UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

JÉSSICA ROSA THIESEN CUNHA

FATORES PROTETIVOS E DE RISCO RELACIONADOS À MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ENDOVENOSA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Porto Alegre
2023

JÉSSICA ROSA THIESEN CUNHA

FATORES PROTETIVOS E DE RISCO RELACIONADOS À MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ENDOVENOSA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da UFRGS.

Área de Concentração: Cuidado em Enfermagem e Saúde.

Linha de Pesquisa: Tecnologias do cuidado em Enfermagem e Saúde.

Eixo Temático: Tecnologias, conceitos e modelos de cuidado em enfermagem.
Orientadora: Profª Drª Isabel Cristina Echer

Porto Alegre

2023

Ficha catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Rosa Thiesen Cunha , Jéssica
FATORES PROTETIVOS E DE RISCO RELACIONADOS À MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ENDOVENOSA: UMA REVISÃO DE ESCOPO / Jéssica Rosa Thiesen Cunha . -- 2023.
135 f.
Orientador: Isabel Cristina Echer.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola de Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Câncer colorretal. 2. Microbiota Intestinal. 3. Fatores protetivos e de risco. 4. Quimioterapia. 5. Nutrição. I. Cristina Echer, Isabel, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

À minha orientadora por sua solícita orientação e pelos relevantes ensinamentos que muito contribuíram para meu crescimento acadêmico.

Aos que compuseram a banca pelo olhar criterioso sobre a dissertação.

Aos colegas de pós-graduação, do grupo de pesquisa, pelas parcerias, diálogos e compartilhamento de suas experiências acadêmicas e profissionais bem como as alegrias e angústias vivenciadas ao longo do processo de pesquisa.

À bibliotecária e a nutricionista que foram de grande importância no desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas de trabalho pelo companheirismo e solícita compreensão.

Aos meus fiéis amigos e familiares que me ajudaram a concluir este trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram meus sinceros agradecimentos

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
ISABEL CRISTINA ECHER
Data: 17/11/2023 15:01:18-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profª Drª Isabel Cristina Echer

Presidente da Banca - Orientador

Programa de Pós Graduação em Enfermagem/Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Documento assinado digitalmente
LETICIA BECKER VIEIRA
Data: 13/11/2023 22:42:51-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profª Drª Letícia Becker Vieira

Membro da Banca

Programa de Pós Graduação em Enfermagem/Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Drª Adriana Serdotte de Freitas Cardoso

Membro da Banca

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Drª Mileni Vanti Beretta

Membro da Banca

Programa de Pós Graduação em Ciências da Nutrição- Universidade Federal de Ciências da Saúde

RESUMO

CUNHA, Jéssica Rosa Thiesen, ECHER, Isabel Cristina. **Fatores protetivos e de risco relacionados à microbiota intestinal em pacientes com câncer colorretal em terapia antineoplásica endovenosa: uma revisão de escopo**. 2023. nº fs. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, 2023.

Introdução: Os tumores colorretais são a segunda neoplasia mais prevalente na população mundial. No Brasil, 30% dos casos de câncer estão associados a fatores comportamentais preveníveis como maus hábitos alimentares, fumo e sedentarismo. O desequilíbrio alimentar induz a disbiose da microbiota intestinal. Este processo está ligado à carcinogênese colorretal por elevar a expressão de genes cancerígenos, aumentar radicais livres e inibir a apoptose celular, dentre outros. A disbiose pode interferir na quimioterapia, reduzindo a eficácia dos fármacos endovenosos e aumentar os efeitos colaterais. A manutenção de uma microbiota intestinal diversificada e saudável pode auxiliar na redução de efeitos colaterais trazendo benefícios durante o tratamento quimioterápico endovenoso. Acredita-se que essa revisão de escopo possa auxiliar nas orientações multiprofissionais em saúde, visando melhores práticas no atendimento de pacientes com câncer colorretal. **Objetivo:** Mapear os fatores protetivos e de riscos relacionados à microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso. **Método:** Trata-se de uma revisão de escopo em que foram utilizadas o *Checklist* PRISMA-ScR e as etapas propostas pelo Instituto Joanna Briggs: identificar a questão de pesquisa, os estudos relevantes, seleção dos estudos e mapeamento dos dados. O mnemônico PCC (população, conceito e contexto) determinou a questão de pesquisa: quais os fatores protetivos e de riscos para a microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso? Incluiu-se também uma questão secundária: qual a influência da nutrição sobre os efeitos protetivos e de risco da microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso? O acrônimo PCC foi utilizado para a coleta de dados, a qual foi realizada de janeiro a junho de 2023. Foram incluídas as seguintes fontes de informação: *Lilacs*/Biblioteca Virtual em Saúde, *Medline/PubMed, Embase e Scopus*, *Web of Science*, COCHRANE, CINAHL e *Academic Search Premier*, *Food Science Source e Food Science and Technology Abstracts*, *Google Scholar* e o Catálogo de Teses & Dissertações da CAPES, publicados em todos os idiomas e sem limite temporal. A seleção foi realizada por dois revisores independentes e as divergências apreciadas por um terceiro revisor. A extração dos dados foi realizada por meio de instrumento de coleta elaborado pelos autores, após teste piloto. O protocolo desta revisão de escopo foi registrado no Open Science

Framework: OSF.IO/Y2U6V. **Resultados:** Foram mapeados 3.025 documentos, no período de janeiro a março de 2023, nas seguintes bases de dados: BVS (n=30; 0,99%), CINAHL (n=329; 10,88%), COCHRANE LIBRARY (n=2; 0,07%), EMBASE (n=354; 11,70%), PMC (n=17; 0,56%), PUBMED (n=531; 17,55%), SCIELO (n=2; 0,07%), SCOPUS (n=1252; 41,39%), WOS (n=508; 16,79%). Após exclusão de duplicados, leitura de título e resumos, restaram para leitura de texto completo 116 artigos. Destes, 25 foram incluídos, sendo suas 1.840 referências revisadas, dessas 5 estudos foram captados, totalizando 30 artigos. Os estudos foram publicados entre os anos de 2007 e 2023, todos em língua inglesa. O país com maior número de publicações foi os Estados Unidos da América (EUA) com 16,7% publicações, seguido da China 13,3% e Brasil com 6,7%. Os periódicos com maior número de publicações foram *Journal Frontiers in Oncology,* 13,8% e a revista *Nutrients* com 6,9%. A maioria foram artigos de revisão 43,3%, seguido por ensaios clínicos randomizados 30%, revisão sistemática com 6,7% e sem metanálise 6,7%. Várias pesquisas apontam para os benefícios da microbiota intestinal no tratamento do CCR, no entanto ainda são inconclusivos, necessitando de estudos mais robustos nessa área. **Conclusões:** As pesquisas mapeadas evidenciam que a composição da microbiota intestinal, a dieta e a disbiose desempenham um papel importante no desenvolvimento e progressão do câncer colorretal. Os estudos evidenciam benefícios no uso de probióticos e intervenções nutricionais para alterar a composição da MI, como utilização de iogurtes e ômega 3, principalmente na redução de efeitos adversos da quimioterapia. Contudo, alguns estudos clínicos são inconclusivos, principalmente no que tange a maior eficácia do tratamento. Assim, pesquisas multicêntricas com maior nível de evidência precisam ser desenvolvidas para determinar a eficácia e segurança dessas intervenções junto a pacientes com CCR.

Descritores: Câncer colorretal, Antineoplásico, Microbioma Gastrointestinal.

Resumén

Introducción: Los tumores colorrectales son la segunda neoplasia más prevalente en la población mundial. En Brasil, el 30% de los casos de cáncer están asociados a factores de comportamiento prevenibles, como malos hábitos alimentarios, tabaquismo y sedentarismo. El desequilibrio alimentario induce la disbiosis de la microbiota intestinal. Este proceso está relacionado con la carcinogénesis colorrectal al aumentar la expresión de genes cancerígenos, incrementar los radicales libres e inhibir la apoptosis celular, entre otras cosas. La disbiosis puede interferir con la quimioterapia, reduciendo la eficacia de los fármacos intravenosos y aumentando los efectos secundarios. Mantener una microbiota intestinal diversa y sana puede ayudar a reducir los efectos secundarios y aportar beneficios durante el tratamiento de quimioterapia intravenosa. Se cree que esta revisión de alcance puede ayudar a las directrices sanitarias multiprofesionales, con el objetivo de mejorar las prácticas en la atención de los pacientes con cáncer colorrectal. **Objetivo**: Mapear los factores protectores y de riesgo relacionados con la microbiota intestinal de pacientes adultos con cáncer colorrectal sometidos a quimioterapia intravenosa. **Método**: Se trató de una revisión de alcance utilizando la lista de verificación PRISMA-ScR y los pasos propuestos por el Instituto Joanna Briggs: identificar la pregunta de investigación, los estudios pertinentes, seleccionar los estudios y mapear los datos. La mnemotecnia PCC (población, concepto y contexto) determinó la pregunta de investigación: ¿cuáles son los factores protectores y de riesgo de la microbiota intestinal de los pacientes adultos con cáncer colorrectal sometidos a quimioterapia intravenosa? También se incluyó una pregunta secundaria: ¿cuál es la influencia de la nutrición en los efectos protectores y de riesgo de la microbiota intestinal de los pacientes adultos con cáncer colorrectal sometidos a quimioterapia intravenosa? Se utilizó el acrónimo PCC para la recopilación de datos, que tuvo lugar de enero a junio de 2023. Se incluyeron las siguientes fuentes de información: Lilacs/Virtual Health Library, Medline/PubMed, Embase y Scopus, Web of Science, COCHRANE, CINAHL y Academic Search Premier, Food Science Source y Food Science and Technology Abstracts, Google Scholar y el Catálogo de Tesis y Disertaciones de CAPES, publicadas en todos los idiomas y sin límite de tiempo. La selección fue realizada por dos revisores independientes y cualquier discrepancia fue evaluada por un tercer revisor. Los datos se extrajeron mediante una herramienta de recopilación ideada por los autores tras una prueba piloto. El protocolo de esta revisión exploratoria se registró en el Open Science Framework: OSF.IO/Y2U6V. **Resultados**: 3. 025 documentos fueron mapeados de enero a marzo de 2023 en las siguientes bases de datos: BVS (n=30; 0,99%), CINAHL (n=329; 10,88%), COCHRANE LIBRARY (n=2; 0,07%), EMBASE (n=354; 11,70%), PMC (n=17; 0,56%), PUBMED (n=531; 17,55%), SCIELO (n=2; 0,07%),

SCOPUS (n=1252; 41,39%), WOS (n=508; 16,79%). Tras excluir duplicados, leer títulos y resúmenes, quedaron 116 artículos para la lectura del texto completo. De ellos, se incluyeron 25 y se revisaron sus 1.840 referencias, de las que se recuperaron 5 estudios, con un total de 30 artículos. Los estudios se publicaron entre 2007 y 2023, todos en inglés. El país con mayor número de publicaciones fue Estados Unidos de América (EEUU) con un 16,7%, seguido de China con un 13,3% y Brasil con un 6,7%. Las revistas con mayor número de publicaciones fueron Journal Frontiers in Oncology, con un 13,8%, y Nutrients, con un 6,9%. La mayoría fueron artículos de revisión (43,3%), seguidos de ensayos clínicos aleatorizados (30%), revisiones sistemáticas (6,7%) y sin metaanálisis (6,7%). Varios estudios apuntan a los beneficios de la microbiota intestinal en el tratamiento del CCR, pero aún no son concluyentes y se requieren estudios más sólidos en este ámbito. **Conclusiones:** Los estudios mapeados muestran que la composición de la microbiota intestinal, la dieta y la disbiosis juegan un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer colorrectal. Los estudios muestran beneficios en el uso de probióticos e intervenciones nutricionales para alterar la composición de la MI, como el uso de yogur y omega-3, especialmente en la reducción de los efectos adversos de la quimioterapia. Sin embargo, algunos estudios clínicos no son concluyentes, especialmente en lo que respecta a la mayor eficacia del tratamiento. Por ello, es necesario desarrollar estudios multicéntricos con un mayor nivel de evidencia para determinar la eficacia y seguridad de estas intervenciones en pacientes con CCR.
Descriptores: Neoplasias Colorrectales, Antineoplásicos, Microbioma Gastrointestinal.

Abstract

Introduction: Colorectal tumors are the second most prevalent neoplasm in the world population. In Brazil, 30% of cancer cases are associated with preventable behavioral factors such as poor eating habits, smoking and a sedentary lifestyle. Dietary imbalance induces dysbiosis of the intestinal microbiota. This process is linked to colorectal carcinogenesis by increasing the expression of carcinogenic genes, increasing free radicals and inhibiting cell apoptosis, among others. Dysbiosis can interfere with chemotherapy, reducing the effectiveness of intravenous drugs and increasing side effects. Maintaining a diverse and healthy intestinal microbiota can help reduce side effects and bring benefits during intravenous chemotherapy treatment. It is believed that this scoping review can help multiprofessional health guidelines, aiming for better practices in the care of patients with colorectal cancer. **Objective:** To map the protective and risk factors related to the intestinal microbiota of adult colorectal cancer patients undergoing intravenous chemotherapy. **Method:** Method: This was a scoping review using the PRISMA-ScR Checklist and the steps proposed by the Joanna Briggs Institute: identifying the research question, the relevant studies, selecting the studies and mapping the data. The PCC mnemonic (population, concept and context) determined the research question: what are the protective and risk factors for the intestinal microbiota of adult colorectal cancer patients undergoing intravenous chemotherapy? A secondary question was also included: what is the influence of nutrition on the protective and risk effects of the intestinal microbiota of adult colorectal cancer patients undergoing intravenous chemotherapy? The acronym PCC was used for data collection, which took place from January to June 2023. The following sources of information were included: Lilacs/Virtual Health Library, Medline/PubMed, Embase and Scopus, Web of Science, COCHRANE, CINAHL and Academic Search Premier, Food Science Source and Food Science and Technology Abstracts, Google Scholar and the CAPES Theses & Dissertations Catalog, published in all languages and with no time limit. The selection was carried out by two independent reviewers and any discrepancies were assessed by a third reviewer. The data was extracted using a collection instrument designed by the authors after a pilot test. The protocol for this scoping review was registered in the Open Science Framework: OSF.IO/Y2U6V.Results: 3. 025 documents were mapped from January to March 2023 in the following databases:VHL (n=30; 0.99%), CINAHL (n=329; 10.88%), COCHRANE LIBRARY (n=2; 0.07%), EMBASE (n=354; 11.70%), PMC (n=17;0.56%), PUBMED (n=531; 17.55%), SCIELO (n=2; 0.07%), SCOPUS (n=1252; 41.39%), WOS (n=508; 16.79%).After excluding duplicates, reading titles and abstracts, 116 articles remained for full-text reading.Of these, 25 were included, and their 1,840 references were reviewed, of which 5 studies were captured, totaling 30 articles.The studies were published between 2007 and 2023, all in English. The country with the

highest number of publications was the United States of America (USA) with 16.7%, followed by China with 13.3% and Brazil with 6.7%. The journals with the highest number of publications were Journal Frontiers in Oncology (13.8%) and Nutrients (6.9%). The majority were review articles 43.3%, followed by randomized clinical trials 30%, systematic review with 6.7% and without meta-analysis 6.7%. Several studies point to the benefits of the intestinal microbiota in the treatment of RCC, but they are still inconclusive and require more robust studies in this area. **Conclusions**: The mapped studies show that the composition of the intestinal microbiota, diet and dysbiosis play an important role in the development and progression of colorectal cancer. The studies show benefits in the use of probiotics and nutritional interventions to alter the composition of the IM, such as the use of yogurt and omega 3, especially in reducing the adverse effects of chemotherapy. However, some clinical studies are inconclusive, especially with regard to the greater efficacy of the treatment.Thus, multicenter studies with a higher level of evidence need to be developed to determine the efficacy and safety of these interventions in patients with RCC.
Key words: Colorectal Neoplasms, Antineoplastic, Gastrointestinal Microbiome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Classificação TNM 17
Figura 2 - Agrupamento anatômico TNM..... 17
Figura 3 - PRISMA SCR *flow diagram*……36

Gráfico 1 - Documentos estratificados por data de publicação 39
Gráfico 2 - Estudos mapeados conforme local de publicação 40
Gráfico 3 - Publicações mapeadas discriminadas por periódicos e classificação Qualis/Fator de impacto…….....41
Gráfico 4 - Distribuição dos estudos mapeados conforme metodologia..... 42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Definição do acrômio PCC…….30
Quadro 2 - Instrumento de extração de dados elaborado conforme Manual da *JBI* 33
Quadro 3 - Instrumento final de extração de dados elaborado conforme Manual da *JBI*…... 37
Quadro 4 - Resumo das principais evidências mapeadas nos artigos da amostra..... 40
Quadro 5 - Síntese dos resultados ……52

LISTA DE SIGLAS

AGCC - Ácidos graxos de cadeia curta

APC - Gene Adenomatous Polyposis Coli

CCR - Câncer Colorretal

DCC - Gene Receptor De Netrina Dcc

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

ECR - Ensaio Clínico Randomizado

INCA - Instituto Nacional do Câncer

JBI - *Joanna Briggs Institute*

K-ras - Gene Homólogo Do Oncogene Viral Do Sarcoma De Rato Kirsten

MI- Microbiota Intestinal

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCC - População, Conceito, Contexto

PUFA - *Polyunsaturated Fatty Acid*

PRISMA-ScR - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses extension for scoping reviews*

TNM - (T) Tumor primário, (N) Linfonodos, (M) Metástase

Tp53 - Gene Proteína De Tumor

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 17
2. OBJETIVO 20
3. REVISÃO DE LITERATURA 21
3.1 Câncer colorretal 21
3.2 Perfil do paciente oncológico no Brasil 25
3.3 Microbiota intestinal e disbiose 28
3.4 Implicações da microbiota intestinal no câncer colorretal 29
4. MÉTODO 34
4.1 Identificar à questão de pesquisa 34
4.1.1 População *35*
4.1.2 Conceito *35*
4.1.3 Contexto *36*
4.2 Identificar os estudos relevantes 36
4.2.1 Critérios de inclusão *36*
4.2.2 Critérios de exclusão *36*
4.3 Selecionar os estudos 36
4.3.1 Tipos de evidências *36*
4.3.2 Estratégia e fontes de pesquisa *37*
4.4. Mapear os dados 37
4.4.1 Extração das evidências *38*
4.5 Compilar, resumir e relatar os resultados 40
4.6 Aspectos éticos 40
5. RESULTADOS 42
5.1 Características da amostra 45
5.2 Principais achados nos artigos mapeados 48
5.3. Síntese compilada dos principais achados 52
6. DISCUSSÃO 54
7. CONCLUSÃO 62
REFERÊNCIAS 63
APÊNDICE A - Estratégia de buscas específica para cada base de dados aplicada em 22 de fevereiro de 2023 74
APÊNDICE B - Modelo conforme JBI para extração de dados adaptado para essa revisão de escopo 101
APÊNDICE C - Busca preliminar realizada nas bases Medline/PUBMED, Cochrane Library, OSF, PROSPERO e JBI synthesis, BVS, baseadas nas palavras-chave e sinônimos centrais do acrônimo do PCC aplicada em 27 de janeiro de 2023 103
Apêndice D - Manuscrito com o protocolo da revisão de escopo encaminhado para publicação 116
ANEXO A - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension

for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist.....126
ANEXO B - Modelo da JBI para extração de dados.....131
ANEXO C - Carta de aprovação banca de qualificação.....133
ANEXO D- Carta de aprovação da Comissão de pesquisa da Escola de enfermagem.....134

1. INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda doença crônica com a maior taxa de mortalidade[1]. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) os tumores colorretais ocupam a segunda posição quanto à incidência no mundo[2]. Além disso, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontou 21.970 novos casos de neoplasias colorretais em 2022, considerado o segundo mais incidente na população brasileira para ambos os sexos, comumente diagnosticado a partir dos 50 anos. O INCA prevê que, até 2025, haverá um aumento de 6,5% em tumores colorretais (TCR)[3]. Dados recentes enfatizam que até 30% dos casos novos de neoplasias colorretais diagnosticadas são devido a hábitos preveníveis, como alimentação, fumo e sedentarismo[4].

O processo de desenvolvimento de neoplasias colorretais está associado a fatores genéticos, ambientais e comportamentais, tais quais: tabagismo, consumo de álcool, dietas ricas em gorduras saturadas, e comorbidades, como obesidade e diabetes[5]. Dessa forma, o estilo de vida, em especial os hábitos alimentares, tem a capacidade de tornar o indivíduo suscetível ao desenvolvimento de diversas patologias, modulando a expressão dos genes que as determinam[6-8]. A mucosa intestinal está constantemente exposta a bactérias, que fazem parte da microbiota intestinal (MI), um complexo de microrganismos composto por cerca de 100 trilhões de bactérias que habitam o intestino humano. A MI começa a se formar logo após o parto, momento em que o corpo começa a ser colonizado pelas primeiras bactérias, e se desenvolve junto com o ser humano, modificando sua constituição através de hábitos alimentares, estilo de vida, entre outros[9-10]. A disbiose, um processo de desequilíbrio da MI, pode influenciar no desenvolvimento de diversos tipos de tumores, como melanomas, neoplasias de pâncreas, ovário e pulmão, sarcomas, além de desempenhar um papel determinante no crescimento de tumores colorretais[6,11-12].

A disbiose da MI está intimamente relacionada com o processo de carcinogênese colônica[5,7,13]. Ela aumenta a aderência de microrganismos patogênicos à mucosa intestinal, suprime genes anti-tumorais ao mesmo tempo que aumenta a expressão de genes carcinogênicos. Tal desequilíbrio induz a produção de radicais livres, promove a angiogênese e inibe a apoptose, sendo esses mecanismos fundamentais na proliferação de células malignas[5].

A disbiose pode interferir na resposta aos mais diversos tratamentos do câncer colorretal (CCR), como: quimioterapia, radioterapia e imunoterapia[6]. A quimioterapia pode induzir a alterações na MI que levam a disbiose, reduzem a eficácia dos fármacos e

aumentam os efeitos adversos[7,8]. Os esquemas quimioterápicos mais utilizados no tratamento do CCR como: fluorouracil, oxaliplatina e irinotecano, são responsáveis por induzir a disbiose colônica, inflamando a mucosa intestinal e modulando a resposta imune de forma local e sistêmica[12,14].

A relação da MI com CCR parece ir além, as evidências sugerem estar envolvida na falha ao tratamento com fluorouracil e oxaliplatina, as baixas respostas aos tratamentos foram ligadas com a colonização de bactérias do tipo *Fuso Nucleatun* na MI de pacientes com CCR [7,12,15]. Em contrapartida, a associação de bactérias do tipo *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* no tratamento com fluorouracil, mostrou redução do tumor, redução da mucosite e melhor resposta ao tratamento de pacientes[12]. No entanto, permanece o questionamento de como utilizar essa estratégia na prática clínica em benefício dos pacientes com CCR.

O aumento dos efeitos colaterais da quimioterapia é um agravante e expõe os pacientes a riscos, sendo que pode ser acentuado pela disbiose intestinal, como identificaram estudos em que espécies de *Bacteroidetes* são capazes de aumentar a quantidade do metabólito ativo de fluorouracil na circulação aumentando seus efeitos colaterais [7]. Nesse contexto, tanto a toxicidade do irinotecano quanto a diarréia são aumentados de maneira significativa pela presença de bactérias produtoras de β-glucuronidase na MI[7]. Contudo, as evidências sugerem que a manipulação da MI permite uma via de mão dupla. Estudos apontam que o uso de probióticos ricos em bactérias produtoras de ácido lático foram eficazes na redução da diarréia induzida pela radioterapia[7, 12].

Dessa forma, a manutenção de uma MI saudável pode contribuir para a redução de efeitos colaterais relacionados à quimioterapia, potencializar a atividade dos fármacos sobre as células tumorais e ainda promover a melhora do estado nutricional para o enfrentamento da doença[12,16]. Dietas ricas em fibras, leguminosas, carboidratos complexos, vitaminas, polifenóis e compostos antioxidantes podem ser utilizados como uma estratégia para manutenção de uma MI diversificada e saudável, trazendo benefícios durante o tratamento quimioterápico[11].

Para efetiva introdução de novas perspectivas alimentares durante o tratamento quimioterápico, faz-se necessária uma abordagem educativa multiprofissional do paciente com câncer colorretal[17]. O diagnóstico de câncer é um momento de grande vulnerabilidade na vida de muitos pacientes e suas famílias, surgindo dúvidas e ansiedades quanto à evolução da doença e o tratamento, porém, pode ser o ponto de partida para mudanças. No âmbito nacional, há políticas de diagnóstico precoce para tumores como o de mama e colo de útero, contudo, não há uma específica para tumores colorretais. Neste caso, os exames de rastreio

para o câncer colorretal são indicados aos usuários do sistema único de saúde de 50 a 75 anos de idade, no entanto, o diagnóstico precoce ainda é o mais utilizado e casos de alto risco são avaliados individualmente[18]. No Brasil, a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer tem por objetivos: reduzir a mortalidade e incentivar o diagnóstico precoce, melhorar a qualidade de vida dos usuários com câncer com ênfase em ações de ações de prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno e cuidado paliativo[18]. Devido à inexistência de uma política para o rastreio de tumores colorretais, a educação em saúde de pacientes e grupos de risco se faz ainda mais necessária.

Sendo assim, tendo em vista a relevância dos tumores colorretais, as novas perspectivas da microbiota intestinal e os possíveis benefícios no tratamento, a pesquisa se justifica na medida em que visa esclarecer os principais conceitos relacionados à MI durante o tratamento quimioterápico endovenoso de pacientes adultos com câncer colorretal. O projeto ainda objetiva instrumentalizar a equipe multiprofissional quanto à temática e fundamentar orientações multiprofissionais em saúde.

