
**O CONSUMO DE PROBIÓTICOS E SEU IMPACTO NA FASE PÓS-CIRÚRGICA DO
CÂNCER COLORRETAL**

Andressa Domingues da Silva¹

Carla Regina Pires²

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é o segundo tipo de câncer mais prevalente no país, onde atualmente houve um aumento na faixa etária mais jovem, visto que, anteriormente era mais relatado na faixa etária da terceira idade, esse aumento atual pode ser associado a alguns fatores como má alimentação, tabagismo e inatividade física. O seu desenvolvimento pode ocorrer de três formas, sendo em anormalidades genéticas e epigenéticas, além de alterações na microbiota residente a qual também exerce influência no seu surgimento, sendo o local com o maior predomínio de bactérias, ou seja, quando há um desequilíbrio no número destas bactérias acaba implicando negativamente na saúde do indivíduo. A cirurgia realizada no câncer colorretal pode trazer complicações pós-cirúrgicas, as quais dificultam a recuperação do paciente. Desta forma a literatura apresenta a associação que o uso de probióticos pode desempenhar nessa fase, atuando como um adjuvante ao tratamento, reduzindo o índice de complicações e infecções, o tempo de internamento, bem como redução da taxa de óbitos. Portanto o uso de cepas probióticas são capazes de favorecer a um melhor prognóstico e a contribuir para uma redução de custos ao tratamento do paciente, com CCR tratado cirurgicamente.

17

Palavras-chave: câncer colorretal; complicações pós-operatório; probióticos.

INTRODUÇÃO

O câncer engloba diferentes tipos de doenças malignas, as quais apresentam crescimento e divisão anormal de células, sendo capazes de atingir tecidos adjacentes ou órgãos a distância, quando acometem tecidos epiteliais é conhecido como carcinoma, e quando atingem tecidos conjuntivos são denominados de sarcoma (INCA, 2022). De acordo com a Publicação do INCA Estimativa 2023 – Incidência de câncer no Brasil, o câncer colorretal (CCR) é o segundo tipo mais prevalente no país, tanto em homens como em mulheres. Dados apresentados mostram que houve um aumento da incidência de CCR na faixa etária de 20 a 49 anos e de 50 a 69 anos,

¹ Discente - Centro Universitário Filadélfia – UniFil.

² Orientadora: Profa. - Centro Universitário Filadélfia – UniFil.

entre os anos de 2000 à 2015, aproximadamente 40 mil novos casos são diagnosticados por ano, sendo que 30 % desse valor é devido à fatores como má alimentação, tabagismo e inatividade física, o que mostra que se essa tendência se manter a estimativa é que até 2030 o número de casos aumentará cerca de três vezes em homens e quase três nas mulheres (INCA, 2023). Os adenocarcinomas são responsáveis por mais de 90% dos casos de câncer colorretal, que se desenvolve nas células epiteliais glandulares do intestino grosso, compreendendo o cólon e o reto. O microbioma humano é composto por bactérias, fungos, vírus, arqueias e parasitas, sendo o colorretal o local onde há o maior número de bactérias, e a interferência que ocorre entre os microrganismos e o epitélio colorretal influencia tanto nas atividades fisiológicas básicas, mas também em reações imunológicas.

Em condições saudáveis as bactérias comensais ajudam a manter o equilíbrio da microbiota intestinal (simbiose), além de facilitar processos como da digestão, tolerância imunológica, maturação ou função epitelial, dessa forma os probióticos se tornam importantes aliados em participar da homeostase intestinal (Dougherty; Jobin, 2023). As bactérias probióticas são microrganismos vivos, capazes de promover benefícios a saúde do indivíduo desde que seja feito o uso em quantidades adequadas (Uccello *et al.*, 2012), entre os efeitos positivos estão a modificação da microbiota intestinal, adesão competitiva às membranas mucosas e ao epitélio, fortalecimento da barreira do epitélio intestinal e modulação do sistema imunológico, bem como alterações no metabólito da fermentação bacteriana e na melhora da motilidade intestinal (Bajramagic *et al.*, 2019).

