ao diagnóstico encontrado, a falta de conhecimento e interação entre os profissionais da equipe deixam, muitas vezes, de lado sinais e sintomas que podem identificar precocemente a doença possibilitando melhores tratamentos, aumentando a sobrevivência e qualidade de vida dessas pessoas [28, 29, 31, 32, 77-79]. A fórmula utilizada para o cálculo do %PP está abaixo e a classificação na tabela 1.

$$\%PP = \frac{(\text{Peso usual} - \text{Peso atual}) \times 100}{\text{Peso usual}}$$

Tabela 1 - Classificação da perda de peso ponderal conforme o período

Período	Perda moderada (%)	Perda grave (%)
1 semana	<2,0%	>2,0%
1 mês	<5,0%	>5,0%
3 meses	<7,5%	>7,5%
6 meses ou mais	<10,0%	>10,0%

Adaptado de Blackburn & Bistrian, 1977 [80].

2.4.1.2 Índice de massa corporal

O IMC sozinho não é capaz de detectar o %PP e nem prever o risco nutricional. Uma redução de mais de 2% em uma semana já é considerado grave e pode influenciar no tratamento e complicações hospitalares mesmo com um IMC normal ou diagnosticando sobrepeso ou obesidade [81, 82]. Apesar das

limitações o IMC ainda é a ferramenta mais utilizada na prática clínica para identificar possíveis alterações no estado nutricional. Segue a fórmula utilizada para o cálculo do IMC e os critérios de classificação - tabela 2 e 3.

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso atual (kg)}}{\text{Altura}^2 \text{ (cm)}}$$

Tabela 2 - Classificação do IMC para Adultos (19 a 59 anos)

<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

Adaptado de WHO, 2000 [83].

Tabela 3 - Classificação do IMC para Adultos (> 60 anos)

<u>IMC (kg/m²)</u>	<u>Classificação</u>
<22	Baixo peso
22,0 a 26,9	Eutrofia
>27	Excesso de peso

Adaptado de Lipischits, DA., 1994 [84].

2.4.1.3 Circunferências corporais e dobras cutâneas

O tipo de distribuição de gordura no organismo altera o risco associado ao excesso de gordura corporal. Para uma mesma quantidade de gordura, o risco para saúde é menor se o acúmulo se concentrar na metade inferior do corpo, do que profundamente no abdome.

A circunferência do braço (CB) é utilizada para estimar a soma das áreas que constituem o braço, a massa óssea, massa gordurosa e massa muscular.

Embora possa ser considerada medida independente, freqüentemente é combinada com a dobra cutânea tricipital para cálculo da circunferência muscular do braço (CMB) e área muscular do braço. A medida encontrada pode ser adequada para fornecer um diagnóstico diretamente (classificação) ou comparadas com as medidas esperadas segundo a distribuição entre os percentis na população.

As dobras cutâneas expressam a quantidade de tecido adiposo corporal e pode ser utilizada como indicativo das reservas corporais de energia e estado nutricional atual. Entre elas a dobra cutânea tricipital (DCT) é considerada um bom marcador por ter suas medidas rapidamente alteradas em estado de desnutrição. Ela permite tanto o acompanhamento da evolução do tratamento como a detecção de alterações progressas. Além disso, quando associadas, as medidas da DCT e da CB podem-se fornecer informações sobre a CMB que permite identificar perdas na massa magra e conseqüentemente classificar o estado nutricional.

2.4.2 Exames laboratoriais

2.4.2.1 Albumina

É uma proteína amplamente 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 ser considerada longa, a baixa concentração de ALB sérica está fortemente associada ao aumento da morbidade (tempo de internação prolongada e maior tempo de

cicatrização de feridas) e mortalidade além de complicações pós-operatórias [85, 86].

Alguns estudos tem demonstrado a relação entre os níveis de ALB e os desfechos clínicos encontrados, pacientes com níveis de ALB menores que 3,5 mg/L necessitam de maiores cuidados, tempo de internação e intervenção nutricional que pacientes com níveis maiores de ALB [15, 40]. Além disso, pacientes com PP e sem melhora nos níveis séricos de ALB durante o primeiro mês pós-operatório apresentam maiores chances de reinternação do que aqueles que mantiveram ou melhoraram tanto peso quanto os níveis séricos de ALB. Um estudo com 265 pacientes com neoplasias cirúrgicas mostrou forte associação entre a dosagem de ALB e grandes complicações infecciosas e não infecciosas [14]. Em 2010 Hornick *et al.*, analisou 157 pacientes com massa na região ampular e correlacionou significativamente baixas concentrações séricas de ALB com a malignidade da doença OR 2,95 (IC 95% 1,22 – 7,15) [87].

Os valores encontrados em dosagens de ALB sérica podem ser utilizados como marcadores nutricionais, no acompanhamento da evolução do paciente e na prevenção de complicações clínicas ou mau prognóstico. Visto que, a diminuição dos níveis séricos dessa proteína é inversamente proporcional ao risco de complicações e de pior prognóstico, independente deste estar ou não indicando alguma deficiência nutricional como observado no estudo de Kanda *et al.*, onde foram relacionados a dosagem de ALB sérica e pior prognóstico. Dos 268 pacientes estudados, 44,4% (n=119) apresentavam níveis de ALB considerados baixos pelo estudo (< 4g/dl), mas que não representam estado de DEP e tiveram mediana de sobrevida de 12,4 meses, enquanto os pacientes com níveis considerados normais tiveram mediana de 14,7 meses com OR 1,50

(IC 05% 1,10 – 2,05) ($p=0,010$). As complicações pós-operatórias também foram menores nos pacientes com níveis maiores de ALB com 25,5% *versus* 40,3% dos pacientes com níveis menores [88].

2.4.2.2 Transferrina

Proteína de vida média em torno de 7 dias, 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 e/ou alterações na distribuição. Já as concentrações séricas de PCR, imunoglobulinas, amilóides, α 2-macroglobulinas e α 1-antitripsina estão elevadas pelo aumento da síntese. A função fisiológica dessa resposta ainda se baseia em questões discutíveis entre a redução na proliferação das células tumorais quanto na sua proliferação.

A escolha de índices bioquímicos para avaliação do estado nutricional na doença maligna é dificultada pelas inúmeras alterações decorrentes da resposta inflamatória sistêmica à doença de base. Nesse período os exames bioquímicos são pouco preditivos do estado nutricional do paciente. Para reduzir o potencial de confusão da resposta inflamatória sistêmica são utilizados mais de um marcador com a intenção de reduzir esses vieses [47].

2.4.2.3 Hemoglobina

Diferente das demais proteínas circulantes, a Hb é intracelular, de modo que sofre transformações metabólicas muito lentas, tendo sua redução atrasada na depleção protéica. Por esse motivo é considerada um índice sensível, mas

pouco específico de desnutrição sofrendo influência direta dos mediadores inflamatórios em doenças crônicas e agudas. Apesar de pouco específico a dosagem de Hb sérica é útil na investigação das doenças. Pois o tempo que leva para apresentar reduções significativas nos exames bioquímicos é lento, podendo indicar alterações nutricionais pregressas, o que não é possível com proteínas de *turnover* rápido, como a pré-albumina, intermediário, como a transferrina e até marcadores mais lentos como a ALB [81].

A dosagem de Hb ainda é considerada por muitos um padrão-ouro na avaliação do estado nutricional e os riscos de complicações e piores prognósticos são inversamente proporcionais aos valores encontrados no hemograma do paciente [89].

2.4.3 Índices e escalas de risco nutricional

Não há consenso quanto ao melhor método de avaliação nutricional. Devido à complexidade da doença, às inúmeras alterações que influenciam nos marcadores utilizados e à variedade de instrumentos de rastreamento nutricional, é pouco provável que algum dia exista um padrão-ouro que alcance todos os objetivos esperados desses instrumentos [90]. Torna-se necessário que os já existentes sejam estudados e adaptados da melhor forma possível atendendo as necessidades de cada população.

Dentro dessas ferramentas o NRS 2002 e o NRI podem e frequentemente auxiliam a detecção de desnutrição em pacientes oncológicos estratificando o risco, e facilitando a indicação do tratamento mais adequado em cada situação.

Em 2008, Kondrup *et al.*, avaliou 608 pacientes submetidos à cirurgia gastrointestinal e mostrou uma incidência de complicações graves

significativamente maiores nos pacientes em risco nutricional (54%) comparados aos pacientes sem risco nutricional (15%)($p < 0,001$) avaliados pelo NRS. O *odds ratio* para desenvolver uma complicação foi de 2,8 (2.3–3.0) em pacientes de risco ($p=0,001$), e 3,0 em pacientes com doença maligna ($p < 0,001$). A mediana do tempo de permanência hospitalar em pacientes com risco nutricional foi significativamente maior em pacientes com risco nutricional (10 versus 4 dias, $p < 0,001$). O rastreamento do risco nutricional utilizando o NRS prediz fortemente a incidência e gravidade das complicações [91].

Em 2011, Almeida *et al.*, avaliou 300 pacientes cirúrgicos com diferentes ferramentas de avaliação nutricional e indicou o NRS 2002 como sendo um instrumento válido no rastreio nutricional, PP recente $>5\%$ mostrando alta especificidade 0,89, sensibilidade 0,8, além de, rápida aplicação e alta adesão pela equipe multidisciplinar [92].

Um estudo utilizando o NRI em pacientes de três centros diferentes avaliados antes e após 16 dias de internação mostrou um aumento no risco nutricional em pacientes com tempo de hospitalização superior a 16 dias em relação a pacientes hospitalizados por menos de 15 dias. Nas primeiras 24 horas após a baixa, o NRI mostrou 38%, 28% e 21% de chance de risco moderado ou grave, antes dos 16 dias de internação e passou para 59%, 23% e 18%, já após 16 dias de internação esses números subiram para 90%, 50% e 37%. Apesar de haver diferença entre os centros o aumento do risco foi significativo para pessoas com internação superior a 16 dias ($p < 0,001$) mostrando que o tempo de internação é proporcional ao índice de risco nutricional [85].

2.5 Simbióticos

Simbióticos é a associação entre prebióticos e probióticos. Segundo a FAO/ OMS, probiótico é a designação dada a microorganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro [93]. Prebióticos são ingredientes nutricionais não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro estimulando seletivamente o crescimento e atividade de uma ou mais bactérias benéficas do cólon, melhorando a saúde do seu hospedeiro. Dentro deles estão a lactulose, a inulina e diversos oligossacarídeos, como os frutanos e galactanos, que fornecem energia as bactérias benéficas do cólon que são capazes de fermentar o conteúdo do lúmen intestinal [94, 95].

A microbiota intestinal forma um ecossistema diverso e dinâmico que abriga bactérias específicas adaptadas para viver na superfície da mucosa ou dentro da luz intestinal. Todo TGI está povoado por bactérias nativas importantes para manutenção e bom funcionamento do intestino. Na saliva humana são encontradas concentrações entre 10^8 - 10^{10} UFC/g de saliva. Já no estômago a concentração diminui bastante em função do baixo pH do suco gástrico, a concentração de bactérias fica em torno de 10^3 UFC/g de suco gástrico. No duodeno e no jejuno elas ficam entre 10^2 - 10^4 UFC/g de conteúdo em seguida elas voltam a crescer e ficam em torno de 10^{10} UFC/g de conteúdo no íleo e de 10^{10} - 10^{12} UFC/g de conteúdo no cólon, sendo esse o mais povoado e com maior atividade dessas bactérias [96].

2.5.1 Mecanismo de ação

Quando ingeridos em quantidade suficiente, as bactérias probióticas multiplicam-se no trato gastrointestinal e competem com bactérias patogênicas podendo exercer efeitos que promovam a saúde [97, 98]. Na prática hospitalar, essas bactérias têm sido utilizadas nas mais diferentes doenças, dentre elas pacientes oncológicos submetidos ou não à cirurgia [32, 98-102]. Apesar de seguros e aprovados pelos órgãos competentes para o consumo, o uso de probióticos deve obedecer critérios rigorosos para a administração em humanos [103].