As práticas e orientações multiprofissionais baseadas em evidências são exigências para prestar aos pacientes um cuidado qualificado atrelado a diretrizes atualizadas e seguras[19-20]. Para isso, é necessário um rigor metodológico na ampla obtenção de dados, o que incitou a realização de uma revisão de escopo, método que permite a fidedigna descrição dos achados sem o intuito de avaliar a qualidade dos mesmos. Essa metodologia visa mapear conceitos chaves, identificando lacunas para possíveis pesquisas futuras[21]. Espera-se que, com o mapeamento dos fatores protetivos e possíveis riscos associados com a microbiota intestinal durante o tratamento quimioterápico endovenoso de pacientes adultos portadores de câncer colorretal, se possa contribuir para elucidar conceitos, estimular a discussão de práticas profissionais vigentes e auxiliar na identificação de possíveis riscos e intervenções terapêuticas.

2. OBJETIVO

Mapear os fatores protetivos e de risco relacionados à microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A presente revisão de literatura irá abordar os seguintes temas: câncer colorretal, perfil do paciente oncológico no Brasil, microbiota intestinal e disbiose e as implicações da microbiota intestinal no câncer colorretal.

3.1 Câncer colorretal

O câncer é uma doença crônica de magnitude global, sendo a segunda causa de morte atualmente. Dados de 2018 apontam que o câncer causou 9,6 bilhões de óbitos; desses, 862 mil foram causados pelo CCR[22]. O CCR, além disso, é o segundo tipo de neoplasia mais incidente dentre a população brasileira[23].

O câncer é desencadeado por um processo de falha dos mecanismos regulatórios celulares, que levam ao crescimento celular descontrolado. Nesse processo, as células não seguem o curso natural de apoptose e continuam a se multiplicar, gerando novas células anormais. Essas células podem se espalhar pelo organismo e formar novos tumores, conhecidos como metástases[24].

Os tumores que atingem o intestino grosso podem ocorrer em quaisquer de suas porções, sendo as principais: ceco, colo, reto e canal anal. É importante notar que o colo corresponde à maior parte desse órgão, sendo subdividido em ascendente, transverso, descendente e sigmóide[25]. O CCR se desenvolve nas porções mais terminais do intestino, especificamente no cólon ou reto.

O surgimento do CCR pode ser classificado em três categorias: esporádico, hereditário e familiar. Durante a vida, um indivíduo pode sofrer várias mutações genéticas pontuais que podem levar ao desenvolvimento do CCR, sendo essas mutações classificadas como esporádicas. No entanto, mesmo que esporádicas, as mutações no CCR seguem um padrão, iniciando com a formação do adenoma e posteriormente sofrendo modificações até se tornar um carcinoma[26].

Os genes mais envolvidos no desenvolvimento do CCR são: (K-ras), que é mais comumente relacionado ao processo de oncogênese, bem como as alterações nos oncogenes; e os genes supressores tumorais APC, DCC e Tp53, que desempenham um papel importante na regulação e reparação do DNA[27]. Os cânceres hereditários desse tipo representam 30% dos casos diagnosticados, entretanto, os sem história familiar prévia chegam a 75% dos casos[28].

O CCR se desenvolve mais comumente a partir de pólipos que crescem na mucosa intestinal, sendo o adenocarcinoma mais frequente. Contudo, uma displasia da mucosa

intestinal ocasionada por lesões sucessivas que alteram as características do epitélio do cólon, ao exemplo de doenças inflamatórias intestinais crônicas, como a doença de Crohn e retocolite ulcerativa, podem desencadear o processo tumoral[27].

Os tumores encontrados na região do colo até o reto podem ser: tumores carcinóides; tumores estromais gastrointestinais (GISTs), linfomas e sarcomas de início no intestino grosso. Os tumores carcinóides são formados a partir de células produtoras de hormônios. Já os GISTs se desenvolvem a partir de células da parede do cólon, chamadas células intersticiais de Cajal, não sendo tão comuns cólon. O tipo mais comum de CCR são os adenocarcinomas, que surgem a partir de glândulas produtoras de muco presentes no intestino, sendo o subtipo anal mucinoso com o pior em prognóstico[28]. Os adenocarcinomas podem ser categorizados em três graus de diferenciação: bem diferenciado (grau I), moderadamente diferenciado (grau II) e mal diferenciado (grau III)[29].

Os pólipos não são determinantes para o desenvolvimento do CCR, porém são um indicativo de alerta, pois alguns tendem à transformação maligna. Eles podem ser do tipo: hiperplásicos, inflamatórios, sendo este o mais comum e de baixo risco para transformação neoplásica. Os pólipos adenomatosos, entretanto, possuem maior afinidade para transformação maligna, sendo inclusive considerado precursor do CCR. Pólipos do tipo serrilhados sésseis e adenomas serrilhados tradicionais são considerados adenomas e tratados precocemente por possuírem alto risco de malignização. São indicativos de maiores chances para o desenvolvimento de tumores: presença de três pólipos juntos, maiores que 1 cm e a presença de displasia do tecido adjacente ao pólipo[25].

A presença de pólipos na mucosa intestinal pode ser determinante para o diagnóstico do CCR, contudo, para a transformação do tecido normal em adenomas e potenciais carcinomas, há influência das exposições ambientais: como estilo de vida, hábitos alimentares, presença ou não de obesidade e fatores de risco[25]. O diagnóstico do CCR está fortemente associado aos fatores de risco, visto que 75% dos casos são não hereditários e diagnosticados a partir dos 60 anos de idade. Em sua maioria, apenas uma pequena parcela é diagnosticada antes dos 50 anos de idade, estando mais associada aos traços hereditários[26]. Contudo, para além da idade, existem outros fatores de risco associados ao desencadeamento do CCR relacionados com a alimentação, a nutrição e atividade física.

A alimentação possui papel importante no contexto do CCR. A depender da dieta adotada, pode-se acelerar ou retardar o processo de carcinogênese colônica. O consumo de carnes processadas e carnes vermelhas está associado ao aumento do CCR, assim como a ingestão de bebidas alcoólicas, dietas pobres em fibras e alimentos *in natura*[30]. As gorduras

provenientes da alimentação, ingeridas de maneira exacerbada, elevam níveis de sais biliares, que possuem ação citotóxica e mutagênica. Já o consumo de fibra pode auxiliar na redução do contato dos ácidos biliares com a mucosa intestinal, aumentando o trânsito intestinal e auxiliando na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), sendo essas substâncias importantes na saúde colônica[31].

A alimentação pode funcionar como fator protetivo para o desenvolvimento do CCR. Por exemplo, dietas baseadas em consumo de gorduras insaturadas, como azeite de oliva, vegetais, fibras, cereais integrais, estão associadas a grande produção de antioxidantes e polifenóis, substâncias essenciais para a prevenção do CCR. Alinhado a isso, a ingestão moderada de alimentos que possuem maiores riscos para o desenvolvimento do CCR, como carnes de peixes, e uma redução significativa na ingestão de carnes vermelhas, alimentos açucarados e processados, podem contribuir para a prevenção do CCR[32].

Juntamente com a alimentação, outros hábitos de vida estão associados à prevenção de tumores colorretais, como a atividade física. Quando se desenvolve o hábito do exercício, aumenta-se a motilidade intestinal e as taxas metabólicas basais. Em contrapartida, o sedentarismo, aliado a uma dieta desbalanceada, pode acarretar no desenvolvimento da obesidade, uma doença crônica considerada precursora de diversas outras doenças, e elevar os riscos do desenvolvimento do CCR. O tecido adiposo visceral eleva a produção de citocinas inflamatórias que, por sua vez, afetam a mucosa intestinal. Isso leva à resistência à insulina e à modulação de enzimas metabólicas, prejudicando o organismo como um todo[26].

A despeito do conhecimento dos fatores de risco e possíveis benefícios de mudanças no estilo de vida poderiam retardar lesões na mucosa intestinal, o CCR possui altas taxas de incidência e mortalidade na população brasileira. O tratamento padrão inicial para tumores colorretais é cirúrgico, tanto de forma curativa como de forma paliativa, a depender do estágio de comprometimento do órgão[33].

O tipo de tratamento e prognóstico do CCR está relacionado com sua classificação quanto à infiltração tumoral na parede intestinal (categoria T), presença de envolvimento linfonodal (categoria N) e a presença ou não de doença metastática (categoria M). Para que seja definido o estadiamento da doença, são necessários exames laboratoriais, de imagem, histológicos e anatomopatológicos. Dessa forma, após a avaliação segundo a classificação TNM, é possível determinar uma classificação de 0 a IV[32], conforme nas Figura 1 e 2.

Figura 1 - Classificação de Tumor primário, Linfonodos Regionais, Metástase (TNM).

Tumor primário (T)

TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*: intra-epitelial ou invasão da lâmina própria*
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade além da muscular própria, sem ultrapassar a subserosa ou os tecidos desperitonizados pericólicos ou perirretais
T4	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral** ***

Linfonodos regionais (N)

NX	N não pode ser avaliado
N0	Ausência de metástase linfonodal
N1	Metástase para 1 – 3 linfonodos
N2	Metástase para mais de 4 linfonodos

Metástase (M)

MX	M não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase
M1	Presença de metástase

Fonte: Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Acesso em: maio 2023. Disponível em: <https://sbcp.org.br/revista/nbr271/Imagens/relato1_tab2.gif>.

Figura 2. Agrupamento anatômico TNM (Tumor primário, Linfonodos Regionais, Metástase)

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1 T2	N0 N0	M0 M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2 T1	N1/N1c N2a	M0 M0
IIIB	T3 - T4a T2 - T3 T1 - T2	N1/N1c N2a N2b	M0 M0 M0
IIIC	T4a T3 - T4a T4b	N2a N2b N1 - N2	M0 M0 M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Fonte: INCA Rio Preto. Acesso em maio de 2023. Disponível em: <https://incariopreto.com.br/cancer-colorretal-2/>.

No prognóstico do CCR, a escolha de tratamento está relacionada à sua classificação conforme o TNM. O tratamento quimioterápico pode ser utilizado de maneira adjuvante, posterior a ressecção cirúrgica, ou neoadjuvante, anterior à operação. A quimioterapia adjuvante, que é indicada para o paciente com tumores colorretais em estágio III e, a depender da avaliação médica, para alguns em estágio II, deve ter seu início de 4 a 6 semanas. Contudo,

estudos comprovam benefícios do tratamento quando iniciado em até 12 semanas da operação. Os tratamentos mais comuns são baseados em fluoropirimidina (5- fluorouracila ou capecitabina – para casos em estágio II), podendo estar associados ou não à oxaliplatina (para casos em estágio III)[29].

A quimioterapia sistêmica empregada no tratamento de tumores colorretais pode incluir diferentes drogas como: 5-fluorouracil, capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, raltitrexede, bevacizumabe e cetuximabe; seu uso pode ser exclusivo ou acrescido de outros medicamentos. O esquema adotado deve contemplar as características fisiológicas e funcionalidade dos pacientes, toxicidade da droga, de acordo com as necessidades e preferências dos pacientes, e protocolos terapêuticos institucionais[29].

3.2 Perfil do paciente oncológico no Brasil

Segundo previsões do INCA, são estimados 704 mil novos casos de câncer por ano até 2025 no país, sendo 70% destes nas regiões sul e sudeste. Dentre estes, os mais prevalentes são: o câncer de mama, próstata, cólon e reto [3]. A cada ano são diagnosticados 26 mil novos casos de tumores colorretais na região sul do país. As tendências do CCR no Brasil acompanham as estatísticas para as Américas, que sugerem ser o 4° tipo de câncer mais prevalente na população. A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) prevê um acréscimo de 60% nos casos de CCR até 2030[34]. Ainda, os dados evidenciam que 80% dos tumores colorretais são devido a fatores ambientais preveníveis, sendo apenas 20% dos casos devido a fatores genéticos[23].

Visto que os tumores colorretais são influenciados, por exemplo, por hábitos de vida, escolhas alimentares, nível de atividade física e tabagismo, sendo estes relacionados com questões socioeconômicas, a nível nacional, quanto maior o índice de desenvolvimento humano (IDH) do estado, maior a incidência de tumores colorretais em ambos os sexos, ocupando segundo ou terceiro lugar em incidência nos estados da federação com maior IDH, fenômeno que não ocorre em estados com menor IDH[23]. Os principais fatores de risco, como sedentarismo e obesidade, estão atrelados às regiões de maior desenvolvimento econômico, como sul e sudeste do país, ao contrário dos números identificados na região norte e nordeste, que apresentam menor desigualdade socioeconômica quando comparada às regiões sul e sudeste do país[35].

No Brasil, a disparidade de distribuição de renda influencia no acesso aos serviços de saúde e também no alcance de campanhas de educação e prevenção de fatores de risco para diversas doenças crônicas. A configuração continental do país expõe a população a diversos

cenários, culturais, alimentares, geográficos, o que evidencia as diferenças no acesso ao Sistema único de Saúde (SUS).

A Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC) enfatiza a necessidade de ações de prevenção, tratamento oportuno e cuidado paliativo com objetivo de reduzir a mortalidade, incentivar o diagnóstico precoce e melhorar a qualidade de vida dos usuários com câncer[36]. Assim como na América Latiana, o Brasil carece de esforços voltados para prevenção e diagnóstico precoce do CCR[35]. Atualmente, em âmbito nacional, o rastreamento populacional de sangue oculto nas fezes não é realizado, devido aos custos envolvidos com o possível seguimento do diagnóstico, pois resultados falsos positivos geram a necessidade de uma colonoscopia, onerando o sistema de saúde. Contudo, visto que o CCR, em sua maioria, tem seu início com lesões benignas preveníveis, carecem estratégias para prevenção e orientação de sinais de alerta para o diagnóstico precoce. A recomendação atual é o diagnóstico precoce para casos suspeitos. Para isso, deve ser realizado o teste de sangue oculto nas fezes dos em pacientes a partir dos 50 anos[18].

O SUS presta assistência aos pacientes oncológicos com o apoio das redes integradas desde o rastreamento até o acompanhamento após o tratamento. Atualmente no país o paciente com suspeita de diagnóstico de neoplasia é encaminhado da atenção primária para o nível intermediário de complexidade do SUS para realizar o diagnóstico, se o diagnóstico é confirmado o mesmo segue o tratamento na rede de alta complexidade. Após o tratamento, o paciente entra em período de reabilitação, podendo seguir em acompanhamento na alta complexidade, por meio de consultas com especialistas, assim como permanece vinculado a atenção de média e baixa complexidade com atendimento multiprofissional em saúde, não sendo necessariamente acompanhado por um especialista. O paciente também pode ter acompanhamento de cuidados paliativos nas três esferas de atenção: básica, média e alta complexidade[24].

Estudo realizado por pesquisadores no sul do país identificou a fragilidade e a demora na entrada dos pacientes no SUS, no momento do diagnóstico, para assim dar início ao tratamento, com média de 53 dias[37]. Outro estudo encontrou uma média de 30 dias, podendo chegar até 60 dias[38]. A demora para entrada no SUS pode alterar o prognóstico, induzindo a menores perspectivas de cura. A pesquisa identificou que após o diagnóstico, o início do tratamento levou em média 3 meses, sendo este tempo considerado suficiente para alterar os prognósticos[37]. Quando comparamos com dados de outros países, como por exemplo a Coréia do Sul, na qual o início do tratamento levou em média 20 dias e Finlândia com 15 dias de início do tratamento, podemos perceber as disparidades e o quanto ainda é necessário

avançar com o processo de diagnóstico e início precoce do tratamento do câncer no país[38]. Atualmente, no Brasil, dispomos da Lei nº 12.732 de 22 de novembro de 2012, a qual estabelece que todo paciente com neoplasia maligna tem direito ao início do tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) no prazo de 60 dias após o diagnóstico[39].

A maioria dos casos de CCR estão ligados a questões ambientais, comportamentais, e muitas vezes preveníveis. Diante disso, a conscientização e difusão do conhecimento acerca dos fatores de risco, quais idades mais prevalentes, programas de detecção precoce e sinais de alerta, pode levar a um diagnóstico antecipado, aumentando as chances de tumores em fases mais iniciais e com maiores taxas de cura e sucesso terapêutico. Contudo, o cenário mundial enfrenta uma escassez em programas de sensibilização populacional e estratégias de prevenção para o CCR[40]. Sendo assim, há necessidade de investimento em estratégias de educação em saúde.

De acordo com o Ministério da Saúde, a educação em saúde pode ser compreendida como o processo educativo de construção de conhecimentos em saúde visando instruir a população a respeito de um determinado assunto. A educação em saúde envolve três segmentos principais: os profissionais de saúde, que fomentam a prevenção e a promoção da saúde; os gestores, que dão suporte aos profissionais; e a população, que precisa ampliar seus conhecimentos, construindo a autonomia e o autocuidado de forma individual e coletiva[41]. As estratégias de detecção precoce e, principalmente, prevenção de fatores de risco ambientais e comportamentais podem ser grandes aliadas. Nesse contexto, o enfermeiro se insere no que tange suas habilidades para difusão de conhecimento, educação dos pacientes e conscientização acerca dos riscos para o desenvolvimento de tumores colorretais. A proximidade com pacientes e familiares, desde o momento do diagnóstico, bem como no momento do tratamento, permite ao profissional desenvolver estratégias de educação em saúde individuais, objetivando a conscientização acerca de fatores de risco e possíveis fatores protetivos.

A educação do paciente auxilia na retomada do controle sobre sua saúde e manutenção do autocuidado[42]. O enfermeiro como agente educador possui a oportunidade de aplicar estratégias pedagógicas que estimulem o conhecimento de comportamentos de risco e sinais e sintomas mais comuns, podendo ser utilizado como ferramenta de prevenção e diagnóstico precoce[43]. A abordagem educativa multiprofissional do paciente com câncer colorretal pode servir de ferramenta para atingir os objetivos da PNPCC e auxiliar na retomada da autonomia dos pacientes em seus processos de cuidado[18].

3.3 Microbiota intestinal e disbiose

Para compreender o complexo de microrganismos do intestino humano, faz-se necessário diferenciar dois termos: microbioma e microbiota. O microbioma é constituído por bactérias, fungos e vírus que convivem com o organismo humano, estando presente na pele, mucosas, como boca, intestino, pulmões, dentre outros[44]. Já microbiota se refere a um local específico do organismo, a exemplo da microbiota intestinal. Ela é formada por diversos microrganismos, principalmente por bactérias anaeróbias presentes no trato gastrointestinal (TGI). Estas colonizam o organismo logo após nosso nascimento, chegando no ápice aos 2 anos, mas continuam modificando sua composição até a vida adulta[45]. A amamentação e o tipo de parto também influenciam na composição da microbiota, sendo esta de grande importância não somente para a saúde da criança, mas para a do adulto[46].

A composição da microbiota intestinal é variável, contudo, as principais populações bacterianas presentes são os filos de Bifidobactérias e Lactobacilos (*Bacteroides spp., Bifi dobacterium spp., Lactobacillus spp.)* e *Enterobacteriaceae*, *Clostridium spp., Eubacterium spp., Fusonbacterium spp., Peptostreptococcus spp., Ruminococcus*[46].Os microrganismos presentes no intestino interagem de maneira complexa com os nutrientes provenientes da dieta, garantindo dessa forma o equilíbrio e desenvolvimento saudável dos seres humanos[44].

A mucosa intestinal está em constante contato tanto com bactérias que trazem benefícios, quanto com as que, quando abundantes, tornam-se patogênicas. Para que as funções intestinais ocorram de maneira adequada, há a necessidade de um equilíbrio entre essas populações. Auxiliando nesse equilíbrio encontram-se os probióticos e prebióticos. Os probióticos são microrganismos vivos, bactérias, concentradas de determinados filos que, ao serem ingeridos, podem auxiliar na manutenção de populações benéficas ao organismo, como homeostase da microbiota intestinal, redução da permeabilidade da barreira intestinal, proteção contra agentes causadores de doenças, estímulo do sistema imunológico, dentre outros benefícios. Já os prebióticos são alimentos que auxiliam no crescimento de populações bacterianas saudáveis no intestino, promovendo sua manutenção. Estes alimentos são caracterizados por não serem digeridos no intestino delgado, e sim pelas bactérias que povoam o cólon humano[46].A manutenção de uma microbiota intestinal saudável não impacta somente em doenças gastrointestinais, também age de maneira sistêmica, influenciando no desempenho de funções fisiológicas, alterando a digestão e absorção de nutrientes, produção de vitaminas, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), reduzindo possíveis patógenos por exclusão competitiva, modulando o sistema imunológico, dentre outras[47].

O desequilíbrio da microbiota intestinal pode ocorrer por fatores internos e externos, podendo ser influenciado desde muito cedo pelo tipo de parto, alimentação, uso de antibióticos, consumo de prebióticos e probióticos, fatores genéticos e idade. A redução de populações benéficas no organismo e concomitante aumento de populações patogênicas leva ao quadro de disbiose. O quadro de disbiose da microbiota intestinal pode gerar sintomas gastrointestinais incômodos, como gases, constipação, diarréia, e também má absorção ou não absorção de nutrientes, inativação de enzimas, produção de toxinas cancerígenas e destruição da mucosa intestinal, levando a redução da absorção de nutrientes, aumentando a espessura da mucosa intestinal. Contudo, os efeitos deletérios da disbiose no organismo vão para além de sintomas intestinais[47].

A disbiose também está envolvida em doenças cardiovasculares, síndromes metabólicas e desordens do sistema nervoso central, contribuindo para casos de enxaqueca, excesso na produção de gases intestinais, déficits de memória, irritabilidade, diminuição de libido, dores articulares, gripes frequentes, infecções vaginais, depressão, obesidade, diabetes, alergias alimentares, diarréia infecciosa, síndrome do cólon irritável ou a doença inflamatória intestinal e também câncer[47]. Quando analisa-se especificamente as neoplasias, o aumento de bactérias patogênicas no cólon eleva a produção de metabólitos citotóxicos e carcinogênicos, como agentes alquilantes e compostos nitrosos, que podem contribuir para o desenvolvimento de tumores[45].

Os antibióticos empregados contra infecções atingem não somente populações bacterianas patogênicas, mas também as bactérias benéficas, levando ao desequilíbrio entre as populações de microorganismos e aumento da permeabilidade intestinal. Os hábitos alimentares também se constituem como fator determinante nas populações bacterianas no cólon. O consumo inadvertido de alimentos industrializados, ou alimentos ricos em gorduras e açúcares tem caráter deletério para populações bacterianas benéficas, podendo induzir a disbiose[45]. Dessa forma, a microbiota intestinal desempenha um papel importante na função normal não somente do intestino, mas também na manutenção da saúde do hospedeiro. A disbiose intestinal possui importante papel no desenvolvimento e manutenção de diversas doenças crônicas, devendo ser investigada e tratada para estabelecer a homeostase do intestino e organismo como um todo[47].

3.4 Implicações da microbiota intestinal no câncer colorretal

A carcinogênese colorretal é desencadeada por um complexo sistema que engloba fatores genéticos, extrínsecos e comportamentais como: tabagismo, consumo de álcool, dietas

ricas em gorduras saturadas e comorbidades como a obesidade e o diabetes[5]. Atualmente, estudos têm evidenciado os efeitos deletérios destes fatores de risco na microbiota intestinal, predispondo a formação de tumores colônicos[12]. O desenvolvimento destas neoplasias depende da interação entre hospedeiro, ambiente e microbiota intestinal[7,5,13].

O desequilíbrio da microbiota intestinal pode influenciar no desenvolvimento de diversos tipos de tumores como: melanomas, neoplasias de pâncreas, ovário, pulmão e sarcomas[6]. Dessa forma, a disbiose da microbiota intestinal está relacionada com o processo de carcinogênese colônica. À medida que ela eleva a aderência de microrganismos patogênicos à mucosa intestinal, também suprime genes anti-tumorais e aumenta a expressão de genes carcinogênicos. Tal desequilíbrio induz a produção de radicais livres, promove a angiogênese tumoral e inibe a apoptose, sendo que estes mecanismos são fundamentais na proliferação de células malignas[5]. O processo de disbiose da MI também interfere nos tratamentos mais comuns do câncer colorretal, como: quimioterapia, radioterapia e imunoterapia[6]. Sendo assim, os esquemas quimioterápicos mais comumente administrados no tratamento do câncer colorretal induzem a disbiose colônica, inflamando a mucosa intestinal e modulando a resposta imune local e sistêmica[12,14].

Pesquisas com pacientes com câncer colorretal que tiveram baixa resposta ao tratamento com fluorouracil e oxaliplatina identificaram crescimento de populações de bactérias do tipo *Fuso Nucleatun* em sua microbiota intestinal, estando relacionada a maiores chances de falha do tratamento com fluorouracil[7,12,15]. Já um estudo *in vivo* mostrou melhor eficácia da terapia com fluorouracil quando administrado em associação com tipos de *Bifidobacterium* e *Lactobalacilos,* por reduzir a viabilidade das células tumorais[12]. Outra pesquisa relacionou bactérias produtoras de polissacarídeos com a redução da mucosite intestinal causada pelo Fluorouracil[12].

O aumento dos efeitos colaterais da quimioterapia também pode ser associado à disbiose intestinal. Espécies de *Bacteroidetes* são capazes de elevar a quantidade do metabólito ativo de fluorouracil na circulação, aumentando sua toxicidade sistêmica. Também foram identificadas bactérias produtoras de β-glucuronidase *Faecalibacterium prausnitzii* e espécies de *Clostridum* associadas à maior toxicidade induzida pelo metabólito ativo de irinotecano no intestino, ocasionando aumento diarréia[7]. Contudo, estudos com o uso de probióticos ricos em bactérias produtoras de ácido lático demonstraram a redução da diarréia induzida pela radioterapia[7,12].

Entretanto, a disbiose não está associada apenas aos quimioterápicos, mas também aos hábitos alimentares. O desequilíbrio causado pelas escolhas alimentares inadequadas

pode refletir no surgimento de diversas patologias, incluindo o câncer[11]. Os alimentos processados e refinados têm capacidade de alterar o metabolismo das bactérias colônicas, induzindo produção de onco-toxinas e metabólitos carcinogênicos. A baixa diversidade bacteriana no cólon está relacionada ao consumo de carnes vermelhas e processada, o que aumenta a produção de citocinas inflamatórias. Isto, atrelado ao baixo consumo de fibras, eleva o risco de desenvolvimento de tumores[5].