Os probióticos de modo geral são capazes de promover a expressão de proteínas de junção apertada em células epiteliais, mucina e epitélio intestinal, melhorando assim a função da barreira intestinal, promovendo também a secreção de muco, formando uma camada protetora entre a mucosa e os micróbios, onde evita a translocação de bactérias e toxinas e a adesão bem como a proteção contra a invasão das bactérias patogênicas para as células epiteliais do intestino (Liu *et al.*, 2016).

O desenvolvimento do CCR envolve 3 tipos de anormalidades genéticas e epigenéticas, sendo a instabilidade cromossômica, metilação do fenótipo metilador da ilha CpG, e instabilidade de regiões de DNA microssatélites. Em relação aos casos cerca de 60 a 65% são esporádicos, 30 a 45% devido a componentes hereditários e 25 % em relação a história familiar, sendo que a maioria dos casos esporádicos é devido à instabilidade cromossômicas (Ahmad *et*

al., 2021), tendo os fatores ambientais como o índice de massa corporal elevado, obesidade, bem como a dieta, como possíveis riscos para o surgimento de CCR (Azcarate-Peril; Sikes; Bárcena, 2011). Outros fatores de risco como o tabagismo também podem exercer influência, estando associado ao início precoce e a localização distal do CCR em homens, bem como pode aumentar as taxas de mortalidade, além disso alguns aspectos como a alimentação e medicamentos podem alterar a microbiota residente, levando a um quadro de disbiose, o que implicará negativamente na saúde (Uccello *et al.*, 2012). A inflamação relacionada à disbiose e a formação de carcinógenos são pontos principais para o desenvolvimento da carcinogênese em relação a microbiota (Ruize *et al.*, 2023).

O procedimento cirúrgico no CCR pode apresentar várias complicações pós-operatórias, devido se tratar de um local onde as bactérias encontram-se em abundância (Kim *et al.*, 2022), dentre as complicações mais comuns estão a infecção no local (infecção do sítio cirúrgico), a qual ocorre normalmente dentro de 30 dias após o procedimento, sendo que sua incidência varia de 2-25%; A Soltura da anastomose é a complicação mais grave, sendo responsável por pelo menos um terço da mortalidade pós cirúrgica; O Abscesso intra-abdominal; O Íleo paralítico pós operatório, o qual é considerado uma consequência inevitável da cirurgia, o que leva ao prolongamento do tempo de internação, além do aumento de morbidade e custo do tratamento, ou seja, quando estas complicações ocorrem além de dificultar a recuperação do paciente, também interferem em procedimentos adjuvantes que são realizados posteriormente, como o caso da quimioterapia, o que acaba afetando o prognóstico do indivíduo. A cirurgia realizada no CCR, acaba alterando a microbiota intestinal devido ocasionar um trauma cirúrgico, sendo assim a literatura traz a associação do uso de probióticos na fase pós-operatória com a possível redução de tais complicações (Bajramagic *et al.*, 2019).

Portanto o objetivo desta revisão sistemática é demonstrar a forma que os probióticos atuam no organismo na fase pós cirúrgica do CCR, esclarecendo quais complicações são evitadas ou reduzidas, bem como quais cepas foram administradas para chegar ao resultado apresentado.

2 MÉTODOS

A metodologia consistiu em realizar uma busca de artigos na base de dados Medline, no Pubmed, entre os anos de 2010 à 2024. A estratégia de busca foram as palavras chaves “Câncer colorretal” AND “Cirurgia” AND “Probióticos”, sendo os critérios para elegibilidade, os estudos realizados referente a humanos, adultos, independente do sexo, podendo ser ensaios clínicos, ou investigações observacionais, desde que abordado os mecanismos que os probióticos podem atuar em relação ao câncer colorretal, sua associação com a fase pós cirúrgica e se houve a redução das complicações pós-operatórias.