Uma das teorias utilizadas como base para o uso de probióticos é a preservação da função da BI. *In vitro*, tem-se demonstrado melhora das funções BI em infecções por *E. coli* ou pela incubação de citocinas pró-inflamatórias [39]. Os efeitos deletérios do TNF- α e do IFN- γ foram impedidos no tratamento com probióticos pela ação direta sobre esses mediadores inflamatórios, mostrando que os benefícios não estão apenas associados à redução na adesão e invasão de patógenos [104]. Além disso, outras hipóteses estão associadas ao possível efeito protetor dos probióticos listados na tabela 4.

Tabela 4 - Efeitos benéficos atribuídos aos simbióticos

Ação	Mecanismo
Modulação da microbiota intestinal	competição por sítios de adesão
	competição por nutrientes
	produção de compostos antimicrobianos
Alteração do metabolismo microbiano	aumento ou diminuição da atividade enzimática
Estímulo da imunidade do hospedeiro	aumento dos níveis de anticorpos
	aumento da atividade de macrófagos
Estímulo na absorção de determinados nutrientes	cálcio

Adaptado de Saad, S, M, I, 2006 [95].

Diferentes tipos de microorganismos são estudados como reguladores da flora intestinal humana diminuindo infecções e aumentando a imunidade celular. Os dois gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e em menor escala *Enterococcus faecium*, podem trazer benefícios como o aumento da produção de imunoglobulinas, como IgA e IgE e da capacidade de fagocitose pelo aumento da disponibilidade de receptores de membrana como CRI, CRIII, Fc γ RIII e FC α R, a diminuição da atividade das células natural killer e o aumento da produção de interleucinas (IL-2, IL-6, IL-8 e IL12) [100, 105-110].

2.5.2 Uso de simbióticos em cirurgia

O comprometimento do estado geral e sobretudo nutricional de pacientes oncológicos aumenta o risco de complicações pós-operatórias. É comum a ocorrência de alterações na composição da flora gastrointestinal humana que pode ser alterada por fatores ambientais e alimentares, tornando-o um ambiente suscetível a doenças e/ ou redução de eficiência da absorção dos alimentos e diminuição da imunidade [111, 112]. Estudos controlados demonstram que o tratamento com probióticos pode ser uma boa estratégia na prevenção e diminuição das infecções pós-operatórias, custos hospitalares, morbimortalidade associados a essas e outras complicações cirúrgicas já descritas. Estudos controlados mostram que alguns probióticos são capazes de prevenir infecções bacterianas em pacientes cirúrgicos. A magnitude do seu efeito depende de vários fatores como o tipo de preparação e da concentração do microorganismo [110, 112].

Denipote, *et al* ., em uma revisão da literatura encontrou evidências para indicar o uso de probióticos em relação ao efeito dos mesmos na carcinogênese

em câncer de cólon. Possivelmente, isso se deve à prevenção de danos e mutações do DNA, além da redução da resposta inflamatória que influencia diretamente na atividade metabólica de bactérias intestinais envolvidas na pró-carcinogênese e na mutagênese, que podem estar relacionadas ao uso de probióticos no tratamento de pacientes oncológicos [113]. Seus efeitos anticarcinogênicos podem ser atribuídos à inibição de enzimas pró-carcinogênicas ou ao estímulo do sistema imunitário do hospedeiro. A administração de *L. casei*, por exemplo, foi relacionada com a indução de uma resposta antitumoral mediada por células T e a ativação de macrófagos, assim como a supressão da formação de tumores em camundongos e a inibição de metástases pulmonares [114].

Alguns trabalhos têm relacionado o uso desses microorganismos à reestruturação da microbiota intestinal do paciente, com menor prevalência de infecção cirúrgica. Kotzampassi *et al.*, estudou 65 pacientes cirúrgicos vítimas de trauma e mostrou redução significativa, de 90% para 63%, na prevalência de infecção com o uso de probióticos por 15 dias após a cirurgia. Do total, 40 desses pacientes desenvolveram 1 ou mais complicações sépticas, sendo 17 de 35 (49%) no grupo intervenção e 23 de 30 (77%) no grupo tratado com placebo, ($p=0,02$) [115]. Já em um estudo envolvendo 102 pacientes com câncer de bexiga submetidos à ressecção e divididos em dois grupos de tratamento um com quimioterápico e outro com quimioterápico associado a probióticos durante 3 meses após a cirurgia, apresentou sobrevida livre de recorrência significativamente maior no grupo quimio + probiótico 74,6% *versus* 59,9% do grupo sem probióticos [116]. Diante desses achados, devemos dar maior

atenção a estratégias profiláticas que visem agir onde sofre maior influência, na mucosa intestinal [117].

Em 2005 Kanazawa *et al.*, concluiu que o benefício atribuído ao uso de simbióticos pode ser resultado da reversão do desequilíbrio da flora intestinal induzido pelo estresse cirúrgico. Nos 44 pacientes com câncer biliar que terminaram o tratamento com simbióticos 19% do grupo intervenção e 52% do grupo controle apresentaram complicações infecciosas, todos os pacientes toleraram bem o tratamento e a cirurgia, tendo como resultado 0% de mortalidade no período [118].

Em 2005 Rayes, *et al.*, encontrou taxa de infecção de 48% em pacientes submetidos a transplante de fígado, que receberam suplementos com prebióticos durante 14 dias após a operação e apenas 3% nos que utilizaram simbióticos [119]. Em 2007, o mesmo autor mostrou taxa de infecção de 12,5% em pacientes submetidos à DPT, que utilizaram terapia de nutrição enteral (TNE) com pré e probióticos e uma taxa de 40% de infecção nos que utilizaram TNE apenas com prebióticos [120]. Além disso, o tempo de uso dos antibióticos quando associados ao uso de probióticos foi reduzido significativamente de 3,8 dias (DP \pm 0,9) para 0,1 dias (DP \pm 0,1) [119] e de 10 dias (DP \pm 14) para 2 dias (DP \pm 5) [107]. A combinação de prebióticos e probióticos pode vir a ter o efeito potencializado se fornecida ininterruptamente por pelo menos 14 dias após a cirurgia, ou pelo período em que o paciente não atingir a recomendação dietética [121].

Nomura, *et al.*, em 2007 estudou o potencial efeito redutor de infecções pós-operatórias em 70 pacientes submetidos a duodenopancreatectomia divididos em 2 grupos. O grupo que recebeu comprimidos de probióticos

contendo 2mg de *Enterococcus faecalis* T-110, 10mg de *Clostridium botyricum* TO-A e 10mg de *Bacillus mesentericus* TO-A 6x/dia de 3 a 15 dias antes da cirurgia e do segundo dia pós-operatório até a alta hospitalar encontrou diminuição de 53% (7/30) para 23% (18/34) nas taxas de infecção em relação aos controles [122].

A utilização de simbióticos tem sido cada vez mais estudada e se mostra uma alternativa promissora no uso combinado a antibióticos ou isoladamente [111, 123]. Reestabelecer o microambiente gastrintestinal melhora a absorção e aumenta a imunidade nesses pacientes [106]. Um estudo com 28 pacientes críticos, recebeu tratamento com próbióticos viáveis, probióticos sonicados ou placebo, o grupo que recebeu probióticos viáveis apresentou níveis significativamente maiores de IgA e IgG ($p < 0,05$) que os grupos placebo e com probióticos sonicados [124].

Apesar dos muitos benefícios atribuídos aos simbióticos descritos até agora como: menor adesão de patógenos, diminuição na produção e captação de toxinas, melhora na integridade da barreira física e imunológica do hospedeiro, competição por nutrientes, ainda existem muitos aspectos obscuros e ainda não solucionados que permitem traçar perspectivas futuras guiando novas descobertas em prol da promoção e recuperação da saúde conforme tabela 5.

Tabela 5 - Investigações necessárias para pesquisas futuras com simbióticos

1 - Identificar e qualificar os componentes do microbioma humano. Determinar se padrões específicos de composição e atividade metabólica do microbioma estão relacionados com riscos específicos à saúde.

2 - Correlacionar a associação entre o consumo de substâncias prebióticas na dieta e microorganismos probióticos com as mudanças na estrutura da flora presente em cada parte do corpo e o risco em condições específicas de doenças.

3 - Definir os parâmetros específicos imunológicos e endócrinos afetados pelo consumo de substâncias prebióticas na dieta e microorganismos probióticos que estão associados com uma diminuição do risco de doença ou a modulação da função imunológica.

4 - Identificar os componentes estruturais e produtos metabólicos finais dos componentes do microbioma, incluindo microorganismos probióticos, que influenciam no desenvolvimento de células eucarióticas e na homeostase, incluindo mudanças sistêmicas imunológicas e neurológicas.

5 - Determinar o efeito do estado inflamatório do hospedeiro e estágio da doença sobre a composição e as atividades metabólicas do microbioma, especialmente no trato gastrointestinal.

6 - Utilizar uma abordagem baseada em evidências, sistemática para a avaliação da eficácia clínica de prebióticos e probióticos para apoiar as recomendações públicas de saúde em condições específicas de saúde.

7 - O suporte e apoio financeiro público e privado serão necessários para estimular o desenvolvimento através de esforços multidisciplinares, além da colaboração para abordar a natureza ampla das questões de pesquisa que serão geradas.

Adaptado de Hord et al., 2008 [101].

3 Referências revisão da literatura

1. Heinrich, S. and P.A. Clavien, Ampullary cancer. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010. **26**(3): p. 280-5.
2. Maisonneuve, P. and A.B. Lowenfels, Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Dig Dis*, 2010. **28**(4-5): p. 645-56.
3. Blackford, A., et al., Genetic mutations associated with cigarette smoking in pancreatic cancer. *Cancer Res*, 2009. **69**(8): p. 3681-8.
4. Zyromski, N.J. and P.B. White, Pancreatic cancer in obesity: epidemiology, clinical observations, and basic mechanisms. *Anticancer Agents Med Chem*, 2011. **11**(5): p. 470-8.
5. Hart, P.A., et al., Weight loss precedes cancer-specific symptoms in pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Pancreas*, 2011. **40**(5): p. 768-72.
6. Magruder, J.T., D. Elahi, and D.K. Andersen, Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas*, 2011. **40**(3): p. 339-51.
7. Thiebaut, A.C., et al., Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst*, 2009. **101**(14): p. 1001-11.
8. Donohoe, C.L., et al., Obesity and gastrointestinal cancer. *Br J Surg*, 2010. **97**(5): p. 628-42.
9. Tran, K.T., et al., Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg*, 2004. **240**(5): p. 738-45.
10. Yeo, C.J., et al., Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg*, 1997. **226**(3): p. 248-57; discussion 257-60.
11. Riall, T.S., et al., Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*, 2006. **140**(5): p. 764-72.
12. Thomas, R.M. and S.A. Ahmad, Current concepts in the surgical management of pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2010. **19**(2): p. 335-58.
13. Yang, Y.M., et al., Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*, 2005. **11**(16): p. 2456-61.
14. Antoun, S., et al., Nutritional Risk Factors in Planned Oncologic Surgery: What Clinical and Biological Parameters Should Be Routinely Used? *World J Surg*, 2009.
15. Muller, M.W., et al., Factors influencing survival after bypass procedures in patients with advanced pancreatic adenocarcinomas. *Am J Surg*, 2008. **195**(2): p. 221-8.
16. Vincent, A., et al., Pancreatic cancer. *Lancet*, 2011. **378**(9791): p. 607-20.
17. Winter, J.M., et al., 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*, 2006. **10**(9): p. 1199-210; discussion 1210-1.
18. Osvaldt, A.B., et al., Ressecções pancreáticas: experiência do grupo de vias biliares e pâncreas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2000 e 2003. *Revista HCPA*, 2004. **24**(1): p. p. 13-17.
19. Hidalgo, M., Pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 2010. **362**(17): p. 1605-17.
20. Cameron, J.L., et al., One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*, 2006. **244**(1): p. 10-5.