A alimentação é, portanto, um dos fatores determinantes na composição da microbiota intestinal. Quanto melhor sua composição, maiores os benefícios alcançados ao organismo como um todo[6]. Com o aumento da disponibilidade de fibras, proteínas vegetais, carboidratos complexos, maior será a produção de compostos essenciais para saúde intestinal[5]. As plantas possuem carboidratos complexos e antioxidantes naturais. Seu consumo estimula a diversidade bacteriana da microbiota, aumentando populações bacterianas benéficas no cólon, o que reduz a produção de radicais livres[6].

As fibras desempenham um fator protetivo para o desenvolvimento de tumores colorretais. Elas são capazes de aumentar níveis de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), tais como acetato, propionato e butirato, envolvidos no processo de homeostase do organismo[12]. Os AGCC são obtidos a partir da degradação de carboidratos complexos por bactérias gram-negativas - *firmicutes* e *bacteriodetes*. Os enterócitos estão repletos de receptores de AGCC, favorecendo sua absorção. O butirato é capaz de ativar genes que reduzem a inflamação no cólon, suprimem a oncogênese e aumentam a imunidade estimulando a produção de anticorpos[6]. O aumento de bactérias produtoras de butirato foi associado com a utilização da cúrcuma na alimentação, pela ação de seu composto ativo, a curcumina[6]. Outro composto bioativo presente no açafrão, a crocina, mostrou-se muito promissora na redução de mediadores inflamatórios, alterando também mecanismos de proliferação e apoptose em células malignas de câncer colorretal in vitro[48].

Alimentação rica em gorduras saturadas reduz populações de bactérias benéficas colônicas, entretanto o consumo de gorduras monoinsaturadas, como o azeite de oliva, induz a produção de substâncias protetoras, a exemplo dos AGCC; para o desenvolvimento de neoplasias colorretais[6]. Pesquisas evidenciam os benefícios no consumo de azeite de oliva extravirgem, tanto em testes com animais como em ensaios clínicos com humanos. Os maiores benefícios estão atrelados a sua composição: maior porcentagem em ácidos graxos monoinsaturados, seguido por ácidos graxos poliinsaturados. Dietas enriquecidas com ácidos graxos monoinsaturados e polifenóis estão associadas com redução de sinalização sistêmica de parâmetros inflamatórios, redução de estresse oxidativo e inflamação crônica[49]. Um dos

antioxidantes presentes no azeite de oliva extra virgem, a oleuropeína, foi relacionado com a redução de parâmetros inflamatórios e apoptose em células tumorais, principalmente na mucosa colônica, em estudos com animais[49]. O óleo de oliva tem efeitos superiores na homeostase da microbiota colônica em comparação com óleos de girassol e de côcocom[5]. O consumo de azeite de oliva aumenta a biodiversidade da microbiota intestinal, sendo sua variedade diretamente proporcional à saúde intestinal[49].

Ensaio clínico randomizado realizado com 32 pacientes demonstrou que o consumo de azeite de oliva extra virgem reduziu valores de proteína C reativa no sangue após 20 dias de consumo[50]. Já em um estudo controlado duplo cego do tipo cross over, realizado na Espanha com 12 participantes, identificou níveis maiores de *Bifidobacterium* na microbiota após 3 semanas de consumo de azeite de oliva extravirgem[51]. Segundo revisão recente, a oleuropeína, um antioxidante (polifenol) presente no azeite de oliva extra virgem, também atua como prebiótico no intestino, aumentando populações de *Bifidobacterium,* mantendo a homeostase da microbiota e inibindo o desenvolvimento de bactérias patogênicas[49]. Dessa forma podemos identificar que o consumo de azeite de oliva reduz fatores inflamatórios sistêmicos, como observado na redução da proteína C reativa e melhora a homeostase por induzir o acréscimo de bactérias benéficas (*Bifidobacterium*) no intestino.

Dietas ricas em polifenóis, presentes em frutas, vegetais, cereais, café e chás, possuem ação anti-inflamatória, antioxidante e anti-carcinogênica. é o que demonstraram pesquisas *in vitro* que mostraram a capacidade de modulação da microbiota ao se ingerir polifenóis, pois reduzem microrganismos patogênicos no intestino. A maior parte dos efeitos benéficos dos polifenóis está atrelada ao acréscimo de AGCC e outros produtos bacterianos essenciais para a saúde intestinal[6]. O consumo de frutas cítricas, ricas em flavonóides, são capazes de inibir a angiogênese em células cancerígenas, reduzindo o crescimento de tumores, em pesquisas com animais[5]. Estudo *in vivo* em murinos comprovou que o uso de dietas ricas em fibras e gorduras insaturadas reduz a formação de pólipos e a inflamação da mucosa colônica[12].

Estudos clínicos com suplementação de vitamina D aumentaram os níveis de AGCC pelo acréscimo de espécies de bactérias que os sintetizam. Com isso, a suplementação pode auxiliar no tratamento e prevenção de tumores malignos por meio da diminuição de doenças inflamatórias gastrointestinais. A vitamina D também é responsável por induzir a apoptose em células malignas colorretais, impedindo o crescimento do tumor[12]. Já a vitamina E, disponível no óleo do gérmen de trigo, azeite de oliva extra virgem, avelãs, amendoim, peixes, ovos e manteiga está associada com efeitos protetores da mucosa intestinal[6]. Ensaio

clínico randomizado do tipo cross over testou a suplementação com ômega 3 por 8 semanas em 22 indivíduos sadios, constatando aumento de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta na microbiota dos participantes[52].

Estudo randomizado duplo-cego realizado na Malásia, com 52 pacientes portadores de câncer colorretal, sendo 27 tratados com probióticos após quatro semanas de pós-operatório, mostrou a redução dos mediadores inflamatórios no grupo intervenção, bem como demonstrou segurança na administração de probióticos contendo *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* no tratamento de pacientes em quimioterapia[53]. Uma dieta enriquecida com probióticos e prebióticos garante a proliferação e manutenção de uma microbiota intestinal saudável. Ensaios clínicos randomizados realizados em modelos animais mostraram que o consumo de alimentos prebióticos reduz a inflamação, uma vez que eleva populações bacterianas benéficas no cólon, levando à regressão de tumores malignos[54].

Ensaios clínicos randomizados mostraram que a inclusão de leguminosas na alimentação está associada à redução de 49% no risco de mortalidade por câncer. Foi associado o consumo de fibras proveniente de feijões à quimioprevenção do câncer colorretal e aumento de sobrevida dos pacientes. Além disso, as taxas de absorção de ácidos graxos poliinsaturados anti-carcinogênicos aumentaram após seu consumo[55]. Um ensaio clínico randomizado de Oslo está acompanhando 500 pacientes, de ambos os sexos, sobreviventes de câncer colorretal, por 15 anos e os resultados preliminares têm mostrado dados promissores quanto à elevação na taxa de sobrevida de pacientes que adotaram uma dieta a base de fibras e gorduras não saturadas[56]. Considera-se que os hábitos alimentares podem propiciar a maior exposição a agentes cancerígenos e inflamatórios, o que aumenta os riscos do desenvolvimento de tumores. Assim, a promoção de hábitos alimentares saudáveis torna-se uma estratégia de prevenção e promoção da saúde[5]. Somado a isso, as terapias antineoplásicas utilizadas durante o tratamento de tumores colorretais induzem a uma intensa disbiose. Ao contribuir para a manutenção da microbiota intestinal saudável, por meio da alimentação, é possível afetar positivamente o tratamento, reduzir seus efeitos colaterais e aumentar a qualidade de vida dos pacientes[7].

4. MÉTODO

A condução desta revisão de escopo foi realizada conforme orientação do Instituto Joanna Briggs (JBI)[19,57]. Essa metodologia é amplamente utilizada na área da saúde visto que tem como objetivo sintetizar e apresentar de maneira objetiva resultados relevantes acerca de determinado tema[21]. Ela difere de uma revisão sistemática, pois não pretende avaliar criticamente a qualidade dos estudos encontrados, mas sim oferecer de maneira objetiva um panorama dos principais conceitos de um tema de pesquisa, por meio de um método rígido e seleção rigorosa[21,53-54].

Foram utilizadas as recomendações propostas por Arksey e O'Malley[60] com as emendas feitas por Levac, Colquhoun e O'Brien[61] e por Peters[62] e colaboradores, todos estudiosos do JBI[62]. Esta revisão utilizou as seguintes etapas[19]:

- Identificar a questão de pesquisa;
- Identificar os estudos relevantes;
- Selecionar os estudos;
- Mapear os dados;
- Compilar, resumir e relatar os resultados.

Nesta revisão de escopo foi utilizado o *checklist Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR), que serve de roteiro para elaboração do relatório de revisões de escopo[63] (ANEXO A). Esse *checklist* consiste em uma verificação de 20 itens obrigatórios no relatório da revisão de escopo e 02 itens opcionais, os quais se referem a avaliação crítica das evidências e que não se aplicam a esta revisão de escopo[63,19]. O protocolo desta revisão de escopo foi registrado no Open Science Framework: OSF.IO/Y2U6V

4.1 Identificar à questão de pesquisa

O estudo se propõe a responder a seguinte questão de pesquisa: Quais os fatores protetivos e de riscos para a microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso? Ainda, foi incluída uma questão secundária a ser respondida com a revisão: Qual a influência da nutrição sobre os efeitos protetivos e de risco da microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso?

Para construção das perguntas de pesquisa foi utilizada a estratégia definida pelo Joanna Briggs[57,62], que indica o uso do mnemônico PCC para o desenvolvimento dos

critérios específicos de uma revisão de escopo: População, Conceito e Contexto (PCC). Os critérios estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1- Definição do acrômio PCC

Acrômio	Definição
População	Pacientes portadores de câncer localizado nas porções do colo até o reto, maiores de 18 anos.
Conceito	Microbiota intestinal e seus fatores protetivos e de risco em relação ao tratamento com antineoplásicos endovenosos.
Contexto	Pacientes em atendimento hospitalar ou ambulatorial, particulares e públicos.

Fonte: elaborado a partir dos dados da pesquisa (2023).

4.1.1 População

Considerou-se como população do estudo as fontes de evidências científicas que contemplaram pacientes adultos, maiores de 18 anos, com CCR em tratamento quimioterápico endovenoso[64-65].

4.1.2 Conceito

Essa revisão de escopo incluiu estudos que abordam os fatores protetivos e de risco da MI durante o tratamento quimioterápico endovenoso do CCR. O CCR é uma neoplasia que se desenvolve em partes do intestino grosso que incluem: o ceco, o colo, o reto e o canal anal. Salienta-se que o colo corresponde à maior porção desse órgão, sendo subdividido em ascendente, transverso, descendente e sigmóide.

A MI, constituída por microorganismos que habitam o intestino humano, pode influenciar na eficácia do tratamento quimioterápico, em seus efeitos colaterais, bem como também pode sofrer alterações devido à ação dos antineoplásicos. Os hábitos alimentares podem afetar a composição da MI direcionando o tratamento tanto de forma positiva, com melhora na resposta, quanto de forma negativa, aumentando os efeitos colaterais e a resistência aos antineoplásicos[7,12].

A quimioterapia é a utilização de medicamentos quimioterápicos/antineoplásicos, administrados de forma sistêmica em intervalos regulares, que variam de acordo com os

esquemas terapêuticos. Os medicamentos administrados via endovenosa utilizam uma via sistêmica de administração, seja ela por um vaso da rede venosa periférica, ou por cateter venoso central[64-65].

4.1.3 Contexto

Pacientes adultos com CCR em tratamento quimioterápico endovenoso em atendimento hospitalar ou ambulatorial em instituições de saúde públicas ou privadas.

4.2 Identificar os estudos relevantes

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesta revisão estudos cujos participantes fossem pacientes adultos, maiores de 18 anos, portadores de câncer colorretal que utilizaram tratamento quimioterápico endovenoso, tanto em ambientes ambulatoriais quanto internados; e que abordassem o tema microbiota intestinal Foram incluídos estudos com pacientes que tiveram procedimentos cirúrgicos, antes, concomitante ou depois do tratamento quimioterápico endovenoso.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos com pacientes pediátricos.. Também, aqueles que abordaram o tema tratamento quimioterápico endovenoso de pacientes adultos portadores de outros cânceres que não o CCR. Foram excluídos estudos com participantes que utilizaram como tratamento para o CCR terapias como: anticorpos monoclonais, terapia alvo molecular ou imunoterapia. Foram excluídos, também, estudos que tiveram como sujeitos de pesquisas animais, assim como estudos com cultura de células e intervenções pré-clínicas de qualquer natureza e estudos com pacientes que utilizaram somente tratamento quimioterápico via oral.

4.3 Selecionar os estudos

4.3.1 Tipos de evidências

Foram incluídos estudos controlados (randomizados e não randomizados), estudos do tipo antes e depois e estudos de séries temporais interrompidos. Além disso, foram incluídas pesquisas observacionais analíticas, considerando estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, caso-controle e analíticos transversais, revisões de literatura e sistemática. Esta revisão também incluiu pesquisas observacionais descritivas, séries de casos, relatos de casos individuais e estudos transversais descritivos. A literatura cinzenta foi considerada, como

dissertações, teses, preferencialmente os artigos oriundos dos referidos relatórios de pesquisa. Foram excluídos, os artigos de estudos experimentais e quase experimentais com animais, estudos qualitativos, resenhas, relatos de experiências, reflexões, desenhos de fenomenologia, teoria fundamentada, etnografia e pesquisa-ação, resumos e cartas.

4.3.2 Estratégia e fontes de pesquisa

O acrônimo PCC formulado foi utilizado de forma igualitária para a coleta de dados desta revisão, desenvolvida e aplicada de janeiro a junho de 2023. Foi realizada uma busca de material bibliográfico nas seguintes fontes de informação: *Lilacs*/Biblioteca Virtual em Saúde, *Medline/PubMed, Embase e Scopus*, *Web of Science*, COCHRANE, CINAHL e *Academic Search Premier*, *Food Science Source e Food Science and Technology Abstracts*. A estratégia de buscas específica para cada base de dados está descrita no APÊNDICE A.

Conforme manual da JBI para desenvolvimento de uma revisão de escopo, existe uma recomendação de não utilizar filtro em relação ao período de publicação para alcançar o maior número de publicações existentes. Assim, nesta revisão de escopo não foi utilizado filtro temporal.

Foram aceitos materiais publicados, inclusive literatura cinzenta, desde que respondesse à questão de pesquisa do estudo. O idioma para as publicações não foi limitado, sendo aceitos arquivos em todos idiomas. Todas as potenciais pesquisas em línguas que não inglês e português, após leitura de título e resumos, foram traduzidas via Google Translate. Caso respondessem à questão de pesquisa e atendessem aos critérios de inclusão, foram traduzidas por um profissional tradutor.

4.4. Mapear os dados

Todos os artigos incluídos foram verificados por dois revisores independentes, com experiência no assunto, que tiveram acesso aos resultados das buscas na íntegra. Para organizar e armazenar as referências obtidas nas buscas foi utilizado o *software online Rayann*, no qual os artigos duplicados foram excluídos. Foi realizado um teste piloto com 25 documentos para afinar a extração dos documentos em relação aos critérios de inclusão e exclusão entre o par de revisores. Os arquivos selecionados pelos revisores de maneira individual foram comparados e tiveram 75% de concordância, assegurando a acurácia na extração dos dados. Após o teste piloto foi dado seguimento nas buscas.

Os revisores permaneceram cegados trabalhando em planilhas independentes[59]. Após isso, as planilhas foram sobrepostas, para aferição da concordância entre as mesmas. Os

estudos que obtiveram concordância foram selecionados para revisão final. Os artigos que deixaram dúvidas quanto à sua inclusão, foram encaminhados a um terceiro revisor, professor universitário e doutor, também com experiência na área da pesquisa, o qual teve a decisão final para incluir os documentos nessa revisão de escopo.

4.4.1 Extração das evidências

O formulário de extração de dados foi elaborado conforme Manual da JBI (ANEXO B) o mesmo passou por um teste piloto que ocorreu em três bases de dados diferentes para definir a confiabilidade e a consistência na seleção dos documentos (APÊNDICE B). Após o teste piloto, os dois revisores utilizaram o instrumento de extração de dados para as demais fontes de buscas, no Quadro 2.

Quadro 2 - Instrumento de extração de dados elaborado conforme Manual da JBI.

Título do protocolo de revisão de escopo	Câncer colorretal, microbiota intestinal, Terapia antineoplásica, fatores protetivos e de risco: protocolo de revisão escopo
Questões de revisão	Quais os fatores protetivos e de riscos para a microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso?
	Qual a influência da nutrição sobre os efeitos protetivos e de risco da MI de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso?
Objetivo da revisão de escopo	Mapear os fatores protetivos e de riscos relacionados à MI de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso.
Critérios de inclusão (PCC)	

População	**Conceito**	**Contexto**
Pacientes portadores de câncer localizado nas porções do colo até o reto, maiores de 18 anos.	Microbiota intestinal e seus fatores protetivos e de risco em relação ao tratamento com antineoplásicos endovenosos.	Pacientes em atendimento hospitalar ou ambulatorial, particulares e públicos.

Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos que abordavam o tema tratamento quimioterápico endovenoso de pacientes adultos portadores de outros cânceres que não o colorretal.

Tipos de fonte de evidência	Estudos controlados randomizados e não randomizados, estudos do tipo antes e depois e estudos de séries temporais interrompidos, estudos observacionais analíticos, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle e estudos analíticos transversais, revisões de literatura e sistemática, estudos observacionais descritivos, incluindo séries de casos, relatos de casos individuais e estudos transversais descritivos. Para a literatura cinzenta como dissertações, teses foi preferencialmente buscado os artigos oriundos das mesmas.

Identificação do estudo*

Autor(es)	**Título**	**Ano**	**País**	**Periódico**	**Volume**	**N° de páginas**	**Tipo de documento**

Características da fonte de evidência*

Objetivo do estudo	**Método/Desenho**	**Coleta de dados**	**Análise**	**Resultados**

*Dados apresentados nos resultados

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Conforme orientação do manual da JBI, as buscas ocorreram em três etapas, sendo na primeira etapa realizadas buscas preliminares nas bases de dados de grande impacto: Medline/PUBMED, Cochrane Library, OSF, PROSPERO e JBI *synthesis*, BVS, (APÊNDICE C) baseadas nas palavras-chave e sinônimas centrais do acrônimo do PCC. Após a leitura dos artigos recuperados, as palavras mais encontradas nos resumos e nos títulos dos artigos, foram incorporadas na estratégia de buscas quando relevantes. Na segunda etapa, a estratégia de busca foi aplicada em todas as bases de dados, juntamente com os descritores e palavras-chaves identificados na primeira etapa. Na terceira etapa, os estudos selecionados para leitura na íntegra tiveram consultadas suas listas de referências, com intuito de mapear estudos relevantes não identificados nas etapas anteriores.

As estratégias de busca foram realizadas em colaboração com um bibliotecário pesquisador, o que foi fundamental para aumentar a acurácia na definição de seleção de artigos conforme especificações de cada base de dados[66]. A partir desta consultoria foi possível determinar as substituições necessárias nas expressões de busca e as estratégias de busca foram adequadas conforme a especificidade de cada base de dados.

4.5 Compilar, resumir e relatar os resultados

Os dados mapeados foram apresentados de forma descritiva, em concordância com o objetivo dessa revisão de escopo e relatado por meio do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA-SCR) *flow diagram*[67]. Foram utilizados recursos como tabelas e gráficos para melhor compreensão dos dados, sendo descritos de forma a responder a questão de pesquisa.

4.6 Aspectos éticos

Por se tratar de um estudo de revisão, foi dispensada a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. No entanto, este estudo seguiu rigorosamente a estratégia metodológica do *Joanna Briggs Institute* (JBI) para revisões de escopo e citação de autoria. O protocolo desta revisão de escopo foi registrado no *Open Science Framework* (OSF): OSF.IO/Y2U6V

Os direitos autorais foram respeitados e devidamente citados ao longo do texto. Por se tratar de uma scoping review, foram garantidas a confiabilidade e a fidelidade das informações contidas nas publicações selecionadas[68]. O projeto foi aprovado na banca de

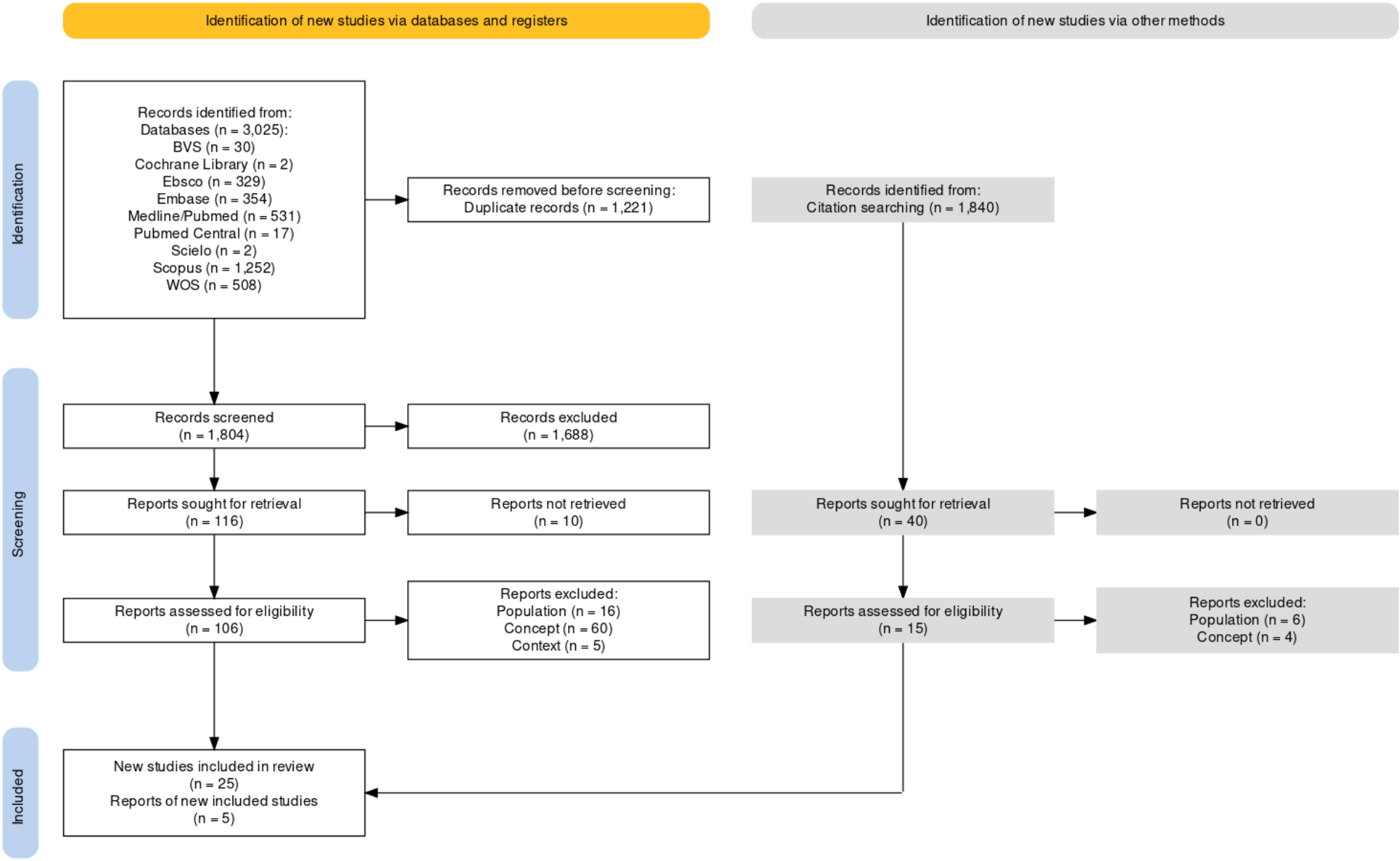
qualificação do Programa de Pós graduação da Escola de Enfermagem (ANEXO C) e encaminhado à Comissão de Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (ANEXO D).

5. RESULTADOS

Os resultados que serão apresentados a seguir contaram com a participação de um bibliotecário com expertise na área. Inicialmente o protocolo desta revisão de escopo, foi registrado no OSF:OSF.IO/Y2U6V, e posteriormente foi elaborado um artigo do mesmo e encaminhado para publicação na revista *Online Brazilian Journal of Nursing* (OBJN), e se encontra na fase de avaliação (APÊNDICE D).

Foram mapeados 3.025 documentos, realizada no período de janeiro a junho de 2023, nas seguintes bases de dados: BVS (n=30; 0,99%), CINAHL (n=329; 10,88%), COCHRANE LIBRARY (n=2; 0,07%), EMBASE (n=354; 11,70%), PMC (n=17; 0,56%), PUBMED (n=531; 17,55%), SCIELO (n=2; 0,07%), SCOPUS (n=1252; 41,39%), WOS (n=508; 16,79%). Foram excluídos 1.217 duplicados, restando 1.808 documentos. Após leitura de título e resumos, foram excluídos 1.692, conforme critérios de inclusão. Restaram para leitura de texto completo 116 artigos. Destes, 25 foram incluídos, sendo suas 1.840 referências revisadas para possível inclusão de algum documento não mapeado nas buscas anteriores. Após esta varredura foram incluídos mais 5 estudos, totalizando 30 artigos nesta revisão de escopo, os quais estão descritos na Figura 3 por meio do PRISMA SCR flow diagram[(67)].

Figura 3 - PRISMA SCR *flow diagram.*



Fonte: Elaborado pelos autores conforme Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA SCR) flow diagram[69]. Porto Alegre, 2023.

Os documentos mapeados foram incluídos conforme os critérios de inclusão e exclusão no período de março a junho de 2023. A extração de dados foi realizada através do modelo adaptado disponível no Manual JBI, sua versão final contendo: as questões da revisão de escopo, objetivo, critérios de inclusão, critérios de exclusão, tipos de fonte de evidência, identificação do estudo: autores, título, ano, país, periódico, volume, nº de páginas, tipo de documento, e características da fonte de evidência: objetivo do estudo, método/desenho, coleta de dados, análise e resultados, estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 3 - Instrumento final de extração de dados elaborado conforme Manual da *JBI*.