Um total de 191 estudos foram encontrados, sendo em uma primeira análise selecionados 20 estudos, porém devido alguns destes resultados tratarem de forma isolada o câncer de cólon e o câncer de reto, além da falta de informações relevantes para análise, foram excluídos um total de 8 estudos, restando desta forma 12, os quais são referentes a países como o Brasil, China, Bósnia, Malásia, Coreia, Irã, Japão, Itália e Grécia.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

20

Tabela 1 - Avaliação de resultados

Estudo (Referência)	Probiótico	Tempo de intervenção	Resultado
Huang <i>et al.</i> , 2023.	Comprimido: continha mais de $0,5 \times 10^6$ UFC de <i>B. lactentes</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>E. faecalis</i> e acima de $0,5 \times 10^5$ UFC de <i>B. cereus</i> , respectivamente.	6 semanas.	Redução de náuseas, refluxo, dor abdominal, distensão, constipação e diarreia.
Bajmaragic <i>et al.</i> , 2019	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> ,	4 semanas; Em seguida por mais 2 semanas a cada mês,	Redução de casos de íleo paralítico; redução de óbitos no período pós operatório;
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>).	durante 1 ano.	Menor tempo de internamento.

Zaharuddin <i>et al.</i> , 2019.	30 bilhões de UFC de 6 cepas viáveis de <i>lactobacillus acidophilus</i> , <i>lactis</i> , <i>casei subsp</i> , <i>bifidobacterium longum</i> , <i>bifidum</i> e <i>infantis</i> .	2 vezes ao dia durante 6 meses.	Redução de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-17A, IL-17C, IL-22, IL-10 e IL-12;
Araújo <i>et al.</i> , 2023.	Estudo de revisão, avaliou o uso de cepas contendo <i>lactobacillus</i> e <i>bifidobacterium</i> .	período de tempo variado de um estudo para outro.	Encontrou resultados referentes a menores complicações comumente relatadas onde o resultado foi através de suplementação probiótica que conteve a dose mais baixa (<10 ⁹ UFC), e a maior duração (>14 dias), administrada menos de 5 dias antes da cirurgia e durante um período pós-cirúrgico que se estende por mais de 10 dias.
Chen; Wen; Zhao, 2020.	Estudo de revisão, avaliou o uso de cepas contendo a classe de <i>lactobacillus</i> e <i>bifidobacterium</i> .	Período de tempo variado, porém todos os estudos incluídos na revisão o tratamento foi pré e pós-operatório.	Encontrou resultados referentes a menor número de ISC, infecção do trato urinário e septicemia.
Kim <i>et al.</i> , 2022.	Estudo de revisão, avaliou estudos que utilizaram cepas contendo classes de <i>lactobacillus</i> e <i>bifidobacterium</i> .	Período de tempo variando entre tratamento pré e pós operatório, iniciando 3 dias após.	Encontrou resultados referentes a redução de complicações infecciosas gerais, porém não encontrou resultado significativo em relação ao vazamento de anastomose e tempo de internamento.
Liu <i>et al.</i> , 2016.	Estudo de revisão, foram	O período de tempo foi	Apresentou maior proteção
	avaliados estudos referentes a cepas probióticas contendo a classe de <i>lactobacillus</i> e <i>bifidobacterium</i> , além de 3 probióticos bactéria.	variado, alguns estudos apresentaram o tratamento no pré operatório e outros no pós operatório.	da barreira e mucosa intestinal, mostrando maior aumento da interleucina secretora A, porém não houve diferença sobre a redução da IL-6.