21. Greenblatt, D.Y., et al., *Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy.* *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(8): p. 2126-35.
22. Schulick, R.D., *Complications after pancreaticoduodenectomy: intraabdominal abscess.* *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008. **15**(3): p. 252-6.
23. Schmidt, C.M., et al., *Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients.* *Arch Surg*, 2004. **139**(7): p. 718-25; discussion 725-7.
24. Orr, R.K., *Outcomes in pancreatic cancer surgery.* *Surg Clin North Am*, 2010. **90**(2): p. 219-34.
25. Satoi, S., et al., *Less morbidity after pancreaticoduodenectomy of patients with pancreatic cancer.* *Pancreas*, 2006. **33**(1): p. 45-52.
26. Gray, P.J., Jr., et al., *Factors influencing survival in patients undergoing palliative bypass for pancreatic adenocarcinoma.* *J Surg Oncol*, 2012.
27. Kneuert, P.J., et al., *Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience.* *J Gastrointest Surg*, 2011. **15**(11): p. 1917-27.
28. Bozzetti, F., *Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients.* *Support Care Cancer*, 2009. **17**(3): p. 279-84.
29. Mayo, S.C., et al., *Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy have a role in the current era?* *J Am Coll Surg*, 2009. **208**(1): p. 87-95.
30. de Icaza, E., et al., *Likelihood ratios of clinical, laboratory and image data of pancreatic cancer: Bayesian approach.* *J Eval Clin Pract*, 2009. **15**(1): p. 62-8.
31. Sommacal, H.M., et al., *Percentage of weight loss and triceps skinfold: reliable parameters for malnutrition diagnosis in patients with periampullary neoplasms - preoperative nutritional assessment.* *Revista HCPA*, 2011. **31**(3): p. 290-95.
32. Howard, L. and C. Ashley, *Nutrition in the perioperative patient.* *Annu Rev Nutr*, 2003. **23**: p. 263-82.
33. Veillette, G., et al., *Implications and management of pancreatic fistulas following pancreaticoduodenectomy: the Massachusetts General Hospital experience.* *Arch Surg*, 2008. **143**(5): p. 476-81.
34. Ren, L., et al., *Mortality rate prediction by Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM), Portsmouth, POSSUM and Colorectal POSSUM and the development of new scoring systems in Chinese colorectal cancer patients.* *Am J Surg*, 2009. **198**(1): p. 31-38
35. Magalhaes, J.G., I. Tattoli, and S.E. Girardin, *The intestinal epithelial barrier: How to distinguish between the microbial flora and pathogens.* *Seminars in Immunology*, 2007(19): p. 106–115.
36. Bradley, C.J., et al., *Productivity costs of cancer mortality in the United States: 2000-2020.* *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(24): p. 1763-70.
37. Mizuno, T., et al., *Intraoperative bacterial translocation detected by bacterium-specific ribosomal rna-targeted reverse-transcriptase polymerase chain reaction for the mesenteric lymph node strongly predicts postoperative infectious complications after major hepatectomy for biliary malignancies.* *Ann Surg*, 2010. **252**(6): p. 1013-9.
38. Shirakawa, H., et al., *Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy.* *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011.

39. *Resta-Lenert, S. and K.E. Barrett, Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive Escherichia coli (EIEC). Gut, 2003. 52(7): p. 988-97.*
40. *Grizas, S., et al., A comparison of the effectiveness of the early enteral and natural nutrition after pancreatoduodenectomy. Medicina (Kaunas), 2008. 44(9): p. 678-86.*
41. *Benzoni, E., et al., Postoperative complications linked to pancreaticoduodenectomy. An analysis of pancreatic stump management. J Gastrointest Liver Dis, 2008. 17(1): p. 43-7.*
42. *Cole, D.S., et al., Clinical utility of peri-operative C-reactive protein testing in general surgery. Ann R Coll Surg Engl, 2008. 90(4): p. 317-21.*
43. *Ikeda, M., et al., Significant host- and tumor-related factors for predicting prognosis in patients with esophageal carcinoma. Ann Surg, 2003. 238(2): p. 197-202.*
44. *Mahmoud, F.A. and N.I. Rivera, The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. Curr Oncol Rep, 2002. 4(3): p. 250-5.*
45. *McMillan, D.C., K. Canna, and C.S. McArdle, Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. Br J Surg, 2003. 90(2): p. 215-9.*
46. *Jamieson, 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): p. 21-3.*
47. *Ellegard, L.H. and I.G. Bosaeus, Biochemical indices to evaluate nutritional support for malignant disease. Clin Chim Acta, 2008. 390(1-2): p. 23-7.*
48. *Ramacciato, G., et al., Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review. Am Surg, 2011. 77(3): p. 257-69.*
49. *Grobmyer, S.R., et al., Defining morbidity after pancreaticoduodenectomy: use of a prospective complication grading system. J Am Coll Surg, 2007. 204(3): p. 356-64.*
50. *Goiburur, M.E., et al., The impact of malnutrition on morbidity, mortality and length of hospital stay in trauma patients. Nutr Hosp, 2006. 21(5): p. 604-10.*
51. *Khithani, A., et al., Feasibility of pancreaticoduodenectomy in a nonuniversity tertiary care center: what are the key elements of success? Am Surg, 2011. 77(5): p. 545-51.*
52. *Gooiker, G.A., et al., Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. Br J Surg, 2010. 98(4): p. 485-94.*
53. *Baker, M.S., et al., Adding days spent in readmission to the initial postoperative length of stay limits the perceived benefit of laparoscopic distal pancreatectomy when compared with open distal pancreatectomy. Am J Surg, 2011. 201(3): p. 295-9; discussion 299-300.*
54. *Lavu, H., et al., Perioperative Surgical Care Bundle Reduces Pancreaticoduodenectomy Wound Infections. J Surg Res, 2011.*
55. *Rosemurgy, A., et al., Frequency with which surgeons undertake pancreaticoduodenectomy continues to determine length of stay, hospital charges, and in-hospital mortality. J Gastrointest Surg, 2008. 12(3): p. 442-9.*
56. *Schmidt, C.M., et al., Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: clinical predictors and patient outcomes. HPB Surg, 2009: p. 404520*
57. *Winter, J.M., et al., Biochemical markers predict morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. J Am Coll Surg, 2007. 204(5): p. 1029-36; discussion 1037-8.*

58. Fitzmaurice, C., et al., [Survival, mortality and quality of life after pylorus-preserving or classical Whipple operation. A systematic review with meta-analysis]. *Chirurg*, 2010. **81**(5): p. 454-71.
59. Stipa, F., et al., [Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head and papilla of Vater]. *Minerva Chir*, 2009. **64**(4): p. 395-406.
60. Mayo, S.C., et al., Management of Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: National Trends in Patient Selection, Operative Management, and Use of Adjuvant Therapy. *J Am Coll Surg*, 2011.
61. Balzano, G., et al., Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg*, 2008. **95**(11): p. 1387-93.
62. Copeland, G.P., The POSSUM system of surgical audit. *Arch Surg*, 2002. **137**(1): p. 15-9.
63. de Castro, S.M., et al., POSSUM Predicts Survival in Patients with Unresectable Pancreatic Cancer. *Dig Surg*, 2009. **26**(1): p. 75-79.
64. Pratt, W., et al., POSSUM accurately predicts morbidity for pancreatic resection. *Surgery*, 2008. **143**(1): p. 8-19.
65. Assifi, M.M., et al., Surgical Apgar Score Predicts Perioperative Morbidity in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy at a High-Volume Center. *J Gastrointest Surg*, 2011. **16**(1): p.275-281.
66. Chandra, A., S. Mangam, and D. Marzouk, A Review of Risk Scoring Systems Utilised in Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery. *J Gastrointest Surg*, 2009. **13**(1): p.1529-1538.
67. Vollmer, C.M., Jr., et al., A Root-Cause Analysis of Mortality Following Major Pancreatectomy. *J Gastrointest Surg*, 2011.
68. Zhang, Y., et al., Evaluation of POSSUM in predicting post-operative morbidity in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Int Med Res*, 2009. **37**(6): p. 1859-67.
69. Byrne, J.S., et al., Surgical audit using the POSSUM scoring tool in vascular surgery patients. *Ir J Med Sci*, 2009.
70. Waitzberg, D.L., W.T. Caiaffa, and M.I. Correia, Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*, 2001. **17**(7-8): p. 573-80.
71. Gomez Sanchez, M.B., et al., [Evaluation of perioperative nutritional therapy in patients with gastrointestinal tract neoplasms]. *Nutr Hosp*, 2011. **26**(5): p. 1073-80.
72. Stohs, S.J. and S.J. Dudrick, Nutritional supplements in the surgical patient. *Surg Clin North Am*, 2011. **91**(4): p. 933-44, x.
73. Klek, S., et al., Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery--a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin Nutr*, 2008. **27**(4): p. 504-12.
74. Rohde, L. and A.B. Osvaldt, *Rotinas em Cirurgia Digestiva*. 2. ed. ed. Vol. 1. 2010, Porto Alegre: Artmed. 795.
75. Raslan, M., et al., Comparison of nutritional risk screening tools for predicting clinical outcomes in hospitalized patients. *Nutrition*, 2010. **26**(7-8): p. 721-6.
76. Norman, K., et al., Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr*, 2008. **27**(1): p. 5-15.
77. Inui, A., Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*, 2002. **52**(2): p. 72-91.
78. Ferrucci, L.M., et al., Nutritional status of patients with locally advanced pancreatic cancer: a pilot study. *Support Care Cancer*, 2010. **19**(11): p. 1729-34.

79. Canto, M.I., et al., Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. **4**(6): p. 766-81; quiz 665.
80. Blackburn, G.L., et al., Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1977. **1**(1): p. 11-22.
81. Waitzberg, D.L., *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 4. ed. ed. Vol. 1. 2009, São Paulo: Atheneu. 2498.
82. Palesty, J.A. and S.J. Dudrick, Cachexia, malnutrition, the refeeding syndrome, and lessons from Goldilocks. *Surg Clin North Am*, 2011. **91**(3): p. 653-73.
83. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. in *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000.
84. Lipschitz, D.A., Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*, 1994. **21**(1): p. 55-67.
85. Kyle, U.G., et al., Does nutritional risk, as assessed by Nutritional Risk Index, increase during hospital stay? A multinational population-based study. *Clin Nutr*, 2005. **24**(4): p. 516-24.
86. Stocken, D.D., et al., Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 2008. **99**(6): p. 883-93.
87. Hornick, J.R., et al., A single-institution review of 157 patients presenting with benign and malignant tumors of the ampulla of Vater: management and outcomes. *Surgery*, 2010. **150**(2): p. 169-76.
88. Kanda, M., et al., Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg*, 2010. **98**(2): p. 268-74.
89. Acuña, K., Avaliação do Estado Nutricional de Adultos e Idosos e Situação Nutricional da População Brasileira. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004. **48**(3): p. p. 345-361.
90. Gustafsson, U.O. and O. Ljungqvist, Perioperative nutritional management in digestive tract surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011. **14**(5): p. 504-9.
91. Kondrup, J., et al., Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*, 2003. **22**(3): p. 321-36.
92. Almeida, A.I., et al., Nutritional risk screening in surgery: Valid, feasible, easy! *Clin Nutr*, 2011.
93. FAO/OMS, Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria., in *FAO/WHO expert consultation*. . 2001: Cordoba, Argentina.
94. Park, J. and M.H. Floch, Prebiotics, probiotics, and dietary fiber in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007. **36**(1): p. 47-63, v.
95. Saad, S., M.I., Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2006. **42**(1).
96. Shils, M.E., et al., *Tratado de nutrição Moderna na saúde e na doença*. 9 ed. Vol. 2. 2003, Barueri: Manole. 1756.
97. van Santvoort, H.C., et al., Probiotics in surgery. *Surgery*, 2008. **143**(1): p. 1-7.
98. Furrie, E., et al., Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*, 2005. **54**(2): p. 242-9.
99. Hatakka, K., et al., The influence of *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS on potentially carcinogenic bacterial activity in human colon. *Int J Food Microbiol*, 2008. **128**(2): p. 406-10.
100. Hord, N.G., Eukaryotic-microbiota crosstalk: potential mechanisms for health benefits of prebiotics and probiotics. *Annu Rev Nutr*, 2008. **28**: p. 215-31.