<table>
<tr><th colspan="8">Fatores protetivos e de risco relacionados a microbiota intestinal em pacientes adultos com câncer colorretal em terapia antineoplásica endovenosa: uma revisão de escopo</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Questões de revisão</td><td colspan="7">Quais os fatores protetivos e de riscos para a microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso?</td></tr>
<tr><td colspan="7">Qual a influência da nutrição sobre os efeitos protetivos e de risco da MI de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso?</td></tr>
<tr><th colspan="8">Evidência *</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Autor(es)</td><td rowspan="3"></td><td>Objetivo do estudo</td><td>Método/Desenho</td><td>População/ Amostra</td><td colspan="2">Quimioterápico</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td colspan="2" rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>Título</td><td></td></tr>
<tr><td>Ano</td><td></td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>País</td><td></td><td rowspan="6">Resultados</td><td colspan="2">Fatores protetivos da MI</td><td colspan="2">Fatores de risco da MI</td><td colspan="2">NUTRIÇÃO e MI</td></tr>
<tr><td>Periódico</td><td></td><td colspan="2" rowspan="5"></td><td colspan="2" rowspan="5"></td><td>Fatores protetivos</td><td>Fatores de risco</td></tr>
<tr><td>Volume</td><td></td><td rowspan="4"></td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>N° de páginas</td><td></td></tr>
<tr><td>Tipo de documento</td><td></td></tr>
</table>

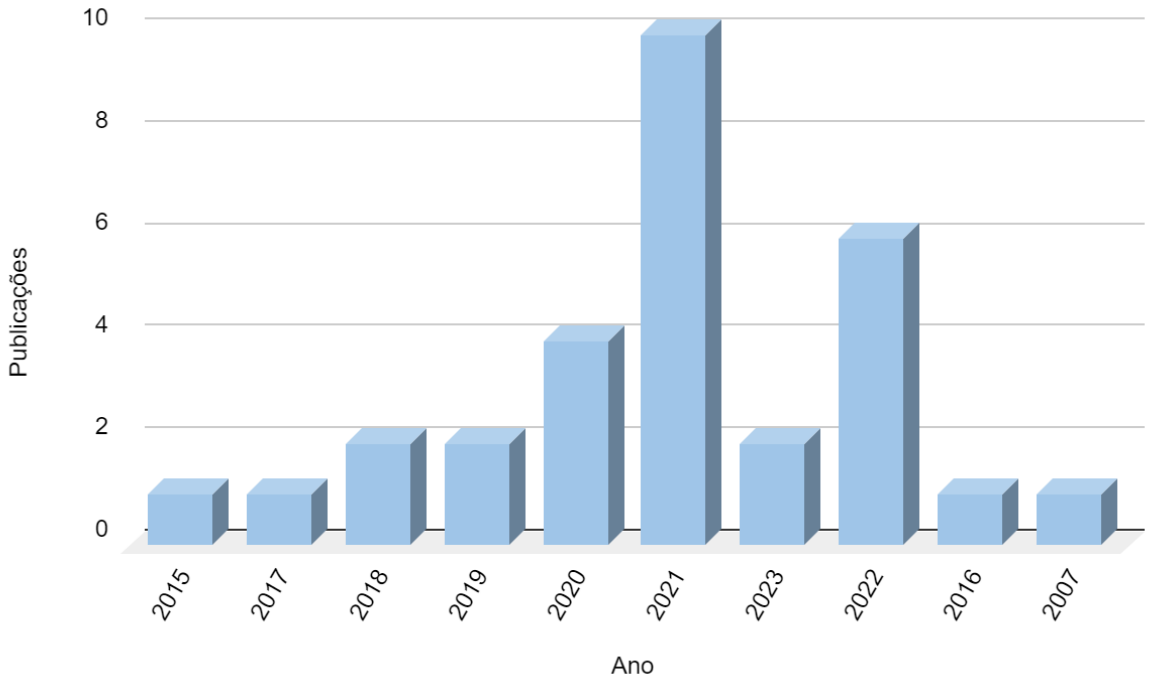
*Dados apresentados nos resultados.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

5.1 Características da amostra

Foram mapeados 30 estudos publicados entre os anos de 2007 e 2023. Os documentos mapeados foram em sua totalidade artigos, todos em língua inglesa. O maior número de publicações mapeadas se concentrou no ano de 2021, contando com 10 artigos. Todos os artigos mapeados foram discriminados por ano de publicação conforme Gráfico 1.

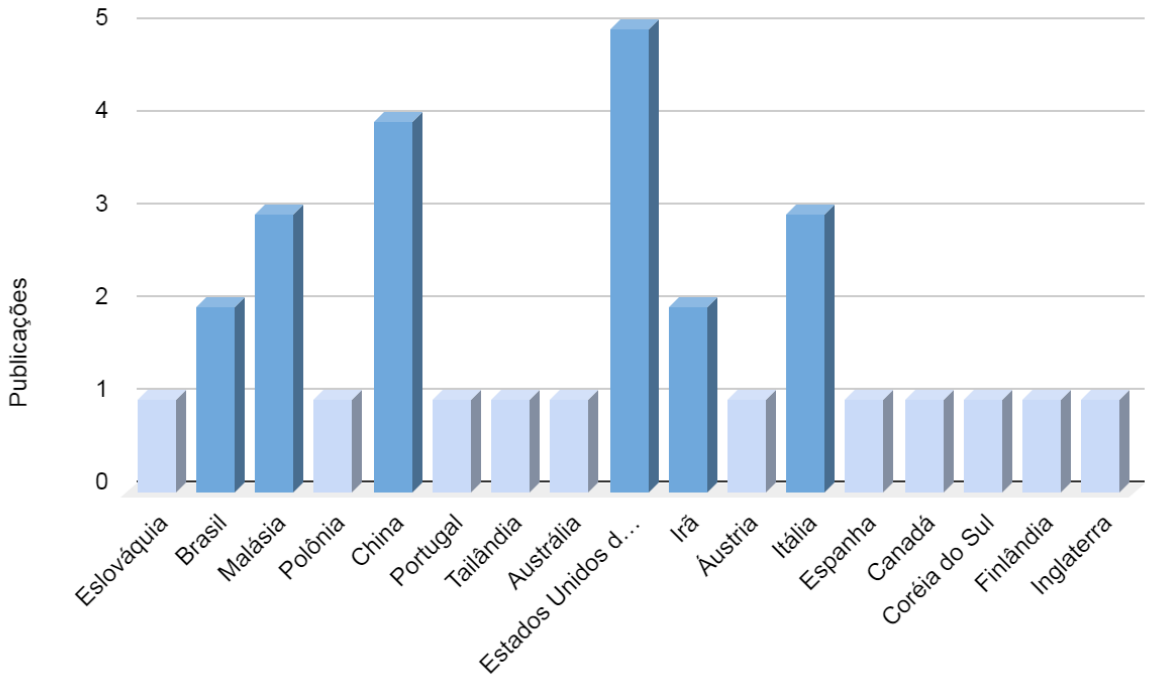
Gráfico 1 - Documentos estratificados por data de publicação.



Fonte: autores, 2023.

O país com maior número de publicações mapeadas foi os Estados Unidos da América (EUA) com 5 publicações, seguido da China, Itália, Malásia e Brasil com 2. As publicações mapeadas conforme local de publicação estão descritas no Gráfico 2.

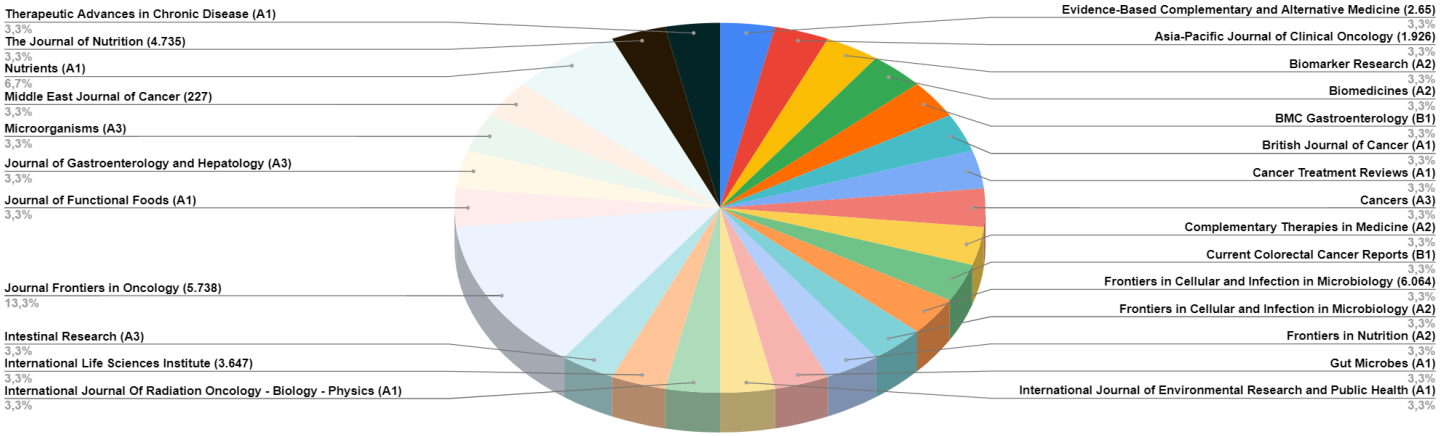
Gráfico 2 - Estudos mapeados conforme local de publicação.



Fonte: autores, 2023.

Ao todo foram mapeados artigos de 25 periódicos. Os periódicos com maior número de publicações foram *Journal Frontiers in Oncology,* com 4 artigos, seguido da revista *Nutrients* com 2 artigos. Segundo o Qualis, a variação na amostra foi de A1, sendo o mais frequente, com 30% dos periódicos à B1 com 6,7%. Quanto ao fator de impacto, esse variou de 6.064 com 3,3% à 227 com 3,3% dos periódicos, o fator de impacto mais frequente foi de 5.738 com 13,3%. A descrição completa das publicações por periódicos e sua classificação segundo o Qualis ou Fator de Impacto está descrita no Gráfico 3.

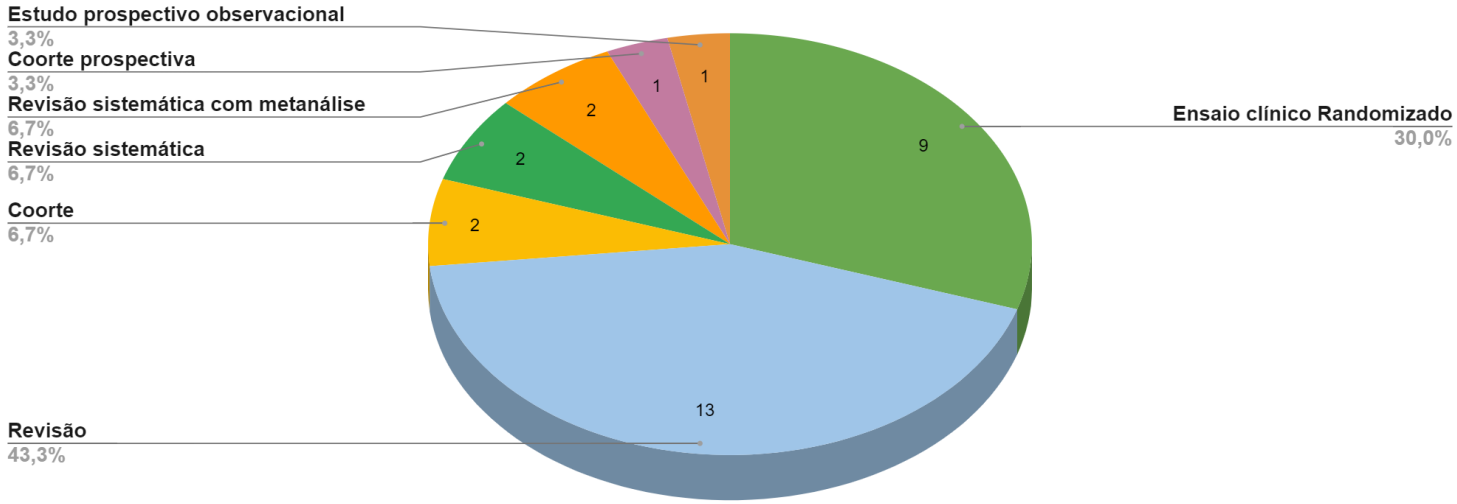
Gráfico 3 - Publicações mapeadas discriminadas por periódicos e classificação Qualis/Fator de impacto.



Fonte: autores, 2023.

Quanto à metodologia dos estudos mapeados, em sua maioria foram artigos de revisão, seguido por ensaios clínicos randomizados, revisão sistemática com e sem metanálise dentre outros, descritos em sua totalidade no Gráfico 4.

Gráfico 4 - Distribuição dos estudos mapeados conforme metodologia.



Fonte: autores, 2023.

5.2 Principais achados nos artigos mapeados

No Quadro 4 apresenta-se a síntese compilada dos principais achados mapeados em cada um dos 30 artigos que compõem a amostra.

Quadro 4 - Resumo das principais evidências mapeadas nos artigos da amostra.

Referência	Método/Desenho	Tamanho amostral	Principais resultados
Mego M, et al [70].	ECR	46 pacientes	A administração de probióticos em pacientes com CCR metastático tratados com quimioterapia à base de irinotecano é segura e pode levar a uma redução da diarreia e da toxicidade gastrointestinal induzida pela quimioterapia.
Mocelin MC, et al [71].	ECR	45 pacientes, 37 com CCR	A utilização de óleo de peixe durante a quimioterapia foi benéfica, houve redução de: náuseas e vômitos, perda do apetite, perda de peso e massa magra e sintomas depressivos em pacientes com CCR.
Mota JF, et al [72].	Revisão	113 artigos	Modificações alimentares, uso de probióticos e prebióticos são úteis na estabilização da MI para a prevenção e tratamento do CRC.
Zaharuddin L, et al [73].	ECR	60 pacientes	O consumo de *Lactobacillus e Bifidobacteri*a 2x/dia por 6 meses reduziu o nível de citocinas pró-inflamatórias e pode prevenir complicações pós-cirúrgicas em pacientes com CCR. Também mostrou-se seguro para administração em pacientes submetidos a cirurgia e a quimioterapia.
Kaźmierczak-Siedlecka K, et al [74].	Revisão	76 artigos	A disbiose intestinal tem sido associada ao processo de carcinogênese colorretal. A administração de prebióticos, probióticos e simbióticos são métodos terapêuticos para alterar a MI.
Li J, et al [75].	Coorte	37 pacientes	Os resultados evidenciaram alterações da MI em pacientes que responderam e não responderam ao tratamento com FOLFOX. A aplicação de intervenções na MI antes do tratamento do câncer de reto oportuniza obter melhores resultados da quimioterapia com FOLFOX.
Panebianco C, et al [76].	Revisão	46 artigos	A manipulação da MI através de probióticos seleccionados pode ser uma ferramenta na prevenção do CCR, na melhora da eficácia clínica e pode atenuar os efeitos adversos das terapias anticancerígenas padrão. Os benefícios estão ligados a melhora da imunidade e resposta inflamatória dos pacientes.

Sivamaruthi BS, et al [77].	Revisão	50 artigos	Os suplementos probióticos melhoram a imunidade, a integridade da barreira intestinal e reduzem os compostos carcinogênicos em pacientes com CRC. No entanto, nem todas as intervenções probióticas mostraram efeitos positivos na saúde dos pacientes com CRC. Mais estudos são necessários para identificar esses mecanismos.
Kalasabail S, et al [78].	Revisão	118 artigos	Evidências de que MI influencia na eficácia da quimioterapia, na gravidade da toxicidade e pode facilitar a resistência à quimioterapia. Outros estudos sugerem que a disbiose tem uma correlação negativa com os resultados da quimioterapia. Aponta a necessidade de mais estudos em seres humanos.
Li N, et al [79].	Coorte	130 pacientes, 44 CCR	A alteração das proporções de bactérias do tipo *R. faecis* em pacientes com câncer gastrointestinal pode ser um preditor da eficácia da quimioterapia.
Mohamed AW, et al [80].	Revisão	80 artigos	A MI desempenha um papel que precisa ser mais estudado no contexto de pacientes com câncer, como seus mecanismos de ação, efeitos a longo prazo e potenciais interações com a fisiologia do hospedeiro.
Mohebian F, et al [81].	ECR	66 pacientes	As utilizações de intervenções com iogurte e probióticos podem reduzir e tratar a diarréia relacionada com a quimioterapia em pacientes com câncer. O estudo recomenda a utilização de probióticos no tratamento da diarréia relacionada à quimioterapia.
Oh B, et al [82].	Revisão	742 pacientes, 154 com CCR	Potenciais implicações do microbioma intestinal para predizer resultados da quimioterapia e prevenir efeitos adversos, no entanto, estudos que controlem as variáveis como a idade, etnia, gênero, comorbidades, uso de medicamentos, local geográfico e fatores de estilo de vida, incluindo dieta e atividades físicas, são necessários antes de recomendar a terapia com microbioma em oncologia.
Rinninella E, et al [83].	Revisão	105 artigos	A modulação da microbiota intestinal por meio de intervenções nutricionais é promissora, contudo dados sobre resultados de eficácia da quimioterapia ainda são escassos. Pode-se apenas supor que uma MI rica e diversificada poderia melhorar os resultados oncológicos. Indicam a realização de mais estudos.

Rodriguez-Arrastia M, et al [84].	Revisão sistemática	583 pacientes com CCR	Evidência das alterações da MI induzidas pela radioterapia e quimioterapia. A utilização de probióticos como: *L. acidophilus, L. casei, B. longum, ou L. rhamnosus*, entre outras, são uma estratégia terapêutica para reduzir efeitos adversos da quimioterapia em pacientes oncológicos adultos, quando utilizados por no mínimo 4 semanas.
Taghinezhad-S S, et al [85].	Revisão	83 artigos	A utilização de dietas específicas, prebióticos e probióticos, pode ser uma abordagem terapêutica no CRC, as evidências apontam melhora da imunidade dos pacientes e redução de efeitos colaterais. Probióticos contendo *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium* mostraram-se seguros e eficazes para redução de alguns efeitos secundários à quimioterapia e à radioterapia. O estudo indica a necessidade de mais pesquisas acerca da temática.
Golkhalkhali B, et al [86].	ECR	140 pacientes	A suplementação com os probióticos e ômega 3 melhorou a qualidade de vida global, reduziu efeitos secundários da quimioterapia, os níveis de IL-6 em pacientes com CCR.
Ue B, et al [87].	Revisão	145 artigos	Manipulação da MI através de dieta, ervas, probióticos, deverá fazer parte dos futuros regimes de tratamento do câncer. Os probióticos têm efeitos benéficos em pacientes com CCR, independentemente do estádio do câncer. O estudo indica a necessidade de estudos mais robustos.
Dikeocha IJ, et al [88].	Revisão sistemática	2.457 pacientes	O uso de probióticos em pacientes com CCR reduzem o risco de infeção pós-operatória, a incidência de tumores a longo prazo, modulam o sistema imunitário, melhoram a qualidade de vida geral e reduziram os efeitos adversos da terapia convencional
Feng J, et al [89].	Revisão sistemática com metanálise	1.013 pacientes, 208 com CCR	Os probióticos têm potencial de minimizar a diarreia induzida pela quimioterapia e a incidência de mucosite oral.
Kim AJ, et al [90].	Revisão	115 artigos	Existem dados pré-clínicos consideráveis e evidências clínicas limitadas, de que os fatores dietéticos podem atuar na prevenção e/ou tratamento do câncer e dos sintomas e toxicidade relacionados ao tratamento do câncer. Contudo, nenhuma dieta específica pode ser prescrita com segurança para pacientes com câncer, devido à escassez de evidências clínicas sólidas.

Kim SH, et al [91].	Revisão	85 artigos	O uso de probióticos, como *B. infantis, LGG, L. acidophilus e L. casei*, podem desempenhar um papel adjuvante nos futuros tratamentos do CCR através da imunomodulação das células cancerosas e de efeitos quimioprotetores. No entanto, alguns pontos devem ser elucidados antes da utilização na manipulação da MI de pacientes com CRC: tipos de estirpes probióticas/prebióticas, as suas concentrações, a duração da terapêutica e o método de suplementação (alteração de hábitos alimentares,comprimidos orais de pro-, pré-, simbióticos) para obter os melhores resultados clínicos.
Lin DW, et al [92].	Coorte prospectiva	22 pacientes	Estudo aponta associação entre os perfis da MI e os níveis de toxicidade em pacientes com cancer anal escamoso que recebem quimioterapia.
Ojo OA,et al [93].	Revisão	67 artigos	A curcumina pertence a uma classe de substâncias químicas derivadas de plantas que podem ajudar a prevenir o CCR, em estudos in vitro e in vivo em animais. Já estudos em humanos foram contraditórios. O estudo indica a necessidade de maiores evidências clínicas para utilização no CCR.
Xu B, et al [94].	Revisão sistemática com metanálise	4.478 pacientes	As fórmulas de ervas podem regular a composição da MI, possuem efeitos benéficos nos estágios pré-operatório, pós-operatório e avançado de GC e CRC, por induzir a recuperação da função gastrointestinal pós-operatória. As fórmulas de ervas exercem eficácia anticâncer por meio de vários mecanismos, contudo mais estudos são indicados para elucidar os meios envolvidos.
Huang F, et al [95].	ECR	100 pacientes	Os probióticos *B. infants, L. acidophilus, E. faecalis, B. cereus* protegem contra a disbiose da MI induzida pela quimioterapia com XELOX, reduziu os efeitos adversos e promoveu a produção de AGCC.
Esfahani A, et al [96].	ECR	71 pacientes	A suplementação com PUFAs n-3 (640 mg 54 % DHA -Ácido Docosahexaenoico, 10 % EPA -Ácido Eicosapentaenóico) pode reduzir a incidência e a gravidade da neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina em pacientes com câncer de cólon. O estudo recomenda a suplementação como agente profilático e terapêutico para a neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina.
Osterlund P,et al [97].	ECR	150 pacientes	A suplementação com probiótico *L. rhamnosus GG* pode reduzir a frequência de diarreia grave relacionada com a quimioterapia à base de 5-FU quimioterapia, enquanto que a suplementação com fibras foi pouco benéfica.

Howells LM, et al [98].	ECR	28 pacientes	A combinação de curcumina com quimioterapia FOLFOX representa um tratamento seguro e tolerável com efeitos benéficos potenciais. O estudo salienta o tamanho amostral pequeno.
Ghidini M, et al [99].	Estudo prospectivo observacional	51 pacientes	A suplementação com *Lactobacillus kefiri LKF01* (Kefibios®) foi segura e eficaz na prevenção de diarreia grave em doentes com câncer que recebem tratamento à base de 5-FU ou capecitabina.

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

5.3. Síntese compilada dos principais achados

A seguir no Quadro 5, apresenta-se a síntese dos achados distribuídos em um quadro sinóptico, com a finalidade de responder aos objetivos do estudo.

Quadro 5 - Síntese dos resultados.

Fatores Protetivos	Fatores de Risco	Nutrição
Administração de Probióticos ex. *Bifidobacterium, Lactobacillus*, por no mínimo 4 semanas,durante a quimioterapia foi seguro e eficaz na redução de efeitos colaterais gastrointestinais	A disbiose da MI está relacionada com a promoção de tumores no cólon e piores desfechos do tratamento quimioterápico	A suplementação com ácidos graxos poli-insaturados, como o ômega 3, durante o tratamento quimioterápico foi eficaz em reduzir a neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina. A ingestão de iogurtes foi capaz de reduzir a diarréia induzida pelo fluorouracil.
Administração de probióticos, foi segura e capaz de reduzir infecções, produção de citocinas inflamatórias, redução de infecção de sítio cirúrgico	A toxicidade da quimioterapia pode ser induzida pela MI, aumentando os efeitos colaterais, como a diarréia e a mucosite	O consumo de carnes vermelhas e processadas, gorduras favorecem o crescimento de bactérias pró-carcinogênicas no cólon e induz o quadro de disbiose da MI.
Administração de probióticos promoveu a diversidade bacteriana da MI, a imunidade, promoveu aumento da qualidade de vida dos pacientes e redução do tempo de internação e risco de óbito	O aumento da toxicidade induzido por bactérias patogênicas no cólon pode levar a suspensão do tratamento, atrasos de dose e até a falha do tratamento.	As fibras provenientes da dieta reduzem a formação de adenomas no cólon.
A eficácia dos probióticos	A modulação da MI é uma	O consumo de fibras está

depende de questões individuais: sexo, idade, etinia, tipo de bactérias, dentre outros	ferramenta ainda em estudo para aumentar a eficácia da quimioterapia, conteúdos mais estudos são necessários.	relacionado com maiores níveis de AGCC no cólon, acetato propionato e butirato.

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

6. DISCUSSÃO

Nessa sessão serão discutidas as evidências mapeadas nesta revisão de escopo. O primeiro ponto relevante refere-se à natureza internacional das publicações, visto que todos os artigos mapeados foram publicados em jornais internacionais e sua totalidade na língua inglesa. A necessidade de divulgação de dados de estudos emerge da constante produção de conhecimento científico, as publicações permitem a troca de novas tecnologias, experiências e vivências entre pesquisadores, com intuito de beneficiar a sociedade como um todo, permitindo que benfeitorias sejam compartilhadas, aplicadas e também, revisadas e melhoradas[100].

No Brasil, a produção científica, em sua maioria realizada em universidades públicas, está atrelada majoritariamente à pós-graduação, sendo que as publicações servem como balizadores para avaliações dos cursos universitários. A internacionalização das publicações é valorizada e incentivada, o que oportuniza uma maior disseminação de conhecimentos. Posto isso, naturalmente a busca por publicações em periódicos internacionais é mais solicitada no meio científico de divulgação de dados, especialmente em língua inglesa[101]. O inglês é historicamente a língua predominante na divulgação de dados científicos, não somente da área da saúde. O atual cenário de competitividade do meio acadêmico estimula e possibilita que sejam formadas parcerias com outros pesquisadores internacionais, tendo como mediador comum a língua[102].