Ohigashi; Hoshino; Ohde; Onodera, 2011.	<i>Bacilo nattoe, lactobacillus acidophilus.</i>	Foram administrados 3 comprimidos/ 3 vezes ao dia após as refeições, durante 3 meses.	Apresentou melhora na frequência de evacuação, redução de sensação de evacuação incompleta.
Chen <i>et al.</i> , 2024.	Estudo de revisão, sendo avaliado estudos que utilizaram várias espécies de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> , com doses variando de unidades formadoras de colônias na ordem de 10^7 – 10^{14} UFC/grama/dia.	Período de tempo variando de 3 dias a 28 dias.	Apresentou medida preventiva eficaz contra ISC, redução do período de internamento.
Darbandi <i>et al.</i> , 2019.	Estudo de revisão, avaliou cepas de classes <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>lactobacillus acidophilus</i> .	O tempo de intervenção variou, sendo tanto no pré operatório, quanto no pós operatório.	Apresentou redução de sintomas como cólicas abdominais e diarreias.
Kotzampassi <i>et al.</i> , 2015.	Regime de 4 probióticos, sendo (<i>L. Acidophilus</i> LA5, <i>L. plantarum</i> , <i>B. lactisBB-12</i> e <i>S. boulardii</i>)	Iniciou no dia da cirurgia e se estendeu por mais 14 dias, sendo 1 cápsula, 2 vezes ao dia.	Apresentou redução do uso de ventilação mecânica, infecções e vazamento de anastomose.
Gianotti <i>et al.</i> , 2010.	O tratamento foi feito em 3 grupos, sendo um placebo; um com doses baixas de 2×10^7 UFC, e outro grupo com doses altas de 2×10^9 UFC/d, ambos com cepas de <i>Lactobacillus johnsonii</i> e <i>Bifidobacterium longum</i> .	A intervenção iniciou três dias antes de cirurgia, retornando no segundo dia pós cirúrgico até o quarto dia.	O estudo encontrou que o uso de <i>lactobacillus johnsonii</i> reduziu o nível de patógenos na mucosa intestinal, porém o uso de <i>bifidobacterium longum</i> não teve resultados significativos.

Dentre os doze estudos elegíveis, seis deles mostram resultados benéficos relacionados a condições gerais, como redução tanto da infecção do sítio cirúrgico, quanto da incidência do íleo paralítico e demais infecções, bem como o índice de pneumonia também se encontrou reduzido. Uma das principais complicações pósoperatória que acomete maior parte dos pacientes é a infecção do sítio cirúrgico (ISC), o qual prolonga o tempo de internamento

hospitalar e aumenta o risco de mortalidade. Na presente revisão sistemática o maior número de estudos incluídos foi referente a achados que mostram que o uso de probióticos atua na redução desse índice de ISC, resultando em uma diminuição de desafios pós-operatórios, menor reincidência hospitalar, menor uso de antibióticos e de modo geral tem impacto na melhoria de qualidade de vida do paciente.

A condição de diarreia é abordada por um estudo específico incluído na revisão, trazendo resultados relacionados a redução da diarreia causada em decorrência a quimioterapia, bem como da melhora apresentada em relação a microbiota intestinal. O ambiente intestinal é colonizado por diversas bactérias, quando ocorre um desequilíbrio na quantidade de bactérias benéficas em relação as patogênicas, é conhecido por disbiose, implicando dessa forma de modo geral no funcionamento do organismo, o CCR apresenta essa condição na maioria dos casos, devido tanto ao tratamento quimioterápico quanto ao cirúrgico, sendo uma situação que agrava o quadro dos pacientes, dificultando muita das vezes um bom prognóstico. A administração de probióticos se demonstra atuar na melhora de efeitos adversos gastrointestinais, como é o caso do estudo realizado por Mizuta (2016) e colaboradores, o qual apresenta que o uso perioperatório de *B. longum* BB536 (*Bifidobacterium longum*) é capaz de manter uma flora intestinal equilibrada, além de aumentar o índice de actinobactéria e reduzindo Firmicutes, sendo a actinobactéria responsável por contribuir na melhora da atividade imune, hematológica e parâmetros nutricionais dos pacientes. Outros dois estudos incluídos estão relacionados a proteção que os probióticos desempenham em relação a barreira intestinal, ajudando assim a evitar a translocação bacteriana nesse período, a qual se caracteriza por ocorrer a transferência de microrganismos do intestino para outras áreas e órgãos do organismo, sendo que um dentre esses dois estudos utilizou a Imunoglobulina secretora A, Interleucina 6 e Proteína C Reativa para avaliar a função da barreira intestinal, o qual mostrou resultados referentes a uma maior secreção da imunoglobulina secretora A no grupo experimental comparado ao grupo controle, a qual é uma importante aliada no processo de defesa imune, evitando que bactérias nocivas realizem adesão a superfície do epitélio intestinal, sendo assim quando há uma secreção inadequada dessa imunoglobulina ocorre o enfraquecimento do sistema imunológico no intestino, mostrando portanto que probióticos podem aumentar o nível dessa secreção e manter o equilíbrio deste sistema imune; Porém a interleucina 6 e a proteína c reativa não demonstraram diferenças significativas em relação ao grupo controle.