101. Teitelbaum, J.E. and W.A. Walker, *Nutritional impact of pre- and probiotics as protective gastrointestinal organisms. Annu Rev Nutr*, 2002. **22**: p. 107-38.
102. Borchers, A.T., et al., *Probiotics and immunity. J Gastroenterol*, 2009. **44**(1): p. 26-46.
103. Resta-Lenert, S. and K.E. Barrett, *Probiotics and commensals reverse TNF-alpha- and IFN-gamma-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. Gastroenterology*, 2006. **130**(3): p. 731-46.
104. Delcenserie, V., et al., *Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. Curr Issues Mol Biol*, 2008. **10**(1-2): p. 37-54.
105. Ruemmele, F.M., et al., *Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009. **48**(2): p. 126-41.
106. Rayes, N., et al., *Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. Ann Surg*, 2007. **246**(1): p. 36-41.
107. Sugawara, G., et al., *Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. Ann Surg*, 2006. **244**(5): p. 706-14.
108. Hart, A.L., et al., *Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. Gut*, 2004. **53**(11): p. 1602-9.
109. Rayes, N., D. Seehofer, and P. Neuhaus, *Prebiotics, probiotics, synbiotics in surgery-are they only trendy, truly effective or even dangerous? Langenbecks Arch Surg*, 2008. **394**(1): p. 547-555.
110. Gillor, O., A. Etzion, and M.A. Riley, *The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. Appl Microbiol Biotechnol*, 2008. **81**(4): p. 591-606.
111. Fooks, L.J. and G.R. Gibson, *Probiotics as modulators of the gut flora. Br J Nutr*, 2002. **88 Suppl 1**: p. S39-49.
112. Denipote, F.G., E.B. Trindade, and R.C. Burini, *[Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer]. Arq Gastroenterol*, 2010. **47**(1): p. 93-8.
113. Coppola, M.M. and C.G. Turnes, *Probióticos e resposta imune. Ciência Rural*, 2004. **34**(4): p. 1297 - 1303.
114. Kotzampassi, K., et al., *Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. World J Surg*, 2006. **30**(10): p. 1848-55.
115. Naito, S., et al., *Prevention of recurrence with epirubicin and lactobacillus casei after transurethral resection of bladder cancer. J Urol*, 2008. **179**(2): p. 485-90.
116. Isolauri, E., P.V. Kirjavainen, and S. Salminen, *Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? Gut*, 2002. **50 Suppl 3**: p. III54-9.
117. Kanazawa, H., et al., *Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. Langenbecks Arch Surg*, 2005. **390**(2): p. 104-13.
118. Rayes, N., et al., *Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. Am J Transplant*, 2005. **5**(1): p. 125-30.
119. Rayes, N., et al., *[Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery - results of a prospective trial]. Z Gastroenterol*, 2002. **40**(10): p. 869-76.
120. Bengmark, S., *Enteral nutrition in HPB surgery: past and future. J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002. **9**(4): p. 448-58.
121. Nomura, T., et al., *Probiotics reduce infectious complications after pancreaticoduodenectomy. Hepatogastroenterology*, 2007. **54**(75): p. 661-3.

122. *Isakow, W., L.E. Morrow, and M.H. Kollef, Probiotics for preventing and treating nosocomial infections: review of current evidence and recommendations. Chest, 2007. 132(1): p. 286-94.*
123. *Alberda, C., et al., Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr, 2007. 85(3): p. 816-23.*

4 Objetivos

Avaliar a influência da administração de simbióticos ou não no pré e pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de ressecção ou palição de neoplasias periampulares em relação ao estado nutricional, taxa de infecção, tempo de internação e mortalidade pós-operatória.

4.1 Objetivos específicos

Comparar o estado nutricional pré e pós-cirúrgico entre os grupos utilizando avaliações antropométricas, escalas de risco e exames bioquímicos.

Avaliar a incidência de infecção pós-operatória entre os grupos com e sem o uso de simbióticos.

Avaliar a incidência de complicações não infecciosas pós-operatória entre os grupos com e sem o uso de simbióticos.

Comparar o tempo de internação pós-cirúrgico entre os grupos com e sem o uso de simbióticos.

Avaliar a mortalidade entre os pacientes dos diferentes grupos no período pós-operatório imediato.

5 Artigo

5.1 Artigo na língua portuguesa

Simbióticos Reduzem as Complicações Pós-operatórias em Pacientes com Neoplasia Periapical.

Ensaio Clínico Randomizado, duplo cego.

Sommacal, M.H¹; Bersch, V.P²; Vitola, S.P³; Osvaldt, A.B^{2,4}.

1 – Mestranda do Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

2 – Cirurgião (ã) da Equipe de Vias Biliares e Pâncreas do Serviço de Cirurgia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3 - Professor Adjunto do departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

4 – Professor do Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Para correspondência autor

Heloisa Sommacal

Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – Santa Cecília

Porto Alegre – RS, 90035-903

PABX (51) 3359.8000

e-mail: helo.s@uol.com.br

Resumo: Neoplasias periampulares são tumores de mau prognóstico, rápida evolução, e alta morbimortalidade, refletindo negativamente no prognóstico do paciente. Alguns probióticos e prebióticos têm mostrado capacidade de proteger a barreira intestinal e prevenir translocação bacteriana, infecções e complicações pós-operatórias

Objetivo: Avaliar o uso de simbióticos em pacientes submetidos à cirurgia por neoplasias periampulares (NP) em relação ao estado nutricional (EN), complicações pós-operatórias, uso de antibióticos, tempo de hospitalização e mortalidade.

Métodos: Estudo prospectivo, duplo cego em pacientes submetidos à cirurgia de ressecção ou palição por neoplasia periampular, randomizados para tratamento com Simbiótico (grupo S) ou placebo/ controle 2x/dia durante 14 dias (grupo C). Foram avaliados o risco, estado clínico e a ocorrência de complicações pós-operatórias.

Resultados: Foram alocados 23 pacientes no grupo S e 23 no grupo C. A incidência de infecções no pós-operatório foi significativamente menor no grupo S 26,1% (6/23) que no grupo C 69,6% (16/23) ($p=0,008$). O tempo de uso de antibióticos também foi menor no grupo S com média de 9,13 dias e 15,11 dias no grupo C ($p=0,015$). As complicações não infecciosas foram menores no grupo S com (6/23) e (14/23) ($p=0,036$). O tempo médio de hospitalização no grupo S foi de 12,96 dias ($\pm 5,22$) e grupo C foi de 23,19 dias ($\pm 14,22$) ($p=0,008$). Nenhum óbito ocorreu no grupo S e 6 ocorrem no grupo C ($p=0,022$).

Conclusão: O uso de simbióticos no período peri-operatório de cirurgias para tratamento de NP reduz a mortalidade e as complicações pós-operatórias.

INTRODUÇÃO

Neoplasias periampulares são tumores originados na região da ampola de Vater, que compreendem a cabeça do pâncreas, a papila duodenal, o duodeno e o colédoco distal (1). O único tratamento que aumenta a sobrevida é a ressecção cirúrgica (2). Nos tumores irresssecáveis, realiza-se a palição por anastomose biliodigestiva e gastrontereoanastomose. Em ambas as situações, o procedimento cirúrgico apresenta elevadas taxas de morbimortalidade pós-operatórias decorrente de infecções de ferida operatória (FO), abscessos abdominais, pneumonia, infecção do trato urinário, bacteremia, infecção do cateter venoso, sepse, deiscência de anastomoses, sangramento, falência respiratória, insuficiência cardíaca, falência renal, disfunção hepática, fístulas pancreática e biliar além de retardo no esvaziamento gástrico (3-5).

A maioria dessas complicações é causada por bactérias próprias da flora intestinal, que encontram condições propícias em função do quadro clínico debilitado desses pacientes com neoplasia. Para evitar as complicações infecciosas, que podem tanto acelerar quanto ocasionar outras complicações clínicas, o uso de bactérias benéficas denominadas probióticas têm sido sugerido (6). Uma das teorias utilizadas como base para o uso dessas bactérias é a preservação da função da barreira intestinal (BI). *In vitro* tem-se demonstrado melhora das funções da BI em infecções por *E. coli* ou pela incubação de citocinas pró-inflamatórias (7). Os efeitos deletérios do TNF- α e do IFN- γ foram impedidos no tratamento com probióticos pela ação direta sobre esses mediadores inflamatórios, mostrando que os benefícios não estão apenas associados à redução na adesão e invasão dos patógenos (8-10).

O estudo deste estudo é avaliar o efeito do uso perioperatório de simbióticos em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de neoplasias periampulares sobre a morbimortalidade pós-operatória.

PACIENTES E MÉTODOS

Cinquenta e quatro pacientes foram elegíveis para inclusão no estudo por serem submetidos à cirurgia com suspeita de neoplasia periampolar, 6 foram retirados do estudo por não terem exame histopatológico confirmando neoplasia periampolar e 2 foram retirados por não completarem os 14 dias de uso de simbióticos. Os 46 restantes obtiveram confirmação histopatológica pós-operatória e foram incluídos nas análises. Outro critério de exclusão definido inicialmente foi a desistência do paciente, por qualquer motivo, de participar do estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG nº 09256) e todos os pacientes foram informados sobre a intenção do estudo, tendo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo paciente ou responsável legal antes do início do mesmo. Os pacientes foram alocados através de lista de randomização feita pelo programa WINPEPI versão 5.9 sendo distribuídos em dois grupos pelo período da internação. Todas as informações foram coletadas e armazenadas prospectivamente. O ensaio está cadastrado no *ClinicalsTrials.gov* registro NCT01468779 (11) e segue as instruções do *Consolidated Standards of Reporting Trials – CONSORT 2010*.

GRUPO S

O grupo S recebeu, quatro dias antes da cirurgia e 10 dias após, cápsulas contendo *Lactobacillus Acidophilus* 10, 1×10^9 UFC, *Lactobacillus Rhamnosus* HS 111, 1×10^9 UFC, *Lactobacillus Casei* 10, 1×10^9 UFC, *Bifidobacterium Bifidum*, 1×10^9 UFC + 100mg FOS, duas vezes ao dia, totalizando 14 dias. As cápsulas foram embaladas individualmente e armazenadas em temperatura controlada entre 2°C e 8°C.

GRUPO C

O grupo C recebeu cápsulas idênticas contendo sacarose, administradas 4 dias antes e 10 dias após a cirurgia, duas vezes ao dia. As cápsulas foram embaladas individualmente e armazenadas sob temperatura entre 2°C e 8°C.

Todos os pesquisadores envolvidos e a equipe assistencial foram cegados quanto ao grupo em estudo a que pertencia o paciente até o encerramento do ensaio clínico.

VARIÁVEIS

Os principais desfechos estudados foram em relação ao estado nutricional (EN), complicações infecciosas e clínicas, tempo de uso de antibióticos, tempo de permanência hospitalar pós-cirúrgico e mortalidade.

Para avaliar o estado nutricional foram utilizadas medidas de peso, altura, percentual de perda de peso (%PP), circunferência do braço (CB), dobra cutânea tricéptica (DCT), circunferência muscular do braço (CMB), escalas de

risco nutricional *Nutritional Risk Index* (NRI) e *Nutritional Risk Score – 2002* (NRS 2002), dosagem sérica de albumina, transferrina, hemoglobina e contagem total de linfócitos. Para as complicações pós-operatórias foram registradas os eventos que preenchessem os critérios definidos na tabela abaixo (tabela 1).