A produção de evidências no contexto da MI e CCR convergem com as evidências mapeadas, que apontam para influência da MI e da disbiose na eficácia e resposta dos pacientes não somente à quimioterapia, mas à radioterapia e imunoterapia, nos efeitos adversos e, alguns destes, correlacionados a microrganismos específicos[103-105].

Dentre as evidências científicas em buscas de estratégias durante o tratamento quimioterápico, encontram-se os probióticos, que são microrganismos vivos que, quando consumidos, podem conferir benefícios à saúde. Eles são comumente encontrados em alimentos fermentados, como iogurte, kefir e chucrute, ou disponíveis em forma de suplementos[106]. Estudos recentes focados na modulação da MI através do uso de probióticos buscam melhores resultados no tratamento de pacientes com CCR[106].

Os efeitos do uso de probióticos como auxiliares na eficácia ou redução de efeitos colaterais da quimioterapia utilizada contra o CCR são tema importante dentre as pesquisas, como estudo que identificou que a ingestão de probióticos contendo cepas de *L. rhamnosus* durante o tratamento com Fluorouracil reduziram a diarreia em pacientes com CCR[78]. Outra

pesquisa realizada na Coréia do Sul evidenciou os probióticos contendo *B. infantis, LGG, L. acidophilus e L. casei*, que servem como adjuvantes no tratamento do CCR[91] por suas características quimioprotetoras. Porém, ainda existem lacunas quanto a cepas que devem ser utilizadas, quais melhores combinações, dosagens e métodos de suplementação com probióticos, ou prebióticos.

Pesquisas com probióticos estão sendo desenvolvidas em diversas regiões do mundo para identificar seu potencial protetivo durante o tratamento quimioterápico, a exemplo dos nove ensaios clínicos randomizados (ECR) realizados com pacientes portadores de CCR mapeados nesta revisão de escopo[70-71,73,81,86,95-98].

Como mostra ECR realizado na Eslováquia, com intuito de determinar a eficácia do probiótico na redução da diarreia induzida pelo irinotecano em pacientes com CCR metastático. Em um período de 12 semanas, os participantes deveriam ingerir cápsulas contendo *Bifidobacterium breve HA-129 (25%), Bifidobacterium bifidum HA-132 HA (20%), Bifidobacterium longum HA-135 (14.5%), Lactobacillus rhamnosus HA-111 (8%), Lactobacillus acidophilus HA-122 (8%), Lactobacillus casei HA-108 (8%), Lactobacillus plantarum HA-119 (8%), Streptococcus thermopilus HA-110 (6%), Lactobacillus brevis HA-112 (2%), Bifidobacterium infantis HA-116 (0.5%)*[70]. Os pesquisadores observaram que o grupo de pacientes que recebeu os probióticos teve redução da diarreia, utilizou menos loperamida, tiveram menores sintomas de distensão abdominal, redução da colite intestinal e da toxicidade causada pelo irinotecano[70] . Contudo, o uso de probióticos e sua eficácia ainda está sendo investigada. Pesquisadores da Malásia não identificaram diferenças significativas na incidência de diarreia induzida pela quimioterapia com XELOX, entre os grupos que receberam probióticos contendo *Lactobacillus spp. e Bifidobacterium spp*[73]. Haja vista que os resultados da ingestão de probióticos dependem de questões individuais, a sua aplicabilidade na prática clínica ainda é um campo de discussão.

A segurança da administração de microrganismos vivos contidos nos probióticos, em pacientes com CCR em tratamento quimioterápico é um tema recorrente e polêmico, já que os pacientes estão com a imunidade baixa, permeabilidade intestinal aumentada o que possibilita a translocação bacteriana no intestino e a ocorrência de sepse[107]. Para responder a esse polêmico e pertinente questionamento, diversos estudos mapeados nesta revisão de escopo testaram a administração de probióticos em pacientes com CCR em tratamento quimioterápico, dentre eles uma revisão não identificou maiores taxas de infecção em pacientes que foram submetidos ao uso de probióticos[85] e vários ECR reforçaram a segurança da sua administração [70,73,81,85], o que também foi avaliado em uma revisão sistemática[84]. O

consumo de prebióticos aliado com suplementação de probióticos mostra-se uma terapêutica promissora para pacientes com CCR [85]. As pesquisas apontam que a suplementação com *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* foram seguros e eficazes no tratamento de eventos adversos mais comuns durante a quimioterapia e melhora da imunidade[84-85], inclusive em uma revisão sistemática realizada na Malásia que abrangeu 2.457 pacientes com CCR[88].

Os esforços em reduzir os efeitos adversos e a eficácia clínica dos tratamentos é um tema recorrente no quesito do CCR. Para tanto, um estudo de intervenção com 66 pacientes com CCR em quimioterapia com fluorouracil, testou a ingestão de iogurte enriquecido com probióticos (cápsulas com 500 mg de *lactobacillus casei, lactobacillus acidophilus, lactobacillus rhamnosus, lactobacillus bulgaricus, bifidobacterium breve, bifidobacterium longum, streptococcus thermophiles*, e fructooligosaccharides como prebiótico) para redução de diarreia, mostrando-se eficaz na redução da diarreia induzida. O grupo que recebeu apenas o iogurte também teve redução da incidência deste efeito colateral[81].

A toxicidade gastrointestinal é um evento adverso comum durante o tratamento do câncer colorretal com quimioterapia. Sua gravidade pode variar dependendo do tipo de quimioterapia utilizada, da dose administrada, da saúde geral do paciente e da resposta individual ao tratamento. No entanto, esses eventos podem levar a um retardo no tratamento, suspensão ou troca de droga, redução de dose de fármacos, internações hospitalares, comprometendo o tratamento e expondo os pacientes a maiores riscos[108]. Nesse sentido, várias pesquisas estão buscando soluções para pacientes com CCR. Recentemente uma revisão sistemática analisou a eficácia dos probióticos *L. acidophilus, L. casei, B. longum, ou L. rhamnosus,* entre outros. Em 443 pacientes adultos com CCR, uma parcela em uso de fluorouracil identificou que a suplementação reduziu a dor abdominal, náuseas, vômitos, constipação e distensão abdominal. O período de suplementação nos estudos avaliados variou de 1 a 24 dias, os benefícios foram mais evidentes quando a utilização ocorreu por no mínimo de 4 semanas[84]. Uma revisão sistemática com metanálise realizada no Canadá, identificou que probióticos administrados por via oral são capazes de reduzir a diarreia induzida pela quimioterapia e a incidência de mucosite oral[89]. A melhora da qualidade de vida, aumento da diversidade da MI e a redução de microrganismos patogênicos indutores de inflamação, também foi correlacionada em outro estudo [88].

A administração de probióticos durante o tratamento pode minimizar as alterações na MI, reduzindo a disbiose e aumentando os níveis de AGCC no intestino, essa hipótese foi testada em um ECR realizado com 100 pacientes com CCR, em tratamento XELOX (Capecitabina + Oxaliplatina) em período pós-operatório, mostrando que a suplementação

com cápsulas contendo mais de 0.5 × 106 CFU de *B. infants, L. acidophilus, E. faecalis,* e mais de 0.5 × 105 CFU de *B. cereus*, foi efetiva em reduzir a diarreia, e aumentar os níveis de AGCC no grupo de pacientes que recebeu os probióticos. Ainda como efeitos, houve o incremento de bactérias do tipo *Phascobarctobacterium, Lactobacillus e Roseburia* no grupo intervenção, sendo diretamente relacionado com os níveis de AGCC[95]. Em outro ECR realizado com 150 pacientes com CCR em uso de quimioterapia à base de fluorouracil, evidenciou que a suplementação oral com *L. rhamnosus GG,* foi efetiva em reduzir a diarreia grave[97]. Outra pesquisa com a suplementação com *Lactobacillus kefiri* LKF01 (Kefibios®) por 4 meses mostrou a segurança e eficácia em prevenir a diarreia grave em pacientes com tratamento à base de fluorouracil, em um estudo observacional realizado com 54 pacientes com CCR [99].

As evidências mapeadas mostram a relação não apenas com os efeitos colaterais, mas também para a interação entre a disbiose e a carcinogênese colorretal[74,84]. Os resultados de estudos encontrados no uso de probióticos tanto em animais, quanto em humanos indicam que a suplementação tem a capacidade de alterar a composição da MI, dessa forma, induzindo a uma melhor resposta clínica aos tratamentos quimioterápicos, a redução dos efeitos adversos, estando estes relacionados com melhor resposta inflamatória, e melhora da imunidade[76, 84-85, 88]. O potencial da modulação da MI, com uso de probióticos demonstrado pelos estudos mapeados, mostra seus inúmeros benefícios, porém ainda existem lacunas que devem ser mais exploradas para identificar e estimular sua ampla utilização na prática clínica baseada em evidências. É importante destacar que os efeitos dos probióticos podem variar de pessoa para pessoa, dependendo de diversos fatores, incluindo a cepa específica de probiótico utilizada, a dosagem, a duração do uso e a condição de saúde do indivíduo. Alternativas que estão sendo exploradas como o transplante de microbiota fecal, contudo ainda há limitações de evidência quanto a segurança do procedimento em pacientes com CCR [74].

As pesquisas acerca dos efeitos da MI vão além dos efeitos da quimioterapia, incluindo repercussões nos procedimentos cirúrgicos aos quais pacientes com CCR são submetidos. Os efeitos benéficos induzidos pelo consumo de probióticos como a redução de citocinas inflamatórias (TNF-α, IL-17A, IL-17C, IL-22, IL-10 e IL-12) e complicações pós-operatórias foram observados em pacientes com CCR em uso de quimioterapia neoadjuvante[73]. Outro estudo dá suporte a estas descobertas, como estudo acerca da suplementação de probióticos após procedimentos cirúrgicos, pesquisadores identificaram como fatores de proteção: redução de infecções como pneumonia e de sítio cirúrgico em pacientes com CCR, sugerindo também que a utilização de prebióticos, probióticos e

simbióticos poderia ser utilizada ao invés da limpeza mecânica do intestino, antes de procedimentos cirúrgicos, pois pode modular a MI e retardar a carcinogênese colorretal[74].

Os pacientes com CCR são expostos a diversos tratamentos, sendo a cirurgia um método muito empregado, tanto de forma curativa, quanto paliativa, podendo ocorrer tanto antes quanto após a quimioterapia, as evidências mapeadas apontam que a modulação da MI pode ser benéfica inclusive em procedimentos cirúrgicos. Sendo assim, é possível identificar que as aplicabilidades clínicas da MI estão longe de ser restritas, quanto mais estudos consolidarem as evidências, maiores serão os benefícios para os pacientes com CCR. Nesse contexto, uma revisão sistemática sintetizou os achados de vários estudos com probióticos de várias cepas (*L. rhamnosus R0011 e L. acidophilus R0052; L. casei, L. acidophilus, L. lactis, B. bifidum, B. longum, e B. infantis junto com ômega 3; LactoLevure®, probiótico B. lactis, L. acidophilus, L. plantarum, e S. boulardii, Synbiotic ForteTM, P. pentosaceus, L. mesenteroides, L. paracasei, L. plantarum,* prebióticos como a inulina, e pectina, o β-glucano, e amido resistente) identificando benefícios para os pacientes com CCR após cirurgia, com melhora do sistema imunológico, e redução dos compostos carcinogênicos e dos danos na mucosa intestinal[77]. Os benefícios também foram observados por outros pesquisadores, como: redução de citocinas inflamatórias no pós-operatório, redução do risco de infecções pós-cirúrgicas e redução do tempo de hospitalização e risco de morte [88].

Diferentes pesquisas relacionam a disbiose da MI com o processo de carcinogênese colorretal, evidenciando sua utilização como estratégia terapêutica[74,91]. Os tratamentos comumente utilizados contra o CCR, a quimioterapia e a radioterapia, alteram de maneira significativa a composição da MI induzindo a disbiose, sendo essa relacionada com piores desfechos da quimioterapia[78, 84] .

Portanto, os medicamentos quimioterápicos podem ter efeitos diretos sobre as bactérias intestinais, causando desequilíbrios e reduzindo a diversidade microbiana. Como evidenciam os estudos em que a MI colonizada por *Fusonucleatun*[78] pode reduzir a resposta fluorouracil por meio de ativação da autofagia, influenciando em menores taxas de sobrevida dos pacientes com CCR[109-111]. A investigação vai além, pesquisas[75,79] que acompanharam pacientes em tratamento com fluorouracil e oxaliplatina, observaram melhores resultados do tratamento em indivíduos com acréscimo de populações de *R. intestinalis.* No entanto, já foram observados desfechos desfavoráveis em pacientes com maiores populações de *Megamonas rupellensis, Parvimonas micra*, e *Coprobacter fastidiosus*, contudo estes achados precisam de maiores investigações para aplicabilidade clínica [75].

Outras evidências nas alterações da MI influenciaram nos resultados do tratamento antineoplásico com fluorouracil, oxaliplatina e irinotecano, mostrando que nos pacientes com piores desfechos foi notável a redução de populações de *R. faecis* , porém o achado não foi significativo para pacientes do grupo com CCR[79]. O tamanho amostral, heterogeneidade dos sujeitos, fatores de estilo de vida, como hábitos alimentares e atividade física podem ser limitantes para aplicação em larga escala. A MI interage com os quimioterápicos e desempenha um papel na eficácia da quimioterapia, no entanto, mais pesquisas são necessárias para entender os procedimentos envolvidos e traduzir essas descobertas em práticas clínicas efetivas[112] .

A toxicidade dos fármacos também é influenciada pela MI, como é o caso de bactérias que podem produzir enzimas capazes de aumentar os efeitos colaterais associados ao medicamento, como diarreia e mucosite. Os pacientes que tiveram acréscimo de bactérias do tipo *Akkermansia muciniphila*, tiveram lesões intestinais mais severas e baixa resposta ao tratamento com fluorouracil e oxaliplatina[75]. A *Akkermansia muciniphila* é uma espécie bacteriana que se alimenta de muco intestinal e está envolvida na regulação da função da barreira intestinal e na saúde do revestimento do intestino[113]. Pesquisas sugerem que a presença excessiva de *Akkermansia muciniphila* pode contribuir para a resistência ao tratamento com fluorouracil e oxaliplatina em pacientes com câncer colorretal. Uma hipótese é que essa bactéria pode promover a formação de um ambiente inflamatório no intestino, o que pode interferir na eficácia dos medicamentos de quimioterapia[75].

Nessa mesma linha, um estudo com pacientes com cancer de canal anal escamoso em tratamento com cisplatina e fluorouracil, identificou que pacientes com aumento de espécies de *Clostridium e Actinobacteria* tinham piores níveis de toxicidade ao final do tratamento[92]. Os efeitos colaterais do uso de capecitabina e oxaliplatina, também sofrem efeitos da MI, estudos com pacientes que apresentavam diarréia relacionada ao tratamento tinham abundância de *Klebsiella pneumoniae*[78,82]. Com base nessas descobertas, pesquisas estão sendo realizadas para explorar o potencial da modificação da microbiota intestinal como uma estratégia adjuvante no tratamento do câncer.

A composição da MI também pode desempenhar um papel na eficácia do irinotecano, e pesquisas estão sendo realizadas para explorar essa relação e seu potencial terapêutico. Novas abordagens como o uso de antibióticos estão sendo estudadas, para modular a composição da microbiota e melhorar a resposta ao irinotecano, a exemplo do estudo que acompanhou pacientes com CCR em tratamento com irinotecano e utilizou antibiótico claritromicina com objetivo de reduzir níveis de b-glucuronidase, contudo os resultados não

foram significativos na redução de diarreia quando comparadas com o grupo que não utilizou o antibiótico[87]. Mais pesquisas estão sendo realizadas, estudos *in vitro* com uso de flavonóides e derivados do ácido cinâmico mostraram-se promissores em inibir a b-glucuronidase intestinal, visando a redução da toxicidade do irinotecano[87]. No entanto, é importante ressaltar que essa área de pesquisa ainda está em desenvolvimento, e mais estudos são necessários para determinar a extensão da influência da microbiota intestinal na eficácia do irinotecano e como aproveitar esse conhecimento na prática clínica.

Os dados mapeados desde 2007 mostram o comprometimento de pesquisadores em explorar como MI pode ser utilizada na resposta ao tratamento quimioterápico, qualidade de vida e sobrevida de pacientes com CCR. Embora a quimioterapia sistêmica, com multidrogas tenha apresentado inúmeras vantagens contra o avanço de tumores colorretais, a eficácia do tratamento e resistência às drogas ainda é um tema vigente nos estudos e prática clínica[79]. Após análise dos resultados mapeados é perceptível as possibilidades de influência da MI no tratamento de tumores colorretais, contudo ainda resta muito a ser compreendido sobre os mecanismos exatos pelos quais a microbiota intestinal interage com esses medicamentos e como isso pode ser clinicamente explorado.

Para mitigar os efeitos negativos na microbiota intestinal durante a quimioterapia, algumas abordagens têm sido exploradas, como intervenções dietéticas. Essas intervenções têm como objetivo restaurar ou promover um equilíbrio saudável na microbiota intestinal, com potencial de restaurar as populações bacterianas benéficas no cólon, relacionado-às não somente com o tratamento, mas também para prevenção do CCR, porém alguns pontos ainda permanecem desconhecidos[72]. Contudo, estudos com resultados muito promissores foram desenvolvidos, a considerar pesquisas com suplementação de Polyunsaturated Fatty Acid (PUFAs) n-3, sendo um deles ômega 3, reduziu a incidência e a gravidade da neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina em pacientes com câncer de cólon [96]. Outra pesquisa com a utilização de óleo de peixe durante a quimioterapia levou a redução das náuseas e vômitos, perda do apetite, perda de peso, massa magra e sintomas depressivos em pacientes com CCR[71]. Outra pesquisa em associação com probióticos melhorou os escores de qualidade de vida[86].

Dentre os estudos mapeados, encontram-se pesquisas que relatam os efeitos protetivos da nutrição, relacionando dietas ricas em fibras alimentares com menores riscos para o desenvolvimento de adenomas colorretais e o desenvolvimento do CCR[80]. Para além, os benefícios na eficácia da quimioterapia podem ser relacionados com maiores produções de AGCC, como acetato, propionato e butirato, obtidos através da digestão das fibras no cólon.

Pesquisadores apontam que a presença de *F. prausnitzii* na MI está envolvida na produção de butirato, sendo este um metabólito anticarcinogênico. Os estudos apontam uma redução de *F. prausnitzii* em amostras fecais de pacientes com CCR, quando comparados com pessoas saudáveis[80].

Manter uma alimentação rica em carnes vermelhas e gorduras favorece o crescimento de bactérias pró-carcinogênicas no cólon. As gorduras em excesso provenientes da dieta aumentam a produção de ácidos biliares secundários, induzindo a disbiose, levando ao aumento da inflamação e possível formação de tumores, contudo ainda permanecem lacunas de conhecimento[80]. Em contrapartida, a ingestão de probióticos e nutracêuticos melhoram o ambiente intestinal, por aumentar a diversidade da MI e reduzir o crescimento de microorganismos patogênicos, prevenindo disbiose[88].

Embora as evidências crescentes da influência da nutrição e da microbiota intestinal no câncer colorretal, ainda há muito a ser descoberto sobre os procedimentos precisos envolvidos e como usar essas informações para prevenção e tratamento. É importante adotar uma dieta equilibrada, rica em fibras e alimentos vegetais, limitar o consumo de alimentos processados e buscar orientação de profissionais de saúde para uma abordagem personalizada e adequada[114].

A relação entre nutrição, microbiota intestinal e câncer colorretal tem sido objeto de estudos e pesquisas nos últimos anos. As pesquisas mapeadas mostram que a composição da microbiota intestinal e a dieta desempenham um papel importante no desenvolvimento e progressão do câncer colorretal, contudo estudos mais robustos com maior nível de evidência, multicêntricos precisam ser desenvolvidos para uma aplicação de resultados em escala ampliada.

7. CONCLUSÃO

Os resultados evidenciam fatores protetivos potenciais no uso probióticos e intervenções nutricionais como: iogurtes, ômega 3, uso de fibras e cúrcuma no câncer colorretal, contudo os achados dos estudos clínicos são inconclusivos no que tange a maior eficácia do tratamento. Já a utilização dos probióticos, iogurtes e ômega 3, mostraram-se protetivas na redução de efeitos adversos de pacientes em uso de quimioterapia que culminaram no aumento da qualidade de vida, os quais foram citados em diversos estudos mapeados, bem como a relação da MI e da disbiose com o processo de carcinogênese colorretal. No entanto, a resistência a fármacos influenciados pela MI está mais bem documentada em estudos pré-clínicos.

Os estudos reiteram a complexidade clínica do câncer colorretal, o que aponta para necessidade uma abordagem multiprofissional adequada e individualizada de acordo com as necessidades e possibilidades de cada paciente para o tratamento. Nesse sentido, os probióticos e intervenções nutricionais devem ser considerados como parte de uma abordagem complementar à terapia de discussão multiprofissional. As implicações na qualidade de vida dos pacientes com câncer colorretal durante a quimioterapia devem também ser pautadas de maneira multidisciplinar.

Fica evidente a carência de investimento em políticas de conscientização da população acerca dos fatores de risco e sinais de alerta no intuito de aumentar o diagnóstico precoce e assim elevar as chances de cura. Na mesma linha de políticas públicas, o Guia Alimentar para a População Brasileira deve ser amplamente utilizado para orientação sobre nutrição e hábitos alimentares saudáveis, visto que esses podem contribuir para o desenvolvimento do CCR e de outras doenças crônicas.

Concluindo, embora os resultados sejam promissores, ainda permanecem questionamentos, como a influência das variáveis como sexo, idade, etnia, local do estudo e principalmente os hábitos alimentares e nível de atividade física, para determinar a aplicabilidade clínica das intervenções. Os resultados indicam a necessidade de realização de estudos robustos, multicêntricos, para determinar com segurança a eficácia dessas intervenções para pacientes com CCR.

REFERÊNCIAS

1. OPAS [Organização Pan-americana da Saúde] Folha informativa - Câncer. [Atualizada em setembro de 2020. Acesso em junho 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer> .

2. Oms.org [Organização Mundial da Saúde]. [Acesso junho de 2021]. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

3. Inca.org [Instituto Nacional de Câncer]. Números de Câncer. [Atualizada 23/11/2022, acesso em novembro 2022]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer

4. Inca.org [Instituto Nacional de Câncer]. Tendência de aumento do número de casos de câncer de intestino exige estratégias de prevenção. [Atualizada 01/06/2022, acesso em novembro 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2021/tendencia-de-aumento-do-numero-de-casos-de-cancer-de-intestino-exige-estrategias-de-prevencao

5. Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Tonse R , Saxena A, McGranaghan P, et al. Emerging Evidence on the Effects of Dietary Factors on the Gut Microbiome in Colorectal Cancer. Front. Nutr. 2021 Oct. 8:718389. [Acesso 2022 fev 18]. DOI: https://doi.org/10.3389/fnut.2021.718389.

6. Bodai BI, Nakata TE. Breast Cancer: Lifestyle, the Human Gut Microbiota /Microbiome, and Survivorship. Perm J. 2020 Jun; 24;19.129. DOI: https://doi.org/10.7812/TPP/19.129.

7. Villéger R, Lopès A, Carrier G, Veziant J, Billard E, Barnich N, et al. Intestinal Microbiota: A Novel Target to Improve Anti-Tumor Treatment? Int. J. Mol. Sci. 2019 Sep [Acesso 2021 jul 12] 7;20(18):4584. DOI: 10.3390/ijms20184584.

8. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease.Nutrients 2019; 16;11(7):1613. DOI: 10.3390/nu11071613. [Acesso 2021 jun 20].

9. Perbelin AG, Silva CV, Mello EVSL, Schneider LCL. O papel da microbiota como aliada no sistema imunológico. Arquivos do MUDI, v 23, n 3, p. 345-358, 2019.

10. Souza CSC, Souza RC, Evangelista JN, Ferreira JCS. A importância da microbiota intestinal e seus efeitos na obesidade. Research, Society and Development, v. 10, n. 6, e52110616086, 2021 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.16086.

11. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. Nutrients. 2020 Jan; 31;12(2): 381. [Acesso 2021 jul 15] DOI: https://doi.org/10.3390/nu12020381.

12. Taghinezhad-S S, Mohseni AH, Fu X. Intervention on gut microbiota may change the strategy for management of colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol. 2021; 36(6):1508–17. [Acesso 2022 fev 18]. DOI: https://doi.org/10.1111/jgh.15369

13. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioro GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM, et al . Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer. Front Immunol. 2018 Aug. 15;9:1830 [Acesso em 2022 fev 18]. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01830

14. Zhang Z, Tang H, Chen P, Xie H, Tao Y. Demystifying the manipulation of host immunity, metabolism, and extraintestinal tumors by the gut microbiome. Signal Transduct Target Ther. 2019 Oct 12(4):41.[Acesso 2020 jul 15] Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41392-019-0074-5

15. Zhang S, Yang Y, Weng W, Guo B, Cai G, Ma Y, et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to 5-fluorouracil by upregulation of BIRC3 expression in colorectal cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2019 Jan; 38:14. [Acesso em 2020 jul 10]. DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-018-0985-y

16. Loke YL , Chew MT , Ngeow YF, Lim WWD, Peh SC. Colon Carcinogenesis: The Interplay Between Diet and Gut Microbiota. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020 Dec. 10:603086.[Acesso em fevereiro de 2022]. DOI: https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.603086

17. Pacheco-Pérez LA, Ruíz-González KJ, de-la-Torre-Gómez AC, Guevara-Valtier MC, Rodríguez-Puente LA, Gutiérrez-Valverde JM. Fatores ambientais e conscientização sobre o câncer colorretal em pessoas com risco familiar. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2019; 27:e3195. [Acesso em 2020 jul 15]. DOI: https://doi.org/10.1590/1518-8345.3082.3195

18. Brasil. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Primária n. 29. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010.. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf >.