A atuação dos probióticos no trato gastrointestinal se implica em inibir a adesão de bactérias patogênicas a mucosa intestinal, além de evitar a colonização e proliferação delas, evitando desse modo também a translocação bacteriana, moderando também a resposta inflamatória e reduzindo o nível de citocinas inflamatórias, prevenindo assim futuras infecções (Chen *et al.*, 2024)

Na presente revisão outros dois estudos falam especificamente da redução de patógenos e citocinas pró inflamatórias que os probióticos podem atuar, como é o caso de um estudo randomizado, o qual traz que citocinas como IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 A, IL-17 C, IL-22 e TNF- α apresentaram seus níveis significativamente reduzidos, após intervenção realizada com probióticos, favorecendo, portanto, o cenário de recuperação do paciente, reduzindo assim o período de internamento hospitalar. As citocinas que apresentaram redução em seu nível, estão envolvidas em mecanismos como sobrevivência, proliferação e angiogênese de células tumorais, através de vias de sinalização transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT); Desse modo identificar as citocinas pró inflamatórias que se encontram elevadas na condição de CCR e conseguir reduzi-las é de extrema importância para aumentar a sobrevida do indivíduo (Zaharuddin; Mokhtar; Muhammad; Raja, 2019).

24

O estudo de ensaio clínico randomizado realizado pelo autor Bajmaragic (2019) e colaboradores, incluído nesta análise, aborda a questão do desfecho de mortalidade após a realização da cirurgia, evidenciando que pacientes tratados com probióticos obtiveram menor índice de íleo paralítico e conseqüentemente menor número de óbitos, visto que, uma análise de 32.000 pacientes do ACS National Surgical Quality Improvement Program, apresentou que o índice de mortes era 4 vezes maior em pacientes que apresentavam íleo paralítico após a cirurgia, portanto o uso dos probióticos atua evitando essa incidência e conseqüentemente prevenindo complicações que posteriormente possam levar a óbito.

A condição de íleo paralítico é caracterizada pela dificuldade e incapacidade do intestino em se contrair normalmente e expelir assim os resíduos, sendo encontrado dessa forma que o uso de cepas probióticas atuam como um importante auxiliador para reduzir o tempo do trânsito intestinal e aumentar a frequência de defecação, reduzindo assim a incidência dos casos, devido a um aumento das contrações de propulsão, influenciadas via a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como é o caso do butirato, que ajuda a reduzir o pH intestinal e aumentar a secreção de 5- hidroxitriptamina ajudando na melhora da motilidade intestinal, desse modo os probióticos auxiliam na proliferação de bactérias produtoras de AGCC (Araújo *et al.*, 2023).

4 CONCLUSÃO

Portanto a suplementação com probióticos para pacientes com CCR tratados cirurgicamente tem se demonstrado a partir dos estudos analisados um importante aliado, principalmente contra infecções e complicações que são comumente relatadas, sendo o caso do íleo paralítico e ISC, além de influenciar na melhora do prognóstico, menor tempo de internamento e de reincidências hospitalar, fator que contribui significativamente em redução de custos no tratamento. Porém mesmo havendo o predomínio do uso de cepas como *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium longum*, houve uma variação significativa em relação a quantidade a ser administrada, ou seja, os valores variaram de 2×10^7 a 10^{14} UFC, o que se torna necessário a realização de mais pesquisas realizadas avaliando essa questão, com o intuito de estabelecer um valor específico a ser administrado para alcançar tais efeitos benéficos.

25

REFERÊNCIAS

AHMAD, R. *et al.* Emerging trends in colorectal cancer: Dysregulated signaling pathways (Review). **Int J Mol Med**, v.47, n. 3, 2021.