Tabela 1 - Definição das complicações

Complicação	Definição
Infecção da ferida operatória	Exsudato purulento na ferida com cultura bacteriana positiva
Abcesso abdominal	Coleção de pus confirmada por drenagem percutânea ou a reoperação
Pneumonia	Sinais clínicos de pneumonia, cultura positiva do aspirado traqueal, sanguínea ou raspado, e/ ou radiografia positiva
Infecção do trato urinário	Sintomas clínicos e bactérias na urina (>100,000 unidades formadoras de colônia/ml)
Bacteremia	Cultura sanguínea positiva
Infecção do cateter venoso	Sinais de inflamação local e/ ou isolamento de organismos patógenos em cultura
Sepse	Febre > 38°, hipotensão (<90mmHg pressão sistólica) ou oligúria (<20ml/h)
Deiscência da ferida	Qualquer deiscência da fáscia > 3 cm
Sangramento	Necessidade de transfusão de sangue (≥2U)
Falência respiratória	Presença de dispnéia ou frequência respiratória > 35 respirações/min ou PaO ₂ <60mmHg
Insuficiência cardíaca	Pressão arterial instável, ressuscitação volêmica ou uso de vasopressores
Falência renal	Necessidade de hemodiálise
Disfunção hepática	Nível de transaminases 50% acima do normal, USN e diminuição da medida do tempo de pró-trombina (amilase, lipase)
Fístula pancreática biliar	Drenagem de qualquer volume de líquido mensurável após o 5º dia pós-operatório com um teor de amilase superior a 3 vezes o valor superior normal de amilase sérica
Retardo do esvaziamento gástrico	Necessidade de uso prolongado de SNG (≥ 8 dias após a cirurgia)

O tempo de uso de antibióticos foi contado em dias. A antibioticoprofilaxia foi realizada no momento da indução anestésica, com cefoxetina 2g, readministrada a cada 2 horas no intraoperatório. A dosagem sérica de proteína C reativa também foi registrada em dois momentos no período, antes da cirurgia e cinco dias após. O tempo de internação foi considerado os dias de internação pós-cirurgia até a alta do paciente. Foi considerado óbito relacionado ao

procedimento os eventos ocorridos até 30 dias após a cirurgia. Foram utilizadas as escalas de *performance* clínica *Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity* (POSSUM) para prever morbidade e mortalidade cirúrgica.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis do estudo foram analisadas através do SPSS v. 17.0. Para variáveis contínuas foi utilizado o teste *t de student* e teste *U de Mann-Whitney*, respectivamente, de acordo com a distribuição da amostra. Para variáveis categóricas foi utilizado teste X^2 e teste *exato de Fisher*. Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

AMOSTRA

O poder do estudo foi calculado como 87,5% pelo programa WINPEPI 11.1, utilizando a redução encontrada no estudo na taxa de infecção entre o grupo controle e intervenção de 69,56% para 26,08% com o uso de simbióticos.

RESULTADOS

Os grupos apresentaram distribuição homogênea, não diferindo estatisticamente entre as variáveis: idade, sexo, tipo de cirurgia e gravidade da doença (tabela 1) e estado nutricional perioperatório (tabela 2).

Tabela 1 - Distribuição de idade, tipo de cirurgia e score de risco cirúrgico entre o grupo Simbióticos(S) e o grupo controle (C).

	Grupo S	Grupo C	p
--	---------	---------	---

	Idade	56 (45-80)	63 (44-85)	0,487
Tipo de cirurgia	Palição	10 (47,82%)	12 (56,53%)	0,768
	Ressecção	13 (56,18%)	11 (43,47%)	
POSSUM	Morbidade	80,31% ($\pm 12,83$)	86,14 ($\pm 8,56$)	0,091
	Mortalidade	27,1% (10,7%-77%)	38,2% (20,1-72,1)	0,160

Entre os pacientes incluídos no estudo com invasão de linfonodos 9 (64,28%) estavam no grupo S e 5 (35,71%) no grupo C ($p=0,205$). Dos pacientes que apresentavam metástases à distância 5 (38,46%) estavam no grupo S e 8 (61,53%) estavam no grupo C ($p=0,331$). Tinham diagnóstico de *diabetes mellitus* antes da cirurgia 10 (52,63%) pacientes do grupo S e 9 (47,36%) no grupo C ($p=0,0765$).

Tabela 2 - Classificação do estado nutricional dos grupos no pré-operatório.

		Grupo S	Grupo C	p
IMC	Baixo peso	4 (40%)	6 (60%)	0,561
	Eutrófico	12 (52,2%)	11 (47,8%)	
	Sobrepeso	5 (55,6%)	4 (44,4%)	
	Obesidade	2 (50%)	2 (50%)	
DCT	Baixo peso	17 (47,22%)	19 (52,77%)	0,311
	Eutrófico	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
	Sobrepeso	1 (100%)	0	
	Obesidade	2 (100%)	0	
NRI	Sem risco nutricional	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,767
	Limítrofe	3 (50%)	3 (50%)	
	Moderado	12 (44,4%)	15 (55,6%)	
	Severo	4 (57,1%)	3 (43,9%)	
%PP	Sem PP	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,895
	Significativo	1 (20%)	4 (80%)	
	Grave	18 (51,4%)	17 (48,6%)	
ALBUMINA	Normal	15 (50%)	15 (50%)	0,431
	Desnutrido leve	5 (50%)	5 (50%)	
	Desnutrido moderado	1 (25%)	3 (75%)	
	Desnutrido grave	1 (100%)	0	

TRANSF	Normal	12 (48%)	13 (52%)	0,480
	Desnutrido leve	8 (50%)	8 (50%)	
	Desnutrido moderado	3 (75%)	1 (25%)	
	Desnutrido grave	0	1 (100%)	
Hb	Normal	8 (57,1%)	6 (42,9%)	0,579
	Desnutrido leve	10 (45,5%)	12 (54,5%)	
	Desnutrido moderado	4 (44,4%)	5 (55,6%)	
CLT	Normal	8 (50%)	8 (50%)	0,484
	Desnutrido leve	6 (40%)	9 (60%)	
	Desnutrido moderado	7 (70%)	3 (30%)	
	Acima do normal	2 (40%)	3 (60%)	

IMC - índice de massa corporal; DCT - dobra cutânea tricipital; NRI - Nutritional Risk Index; %PP - percentual de perda de peso; TRANSF - transferrina; Hb - hemoglobina; CTL - Contagem total de linfócitos

Foram analisadas as dosagens séricas de albumina (Alb), transferrina, proteína C reativa (PCR), hemoglobina (HB) e calculado a contagem total de linfócitos (CTL) antes do início da administração dos simbióticos e depois do termino da intervenção não houve diferença estatisticamente significativa nesses parâmetros quando avaliadas as alteração entre os grupos. Mas quando avaliados nos períodos antes e depois do tratamento com simbióticos são observadas diferenças estatisticamente significativas. Alb ($p < 0,001$), transferrina ($p < 0,001$), PCR ($p < 0,001$), Hb ($p < 0,001$), CTL ($p < 0,001$).

A escala de risco nutricional NRI ($p < 0,001$) foi aplicada antes e depois da intervenção, assim como as medidas CB ($p < 0,001$), DCT ($p = 0,001$) e CMB ($p = 0,043$). Apenas a variável peso não teve diferença estatisticamente significativa quando avaliada antes e depois da intervenção.

Tabela 3 - Presença de infecção, tempo de uso de antibióticos, complicações, tempo de hospitalização e mortalidade observados entre os grupos Simbióticos e controle.

	Grupo S	Grupo C	<i>p</i>
Infecção sim/ não	6 (26,08%)	16 (69,56%)	0,008
Tempo de uso antibióticos (dias)	9,13 ($\pm 3,68$)	15,11 ($\pm 8,00$)	0,015

Complicações sim/ não	6 (26,1%)	14 (60,9%)	0,036
Tempo de hospitalização	12,96 (\pm 5,22)	23,19 (\pm 14,22)	0,008
Mortalidade	0	6 (26%)	0,022

Entre o tipo de infecção ou complicação pós-operatória observada entre os grupos não houve diferença estatisticamente significativa. Entre as complicações não infecciosas apenas a variável retardo do esvaziamento gástrico se mostrou menor com significância estatística no grupo S, que não registrou eventos no período, contra 5 registros no grupo C ($p=0,049$).

DISCUSSÃO

Os resultados encontrados demonstram um efeito redutor das infecções e complicações pós-operatórias com o uso de simbióticos em pacientes submetidos a grandes cirurgias por neoplasias periampolares. A homogeneidade encontrada entre os grupos em relação à idade, sexo, risco cirúrgico, estado nutricional, tipo de cirurgia e estadiamento da doença, colabora com a atribuição da redução das complicações pós-operatórias ao uso dos simbióticos e sua ação direta sobre os patógenos e não à melhora do estado clínico e nutricional desses pacientes. Além disso, as alterações nutricionais e imunológicas ocorridas em função da cirurgia, que são agravantes para essas complicações, se mostraram semelhante nos dois grupos.

Os resultados encontrados na redução das taxas de infecção com o uso de probióticos e/ ou simbióticos confirmam os dados da literatura em amostras semelhantes (12-15) e também em outros pacientes submetidos a cirurgias eletivas (8, 14, 16-18). O número de infecções desenvolvidas por paciente

também foi influenciada pelo uso dos simbióticos, possivelmente pelo aumento na capacidade de fagocitose, aumento na atividade das células Natural Killer, estímulo à produção de IgA, diminuição da proliferação de linfócitos e indução da apoptose. E também pela a diminuição da proliferação e ativação de células T, pela indução e diferenciação de células T reguladoras e pelo aumento da produção de IL-12 através da produção de macrófagos (10).

Em 2007, Hickson *et al.*, mostrou redução de diarreia, associada ao uso de antibióticos e de *C. difficile*, de 34% para 12% ($p=0,007$) em pacientes com mais de 50 anos, indicando o consumo de probióticos como potencial redutor da morbidade, custos hospitalares, mortalidade e tempo de uso de antibióticos (19). Rayes *et al.* em 2006, encontrou diferenças significativas na redução do tempo de antibioticoterapia com o uso de probióticos comparado entre 3 grupos, grupo 1 tratamento convencional média de 8 dias de antibióticos (± 7), grupo 2 terapia enteral + probióticos 4 dias (± 4) e grupo 3 terapia enteral + placebo 8 dias (± 6) submetidos à cirurgias viscerais ($p < 0,05$) (20). O mesmo autor em outro trabalho com transplante de fígado também encontrou reduções significativas entre o grupo tratado com probióticos 0,1 dias ($\pm 0,1$) e o controle 3,8 dias ($\pm 0,9$) (14). Apesar de diferentes médias de tempo de uso de antibióticos, a redução encontrada no estudo colabora para redução nas complicações, no tempo e custos da hospitalização.

As complicações não infecciosas se mostraram tão prevalentes quanto às infecciosas (43,47% x 47,82). As mais freqüentes entre as cirurgias realizadas são fístulas pancreáticas que aparecem em diferentes números na literatura variando entre 9%, 12% e 29%, nosso estudo encontrou 23,9% não tendo diferença estatística entre os grupos. O retardo no esvaziamento gástrico, que

foi registrado em 10,86% da amostra, porém com maior prevalência no grupo controle (5/23) sendo significativamente maior que no grupo simbióticos (0/23) (p 0,049), na literatura esse valor fica entre 7%, 12,7% e 24,6%. A incidência de sepse variou entre 6% e 15,3% na literatura, e 6,51% no estudo. Já as complicações pulmonares, com 19,56% da amostra, ficaram acima dos dados encontrados na literatura de 9,5% (21-26).

Em relação ao tempo de hospitalização com o uso dos simbióticos a média de 12,96 dias ($\pm 5,22$) ficou próxima da observada em centros de referência nesse tipo de cirurgia, que varia entre 7 dias, 9 dias, 9,3 dias ($\pm 0,1$) e 13 dias ($\pm 7,48$) (27-30) mostrando uma redução com o uso de simbióticos (27-30).

Os casos registrados de óbito foram randomizados para o grupo controle, entre as causas estão insuficiência respiratória (2), hemorragia gastrointestinal (1), choque séptico (3). O estado clínico desses pacientes evoluiu desfavoravelmente até o óbito, todos apresentaram 3 ou mais complicações infecciosas ou não. Apesar de todos fazerem parte do grupo controle não é claro a influência dos simbióticos nesses eventos, que pode ser atribuído a evolução das complicações ou a própria doença de base.

Em função dos resultados encontrados podemos atribuir a redução nas complicações pós-operatórias à ação direta dos simbióticos utilizados. Entre elas estão a competição por sítios de adesão e por nutrientes, a produção de compostos antibacterianos, a regulação da atividade enzimática, e aumento dos níveis de anticorpos e da atividade de macrófagos, mais do que a recuperação ou menores alterações no estado clínico e nutricional (31). Por isso, o tempo de

administração, a quantidade e o tipo de probiótico deve seguir critérios de seleção específicos para cada população.