19. Cordeiro L, Soares CB. Scoping review: potentialities for a synthesis of methodologies used in qualitative primary research, BIS, Bol. Inst. Saúde (Impr.) ; 20(2): 37-43, Dez. 2019. [Acesso em oct 2022 01]. DOI: https://doi.org/10.52753/bis.2019.v20.34471

20. Ferraz L, Pereira RPG, Pereira AMRC .Tradução do Conhecimento e os desafios contemporâneos na área da saúde: uma revisão de escopo. Rio De Janeiro, V. 43, N. Especial 2, P. 200-216, Nov 2019. DOI: 10.1590/0103-11042019S215

21. Ferreira SMR, Retondario A, Tanikawa L. Protocolo De Revisão De Escopo E Revisão Sistemática Na Área De Alimentos.Visão Acadêmica, Curitiba, v.22n.2, Abr. -Jun. /2021-ISSN 1518-8361. [Acesso 2022 aug 10] . DOI:10.5380/acd.v22i2.79568

22.OPAS. Câncer [homepage na internet]. Organização Pan-americana da Saúde. 2020. [Acesso em 2023 mai 09]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer> .

23.Brasil. Folha informativa - INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025 [Atualizada de novembro de 2022. Acesso em 18 mai 2023]. INCA [Instituto Nacional de Câncer]. Disponível em:

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025)>.

24. Fascina T, et al. ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). 2011. [Acesso em 01 outubro 2022]. ISBN 978-85-7318-188-3 (versão eletrônica). Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>.

25. Mota, MR; Dantas RAE. Associação entre os fatores de risco para formação de pólipos e desenvolvimento de câncer colorretal: uma revisão de literatura. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 5, n. 3, p. 9411-9423. 2022. [Acesso em 01 mai 2023]. Disponível em: https://doi.org/10.34119/bjhrv5n3-119.

26. Mármol I. Sánchez-de-Diego C. et al. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. Int J Mol Sci.; 18(1): 197 [Publicado online em 19 jan 2017. Acesso em 01 maio 2023]. DOI: 10.3390/ijms18010197.

27. Lima, JF. Macedo, AB et al. Câncer colorretal, diagnóstico e estadiamento: revisão de literatura Arquivos do MUDI, v 23, n 3, p. 315-329, 2019. [Acesso em 01 mai 2023]. DOI: https://doi.org/10.4025/arqmudi.v23i3.51555.

28. ACS. What Is Colorectal Cancer? [homepage na internet]. The American Cancer Society. [Publicação online em: Jun 2020. Acesso em 01 mai 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.htm>.

29. Brasil. Portaria nº 958, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Ministério da Saúde, Secretária de Atenção à Saúde [Publicado em: set 2014. Acesso em 01 mai 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_colorretal__26092014.pdf>.

30. Brasil. Câncer de intestino. Instituto Nacional de Câncer. [Publicado em Junho de 2022. Atualizado em: Jul 2022. Acesso em 01 maio 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/intestino>.

31. Silva M. Errante PR. Câncer colorretal: fatores de risco, diagnóstico e tratamento. Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 13, n. 33, out./dez. 2016, ISSN 2318-2083 (eletrônico) [Acesso em 18 mai 2023]. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/viewFile/765/u2016v13n33e765>.

32. Brasil. Falando sobre Câncer do Intestino: Orientações Úteis ao Usuário Fatores de Risco e Proteção. Ministério da Saúde. 1ª ed. Rio de Janeiro: 2003 [Acesso em 18 mai 2023]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Falando_sobre_Cancer_de_Intestino.pdf>.

33. Brasil. Câncer colorretal. Instituto de Câncer do Rio Preto. São José do Rio Preto. [Publicado em maio 2020. Acesso: 18 maio 2023]. Disponível em: <https://incariopreto.com.br/cancer-colorretal-2/>.

34. OPAS/OMS. Câncer colorretal. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde; 2016. [Publicado em março 2016. Acesso em 01 mai 2023]. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/index.php?option= com_content & view= article & id= 11761 & Itemid= 41765 & lang=pt>.

35. Oliveira MM. Oliveira MRD et al. Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros. Rev. Brasileira de Epidemiologia. Vol. 21. 2018. [Acesso: 18 maio 2023]. DOI: https://doi.org/10.1590/1980-549720180012.

36. Brasil. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministério. Publicado em mai 2013. Acesso em 01 mai 2023]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html>.

37. Vieira, WS; Diniz, MBC; Comel, BC. Perfil dos atendimentos de pacientes oncológicos da unidade de emergência de um hospital referência regional no interior do Rio Grande do Sul, Brasil. Revista O Mundo da Saúde. 2020, 44: 193-206, e2062019. DOI: 10.15343/0104-7809.202044193206.

38. Abrao FC, Abreu I, Rocha RO, Munhoz FD, Rodrigues JHG, Younes RN. Impact of the delay to start treatment in patients with lung cancer. São Paulo. Novembro de 2017. 72(11): 675–680. DOI: 10.6061/clinics/2017(11)05.

39. Brasil. Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para assuntos jurídicos. Novembro de 2012. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12732.htm>.

40. Pacheco-Pérez, LA; Ruiz-González, KJ. et al. Fatores ambientais e conscientização sobre o câncer colorretal em pessoas com risco familiar. Rev Latino-Americana de Enfermagem . Vol. 27. 2019. [Acesso em 18 mai 2023]. DOI: https://doi.org/10.1590/1518-8345.3082.3195

41. Falkenberg MB, Mendes TPL, Moraes EP, Souza EM. Educação em saúde e educação na saúde: conceitos e implicações para a saúde coletiva. Ciência & Saúde Coletiva, 19(3):847-852, 2014.

42. Lourenção PLTA, Monteiro AA, Comes GT, Moraes PRK, Ortolan EVP. Educar em Saúde: Conhecendo as principais doenças do intestino. Revista Ciência em Extensão. v. 16, p.129-139, 2021.

43. Souza MGG, Santos I, Silva LA. Educação em saúde e ações de autocuidado como determinantes para prevenção e controle do câncer. Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online, 2015. out./dez. 7(4): 3274-3291

44. Martinez DCL. Microbiota intestinal, disbiose, nutrição e doença de alzheimer: existe alguma relação?. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2021. [Acesso em 18 mai 2023]. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/35565/3/Microbiota%20Intestinal%2C%20disbiose%2C%20nutri%C3%A7%C3%A3o%20e%20doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer_Denise%20de%20Carvalho%20Lima%20Martinez.pdf>.

45. NeuHannig C. Régis CP. et al. Intestinal dysbiosis: Correlation with current chronic diseases and nutritional intervention. Research, Society and Development, [S. l.], v. 8, n. 6, p. e25861054, 2019; 8(6):e25861054. [Acesso em 18 mai 2023]. DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v8i6.1054.

46. Paixão LA. Castro FFS. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. Universitas: Ciências da Saúde, Brasília, vol. 14, n.1, p, 85-96. jan/jun 2016. [Acesso em 18 mai 2023]. DOI: 10.5102/ucs.v14i1.3629.

47. Araujo DGS. Lima, AKBS et al. Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: importância do uso de prébioticos e probióticos seu equilíbrio. Temas em Saúde. Vol. 19, nº 6. João Pessoa. 2019. [Acesso em: 18 de maio de 2023]. Disponível em: <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2020/01/19602.pdf>.

48. Wang J; Ke Y; Shu T. Crocin has pharmacological effects against the pathological behavior of colon cancer cells by interacting with the STAT3 signaling pathway. Exp Ther Med. 2020 Feb;19(2):1297-1303. [Acesso 2022 aug 08] Doi: 10.3892/etm.2019.8329.

49. Marcelino G; Hiane PA, Freitas KC; Santana LF; Pott A; et al. Effects of Olive Oil and Its Minor Components on Cardiovascular Diseases, Inflammation, and Gut Microbiota. Nutrients. 2019 Aug 7;11(8):1826. [Acesso 2022 aug 08] Doi: 10.3390/nu11081826.

50. Morvaridi M; Jafarirad S; Seyedian SS; Alavinejad P; Cheraghian B. The effects of extra virgin olive oil and canola oil on inflammatory markers and gastrointestinal symptoms in patients with ulcerative colitis. Eur J Clin Nutr. 2020 Jun;74(6):891-899. [Acesso 2022 aug 08] Doi: 10.1038/s41430-019-0549-z.

51. Martín-Peláez S; Mosele JI; Pizarro N; Farràs M; De La Torre R; Subirana I; et al. Effect of virgin olive oil and thyme phenolic compounds on blood lipid profile: Implications of human gut microbiota. Eur J Nutr. 2017 Feb;56(1):119-131. [Acesso 2022 aug 08] Doi: 10.1007/s00394-015-1063-2. Epub 2015 Nov 5.

52. Watson H; Mitra S; Croden FC; Taylor M; Wood HM; Perry SL; et. al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. Gut 2018 Nov;67(11):1974-1983. [Acesso 2022 aug 08] Doi: 10.1136/gutjnl-2017-314968. Epub 2017 Sep 26.

53. Zaharuddin L; Mokhtar NM; Nawawi KNM; Ali RAR. A randomized double-blind placebo- controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. BMC Gastroenterology (2019) 19:131 [Acesso 2022 aug 08] Doi: doi.org/10.1186/s12876-019-1047-4

54. Kattar SA, Jurjus R, Pinon A, Leger DY, Jurjus A, Boukarim C, et al. Metformin and Probiotics in the Crosstalk between Colitis-Associated Colorectal Cancer and Diabetes in Mice. Cancers (Basel). 2020 Jul: 12(7): 1857. [Acesso em 2020 jul 10]. DOI:https://doi.org/10.3390/cancers12071857

55. Zhang X, Browman G, Siu W, Basen-Engquist KM, Hanash SM, Hoffman KL, et al. The BE GONE trial study protocol: a randomized crossover dietary intervention of dry beans targeting the gut microbiome of overweight and obese patients with a history of colorectal

polyps or cancer. BMC Cancer. 2019 Dec. 18;19(1):1233. [Acesso 2020 jul 10]. DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-019-6400-z

56. Henriksen HB, Ræder H, Bøhn SK, Paur I, Kværner AS, Billington SÅ, et al. The Norwegian dietary guidelines and colorectal cancer survival (CRC-NORDIET) study: a food-based multicentre randomized controlled trial. BMC Cancer. 2017 Jan. 17(1):83. [Acesso em 2022 fev 15]. DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-017-3072-4

57. Peters, Micah D. J; Godfrey, Christina M; McInerney, Patricia; Soares, Cassia Baldini; Khalil, Hanan; Parker, Deborah. The Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2015 edition/ Supplement. [Internet]. Australia: The Joanna Briggs Institute; 2015 [cited Apr 7, 2020].Disponível em: https://nursing. lsuhsc.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Scoping-.pdf

58. Santos WM , Secoli SR, Püsche VAA. A abordagem do Joanna Briggs Institute para revisões sistemáticas. Rev. Latino-Am. Enfermagem 2018;26:e3074 [Acesso 2022 apr 02] DOI: 10.1590/1518-8345.2885.3074

59. Peixoto NMSM, Peixoto TASM, Pinto CAS, Santos CSVB. Nursing intervention focusing on health promotion behaviors in adult cancer patients: a scoping review. Rev Esc Enferm USP. 2021;55:e03673. doi: https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019039403673

60 Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. Int. j. soc. res. methodol. 2005; 8:19-32. [Acesso em oct 2022 08]. DOI: 10.1080/1364557032000119616

61 Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. Implement. sci. 2010; 5(1):5-69. [Acesso em aug 2022 10]. DOI:10.1186/1748-5908-5-69

62 Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, et al. Scoping Reviews. In: Aromataris E, Munn Z, editores. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. Australia: The Joanna Briggs Institute; 2017.

63. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018;169(7):467-73. doi: 10.7326/M18-0850

64. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro [livro online] 2021 [cited 2023 jan 20] 72 p.:il.color. ISBN 978-65-88517-22-2. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf

65. American Cancer Society. What Is Colorectal Cancer. [Internet] 2020 [cited 2023 jan 20] jun 29. Available from: https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html.

66. Silva AG, Prates EJS, Malta DC.Avaliação de programas comunitários de atividade física no Brasil: uma revisão de escopo. Revisão Cad. Saúde Pública 37 (5) 2021 . [Acesso em 2022 oct 09]. DOI: 10.1590/0102-311X00277820

67. BMJ (ACESSO ABERTO) Página MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Explicação e elaboração do PRISMA 2020: orientações atualizadas e exemplos para relatar revisões sistemáticas. BMJ 2021;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160

68. Brasil. Lei Nº 9.610, De 19 De Fevereiro De 1998. Altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências. Art. 1º Esta Lei regula os direitos autorais, entendendo-se sob esta denominação os direitos de autor e os que lhes são conexos. 19/02/1998. [19] p. http://www2.senado.leg.br/bdsf/handle/id/243240.

69. Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis Campbell Systematic Reviews, 18, e1230. https://doi.org/10.1002/cl2.1230

70. Mego M, et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by pro- biotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study. Complement Ther Med (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2015.03.008

71. Mocelin M.C. et al. Fish oil effects on quality of life, body weight and free fat mass change in gastrointestinal cancer patients undergoing chemotherapy: A triple blind, randomized clinical trial. Journal of Functional Foods 31 (2017) 113–122.

72. Mota J.F.; Walter J; Prado C.M.. Insights Into the Relationship Between Gut Microbiota and Colorectal Cancer Current Colorectal Cancer Reports (2018) 14:251–265 https://doi.org/10.1007/s11888-018-0419-4

73. Zaharuddin L, Mokhtar NM, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. BMC Gastroenterology [Internet]. 2019 Julho 24;19. DOI: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657028/

74. Karolina Kaźmierczak-Siedlecka, Agnieszka Daca, Mateusz Fic, Thierry van de Wetering ,Marcin Folwarski, Wojciech Makarewicz. Therapeutic methods of gut microbiota modification in colorectal cancer management – fecal microbiota transplantation, prebiotics, probiotics, and synbiotics. GUT MICROBES 2020, VOL. 11, NO. 6 1518–1530. DOI: https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1764309

75. Li J, Lyu N, Ma Y, Liu F, Feng Y, et al. Composition of fecal microbiota in low-set rectal cancer patients treated with FOLFOX. Therapeutic Advances in Chronic Disease [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 30];11:2040622320904293. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153743/

76. Panebianco C, Latiano T, Pazienza V. Microbiota Manipulation by Probiotics Administration as Emerging Tool in Cancer Prevention and Therapy. Frontiers in Oncology. 2020 Maio 22;10. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00679.

77. Sivamaruthi BS, Kesika P, Chaiyasut C. The Role of Probiotics in Colorectal Cancer Management. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2020 Feb 17;2020:1–17. DOI: https://doi.org/10.1155/2020/3535982.

78. Kalasabail S, Engelman J, Zhang LY, El-Omar E, Yim HCH. A Perspective on the Role of Microbiome for Colorectal Cancer Treatment. Cancers [Internet]. 2021 Sep 15 [cited 2022 Dec 16];13(18):4623. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers13184623

79. Li N, Bai C, Zhao L, Sun Z, Ge Y, Li X. The Relationship Between Gut Microbiome Features and Chemotherapy Response in Gastrointestinal Cancer. Frontiers in Oncology. 2021 Dec 23;11. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2021.781697

80. Ali Wagdy Mohamed, Menon H, Chulkina MM, Yee NS, Pinchuk IV. Drug–Microbiota Interaction in Colon Cancer Therapy: Impact of Antibiotics. 2021 Mar 5;9(3):259–9. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines9030259

81. Mohebian F, Mohammadzadeh Zarankesh S, Jenabian A, Ranjbar H. The effectiveness of yogurt+ probiotic on chemotherapy-related diarrhea in patients with colorectal cancer: A randomized clinical trial. Middle East J Cancer. 2023;14(1):127-35. DOI: https://10.30476/mejc.2021.91324.1620.

82. Oh B, Boyle F, Pavlakis N, Clarke S, Guminski A, Eade T, et al. Emerging Evidence of the Gut Microbiome in Chemotherapy: A Clinical Review. Frontiers in Oncology. 2021 Sep 16;11. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2021.706331

83. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Palombaro M, Pulcini G, Gasbarrini A, et al. Nutritional Interventions Targeting Gut Microbiota during Cancer Therapies. Microorganisms. 2021 Julho 9;9(7):1469. DOI: https://doi.org/10.3390/microorganisms9071469

84. Rodriguez-Arrastia M, Martinez-Ortigosa A, Rueda-Ruzafa L, Folch Ayora A, Ropero-Padilla C. Probiotic Supplements on Oncology Patients' Treatment-Related Side Effects: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. International Journal of Environmental Research and Public Health. Abril de 2021: 18(8):4265. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph18084265

85. Taghinezhad‐S S, Mohseni AH, Fu X. Intervention on gut microbiota may change the strategy for management of colorectal cancer. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2021 Jan 5;36(6):1508–17. DOI: https://doi.org/10.1111/jgh.15369

86. Golkhalkhali B, Rajandram R, Paliany AS et al. Strain-specific probiotic (microbial cell preparation) and omega-3 fatty acid in modulating quality of life and inflammatory markers in colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. Asia Pac. J. Clin. Oncol. 2018; 14: 179–91."

87. Yue B, Gao R, Wang Z, Dou W. Microbiota-Host-Irinotecan Axis: A New Insight Toward Irinotecan Chemotherapy. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2021 Oct 14;11. DOI: https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.710945

88. Dikeocha IJ, Al-Kabsi AM, Eid EEM, Hussin S, Alshawsh MA. Probiotics supplementation in patients with colorectal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. Nutrition Reviews. 2021 May 24; DOI: https://10.1093/nutrit/nuab006

89. Feng J, Gao M, Zhao C, Yang J, Gao H, Lu X, et al. Oral Administration of Probiotics Reduces Chemotherapy-Induced Diarrhea and Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Nutrition. 2022 Feb 28;9. DOI: https://doi.org/10.3389/fnut.2022.823288

90. Kim AJ, Hong DS, George GC. Dietary influences on symptomatic and non-symptomatic toxicities during cancer treatment: A narrative review. Cancer Treat Rev. 2022 Jul;108:102408. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102408
.
91. Kim SH, Lim YJ. The role of microbiome in colorectal carcinogenesis and its clinical potential as a target for cancer treatment. Intestinal Research. 2022 Jan 30;20(1):31–42. DOI: https://doi.org/10.5217/ir.2021.00034

92. Lin DW, El MB, Joseph Abi Jaoude, Ramez Kouzy, Phan JL, Elnaggar JH, et al. Microbiome Dynamics During Chemoradiation Therapy for Anal Cancer. 2022 Aug 1;113(5):974–84. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.04.037

93. Ojo OA, Adeyemo TR, Rotimi D, Batiha GES, Mostafa-Hedeab G, Iyobhebhe ME, et al. Anticancer Properties of Curcumin Against Colorectal Cancer: A Review. Frontiers in Oncology [Internet]. 2022;12:881641. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.881641

94. Xu B, Wang X, Wang H, Cao L, Ge Y, Yuan B, et al. Efficacy and safety of herbal formulas with the function of gut microbiota regulation for gastric and colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022 Aug 4;12. DOI: https://10.3389/fcimb.2022.875225

95. Huang F, Li S, Chen W, Han Y, Yao Y, Yang L, et al. Postoperative Probiotics Administration Attenuates Gastrointestinal Complications and Gut Microbiota Dysbiosis Caused by Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients. 2023 Jan 11;15(2):356–6. DOI: https://doi.org/10.3390/nu15020356

96. Esfahani A, Mohammad Hossein Somi, Hormoz Ayromlou, Alireza Nikanfar, Mohammad Asghari Jafarabadi, Bina Eftekhar Sadat, et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on incidence and severity of oxaliplatin induced peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. 2016 Jun 23;4(1). DOI: https://10.1186/s40364-016-0066-3

97. Österlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, Saxelin M, Ollus A, Valta P, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. British Journal of Cancer. 2007 Sep 25;97(8):1028–34. DOI: https://10.1038/sj.bjc.6603990

98. Howells LM, Iwuji COO, Irving GRB, Barber S, Walter H, Sidat Z, et al. Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial. The Journal of nutrition [Internet]. 2019;149(7):1133–9. DOI: https://doi.org/10.1093/jn/nxz029.

99. Ghidini, M.; Nicoletti, M.; Ratti, M.; Tomasello, G.; Lonati, V.;Ghilardi, M.; Parati, M.C.; Borgonovo,K.; Cabiddu, M.; Petrelli, F.Lactobacillus Kefiri LKF01 (Kefibios®) for Prevention of Diarrhoea in CancerPatients Treated with Chemotherapy:A Prospective Study. Nutrients 2021,13, 385. DOI: https://doi.org/10.3390/nu13020385"

100. Firme SM, Miranda ACD, Silva JA. Produção do conhecimento científico: um estudo das redes colaborativas. Biblos: Revista do Instituto de Ciências Humanas e da Informação, v. 31, n. 2, p. 45-61, jun./dez. 2017. DOI:10.14295/biblos.v31i2.8019

101. Goulart S, Carvalho CA. O caráter da internacionalização da produção científica e sua acessibilidade restrita. Revista de Administração Contemporânea. 2008 setembro;12(3):835–53. DOI: https://doi.org/10.1590/S1415-65552008000300011

102. Kobayashi, Eliana; Higashi, Roberto. Língua Inglesa e Internacionalização: uma análise bibliométrica no contexto acadêmico. Revista Intercâmbio, v.LI: 108-124, 2022. São Paulo: LAEL/PUCSP. ISNN 2237-759X 108. DOI: https://doi.org/10.23925/2237.759X.2022V51.e57703

103. González-Mercado VJ, Henderson WA, Sarkar A, Lim J, Saligan LN, Berk L, et al. Changes in Gut Microbiome Associated With Co-Occurring Symptoms Development During Chemo-Radiation for Rectal Cancer: A Proof of Concept Study. Biological Research For Nursing. 2020 Jul 23;23(1):31–41. DOI: 10.1177/1099800420942830

104. Gonzalez VJ, Lim JK, Marrero S, Pedro E, Saligan LN. Gut microbiota and fatigue in rectal cancer patients: a cross-sectional pilot study. 2021 Jan 25;29(8):4615–21. DOI: https://doi.org/10.1007/s00520-021-06013-2

105. Sánchez-Alcoholado L, Laborda-Illanes A, Otero A, Ordóñez R, González-González A, Plaza-Andrades I, et al. Relationships of Gut Microbiota Composition, Short-Chain Fatty Acids and Polyamines with the Pathological Response to Neoadjuvant Radiochemotherapy in Colorectal Cancer Patients. 2021 Sep 2;22(17):9549–9. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22179549

106. Oliveira JL, Almeida C, Bomfim NS. A importância do uso de probióticos na saúde humana. Unoesc & Ciência - ACBS Joaçaba. 2017;8(1):7-12. Disponível em: https://periodicos.unoesc.edu.br/acbs/article/view/12491.

107. Oliveira PDP, Campos DJ, Funke VAM, Coradi SM, Vilela RM. Segurança e Benefício do Uso de Probióticos em Pacientes Submetidos ao TCTH: Revisão Integrativa. Revista Brasileira de Cancerologia 2019; 65(4): e-10014. DOI: https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n4.14

108. Souza, V.F., Ferreira, A.C.M., Oliveira, B.F.G., Santos, K.N., Santana, C.A. Manejo clínico e intervenção farmacêutica de toxicidades no tratamento de câncer colorretal metastático. Pubsaúde, 4, a081. DOI: https://dx.doi.org/10.31533/pubsaude4.a081

109. Wong, S.H., Yu, J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 16, 690–704 (2019). https://doi.org/10.1038/s41575-019-0209-8

110. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, Yang J, Dou R, Masugi Y, Song M, et al. Fusobacterium nucleatum em tecido de carcinoma colorretal e prognóstico do paciente. Intestino. 2016; 65 :1973–1980. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310101

111. Dahan L, Sadok A, Formento JL, Seitz JF, Kovacic H. A modulação do estado redox celular fundamenta o antagonismo entre oxaliplatina e cetuximabe em linhas celulares de câncer colorretal humano. Br J Pharmacol. 2009; 158:610–620. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00341.x

112. Cheng Y, Ling Z and Li L (2020) The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. Front. Immunol. 11:615056. DOI: 10.3389/fimmu.2020.615056

113 Anjos ACP de A dos, Andrade MVF de, Santos ACM, Bezerra DM, Fenelon Júnior MA, Jesus JR de. Influência da deficiência de vitamina D sobre a disbiose intestinal: Uma revisão sistemática. Research, Society and Development. 2021 Jul 25;10(9):e24610916596. DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i9.16596

114. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia Alimentar para a População Brasileira. 2ª edição, 1ª reimpressão. Brasília — DF; 2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf>.

APÊNDICE A - Estratégia de buscas específica para cada base de dados aplicada em 22 de fevereiro de 2023.