ARAÚJO, M. M. *et al.* O efeito dos probióticos nas complicações pós-cirúrgicas em pacientes com câncer colorretal: revisão sistemática e metanálise. **Nutr Rev.**, v. 81, n. 5, p. 493-510, 2023.

AZCÁRATE-PERIL, A.; SIKES, M.; BÁRCENA, J. M. B. A microbiota intestinal, o ambiente gastrointestinal e o câncer colorretal: um suposto papel dos probióticos na prevenção do câncer colorretal? **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiologist**, v. 301, n. 3, p. 401- 424, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700901/>

BAJMARAGIC, S. *et al.* Uso de probióticos e seu significado clínico em pacientes tratados cirurgicamente carcinoma colorretal. **Arco Médico**, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819304/>

CHEN, C.; WEN, T.; ZHAO, Q. Probióticos usados para infecções pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia de câncer colorretal. **Biomed Res Int**. 2020. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076609/>

CHEN, J. *et al.* Eficácia e segurança da suplementação de probiótico oral na mitigação de infecções do sítio cirúrgico pós-operatório em pacientes submetidos à cirurgia de câncer colorretal: Uma revisão sistemática e metanálise. **Int Ferida J.** v. 21, n. 4, 2024.

DARBANDI, A. *et al.* Os efeitos dos probióticos na redução das complicações da cirurgia do câncer colorretal: Uma revisão periódica durante 2007-2017. **Clin Nutr.** v. 39, n. 8, p. 2358-2367, 2019.

DOUGHERTY, M.; JOBIN, C. Intestinal bacteria and colorectal cancer: etiology and treatment. **Gut Microbes.**, v.15, n. 1, jan./dec. 2023.

GIANOTTI, L. *et al.* Estudo randomizado, duplo-cego, sobre a administração perioperatória de probióticos em pacientes com câncer colorretal. **Mundo J Gastroenterol.**, v. 16, n. 2, p. 167-175, 2010.

HUANG, F. *et al.* Administração de probióticos pós-operatórios atenua complicações gastrointestinais e disbiose da microbiota intestinal causada pela quimioterapia em pacientes com câncer colorretal. **Nutrientes**, v.15, n. 2, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **O que é o câncer?** Rio de Janeiro: INCA, 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **Inca prevê aumento da mortalidade prematura por câncer de intestino até 2030.** Rio de Janeiro: INCA, 2023.

KIM, K. *et al.* Aplicação de probióticos perioperatórios para prevenir complicações pósoperatórias em pacientes com câncer colorretal: uma revisão sistemática é metanálise. **Medicina** (Kaunas), v. 58, n. 11, 2022.

KOTZAMPASSI, K. *et al.* Um regime de quatro probióticos reduz as complicações pósoperatórias após cirurgia colorretal: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. **World J Surg.** v. 39, n. 11, p. 2776-2783, 2015.

LIU, D. *et al.* Efeitos dos probióticos na barreira da mucosa intestinal em pacientes com câncer colorretal após a operação: Meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Medicina** (Baltimore). v. 95, n. 15, 2016.

OHIGASHI, S.; HOSHINO, Y.; OHDE, S.; ONODERA, H. Resultado funcional, qualidade de vida e eficácia de probióticos em pacientes pós-operatórios com câncer colorretal. **Surg Hoje.** v. 41, n. 9, p. 1200-1206,2011.

RUIZE, Q. U. *et al.* Papel da microbiota intestinal e seus metabólitos na tumorigênese ou desenvolvimento do câncer colorretal. **Ciência Adv (Weinh)**, Alemanha, v. 10, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37263983/>

UCCELLO, M. *et al.* Papel potencial dos probióticos na prevenção do câncer colorretal. **Cirurgia BMC**, v. 12, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23173670/>

ZAHARUDDIN, L.; MOKHTAR, N. M.; MUHAMMAD, N.K. N.; RAJA, A. R. A. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo de probióticos no câncer colorretal pós-cirúrgico. **BMC Gastroenterol.** v. 19, n. 1, p. 131, 2019.