CONCLUSÃO

A administração de simbióticos no período perioperatório em pacientes submetidos à cirurgia por neoplasia periampular reduziu significativamente as infecções e complicações pós-operatórias, tempo de uso de antibióticos, período de hospitalização e mortalidade.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado parcialmente CNPq/ Rede Genoprot (nº 559814/2009-7) e FIPE/ Hospital de Clínicas de Porto Alegre (nº 09 256). Alessandro Bersch Osvaldt é pesquisador do CNPq. Heloisa Martins Sommacal recebeu uma bolsa da Coordenação Nacional de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. Maisonneuve, P. and A.B. Lowenfels, *Epidemiology of pancreatic cancer: an update*. Dig Dis, 2010. **28**(4-5): p. 645-56.
2. Vincent, A., et al., *Pancreatic cancer*. Lancet, 2011. **378**(9791): p. 607-20.
3. de Icaza, E., et al., *Likelihood ratios of clinical, laboratory and image data of pancreatic cancer: Bayesian approach*. J Eval Clin Pract, 2009. **15**(1): p. 62-8.
4. Veillette, G., et al., *Implications and management of pancreatic fistulas following pancreaticoduodenectomy: the Massachusetts General Hospital experience*. Arch Surg, 2008. **143**(5): p. 476-81.

5. Jamieson, 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): p. 21-3.
6. Guarner, F. and J.R. Malagelada, *Gut flora in health and disease*. Lancet, 2003. **361**(9356): p. 512-9.
7. Kotzampassi, K., et al., *Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial*. World J Surg, 2006. **30**(10): p. 1848-55.
8. Naito, S., et al., *Prevention of recurrence with epirubicin and lactobacillus casei after transurethral resection of bladder cancer*. J Urol, 2008. **179**(2): p. 485-90.
9. Ruemmele, F.M., et al., *Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009. **48**(2): p. 126-41.
10. Delcenserie, V., et al., *Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract*. Curr Issues Mol Biol, 2008. **10**(1-2): p. 37-54.
11. Balasubramanian, S.P., et al., *Standards of reporting of randomized controlled trials in general surgery: can we do better?* Ann Surg, 2006. **244**(5): p. 663-7.
12. Rayes, N., et al., *Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: a randomized, double-blind trial*. Ann Surg, 2007. **246**(1): p. 36-41.
13. Nomura, T., et al., *Probiotics reduce infectious complications after pancreaticoduodenectomy*. Hepatogastroenterology, 2007. **54**(75): p. 661-3.
14. Rayes, N., et al., *Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial*. Am J Transplant, 2005. **5**(1): p. 125-30.
15. Hart, A.L., et al., *Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria*. Gut, 2004. **53**(11): p. 1602-9.
16. Sugawara, G., et al., *Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial*. Ann Surg, 2006. **244**(5): p. 706-14.
17. Denipote, F.G., E.B. Trindade, and R.C. Burini, *[Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer]*. Arq Gastroenterol, 2010. **47**(1): p. 93-8.
18. Alberda, C., et al., *Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(3): p. 816-23.
19. Hickson, M., et al., *Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial*. Bmj, 2007. **335**(7610): p. 80.
20. Rayes, N., et al., *[Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery - results of a prospective trial]*. Z Gastroenterol, 2002. **40**(10): p. 869-76.
21. Schmidt, C.M., et al., *Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients*. Arch Surg, 2004. **139**(7): p. 718-25; discussion 725-7.
22. Greenblatt, D.Y., et al., *Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(8): p. 2126-35.
23. Ramacciato, G., et al., *Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review*. Am Surg, 2011. **77**(3): p. 257-69.
24. Grobmyer, S.R., et al., *Defining morbidity after pancreaticoduodenectomy: use of a prospective complication grading system*. J Am Coll Surg, 2007. **204**(3): p. 356-64.

25. Balzano, G., et al., *Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying*. Br J Surg, 2008. **95**(11): p. 1387-93.
26. DeOliveira, M.L., et al., *Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy*. Ann Surg, 2006. **244**(6): p. 931-7; discussion 937-9.
27. Cameron, J.L., et al., *One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies*. Ann Surg, 2006. **244**(1): p. 10-5.
28. Khithani, A., et al., *Feasibility of pancreaticoduodenectomy in a nonuniversity tertiary care center: what are the key elements of success?* Am Surg, 2011. **77**(5): p. 545-51.
29. Baker, M.S., et al., *Adding days spent in readmission to the initial postoperative length of stay limits the perceived benefit of laparoscopic distal pancreatectomy when compared with open distal pancreatectomy*. Am J Surg, 2011. **201**(3): p. 295-9; discussion 299-300.
30. Lavu, H., et al., *Perioperative Surgical Care Bundle Reduces Pancreaticoduodenectomy Wound Infections*. J Surg Res, 2011.
31. Saad, S., M.I., *Probióticos e prebióticos: o estado da arte*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 2006. **42**(1).

5.2 Artigo na língua inglesa

Perioperative Synbiotics Decrease Postoperative Complications in Periampullary Neoplasms.

A randomized, double-blind clinical trial

Sommacal, H.M¹; Bersch, V.P²; Vitola, S.P³; Osvaldt, A.B^{2,4}.

1 – Master's candidate, Post Graduate Program in Medicine – Surgical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul School of Medicine.

2 – Surgeon, Biliary Tract and Pancreatic Surgery Team, Digestive Surgery Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3 – Associate Professor, Department of Surgery, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

4 – Professor, Post Graduate Program in Medicine – Surgical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul School of Medicine.

Corresponding author:

Heloisa Sommacal

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília

Porto Alegre, RS 90035-903

Brazil

PABX (51) 3359.8000

e-mail: helo.s@uol.com.br

Background: Periampullary neoplasms are rapidly progressive tumors with a poor prognosis and high morbidity and mortality rates, which have a negative influence on patient outcomes. Some probiotics and prebiotics have the ability to protect the intestinal barrier and prevent bacterial translocation, infection, and postoperative complications.

Objective: To evaluate the use of synbiotics in patients undergoing surgery for periampullary neoplasms (PNs) and assess the effect of these agents on nutritional status, postoperative complications, antibiotic use, length of hospital stay, and mortality.

Methods: Prospective, double-blind study of patients undergoing resective or palliative surgery for periampullary tumors. Patients were randomized to receive probiotics and prebiotics (synbiotics, group S) or placebo (controls, group C), twice daily, for a total of 14 days. Risk, clinical status, and postoperative complication rates were assessed.

Results: Twenty-three patients were allocated to each group. The incidence of postoperative infection was significantly lower in group S (6 of 23 patients, 26.1%) than in group C (16 of 23 patients, 69.6%) ($p=0.008$). Duration of antibiotic therapy was also shorter in group S (mean, 9.13 days vs. 15.11 days in group C; $p=0.015$). Non-infectious complications were less common in group S (6 of 23 vs. 14 of 23 patients in group C; $p=0.036$). Mean length of hospital stay was 12.96 ± 5.22 days in group S versus 23.19 ± 14.22 days in group C ($p=0.008$). No deaths occurred in group S, whereas six deaths occurred in group C ($p=0.022$).

Conclusion: Perioperative administration of synbiotics reduces postoperative mortality and complication rates in patients undergoing surgery for PNs.

INTRODUCTION

Periampullary neoplasms (PNs) are tumors originating around the ampulla of Vater, in an area that includes the head of the pancreas, the duodenal papilla, the duodenum and the distal common bile duct ⁽¹⁾. The only treatment known to improve survival is surgical resection ⁽²⁾. Unresectable tumors can be palliated with bilioenteric anastomosis and gastroenteric anastomosis. Both procedures carry a high rate of postoperative morbidity and mortality due to surgical site infection (SSI), intra-abdominal abscesses, pneumonia, urinary tract infection, sepsis, anastomotic dehiscence, respiratory failure, heart failure, kidney failure, liver dysfunction, pancreatic and biliary fistulae, and delayed gastric emptying ⁽³⁻⁵⁾.

Most of these complications are caused by bacteria present in the gut flora, which encounter favorable conditions for pathogenesis in these debilitated patients. The use of beneficial bacteria known as probiotics has been suggested as a potential means of preventing these infectious complications, which can both worsen and lead to other adverse clinical events ⁽⁶⁾. One of the theories that underpin the use of probiotic bacteria is preservation of intestinal barrier (IB) function. In vitro studies have shown improvement of IB function in *E. coli* infection or after incubation of proinflammatory cytokines ⁽⁷⁾. The harmful effects of TNF- α and IFN- γ are inhibited by probiotics due to their direct action on these

inflammatory mediators, which shows that the benefits of probiotic therapy are not limited to a reduction in pathogen adherence and invasion⁽⁸⁻¹⁰⁾.

The objective of this study was to assess the effect of perioperative administration of synbiotics on postoperative morbidity and mortality in patients undergoing surgical treatment of periampullary neoplasms.

PATIENTS AND METHODS

Fifty-four patients undergoing surgical exploration for suspected PN were considered eligible for inclusion in the study. Six patients were later excluded from the sample due to no histopathological confirmation of PN, and two others were excluded for failure to complete the 14-day course of synbiotics. The 46 remaining patients had postoperative histopathological confirmation of PN and were included in statistical analyses. Unwillingness to take part in the trial, regardless of reason, was another predefined criterion for exclusion.

This study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Ethics Committee (GPPG #09256). All patients were informed of the purpose of the study, and they or their legal guardians provided written informed consent for participation prior to the start of the trial. Patients were randomly allocated into two groups according to a randomization list generated by the WINPEPI 5.9 software and remained in their allocated groups for the duration of hospital stay. This trial was entered into the *ClinicalTrials.gov* registry (identifier NCT01468779)⁽¹¹⁾ and followed the recommendations of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT 2010) statement.

INTERVENTION GROUP

Four days before and 10 days after surgery, patients in the intervention group (group S, for *synbiotics*) were given capsules containing *Lactobacillus acidophilus* 10, 1×10^9 CFU, *Lactobacillus rhamnosus* HS 111, 1×10^9 CFU, *Lactobacillus casei* 10, 1×10^9 CFU, *Bifidobacterium bifidum*, 1×10^9 CFU, and fructooligosaccharides (FOS) 100 mg, twice daily, for a 14-day course of synbiotic therapy. Capsules were individually packaged and stored at a controlled temperature of 2°C–8°C.

CONTROL GROUP

Patients in the control group (group C) received identical capsules containing only sucrose, also administered 4 days before and 10 days after surgery, twice daily. As in the intervention group, capsules were individually packaged and stored at a controlled temperature of 2°C–8°C.

All investigators and members of the treating staff were blind to group allocation until the end of the trial.

VARIABLES

The main outcomes of interest concerned nutritional status, infectious and clinical complications, duration of antibiotic therapy, length of postoperative hospital stay, and postoperative mortality.

Nutritional status was assessed on the basis of weight, height, percent weight loss (%WL), arm circumference (AC), triceps skinfold (TSF), and mid-arm

muscle circumference (MAMC) measurement; the Nutritional Risk Index (NRI) and Nutritional Risk Score 2002 (NRS 2002) risk scales; serum albumin, transferrin, and hemoglobin levels; and absolute lymphocyte count. Events meeting the criteria defined in table 1 below were recorded as postoperative complications.

Table 1 – Definition of complications

Complication	Definition
Surgical site infection	Purulent wound exudate with positive bacterial cultures
Abdominal abscess	Collection of pus confirmed on percutaneous drainage or reoperation
Pneumonia	Clinical signs of pneumonia, positive tracheal aspirate/blood/swab cultures, and/or radiographic diagnosis of pneumonia
Urinary tract infection	Clinical symptoms consistent with UTI and bacteriuria (>100,000 CFU/mL)
Bacteremia	Positive blood cultures
Intravascular catheter-related infection	Local signs of inflammation and/or positive cultures
Sepsis	Fever >38°, hypotension (systolic blood pressure <90 mmHg), or oliguria (<20 mL/h)
Wound dehiscence	Any fascial dehiscence >3 cm
Bleeding	Transfusion required (≥2 units)
Respiratory failure	Dyspnea or respiratory rate >35 breaths/min or PaO ₂ <60 mmHg
Heart failure	Unstable blood pressure, fluid resuscitation or pressors required
Kidney failure	Dialysis required
Liver dysfunction	Transaminases >50% above normal levels, ultrasound evidence, and decreased prothrombin time (amylase, lipase)
Biliary/pancreatic fistula	Drainage, after the 5th postoperative day, of any measurable volume of fluid with an amylase content over 3 times the upper limit of normal serum amylase
Delayed gastric emptying	Prolonged nasogastric tube use (≥ 8 days after surgery) required

Duration of antibiotic therapy was counted in days. Cefoxitin 2g/U was routinely used as prophylaxis during anesthetic induction and each 2h during surgery. Serum C-reactive protein levels were recorded before surgery and on the fifth postoperative day. Length of hospital stay was defined as the number of

inpatient days from surgery until discharge. Deaths occurring within 30 days of surgery were considered procedure-related. The Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity (POSSUM) performance score was used to predict surgical morbidity and mortality.