BASES		**Nº**
BVS	("Neoplasias Colorretais" OR "Câncer Colorretal" OR "Neoplasias Colorrectales" OR "Cáncer Colorrectal" OR "Tumeurs colorectales" OR "Cancer colo-rectal" OR "Cancer colorectal" OR "Cancer du colorectum" OR "Cancers colo-rectaux" OR "Cancers colorectaux" OR "Carcinome colo-rectal" OR "Carcinome colorectal" OR "Carcinome du colorectum" OR "Carcinome recto-colique" OR "Carcinome rectocolique" OR "Carcinomes colo-rectaux" OR "Carcinomes colorectaux" OR "Néoplasme colorectal" OR "Tumeur maligne colo- rectale" OR "Tumeur maligne colorectale" OR "Tumeur maligne recto-colique" OR "Tumeur maligne rectocolique" OR "Tumeurs colo-rectales" OR "Tumeurs recto-coliques" OR "Tumeurs rectocoliques") AND ("Tratamento Farmacológico" OR farmacoterapia OR quimioterapia OR quimiotratamento OR "Terapia com Drogas" OR "Terapia com Fármacos" OR "Terapia com Medicamentos" OR "Terapia Farmacológica" OR "Terapia Medicamentosa" OR "Terapia por Drogas" OR "Tratamento com Drogas" OR "Tratamento com Fármacos" OR "Tratamento com Medicamentos" OR "Tratamento Medicamentoso" OR quimioterapia OR farmacoterapia OR quimiotratamiento OR "Terapia con Drogas" OR "Terapia con Fármacos" OR "Terapia con Medicamentos" OR "Terapia Farmacológica" OR "Terapia Medicamentosa" OR "Terapia por Drogas" OR "Tratamiento con Drogas" OR "Tratamiento con Fármacos" OR "Tratamiento con Medicamentos" OR "Tratamiento Farmacológico" OR "Tratamiento Medicamentoso" OR "Traitement médicamenteux" OR chimiothérapie OR pharmacothérapie OR "Thérapie médicamenteuse" OR "Thérapie par des médicaments" OR "Traitement par des médicaments" OR "Quimioterapia Adjuvante" OR "Terapia Farmacológica Adjuvante" OR "Terapia Medicamentosa Adjuvante" OR "Terapia por Drogas Adjuvante" OR "Tratamento Farmacológico Adjuvante" OR "Tratamento Medicamentoso Adjuvante" OR "Quimioterapia Adyuvante" OR "Terapia Farmacológica Adyuvante" OR "Terapia Medicamentosa Adyuvante" OR "Terapia por Drogas Adyuvante" OR "Tratamiento Adyuvante de Tipo Medicamentoso" OR "Tratamiento Farmacológico Adyuvante" OR "Tratamiento Medicamentoso	4

	Adyuvante" OR "Traitement médicamenteux adjuvant" OR "Chimiothérapie adjuvante" OR "Pharmacothérapie adjuvante" OR "Thérapie médicamenteuse adjuvante" OR antineoplásicos OR "Agente Anticâncer" OR "Agente Antineoplásico" OR "Agente Antitumoral" OR "Agente usado na Quimioterapia do Câncer" OR "Agentes Antineoplásicos" OR "Agentes Antitumorais" OR "Agentes Quimioterápicos Anticâncer" OR "Agentes Quimioterápicos contra Câncer" OR "Agentes Quimioterápicos contra o Câncer" OR antineoplásico OR "Droga Anticâncer" OR "Droga Antineoplásica" OR "Droga usada na Quimioterapia do Câncer" OR "Droga usada na Terapia do Câncer" OR "Drogas Antitumorais" OR "Fármaco Antineoplásico" OR "Fármaco Antitumoral" OR "Fármaco usado na Quimioterapia do Câncer" OR "Fármaco usado na Terapia do Câncer" OR "Fármaco usado no Tratamento do Câncer" OR "Fármacos Antineoplásicos" OR "Fármacos Antitumorais" OR "Farmacos usados na Terapia do Câncer" OR "Fármacos usados na Tratamento do Câncer" OR "Medicamento Antineoplásico" OR "Medicamento Quimioterápico contra Câncer" OR "Medicamento Quimioterápico contra o Câncer" OR "Medicamento usado na Quimioterapia do Câncer" OR "Medicamento usado na Terapia do Câncer" OR "Medicamento usado na Tratamento do Câncer" OR "Medicamentos Antitumorais" OR "Medicamentos Quimioterápicos contra Câncer" OR "Medicamentos Quimioterápicos contra o Câncer" OR "Medicamentos usados na Quimioterapia de Câncer" OR "Medicamentos usados na Quimioterapia do Câncer" OR "Medicamentos usados na Terapia do Câncer" OR "Medicamentos usados na Tratamento do Câncer" OR antineoplásicos OR "Agente de Quimioterapia contra el Cáncer" OR "Fármacos Antineoplásicos" OR "Medicamento de Quimioterapia contra el Cáncer" OR antinéoplasiques OR "Agents anticancéreux" OR "Agents antinéoplasiques" OR "Agents antitumoraux" OR anticancéreux OR antitumoraux OR "Médicaments anticancéreux" or"Médicaments antinéoplasiques" OR "Médicaments antitumoraux") AND ("Microbioma Gastrointestinal" OR "Bactérias Entéricas" OR "Comunidade Microbiana Gastrointestinal" OR " Comunidades Microbianas Gastrointestinais" OR "Flora Gástrica" OR "Flora Gastrointestinal" OR "Flora Intestinal" OR "Microbioma do Estômago" OR "Microbioma dos Intestinos" OR "Microbioma Gástrico" OR "Microbioma Intestinal" OR "Microbiomas Gástricos" OR "Microbiota do Estômago" OR "Microbiota dos Intestinos" OR "Microbiota Gástrica" OR "Microbiota	

	Gastrointestinal" OR "Microbiota Intestinal" OR "Microflora Gastrointestinal" OR "Microflora Intestinal" OR "Comunidad Microbiana Gastrointestinal" OR "Comunidades Microbianas Gastrointestinales" OR "Flora de Estómago" OR "Flora de Intestino" OR "Flora de los Intestinos" OR "Flora del Estómago" OR "Flora del Intestino" OR "Flora Gastrointestinal" OR "Microbioma de los Intestinos" OR "Microbioma del Estómago" OR "Microbioma del Intestino" OR "Microbiota de los Intestinos" OR "Microbiota del Estómago" OR "Microbiota del Intestino" OR "Microflora Gastrointestinal" OR "Microbiome gastro-intestinal" OR "Flore gastro-intestinale" OR "Flore intestinale" OR "Flore microbienne gastro-intestinale" OR "Flore microbienne intestinale" OR "Microbiome intestinal" OR "Microbiomes gastro-intestinaux" OR "Microbiomes intestinaux" OR "Microbiote gastro-intestinal" OR "Microbiote intestinal" OR "Microflore gastro-intestinale" OR "Microflore intestinale") AND (db:("LILACS" OR "IBECS"))	
BVS	("Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour" OR "Colonic Neoplasms" OR "Cancer of Colon" OR "Cancer of the Colon" OR "Colon Adenocarcinoma" OR "Colon Cancer" OR "Colon Cancers" OR "Colon Neoplasm" OR "Colon Neoplasms" OR "Colonic Cancer" OR "Colonic Cancers" OR "Colonic Neoplasm" OR "Rectal Neoplasms" OR "Cancer of Rectum" OR "Cancer of the Rectum" OR "Rectal Cancer" OR "Rectal Cancers" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectal Tumor" OR "Rectal Tumors" OR "Rectum Cancer" OR "Rectum Cancers" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms") AND ("Drug Therapy" OR chemotherapies OR chemotherapy OR "Drug Therapies" OR pharmacotherapies OR pharmacotherapy OR "Chemotherapy, Adjuvant" OR "Adjuvant Chemotherapy" OR "Adjuvant Drug Therapy" OR "Antineoplastic Agents" OR "Anticancer Agent" OR "Anticancer Agents" OR antineoplastic OR "Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Drug" OR "Antineoplastic Drugs" OR antineoplastics OR "Antitumor Agent" OR "Antitumor Agents" OR "Antitumor Drug" OR "Antitumor Drugs" OR "Cancer Chemotherapy Agent" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Cancer Chemotherapy Drug" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR chemotherapeutics OR "drug treatment" OR "medicament therapy" OR "medicament treatment" OR medication OR "medicinal	26

	therapy" OR "medicinal treatment" OR "pharmaceutical therapy" OR "pharmaceutical treatment" OR pharmaco-therapy OR pharmaco-treatment OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological treatment" OR pharmacotreatment OR "therapeutic uses" OR "anti cancer drug" OR "anti neoplastic agent" OR "anticancer agent" OR "anticancer drug" OR anticancerogen OR anticarcinogen OR "anticarcinogenic agents" OR "antineoplastic agents" OR "antineoplastic drug" OR "antitumor agent" OR "antitumor drug" OR "antitumour agent" OR "antitumour drug" OR "cancer chemotherapeutic agent" OR "cancer inhibitor" OR "carcinostatic drug" OR "tumor inhibitor" OR "tumour inhibitor") AND ("Gastrointestinal Microbiome" OR "Enteric Bacteria" OR "Gastric Microbiome" OR "Gastric Microbiomes" OR "Gastrointestinal Flora" OR "Gastrointestinal Microbial Communities" OR "Gastrointestinal Microbial Community" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gastrointestinal Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiotas" OR "Gastrointestinal Microflora" OR "Gut Flora" OR "Gut Microbiome" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiotas" OR "Gut Microflora" OR "Intestinal Flora" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiomes" OR "Intestinal Microbiota" OR "Intestinal Microbiotas" OR "Intestinal Microflora" OR "intestine flora" OR "Microbial metabolite" OR "alimentary canal flora" OR "alimentary tract flora" OR "bowel flora" OR "bowel microbiota" OR "digestive canal flora" OR "digestive tract flora" OR "enteric flora" OR "enteric microbiota" OR "gastro intestinal flora" OR "gastrointestinal canal flora" OR "gastrointestinal flora" OR "gastrointestinal tract flora" OR "gastrointestine flora" OR "gastrointestine tract flora" OR "gut bacteria" OR "gut microbiota" OR "intestinal bacteria" OR "intestinal bacterial flora" OR "intestinal bacterium" OR "intestinal canal flora" OR "intestinal flora" OR "intestinal microbe" OR "intestinal microbes" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microflora" OR "intestinal microorganism" OR "intestinal tract flora" OR "intestine bacteria" OR "intestine bacteria change" OR "intestine bacterial flora" OR "intestine bacterium" OR "intestine microbial flora" OR "intestine microflora" OR microbiome* OR microbiota* OR microflora OR dysbiosis OR dysbios* OR dysbacterios* OR disbacterios*) AND (db:("WPRIM" OR "LILACS" OR "IBECS" OR "BINACIS"))	

Academic Search Premier 183 CINAHL with Full Text 118 FSTA - Food Science and Technology Abstracts 72 Food Science Source 34	((TI "Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour" OR "Colonic Neoplasms" OR "Cancer of Colon" OR "Cancer of the Colon" OR "Colon Adenocarcinoma" OR "Colon Cancer" OR "Colon Cancers" OR "Colon Neoplasm" OR "Colon Neoplasms" OR "Colonic Cancer" OR "Colonic Cancers" OR "Colonic Neoplasm" OR "Rectal Neoplasms" OR "Cancer of Rectum" OR "Cancer of the Rectum" OR "Rectal Cancer" OR "Rectal Cancers" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectal Tumor" OR "Rectal Tumors" OR "Rectum Cancer" OR "Rectum Cancers" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms") OR (SU "Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour" OR "Colonic Neoplasms" OR "Cancer of Colon" OR "Cancer of the Colon" OR "Colon Adenocarcinoma" OR "Colon Cancer" OR "Colon Cancers" OR "Colon Neoplasm" OR "Colon Neoplasms" OR "Colonic Cancer" OR "Colonic Cancers" OR "Colonic Neoplasm" OR "Rectal Neoplasms" OR "Cancer of Rectum" OR "Cancer of the Rectum" OR "Rectal Cancer" OR "Rectal Cancers" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectal Tumor" OR "Rectal Tumors" OR "Rectum Cancer" OR "Rectum Cancers" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms") OR (AB "Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour" OR "Colonic Neoplasms" OR "Cancer of Colon" OR "Cancer of the Colon" OR "Colon Adenocarcinoma" OR "Colon Cancer" OR "Colon Cancers" OR "Colon Neoplasm" OR "Colon Neoplasms" OR "Colonic Cancer" OR "Colonic Cancers" OR "Colonic Neoplasm" OR "Rectal Neoplasms" OR "Cancer of Rectum" OR "Cancer of the Rectum" OR "Rectal Cancer" OR "Rectal Cancers" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectal Tumor" OR "Rectal Tumors" OR "Rectum Cancer" OR "Rectum Cancers" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms")) AND ((TI "Drug Therapy" OR Chemotherapies OR Chemotherapy OR "Drug Therapies" OR Pharmacotherapies OR Pharmacotherapy OR "Chemotherapy, Adjuvant" OR "Adjuvant Chemotherapy" OR	

	"Adjuvant Drug Therapy" OR "Antineoplastic Agents" OR "Anticancer Agent" OR "Anticancer Agents" OR Antineoplastic OR "Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Drug" OR "Antineoplastic Drugs" OR Antineoplastics OR "Antitumor Agent" OR "Antitumor Agents" OR "Antitumor Drug" OR "Antitumor Drugs" OR "Cancer Chemotherapy Agent" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Cancer Chemotherapy Drug" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR chemotherapeutics OR "drug treatment" OR "medicament therapy" OR "medicament treatment" OR medication OR "medicinal therapy" OR "medicinal treatment" OR "pharmaceutical therapy" OR "pharmaceutical treatment" OR pharmaco-therapy OR pharmaco-treatment OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological treatment" OR pharmacotreatment OR "therapeutic uses" OR "anti cancer drug" OR "anti neoplastic agent" OR "anticancer agent" OR "anticancer drug" OR anticancerogen OR anticarcinogen OR "anticarcinogenic agents" OR "antineoplastic agents" OR "antineoplastic drug" OR "antitumor agent" OR "antitumor drug" OR "antitumour agent" OR "antitumour drug" OR "cancer chemotherapeutic agent" OR "cancer inhibitor" OR "carcinostatic drug" OR "tumor inhibitor" OR "tumour inhibitor") OR (SU "Drug Therapy" OR Chemotherapies OR Chemotherapy OR "Drug Therapies" OR Pharmacotherapies OR Pharmacotherapy OR "Chemotherapy, Adjuvant" OR "Adjuvant Chemotherapy" OR "Adjuvant Drug Therapy" OR "Antineoplastic Agents" OR "Anticancer Agent" OR "Anticancer Agents" OR Antineoplastic OR "Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Drug" OR "Antineoplastic Drugs" OR Antineoplastics OR "Antitumor Agent" OR "Antitumor Agents" OR "Antitumor Drug" OR "Antitumor Drugs" OR "Cancer Chemotherapy Agent" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Cancer Chemotherapy Drug" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR chemotherapeutics OR "drug treatment" OR "medicament therapy" OR "medicament treatment" OR medication OR "medicinal therapy" OR "medicinal treatment" OR "pharmaceutical therapy" OR "pharmaceutical treatment" OR pharmaco-therapy OR pharmaco-treatment OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological treatment" OR pharmacotreatment OR "therapeutic uses" OR "anti cancer drug" OR "anti neoplastic agent" OR "anticancer agent" OR "anticancer drug" OR anticancerogen OR anticarcinogen OR "anticarcinogenic agents" OR "antineoplastic agents" OR "antineoplastic drug"	

	OR "antitumor agent" OR "antitumor drug" OR "antitumour agent" OR "antitumour drug" OR "cancer chemotherapeutic agent" OR "cancer inhibitor" OR "carcinostatic drug" OR "tumor inhibitor" OR "tumour inhibitor") OR (AB "Drug Therapy" OR Chemotherapies OR Chemotherapy OR "Drug Therapies" OR Pharmacotherapies OR Pharmacotherapy OR "Chemotherapy, Adjuvant" OR "Adjuvant Chemotherapy" OR "Adjuvant Drug Therapy" OR "Antineoplastic Agents" OR "Anticancer Agent" OR "Anticancer Agents" OR Antineoplastic OR "Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Drug" OR "Antineoplastic Drugs" OR Antineoplastics OR "Antitumor Agent" OR "Antitumor Agents" OR "Antitumor Drug" OR "Antitumor Drugs" OR "Cancer Chemotherapy Agent" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Cancer Chemotherapy Drug" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR chemotherapeutics OR "drug treatment" OR "medicament therapy" OR "medicament treatment" OR medication OR "medicinal therapy" OR "medicinal treatment" OR "pharmaceutical therapy" OR "pharmaceutical treatment" OR pharmaco-therapy OR pharmaco-treatment OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological treatment" OR pharmacotreatment OR "therapeutic uses" OR "anti cancer drug" OR "anti neoplastic agent" OR "anticancer agent" OR "anticancer drug" OR anticancerogen OR anticarcinogen OR "anticarcinogenic agents" OR "antineoplastic agents" OR "antineoplastic drug" OR "antitumor agent" OR "antitumor drug" OR "antitumour agent" OR "antitumour drug" OR "cancer chemotherapeutic agent" OR "cancer inhibitor" OR "carcinostatic drug" OR "tumor inhibitor" OR "tumour inhibitor")) AND ((TI "Gastrointestinal Microbiome" OR "Enteric Bacteria" OR "Gastric Microbiome" OR "Gastric Microbiomes" OR "Gastrointestinal Flora" OR "Gastrointestinal Microbial Communities" OR "Gastrointestinal Microbial Community" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gastrointestinal Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiotas" OR "Gastrointestinal Microflora" OR "Gut Flora" OR "Gut Microbiome" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiotas" OR "Gut Microflora" OR "Intestinal Flora" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiomes" OR "Intestinal Microbiota" OR "Intestinal Microbiotas" OR "Intestinal Microflora" OR "intestine flora" OR "Microbial metabolite" OR "alimentary canal flora" OR "alimentary tract flora" OR "bowel flora" OR "bowel microbiota" OR "digestive canal flora" OR "digestive tract flora" OR "enteric	

	flora" OR "enteric microbiota" OR "gastro intestinal flora" OR "gastrointestinal canal flora" OR "gastrointestinal flora" OR "gastrointestinal tract flora" OR "gastrointestine flora" OR "gastrointestine tract flora" OR "gut bacteria" OR "gut microbiota" OR "intestinal bacteria" OR "intestinal bacterial flora" OR "intestinal bacterium" OR "intestinal canal flora" OR "intestinal flora" OR "intestinal microbe" OR "intestinal microbes" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microflora" OR "intestinal microorganism" OR "intestinal tract flora" OR "intestine bacteria" OR "intestine bacteria change" OR "intestine bacterial flora" OR "intestine bacterium" OR "intestine microbial flora" OR "intestine microflora" OR Microbiome* OR Microbiota* OR microflora OR Dysbiosis OR Dysbios* OR Dysbacterios* OR Disbacterios*) OR (SU "Gastrointestinal Microbiome" OR "Enteric Bacteria" OR "Gastric Microbiome" OR "Gastric Microbiomes" OR "Gastrointestinal Flora" OR "Gastrointestinal Microbial Communities" OR "Gastrointestinal Microbial Community" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gastrointestinal Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiotas" OR "Gastrointestinal Microflora" OR "Gut Flora" OR "Gut Microbiome" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiotas" OR "Gut Microflora" OR "Intestinal Flora" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiomes" OR "Intestinal Microbiota" OR "Intestinal Microbiotas" OR "Intestinal Microflora" OR "intestine flora" OR "Microbial metabolite" OR "alimentary canal flora" OR "alimentary tract flora" OR "bowel flora" OR "bowel microbiota" OR "digestive canal flora" OR "digestive tract flora" OR "enteric flora" OR "enteric microbiota" OR "gastro intestinal flora" OR "gastrointestinal canal flora" OR "gastrointestinal flora" OR "gastrointestinal tract flora" OR "gastrointestine flora" OR "gastrointestine tract flora" OR "gut bacteria" OR "gut microbiota" OR "intestinal bacteria" OR "intestinal bacterial flora" OR "intestinal bacterium" OR "intestinal canal flora" OR "intestinal flora" OR "intestinal microbe" OR "intestinal microbes" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microflora" OR "intestinal microorganism" OR "intestinal tract flora" OR "intestine bacteria" OR "intestine bacteria change" OR "intestine bacterial flora" OR "intestine bacterium" OR "intestine microbial flora" OR "intestine microflora" OR Microbiome* OR Microbiota* OR microflora OR Dysbiosis OR Dysbios* OR Dysbacterios* OR Disbacterios*) OR (AB "Gastrointestinal Microbiome" OR "Enteric Bacteria" OR "Gastric Microbiome" OR "Gastric Microbiomes" OR	

	"Gastrointestinal Flora" OR "Gastrointestinal Microbial Communities" OR "Gastrointestinal Microbial Community" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gastrointestinal Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiotas" OR "Gastrointestinal Microflora" OR "Gut Flora" OR "Gut Microbiome" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiotas" OR "Gut Microflora" OR "Intestinal Flora" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiomes" OR "Intestinal Microbiota" OR "Intestinal Microbiotas" OR "Intestinal Microflora" OR "intestine flora" OR "Microbial metabolite" OR "alimentary canal flora" OR "alimentary tract flora" OR "bowel flora" OR "bowel microbiota" OR "digestive canal flora" OR "digestive tract flora" OR "enteric flora" OR "enteric microbiota" OR "gastro intestinal flora" OR "gastrointestinal canal flora" OR "gastrointestinal flora" OR "gastrointestinal tract flora" OR "gastrointestine flora" OR "gastrointestine tract flora" OR "gut bacteria" OR "gut microbiota" OR "intestinal bacteria" OR "intestinal bacterial flora" OR "intestinal bacterium" OR "intestinal canal flora" OR "intestinal flora" OR "intestinal microbe" OR "intestinal microbes" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microflora" OR "intestinal microorganism" OR "intestinal tract flora" OR "intestine bacteria" OR "intestine bacteria change" OR "intestine bacterial flora" OR "intestine bacterium" OR "intestine microbial flora" OR "intestine microflora" OR Microbiome* OR Microbiota* OR microflora OR Dysbiosis OR Dysbios* OR Dysbacterios* OR Disbacterios*))	

COCHRANE LIBRARY	2 Trials matching "#12 - ("Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour" OR "Colonic Neoplasms" OR "Cancer of Colon" OR "Cancer of the Colon" OR "Colon Adenocarcinoma" OR "Colon Cancer" OR "Colon Cancers" OR "Colon Neoplasm" OR "Colon Neoplasms" OR "Colonic Cancer" OR "Colonic Cancers" OR "Colonic Neoplasm" OR "Rectal Neoplasms" OR "Cancer of Rectum" OR "Cancer of the Rectum" OR "Rectal Cancer" OR "Rectal Cancers" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectal Tumor" OR "Rectal Tumors" OR "Rectum Cancer" OR "Rectum Cancers" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms"):ti,ab,kw AND ("Drug Therapy" OR Chemotherapies OR Chemotherapy OR "Drug Therapies" OR Pharmacotherapies OR Pharmacotherapy OR "Chemotherapy, Adjuvant" OR "Adjuvant Chemotherapy" OR "Adjuvant Drug Therapy" OR "Antineoplastic Agents" OR "Anticancer Agent" OR "Anticancer Agents" OR Antineoplastic OR "Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Drug" OR "Antineoplastic Drugs" OR Antineoplastics OR "Antitumor Agent" OR "Antitumor Agents" OR "Antitumor Drug" OR "Antitumor Drugs" OR "Cancer Chemotherapy Agent" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Cancer Chemotherapy Drug" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR chemotherapeutics OR "drug treatment" OR "medicament therapy" OR "medicament treatment" OR medication OR "medicinal therapy" OR "medicinal treatment" OR "pharmaceutical therapy" OR "pharmaceutical treatment" OR pharmaco-therapy OR pharmaco-treatment OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological treatment" OR pharmacotreatment OR "therapeutic uses" OR "anti cancer drug" OR "anti neoplastic agent" OR "anticancer agent" OR "anticancer drug" OR anticancerogen OR anticarcinogen OR "anticarcinogenic agents" OR "antineoplastic agents" OR "antineoplastic drug" OR "antitumor agent" OR "antitumor drug" OR "antitumour agent" OR "antitumour drug" OR "cancer chemotherapeutic agent" OR "cancer inhibitor" OR "carcinostatic drug" OR "tumor inhibitor" OR "tumour inhibitor") AND ("Injections, Intravenous" OR "Intravenous Injection" OR "Intravenous Injections" OR "Infusions, Intravenous" OR "Drip Infusion" OR "Drip Infusions" OR "Intravenous Drip" OR "Intravenous Infusion" OR "Intravenous Infusions"):ti,ab,kw AND ("Gastrointestinal Microbiome" OR	2

	"Enteric Bacteria" OR "Gastric Microbiome" OR "Gastric Microbiomes" OR "Gastrointestinal Flora" OR "Gastrointestinal Microbial Communities" OR "Gastrointestinal Microbial Community" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gastrointestinal Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiotas" OR "Gastrointestinal Microflora" OR "Gut Flora" OR "Gut Microbiome" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiotas" OR "Gut Microflora" OR "Intestinal Flora" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiomes" OR "Intestinal Microbiota" OR "Intestinal Microbiotas" OR "Intestinal Microflora" OR "intestine flora" OR "Microbial metabolite" OR "alimentary canal flora" OR "alimentary tract flora" OR "bowel flora" OR "bowel microbiota" OR "digestive canal flora" OR "digestive tract flora" OR "enteric flora" OR "enteric microbiota" OR "gastro intestinal flora" OR "gastrointestinal canal flora" OR "gastrointestinal flora" OR "gastrointestinal tract flora" OR "gastrointestine flora" OR "gastrointestine tract flora" OR "gut bacteria" OR "gut microbiota" OR "intestinal bacteria" OR "intestinal bacterial flora" OR "intestinal bacterium" OR "intestinal canal flora" OR "intestinal flora" OR "intestinal microbe" OR "intestinal microbes" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microflora" OR "intestinal microorganism" OR "intestinal tract flora" OR "intestine bacteria" OR "intestine bacteria change" OR "intestine bacterial flora" OR "intestine bacterium" OR "intestine microbial flora" OR "intestine microflora" OR Microbiome* OR Microbiota* OR microflora OR Dysbiosis OR Dysbios* OR Dysbacterios* OR Disbacterios*):ti,ab,kw	