STATISTICAL ANALYSIS

Study variables were analyzed in the SPSS 17.0 software environment. The Student *t*-test and Mann-Whitney *U* were used for assessment of continuous variables, depending on the distribution of the sample. The chi-square test and Fisher's exact test were used for categorical variables. The significance level was set at $p < 0.05$.

SAMPLE

The trial "power" calculated was 87.5% by the Winpep 11.1 program, using the decrease in the infection rate between the group control and and the intervention group from 69.6% to 26.08% with the use of synbiotics.

RESULTS

Both study groups were homogeneous, with no statistical differences in age, gender, intent of surgery, disease severity (Table 2), or perioperative nutritional status (Table 3).

Table 2 – Distribution of age, intent of surgery, and surgical risk scores between the synbiotics (S) and control (C) groups

		Group S	Group C	<i>p</i>
	Age	56 (45–80)	63 (44–85)	0.487
Intent of	Palliative	10 (47.82%)	12 (56.53%)	0.768

surgery	Resective	13 (56.18%)	11 (43.47%)	
POSSUM score	Morbidity	80.31±12.83%	86.14±8.56%	0.091
	Mortality	27.1% (10.7–77)	38.2% (20.1–72.1)	0.160

Of the patients with lymph node invasion, nine (64.28%) were in group S and five (35.71%) in group C ($p=0.205$). Of those with remote metastases, five (38.46%) were in group S and eight (61.53%) were in group C ($p=0.331$). Ten patients in group S (52.63%) and nine in group C (47.36%) had a preoperative diagnosis of diabetes mellitus ($p=0.0765$).

Table 3 – Preoperative nutritional status of patients in the synbiotics (S) and control (C) groups

		Group S	Group C	<i>p</i>
BMI	Underweight	4 (40%)	6 (60%)	0.561
	Normal weight	12 (52.2%)	11 (47.8%)	
	Overweight	5 (55.6%)	4 (44.4%)	
	Obese	2 (50%)	2 (50%)	
TSF	Underweight	17 (47.22%)	19 (52.77%)	0.311
	Normal weight	3 (42.9%)	4 (57.1%)	
	Overweight	1 (100%)	0	
	Obese	2 (100%)	0	
NRI	No nutritional risk	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0.767
	Borderline	3 (50%)	3 (50%)	
	Moderate	12 (44.4%)	15 (55.6%)	
	Severe	4 (57.1%)	3 (43.9%)	
%WL	No WL	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0.895
	Significant WL	1 (20%)	4 (80%)	
	Severe WL	18 (51.4%)	17 (48.6%)	
ALBUMIN	Normal	15 (50%)	15 (50%)	0.431
	Mild malnutrition	5 (50%)	5 (50%)	
	Moderate malnutrition	1 (25%)	3 (75%)	
	Severe malnutrition	1 (100%)	0	
TRANSF	Normal	12 (48%)	13 (52%)	0.480
	Mild malnutrition	8 (50%)	8 (50%)	
	Moderate malnutrition	3 (75%)	1 (25%)	

	Severe malnutrition	0	1 (100%)	
Hb	Normal	8 (57.1%)	6 (42.9%)	0.579
	Mild malnutrition	10 (45.5%)	12 (54.5%)	
	Moderate malnutrition	4 (44.4%)	5 (55.6%)	
ALC	Normal	8 (50%)	8 (50%)	0.484
	Mild malnutrition	6 (40%)	9 (60%)	
	Moderate malnutrition	7 (70%)	3 (30%)	
	Above normal limits	2 (40%)	3 (60%)	

BMI, body mass index; TSF, triceps skinfold thickness; NRI, Nutritional Risk Index; %WL, percent weight loss; TRANSF, transferrin; Hb, hemoglobin; ALC, absolute lymphocyte count.

Serum albumin (Alb), transferrin, C-reactive protein (CRP), hemoglobin (Hb), an absolute lymphocyte counts (ALC) were measured prior to administration of synbiotics and after the end of the study intervention. There were no statistically significant between-group differences in terms of change in these parameters. However, assessment of these parameters before and after administration of synbiotics showed statistically significant differences in albumin ($p<0.001$), transferrin ($p<0.001$), CRP ($p<0.001$), Hb ($p<0.001$), and ALC ($p<0.001$).

NRI scores were calculated before and after the intervention ($p<0.001$), as were AC ($p<0.001$), TSF ($p=0.001$), and MAMC ($p=0.043$). Weight was the only variable which did not differ significantly from baseline after the study intervention.

Table 4 – Presence of infection, duration of antibiotic therapy, presence of complications, length of hospital stay, and mortality in the synbiotics (S) and control (C) groups

	Group S	Group C	<i>p</i>
Infection	6 (26.08%)	16 (69.56%)	0.008
Duration of antibiotic therapy (days)	9.13±3.68	15.11±8.00	0.015
Complications	6 (26.1%)	14 (60.9%)	0.036
Length of hospital stay (days)	12.96±5.22	23.19±14.22	0.008
Mortality	0	6 (26%)	0.022

There were no significant between-group differences in type of infection or type of postoperative complication. Among non-infectious complications, only delayed gastric emptying was significantly less common in group S, with no such events throughout the study period, as compared to five events in group C ($p=0.049$).

DISCUSSION

The results of this study showed that the administration of synbiotics to patients undergoing major surgery for treatment of periampullary neoplasms reduced the rates of postoperative infection and postoperative complications. The homogeneous profiles of the intervention and control groups in terms of age, gender, surgical risk, nutritional status, intent of surgery, and disease staging corroborate the attribution of these reduced rates of infections and complications to the direct action of synbiotics on pathogens, as opposed to improvement of clinical and nutritional status. Furthermore, the nutritional and immunological changes produced by surgery, which are aggravating factors for infection and occasions, were similar in both groups.

The reductions in infection rates found with the use of probiotic or synbiotics confirmed the findings reported previously in other studies of similar patient populations ⁽¹²⁻¹⁵⁾ and in other patients undergoing elective surgery ^(8, 14, 16-18). The number of infections developed by each patient was also influenced by the use of synbiotics, possibly due to increased phagocytosis capabilities, increased activity of Natural Killer cells, stimulation of IgA production, reduced lymphocyte proliferation, and induction of apoptosis, as well as reduced

proliferation and activation of T cells, induction and differentiation of regulatory T cells, and increased output of IL-12 through macrophage production ⁽¹⁰⁾.

In 2007, Hickson *et al.* reported a reduction in rates of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD), from 34% to 12% ($p=0.007$), in patients over the age of 50, and suggested that consumption of probiotics could be a potential reducer of morbidity, hospital costs, mortality, and duration of antibiotic therapy ⁽¹⁹⁾. In 2006, Rayes *et al.* found significant differences in duration of antibiotic therapy with use of probiotics after major abdominal surgery in a comparison of three groups of patients: group 1, which received conventional therapy, had a mean duration of antibiotic therapy of 8 ± 7 days; group 2, which received enteral therapy plus probiotics, 4 ± 4 days; and group 3, which received enteral therapy plus placebo, 8 ± 6 days ($p<0.05$) ⁽²⁰⁾. In a study of liver transplant recipients, the same author again found significant reductions in duration of antibiotic therapy in the probiotics-treated group: 0.1 ± 0.1 days versus 3.8 ± 0.9 days in the control group ⁽¹⁴⁾. Despite different mean durations of antibiotic therapy, the reduction found in this study contributes to lower complication rates, shorter lengths of stay, and lower hospital costs.

Non-infectious complications were as prevalent as infectious complications (43.47% vs. 47.82%). The most frequent complication of periampullary surgery is pancreatic fistula, which is reported at variable rates in the literature, ranging from 9% and 12% to 29%. In the present study, the rate was 23.9%, with no statistically significant between-group differences. Delayed gastric emptying, which occurred in 10.86% of patients in our sample, was significantly more prevalent in the control group (5 of 23 patients), with no cases occurring in the synbiotics group (0 of 23 patients) ($p=0.049$). The rate of delayed

gastric emptying after periampullary surgery has been reported in the literature as 7%, 12.7%, and 24.6%. The incidence of sepsis ranged between 6% and 15.3% in previous reports, and was 6.51% in this study. Pulmonary complications were more frequent than in other studies, affecting 19.56% of our sample versus a rate of 9.5% reported in the literature ⁽²¹⁻²⁶⁾.

The mean duration of hospital stay in group S (12.96 ± 5.22 days) was close to that recorded at reference centers for periampullary surgery, which has previously been reported as 7 days, 9 days, 9.3 ± 0.1 days, and 13 ± 7.48 days (27-30), thus showing a reduction with the administration of synbiotics ⁽²⁷⁻³⁰⁾.

All deaths in the study occurred in the control group. The causes of death were respiratory failure (2 patients), gastrointestinal bleeding (1 patient), and septic shock (3 patients). The clinical status of these patients followed an inexorably unfavorable course until death, and all had three or more infections or non-infectious complications. Although all deceased patients had been allocated to the control group, the potential influence of synbiotics on these events is unclear; the lethal outcome of these cases may be attributable to the progression of complications or to the patients' underlying disease.

In view of these results, we can attribute the reductions in postoperative complications to the direct actions of the probiotic agents administered in this study. These actions include competition with pathogens for adherence sites and nutrients, production of antibacterial compounds, regulation of enzyme activity, and increases in antibody levels and macrophage activity, more so than improved recovery or mitigation of changes in clinical and nutritional status ⁽³¹⁾. Therefore, the duration of probiotic therapy and the dose and type of probiotic

ministered should be selected on the basis of specific criteria for each patient population.

CONCLUSION

The administration of synbiotics in the perioperative period to patients undergoing surgery for periampullary neoplasms significantly reduced the rates of infection and postoperative complications, duration of antibiotic therapy, length of hospital stay, and mortality.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was partially supported by CNPq/Rede Genoprot (Grant #559814/2009-7), FIPE, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Grant #09256). Alessandro Bersch Osvaldt is investigator of National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq). Heloisa Sommacal received a grant from the National Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

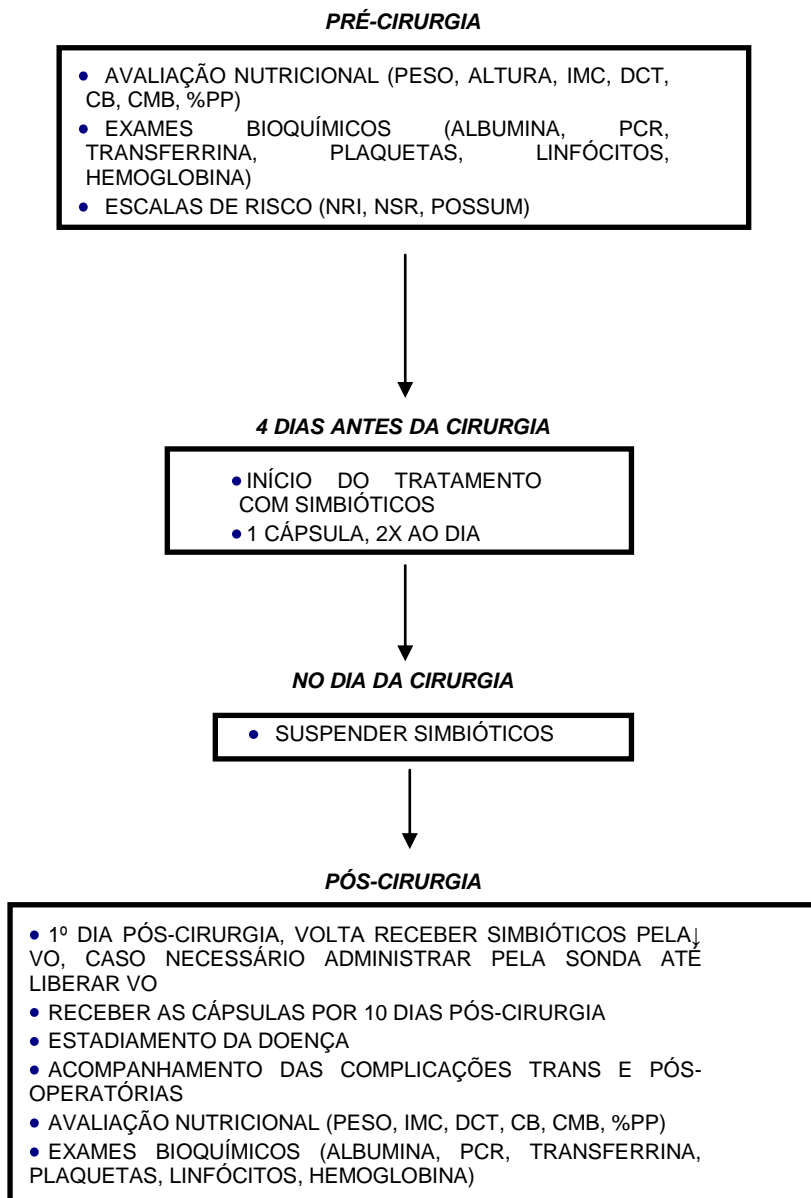
REFERENCES

1. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Dig Dis.* 2010;28(4-5):645-56.
2. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011 Aug 13;378(9791):607-20.
3. de Icaza E, Lopez-Cervantes M, Arredondo A, Robles-Diaz G. Likelihood ratios of clinical, laboratory and image data of pancreatic cancer: Bayesian approach. *J Eval Clin Pract.* 2009 Feb;15(1):62-8.
4. Veillette G, Dominguez I, Ferrone C, Thayer SP, McGrath D, Warshaw AL, et al. Implications and management of pancreatic fistulas following pancreaticoduodenectomy: the Massachusetts General Hospital experience. *Arch Surg.* 2008 May;143(5):476-81.
5. Jamieson NB, Glen P, McMillan DC, McKay CJ, Foulis AK, Carter R, et al. Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *Br J Cancer.* 2005 Jan 17;92(1):21-3.

6. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003 Feb 8;361(9356):512-9.
7. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamias P, Eleftheriadis E. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. *World J Surg*. 2006 Oct;30(10):1848-55.
8. Naito S, Koga H, Yamaguchi A, Fujimoto N, Hasui Y, Kuramoto H, et al. Prevention of recurrence with epirubicin and lactobacillus casei after transurethral resection of bladder cancer. *J Urol*. 2008 Feb;179(2):485-90.
9. Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, Rechkemmer G, Bourdet-Sicard R, Walker WA, et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Feb;48(2):126-41.
10. 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.
11. Balasubramanian SP, Wiener M, Alshameeri Z, Tiruvoipati R, Elbourne D, Reed MW. Standards of reporting of randomized controlled trials in general surgery: can we do better? *Ann Surg*. 2006 Nov;244(5):663-7.
12. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Mogl M, Langrehr JM, Nussler NC, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg*. 2007 Jul;246(1):36-41.
13. Nomura T, Tsuchiya Y, Nashimoto A, Yabusaki H, Takii Y, Nakagawa S, et al. Probiotics reduce infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology*. 2007 Apr-May;54(75):661-3.
14. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant*. 2005 Jan;5(1):125-30.
15. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1602-9.
16. Sugawara G, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Takagi K, Asahara T, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2006 Nov;244(5):706-14.
17. Denipote FG, Trindade EB, Burini RC. [Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer]. *Arq Gastroenterol*. 2010 Mar;47(1):93-8.
18. Alberda C, Gramlich L, Meddings J, Field C, McCargar L, Kutsogiannis D, et al. Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2007 Mar;85(3):816-23.
19. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *Bmj*. 2007 Jul 14;335(7610):80.
20. Rayes N, Seehofer D, Muller AR, Hansen S, Bengmark S, Neuhaus P. [Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery - results of a prospective trial]. *Z Gastroenterol*. 2002 Oct;40(10):869-76.
21. Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA, et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg*. 2004 Jul;139(7):718-25; discussion 25-7.

22. Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, Wan Y, Hanson T, Rettammel R, et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2011 Aug;18(8):2126-35.
23. Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, Nigri GR, Kazemi A, Muroli M, et al. Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review. *Am Surg*. 2011 Mar;77(3):257-69.
24. Grobmyer SR, Pieracci FM, Allen PJ, Brennan MF, Jaques DP. Defining morbidity after pancreaticoduodenectomy: use of a prospective complication grading system. *J Am Coll Surg*. 2007 Mar;204(3):356-64.
25. Balzano G, Zerbi A, Braga M, Rocchetti S, Beneduce AA, Di Carlo V. Fast-track recovery programme after pancreatico- duodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg*. 2008 Nov;95(11):1387-93.
26. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2006 Dec;244(6):931-7; discussion 7-9.
27. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006 Jul;244(1):10-5.
28. Khithani A, Christian D, Lowe K, Saad AJ, Linder JD, Tarnasky P, et al. Feasibility of pancreaticoduodenectomy in a nonuniversity tertiary care center: what are the key elements of success? *Am Surg*. 2011 May;77(5):545-51.
29. Baker MS, Bentrem DJ, Ujiki MB, Stocker S, Talamonti MS. Adding days spent in readmission to the initial postoperative length of stay limits the perceived benefit of laparoscopic distal pancreatectomy when compared with open distal pancreatectomy. *Am J Surg*. 2011 Mar;201(3):295-9; discussion 9-300.
30. Lavu H, Klinge MJ, Nowcid LJ, Cohn HE, Grenda DR, Sauter PK, et al. Perioperative Surgical Care Bundle Reduces Pancreaticoduodenectomy Wound Infections. *J Surg Res*. 2011 Oct 11.
31. Saad S, M,I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006;42(1).

Anexo A – Fluxograma de inclusão e acompanhamento dos pacientes



Anexo B - Ficha de acompanhamento individual

Nome: _____ **DN** ___/___/___
Dia internação ___/___/___ **Dia alta** ___/___/___
Sexo: _____ **Nº**

Avaliação internação		Avaliação após cirurgia	
Altura		Altura	
Peso	%PP	Peso	%PP
IMC	Diagnóstico	IMC	Diagnóstico
CB	Percentil	CB	Percentil
	Adequação		Adequação
DCT	Percentil	DCT	Percentil
	Adequação		Adequação
CMB	Percentil	CMB	Percentil
	Adequação		Adequação

Exames		Exames	
Albumina	Antibióticos	Albumina	Antibióticos
Prot C reativa	NSR	Prot C reativa	NSR
Transferrina	NRI	Transferrina	NRI
POSSUM	Dias internação	POSSUM	Dias internação
Hemoglobina	Dias internação	Hemoglobina	Dias internação
Linfócitos		Linfócitos	

Anexo C - Nutritional Risk Score e Nutritional Index Score

NSR - Nutritional risk score

Comprometimento do estado nutricional		Gravidade da doença (stress metabólico)	
Ausente Pontuação 0	Estado nutricional normal	Ausente Pontuação 0	Necessidades nutricionais normais
Leve 1 ponto	PP > 5% em 3 meses ou Consumo alimentar abaixo de 50-75% das necessidades na semana anterior	Leve 1 ponto	Fratura de quadril Paciente crônico, em particular com complicações agudas: Cirrose DPOC Hemodiálise crônica, diabetes mellitus, câncer
Moderado 2 pontos	PP > 5% em 2 meses ou IMC entre 18,5 - 20,5Kg/m ² + condições gerais comprometidas ou Consumo alimentar abaixo de 25-50% das necessidades na semana anterior	Moderado 2 pontos	Grandes cirurgias abdominais, tabagismo Pneumonia severa e doença hematológica
Severa 3 pontos	PP > 5% em 1 meses (ou > 15% em 3 meses) ou IMC < 18,5 + condições gerais comprometidas ou Consumo alimentar abaixo de 0 -25% das necessidades na semana anterior	Severa 3 pontos	Traumatismo craniano Transplante de células tronco Pacientes de CTI

Para calcular a pontuação

- 1 - Some os pontos referente ao comprometimento do estado nutricional e da gravidade da doença
- 2 - Adicione as pontuações das duas colunas
- 3 - Para idade superior a 70 anos acrescentar 1 devido a fragilidade do idoso
- 4 - Com a idade corrigida e pontuação maior ou igual a 3: iniciar suporte nutricional

NRI - Nutritional risk index

$$\text{NRI} = 1.519 \times \text{Albumina sérica (g/L)} + 0,417 \times (\text{peso atual/ peso usual}) \times 100$$

Categoria de risco nutricional

Nenhum >100

Limitrofe 97.5 - 100

Moderado 83.4 - 97.4

Severo <83.4

Anexo D - Classificação de tumores malignos – TNM - Ampola de Vater

T Tumor primário

Tx O tumor primário não pode ser avaliado
T0 Não há evidências de tumor primário
Tis Carcinoma *in situ*
T1 Tumor limitado a ampola de Vater ou ao esfíncter de Oddi
T2 Tumor que invade a parede duodenal
T3 Tumor que invade o pâncreas
T4 Tumor que invade partes moles peri-pancreáticas, ou outros órgãos ou estruturas adjacentes

N Linfonodos regionais

NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1 Metástase em linfonodos regionais

Metástase à distância

MX A presença de metástases à distância não pode ser avaliada
M0 Sem metástases à distância
M1 Metástase à distância

Fase do estadiamento

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
	T1, T2,		
IIB	T3	N1	M0
III	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer		
IV	T	Qualquer N	M1

Fonte: TNM classificação de tumores malignos Ampola de Vater, MS/ INCA adaptado da UICC, 6ªed, 2004 p. 97-98.

Anexo E - Classificação de tumores malignos – TNM - Pâncreas

T Tumor primário			
Tx O tumor primário não pode ser avaliado			
T0 Não há evidências de tumor primário			
Tis Carcinoma <i>in situ</i>			
T1 Tumor limitado ao pâncreas com 2cm ou menos em sua maior dimensão			
T2 Tumor limitado ao pâncreas com 2cm ou mais em sua maior dimensão			
T3 Tumor que se estende além do pâncreas, mas sem envolvimento do plexo celíaco ou artéria mesentérica superior			
T4 Tumor que invade o plexo celíaco ou a artéria mesentérica superior			
N Linfonodos regionais			
NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados			
N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais			
N1 Metástase em linfonodos regionais			
Metástase à distância			
MX A presença de metástases à distância não pode ser avaliada			
M0 Sem metástases à distância			
M1 Metástase à distância			
Fase do estadiamento			
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T4	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: TNM classificação de tumores malignos Pâncreas, MS/INCA adaptado da UICC, 6ªed, 2004 p. 100-102.

Anexo F – Acompanhamento e definições das complicações pós-operatórias

COMPLICAÇÃO	DEFINIÇÃO	()Sim	()Não	Período
Infecção da ferida operatória	Exsudato purulento na ferida com cultura bacteriana positiva	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Abcesso abdominal	Coleção de pus confirmada por drenagem percutânea ou a reoperação	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Pneumonia	Sinais clínicos de pneumonia, cultura positiva do aspirado traqueal, sanguínea ou raspado, e/ ou radiografia positiva	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Infecção do trato urinário	Sintomas clínicos e bactérias na urina (>100,000 unidades formadoras de colônia/ml)	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Bacteremia	Cultura sanguínea positiva	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Infecção do cateter venoso	Sinais de inflamação local e/ ou isolamento de organismos patogênicos em cultura	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Sepse	Febre > 38°, hipotensão (<90mmHg pressão sistólica) ou oligúria (<20ml/h)	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Deiscência da ferida	Qualquer deiscência da fáscia > 3 cm	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Sangramento	Necessidade de transfusão de sangue (≥2U)	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Falência respiratória	Presença de dispnéia ou frequência respiratória > 35 respirações/ min ou PaO ₂ >70mmHg	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Insuficiência cardíaca	Pressão arterial instável, ressuscitação volêmica ou uso de vasopressores	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Falência renal	Necessidade de hemodiálise	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Disfunção hepática	Nível de transaminases 50% acima do normal, USN e diminuição da medida do tempo de pró-trombina	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Fístula pancreática biliar	Drenagem de qualquer volume de líquido mensurável após o 5º dia pós-operatório com um teor de amilase superior a 3 vezes o valor superior normal de amilase sérica	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___
Retardo do esvaziamento gástrico	Necessidade de uso prolongado de SNG (≥ 8 dias após a cirurgia)	()Sim	()Não	___/___/___a ___/___/___