EMBASE	('colorectal neoplasms':ti,ab,kw OR 'colorectal cancer':ti,ab,kw OR 'colorectal cancers':ti,ab,kw OR 'colorectal carcinoma':ti,ab,kw OR 'colorectal carcinomas':ti,ab,kw OR 'colorectal neoplasm':ti,ab,kw OR 'colorectal tumor':ti,ab,kw OR 'colorectal tumors':ti,ab,kw OR 'colorectal tumorigenesis':ti,ab,kw OR 'colorectal tumour':ti,ab,kw OR 'colonic neoplasms':ti,ab,kw OR 'cancer of colon':ti,ab,kw OR 'cancer of the colon':ti,ab,kw OR 'colon adenocarcinoma':ti,ab,kw OR 'colon cancer':ti,ab,kw OR 'colon cancers':ti,ab,kw OR 'colon neoplasm':ti,ab,kw OR 'colon neoplasms':ti,ab,kw OR 'colonic cancer':ti,ab,kw OR 'colonic cancers':ti,ab,kw OR 'colonic neoplasm':ti,ab,kw OR 'rectal neoplasms':ti,ab,kw OR 'cancer of rectum':ti,ab,kw OR 'cancer of the rectum':ti,ab,kw OR 'rectal cancer':ti,ab,kw OR 'rectal cancers':ti,ab,kw OR 'rectal neoplasm':ti,ab,kw OR 'rectal tumor':ti,ab,kw OR 'rectal tumors':ti,ab,kw OR 'rectum cancer':ti,ab,kw OR 'rectum cancers':ti,ab,kw OR 'rectum neoplasm':ti,ab,kw OR 'rectum neoplasms':ti,ab,kw) AND ('gastrointestinal microbiome':ti,ab,kw OR 'enteric bacteria':ti,ab,kw OR 'gastric microbiome':ti,ab,kw OR 'gastric microbiomes':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal microbial communities':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal microbial community':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal microbiomes':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal microbiota':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal microbiotas':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal microflora':ti,ab,kw OR 'gut flora':ti,ab,kw OR 'gut microbiome':ti,ab,kw OR 'gut microbiomes':ti,ab,kw OR 'gut microbiotas':ti,ab,kw OR 'gut microflora':ti,ab,kw OR 'intestinal microbiome':ti,ab,kw OR 'intestinal microbiomes':ti,ab,kw OR 'intestinal microbiotas':ti,ab,kw OR 'intestine flora':ti,ab,kw OR 'microbial metabolite':ti,ab,kw OR 'alimentary canal flora':ti,ab,kw OR 'alimentary tract flora':ti,ab,kw OR 'bowel flora':ti,ab,kw OR 'bowel microbiota':ti,ab,kw OR 'digestive canal flora':ti,ab,kw OR 'digestive tract flora':ti,ab,kw OR 'enteric flora':ti,ab,kw OR 'enteric microbiota':ti,ab,kw OR 'gastro intestinal flora':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal canal flora':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal flora':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal tract flora':ti,ab,kw OR 'gastrointestine flora':ti,ab,kw OR 'gastrointestine tract flora':ti,ab,kw OR 'gut bacteria':ti,ab,kw OR 'gut microbiota':ti,ab,kw OR 'intestinal bacteria':ti,ab,kw OR 'intestinal bacterial flora':ti,ab,kw OR 'intestinal bacterium':ti,ab,kw OR 'intestinal canal flora':ti,ab,kw OR 'intestinal flora':ti,ab,kw OR 'intestinal microbe':ti,ab,kw OR 'intestinal microbes':ti,ab,kw OR 'intestinal microbiota':ti,ab,kw OR 'intestinal microflora':ti,ab,kw OR 'intestinal microorganism':ti,ab,kw OR 'intestinal tract	354

	flora':ti,ab,kw OR 'intestine bacteria':ti,ab,kw OR 'intestine bacteria change':ti,ab,kw OR 'intestine bacterial flora':ti,ab,kw OR 'intestine bacterium':ti,ab,kw OR 'intestine microbial flora':ti,ab,kw OR 'intestine microflora':ti,ab,kw OR microbiome*:ti,ab,kw OR microbiota*:ti,ab,kw OR microflora:ti,ab,kw OR dysbiosis:ti,ab,kw OR dysbios*:ti,ab,kw OR dysbacterios*:ti,ab,kw OR disbacterios*:ti,ab,kw) AND ('drug therapy':ti,ab,kw OR chemotherapies:ti,ab,kw OR chemotherapy:ti,ab,kw OR 'drug therapies':ti,ab,kw OR pharmacotherapies:ti,ab,kw OR pharmacotherapy:ti,ab,kw OR 'chemotherapy, adjuvant':ti,ab,kw OR 'adjuvant chemotherapy':ti,ab,kw OR 'adjuvant drug therapy':ti,ab,kw OR 'anticancer agents':ti,ab,kw OR antineoplastic:ti,ab,kw OR 'antineoplastic agent':ti,ab,kw OR 'antineoplastic drugs':ti,ab,kw OR antineoplastics:ti,ab,kw OR 'antitumor agents':ti,ab,kw OR 'antitumor drugs':ti,ab,kw OR 'cancer chemotherapy agent':ti,ab,kw OR 'cancer chemotherapy agents':ti,ab,kw OR 'cancer chemotherapy drug':ti,ab,kw OR 'cancer chemotherapy drugs':ti,ab,kw OR 'chemotherapeutic anticancer agents':ti,ab,kw OR chemotherapeutics:ti,ab,kw OR 'drug treatment':ti,ab,kw OR 'medicament therapy':ti,ab,kw OR 'medicament treatment':ti,ab,kw OR medication:ti,ab,kw OR 'medicinal therapy':ti,ab,kw OR 'medicinal treatment':ti,ab,kw OR 'pharmaceutical therapy':ti,ab,kw OR 'pharmaceutical treatment':ti,ab,kw OR 'pharmaco therapy':ti,ab,kw OR 'pharmaco treatment':ti,ab,kw OR 'pharmacological therapy':ti,ab,kw OR 'pharmacological treatment':ti,ab,kw OR pharmacotreatment:ti,ab,kw OR 'therapeutic uses':ti,ab,kw OR 'anti cancer drug':ti,ab,kw OR 'anti neoplastic agent':ti,ab,kw OR 'anticancer agent':ti,ab,kw OR 'anticancer drug':ti,ab,kw OR anticancerogen:ti,ab,kw OR anticarcinogen:ti,ab,kw OR 'anticarcinogenic agents':ti,ab,kw OR 'antineoplastic agents':ti,ab,kw OR 'antineoplastic drug':ti,ab,kw OR 'antitumor agent':ti,ab,kw OR 'antitumor drug':ti,ab,kw OR 'antitumour agent':ti,ab,kw OR 'antitumour drug':ti,ab,kw OR 'cancer chemotherapeutic agent':ti,ab,kw OR 'cancer inhibitor':ti,ab,kw OR 'carcinostatic drug':ti,ab,kw OR 'tumor inhibitor':ti,ab,kw OR 'tumour inhibitor':ti,ab,kw)	

PMC	((("Colorectal Neoplasms"[Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Abstract] OR "Colorectal Cancers"[Abstract] OR "Colorectal Carcinoma"[Abstract] OR "Colorectal Carcinomas"[Abstract] OR "Colorectal Neoplasm"[Abstract] OR "Colorectal Tumor"[Abstract] OR "Colorectal Tumors"[Abstract] OR "colorectal tumorigenesis"[Abstract] OR "colorectal tumour"[Abstract] OR "Colonic Neoplasms"[Abstract] OR "Cancer of Colon"[Abstract] OR "Cancer of the Colon" [Abstract] OR "Colon Adenocarcinoma"[Abstract] OR "Colon Cancer"[Abstract] OR "Colon Cancers"[Abstract] OR "Colon Neoplasm"[Abstract] OR "Colon Neoplasms"[Abstract] OR "Colonic Cancer"[Abstract] OR "Colonic Cancers"[Abstract] OR "Colonic Neoplasm"[Abstract] OR "Rectal Neoplasms"[Abstract] OR "Cancer of Rectum"[Abstract] OR "Cancer of the Rectum"[Abstract] OR "Rectal Cancer"[Abstract] OR "Rectal Cancers"[Abstract] OR "Rectal Neoplasm"[Abstract] OR "Rectal Tumor"[Abstract] OR "Rectal Tumors"[Abstract] OR "Rectum Cancer"[Abstract] OR "Rectum Cancers"[Abstract] OR "Rectum Neoplasm"[Abstract] OR "Rectum Neoplasms")[Abstract] AND ("Drug Therapy"[Abstract] OR chemotherapies[Abstract] OR chemotherapy[Abstract] OR "Drug Therapies"[Abstract] OR pharmacotherapies[Abstract] OR pharmacotherapy[Abstract] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Abstract] OR "Adjuvant Chemotherapy"[Abstract] OR "Adjuvant Drug Therapy"[Abstract] OR "Antineoplastic Agents"[Abstract] OR "Anticancer Agent"[Abstract] OR "Anticancer Agents"[Abstract] OR antineoplastic[Abstract] OR "Antineoplastic Agent"[Abstract] OR "Antineoplastic Drug"[Abstract] OR "Antineoplastic Drugs"[Abstract] OR antineoplastics[Abstract] OR "Antitumor Agent"[Abstract] OR "Antitumor Agents"[Abstract] OR "Antitumor Drug"[Abstract] OR "Antitumor Drugs"[Abstract] OR "Cancer Chemotherapy Agent" [Abstract] OR "Cancer Chemotherapy Agents"[Abstract] OR "Cancer Chemotherapy Drug"[Abstract] OR "Cancer Chemotherapy Drugs"[Abstract] OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents"[Abstract] OR chemotherapeutics[Abstract] OR "drug treatment"[Abstract] OR "medicament therapy"[Abstract] OR "medicament treatment"[Abstract] OR medication[Abstract] OR "medicinal therapy"[Abstract] OR "medicinal treatment"[Abstract] OR "pharmaceutical therapy"[Abstract] OR "pharmaceutical treatment"[Abstract] OR pharmaco-therapy [Abstract] OR pharmaco-treatment [Abstract] OR "pharmacological therapy"[Abstract] OR "pharmacological treatment"[Abstract]	17

	OR pharmacotreatment[Abstract] OR "therapeutic uses"[Abstract] OR "anti cancer drug"[Abstract] OR "anti neoplastic agent"[Abstract] OR "anticancer agent"[Abstract] OR "anticancer drug"[Abstract] OR anticancerogen [Abstract] OR anticarcinogen [Abstract] OR "anticarcinogenic agents"[Abstract] OR "antineoplastic agents"[Abstract] OR "antineoplastic drug"[Abstract] OR "antitumor agent"[Abstract] OR "antitumor drug"[Abstract] OR "antitumour agent"[Abstract] OR "antitumour drug"[Abstract] OR "cancer chemotherapeutic agent"[Abstract] OR "cancer inhibitor"[Abstract] OR "carcinostatic drug"[Abstract] OR "tumor inhibitor"[Abstract] OR "tumour inhibitor")[Abstract] AND ("Gastrointestinal Microbiome"[Abstract] OR "Enteric Bacteria"[Abstract] OR "Gastric Microbiome"[Abstract] OR "Gastric Microbiomes"[Abstract] OR "Gastrointestinal Flora"[Abstract] OR "Gastrointestinal Microbial Communities"[Abstract] OR "Gastrointestinal Microbial Community"[Abstract] OR "Gastrointestinal Microbiomes"[Abstract] OR "Gastrointestinal Microbiota"[Abstract] OR "Gastrointestinal Microbiotas"[Abstract] OR "Gastrointestinal Microflora"[Abstract] OR "Gut Flora"[Abstract] OR "Gut Microbiome"[Abstract] OR "Gut Microbiomes"[Abstract] OR "Gut Microbiota"[Abstract] OR "Gut Microbiotas"[Abstract] OR "Gut Microflora"[Abstract] OR "Intestinal Flora"[Abstract] OR "Intestinal Microbiome"[Abstract] OR "Intestinal Microbiomes"[Abstract] OR "Intestinal Microbiota"[Abstract] OR "Intestinal Microbiotas"[Abstract] OR "Intestinal Microflora"[Abstract] OR "intestine flora"[Abstract] OR "Microbial metabolite"[Abstract] OR "alimentary canal flora"[Abstract] OR "alimentary tract flora"[Abstract] OR "bowel flora"[Abstract] OR "bowel microbiota"[Abstract] OR "digestive canal flora"[Abstract] OR "digestive tract flora"[Abstract] OR "enteric flora"[Abstract] OR "enteric microbiota"[Abstract] OR "gastro intestinal flora"[Abstract] OR "gastrointestinal canal flora"[Abstract] OR "gastrointestinal flora"[Abstract] OR "gastrointestinal tract flora"[Abstract] OR "gastrointestine flora"[Abstract] OR "gastrointestine tract flora"[Abstract] OR "gut bacteria"[Abstract] OR "gut microbiota"[Abstract] OR "intestinal bacteria"[Abstract] OR "intestinal bacterial flora"[Abstract] OR "intestinal bacterium"[Abstract] OR "intestinal canal flora"[Abstract] OR "intestinal flora"[Abstract] OR "intestinal microbe"[Abstract] OR "intestinal microbes"[Abstract] OR "intestinal microbiota"[Abstract] OR "intestinal microflora"[Abstract] OR "intestinal microorganism"[Abstract] OR "intestinal tract	

	flora"[Abstract] OR "intestine bacteria"[Abstract] OR "intestine bacteria change"[Abstract] OR "intestine bacterial flora"[Abstract] OR "intestine bacterium"[Abstract] OR "intestine microbial flora"[Abstract] OR "intestine microflora"[Abstract] OR microbiome*[Abstract] OR microbiota*[Abstract] OR microflora[Abstract] OR dysbiosis[Abstract] OR dysbios*[Abstract] OR dysbacterios*[Abstract] OR disbacterios*)[Abstract])) OR (("Colorectal Neoplasms"[Title] OR "Colorectal Cancer"[Title] OR "Colorectal Cancers"[Title] OR "Colorectal Carcinoma"[Title] OR "Colorectal Carcinomas"[Title] OR "Colorectal Neoplasm"[Title] OR "Colorectal Tumor"[Title] OR "Colorectal Tumors"[Title] OR "colorectal tumorigenesis"[Title] OR "colorectal tumour"[Title] OR "Colonic Neoplasms"[Title] OR "Cancer of Colon"[Title] OR "Cancer of the Colon" [Title] OR "Colon Adenocarcinoma"[Title] OR "Colon Cancer"[Title] OR "Colon Cancers"[Title] OR "Colon Neoplasm"[Title] OR "Colon Neoplasms"[Title] OR "Colonic Cancer"[Title] OR "Colonic Cancers"[Title] OR "Colonic Neoplasm"[Title] OR "Rectal Neoplasms"[Title] OR "Cancer of Rectum"[Title] OR "Cancer of the Rectum"[Title] OR "Rectal Cancer"[Title] OR "Rectal Cancers"[Title] OR "Rectal Neoplasm"[Title] OR "Rectal Tumor"[Title] OR "Rectal Tumors"[Title] OR "Rectum Cancer"[Title] OR "Rectum Cancers"[Title] OR "Rectum Neoplasm"[Title] OR "Rectum Neoplasms")[Title] AND ("Drug Therapy"[Title] OR chemotherapies[Title] OR chemotherapy[Title] OR "Drug Therapies"[Title] OR pharmacotherapies[Title] OR pharmacotherapy[Title] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Title] OR "Adjuvant Chemotherapy"[Title] OR "Adjuvant Drug Therapy"[Title] OR "Antineoplastic Agents"[Title] OR "Anticancer Agent"[Title] OR "Anticancer Agents"[Title] OR antineoplastic[Title] OR "Antineoplastic Agent"[Title] OR "Antineoplastic Drug"[Title] OR "Antineoplastic Drugs"[Title] OR antineoplastics[Title] OR "Antitumor Agent"[Title] OR "Antitumor Agents"[Title] OR "Antitumor Drug"[Title] OR "Antitumor Drugs"[Title] OR "Cancer Chemotherapy Agent" [Title] OR "Cancer Chemotherapy Agents"[Title] OR "Cancer Chemotherapy Drug"[Title] OR "Cancer Chemotherapy Drugs"[Title] OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents"[Title] OR chemotherapeutics[Title] OR "drug treatment"[Title] OR "medicament therapy"[Title] OR "medicament treatment"[Title] OR medication[Title] OR "medicinal therapy"[Title] OR "medicinal treatment"[Title] OR "pharmaceutical therapy"[Title] OR	

	"pharmaceutical treatment"[Title] OR pharmaco-therapy [Title] OR pharmaco-treatment [Title] OR "pharmacological therapy"[Title] OR "pharmacological treatment"[Title] OR pharmacotreatment[Title] OR "therapeutic uses"[Title] OR "anti cancer drug"[Title] OR "anti neoplastic agent"[Title] OR "anticancer agent"[Title] OR "anticancer drug"[Title] OR anticancerogen [Title] OR anticarcinogen [Title] OR "anticarcinogenic agents"[Title] OR "antineoplastic agents"[Title] OR "antineoplastic drug"[Title] OR "antitumor agent"[Title] OR "antitumor drug"[Title] OR "antitumour agent"[Title] OR "antitumour drug"[Title] OR "cancer chemotherapeutic agent"[Title] OR "cancer inhibitor"[Title] OR "carcinostatic drug"[Title] OR "tumor inhibitor"[Title] OR "tumour inhibitor")[Title] AND ("Gastrointestinal Microbiome"[Title] OR "Enteric Bacteria"[Title] OR "Gastric Microbiome"[Title] OR "Gastric Microbiomes"[Title] OR "Gastrointestinal Flora"[Title] OR "Gastrointestinal Microbial Communities"[Title] OR "Gastrointestinal Microbial Community"[Title] OR "Gastrointestinal Microbiomes"[Title] OR "Gastrointestinal Microbiota"[Title] OR "Gastrointestinal Microbiotas"[Title] OR "Gastrointestinal Microflora"[Title] OR "Gut Flora"[Title] OR "Gut Microbiome"[Title] OR "Gut Microbiomes"[Title] OR "Gut Microbiota"[Title] OR "Gut Microbiotas"[Title] OR "Gut Microflora"[Title] OR "Intestinal Flora"[Title] OR "Intestinal Microbiome"[Title] OR "Intestinal Microbiomes"[Title] OR "Intestinal Microbiota"[Title] OR "Intestinal Microbiotas"[Title] OR "Intestinal Microflora"[Title] OR "intestine flora"[Title] OR "Microbial metabolite"[Title] OR "alimentary canal flora"[Title] OR "alimentary tract flora"[Title] OR "bowel flora"[Title] OR "bowel microbiota"[Title] OR "digestive canal flora"[Title] OR "digestive tract flora"[Title] OR "enteric flora"[Title] OR "enteric microbiota"[Title] OR "gastro intestinal flora"[Title] OR "gastrointestinal canal flora"[Title] OR "gastrointestinal flora"[Title] OR "gastrointestinal tract flora"[Title] OR "gastrointestine flora"[Title] OR "gastrointestine tract flora"[Title] OR "gut bacteria"[Title] OR "gut microbiota"[Title] OR "intestinal bacteria"[Title] OR "intestinal bacterial flora"[Title] OR "intestinal bacterium"[Title] OR "intestinal canal flora"[Title] OR "intestinal flora"[Title] OR "intestinal microbe"[Title] OR "intestinal microbes"[Title] OR "intestinal microbiota"[Title] OR "intestinal microflora"[Title] OR "intestinal microorganism"[Title] OR "intestinal tract flora"[Title] OR "intestine bacteria"[Title] OR "intestine bacteria change"[Title] OR "intestine bacterial flora"[Title] OR "intestine	

	bacterium"[Title] OR "intestine microbial flora"[Title] OR "intestine microflora"[Title] OR microbiome*[Title] OR microbiota*[Title] OR microflora[Title] OR dysbiosis[Title] OR dysbios*[Title] OR dysbacterios*[Title] OR disbacterios*)[Title])	
PUBMED	(("Colorectal Neoplasms"[mh] OR Colorectal Neoplasm*[tiab] OR Colorectal Cancer*[tiab] OR Colorectal Carcinoma*[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR "colorectal tumorigenesis"[tiab] OR "colorectal tumour"[tiab] OR "Colonic Neoplasms"[mh] OR Colonic Neoplasm*[tiab] OR Colon Adenocarcinoma[tiab] OR Colon Cancer*[tiab] OR Colon Neoplasm*[tiab] OR Colonic Cancer*[tiab] OR "Rectal Neoplasms"[mh] OR Rectal Neoplasm*[tiab] OR Rectal Cancer*[tiab] OR Rectal Neoplasm*[tiab] OR Rectal Tumor*[tiab] OR Rectum Cancer*[tiab] OR Rectum Neoplasm*[tiab]) AND ("Gastrointestinal Microbiome"[mh] OR Gastrointestinal Microbiome[tiab] OR "Enteric Bacteria"[tiab] OR Gastric Microbiome*[tiab] OR "Gastrointestinal Flora"[tiab] OR Gastrointestinal Microbial Communit*[tiab] OR "Gastrointestinal Microbiomes"[tiab] OR Gastrointestinal Microbiota*[tiab] OR "Gastrointestinal Microflora"[tiab] OR "Gut Flora"[tiab] OR Gut Microbiome*[tiab] OR Gut Microbiota*[tiab] OR "Gut Microflora"[tiab] OR "Intestinal Flora"[tiab] OR Intestinal Microbiome*[tiab] OR Intestinal Microbiota*[tiab] OR "Intestinal Microflora"[tiab] OR "intestine flora"[tiab] OR "Microbial metabolite"[tiab] OR "bowel flora"[tiab] OR "bowel microbiota"[tiab] OR "digestive tract flora"[tiab] OR "enteric flora"[tiab] OR "enteric microbiota"[tiab] OR "gastro intestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal tract flora"[tiab] OR "gut bacteria"[tiab] OR "gut microbiota"[tiab] OR intestinal bacteria*[tiab] OR "intestinal bacterium"[tiab] OR "intestinal flora"[tiab] OR intestinal microbe*[tiab] OR "intestinal microbiota"[tiab] OR "intestinal microflora"[tiab] OR "intestinal microorganism"[tiab] OR "intestinal tract flora"[tiab] OR "intestine bacteria"[tiab] OR "intestine microflora"[tiab] OR "intestine flora"[tiab] OR "Microbial metabolite"[tiab] OR "bowel flora"[tiab] OR "bowel microbiota"[tiab] OR "digestive tract flora"[tiab] OR "enteric flora"[tiab] OR "enteric microbiota"[tiab] OR "gastro intestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal tract flora"[tiab] OR "gut bacteria"[tiab] OR "gut microbiota"[tiab] OR intestinal bacteria*[tiab] OR "intestinal bacterium"[tiab] OR "intestinal flora"[tiab] OR intestinal microbe*[tiab] OR "intestinal microbiota"[tiab] OR "intestinal microflora"[tiab] OR "intestinal microorganism"[tiab] OR	531

	"intestinal tract flora"[tiab] OR "intestine bacteria"[tiab] OR "intestine microflora"[tiab] OR Microbiome*[tiab] OR Microbiota*[tiab] OR microflora[tiab] OR Dysbiosis[mh] OR Dysbios*[tiab] OR Dysbacterios*[tiab] OR Disbacterios*[tiab])) AND ("Drug Therapy"[mh] OR Drug Therap*[tiab] OR Chemotherap*[tiab] OR Pharmacotherapies[tiab] OR Pharmacotherapy[tiab] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[mh] OR Adjuvant Chemotherap*[tiab] OR Adjuvant Drug Therap*[tiab] OR "Antineoplastic Agents"[mh] OR Anticancer Agent*[tiab] OR Antineoplastic*[tiab] OR Antitumor Agent*[tiab] OR Antitumor Drug*[tiab] OR Cancer Chemotherapy Agent*[tiab] OR Cancer Chemotherapy Drug*[tiab] OR Chemotherapeutic Anticancer Agent*[tiab] OR chemotherapeutic*[tiab] OR "drug treatment"[tiab] OR "medicament therapy"[tiab] OR "medicament treatment"[tiab] OR medication[tiab] OR "medicinal therapy"[tiab] OR "medicinal treatment"[tiab] OR "pharmaceutical therapy"[tiab] OR "pharmaceutical treatment"[tiab] OR pharmaco-therapy[tiab] OR pharmaco-treatment[tiab] OR "pharmacological therapy"[tiab] OR "pharmacological treatment"[tiab] OR pharmacotreatment[tiab] OR "therapeutic uses"[tiab] OR "anti cancer drug"[tiab] OR "anti neoplastic agent"[tiab] OR "anticancer agent"[tiab] OR "anticancer drug"[tiab] OR anticancerogen[tiab] OR anticarcinogen[tiab] OR "anticarcinogenic agents"[tiab] OR "antineoplastic agents"[tiab] OR "antineoplastic drug"[tiab] OR "antitumor agent"[tiab] OR "antitumor drug"[tiab] OR "antitumour agent"[tiab] OR "antitumour drug"[tiab] OR "cancer chemotherapeutic agent"[tiab] OR "cancer inhibitor"[tiab] OR "tumor inhibitor"[tiab] OR "tumour inhibitor"[tiab])	

SCIELO	("Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour" OR "Colonic Neoplasms" OR "Cancer of Colon" OR "Cancer of the Colon" OR "Colon Adenocarcinoma" OR "Colon Cancer" OR "Colon Cancers" OR "Colon Neoplasm" OR "Colon Neoplasms" OR "Colonic Cancer" OR "Colonic Cancers" OR "Colonic Neoplasm" OR "Rectal Neoplasms" OR "Cancer of Rectum" OR "Cancer of the Rectum" OR "Rectal Cancer" OR "Rectal Cancers" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectal Tumor" OR "Rectal Tumors" OR "Rectum Cancer" OR "Rectum Cancers" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms") AND ("Drug Therapy" OR chemotherapies OR chemotherapy OR "Drug Therapies" OR pharmacotherapies OR pharmacotherapy OR "Chemotherapy, Adjuvant" OR "Adjuvant Chemotherapy" OR "Adjuvant Drug Therapy" OR "Antineoplastic Agents" OR "Anticancer Agent" OR "Anticancer Agents" OR antineoplastic OR "Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Drug" OR "Antineoplastic Drugs" OR antineoplastics OR "Antitumor Agent" OR "Antitumor Agents" OR "Antitumor Drug" OR "Antitumor Drugs" OR "Cancer Chemotherapy Agent" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Cancer Chemotherapy Drug" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR chemotherapeutics OR "drug treatment" OR "medicament therapy" OR "medicament treatment" OR medication OR "medicinal therapy" OR "medicinal treatment" OR "pharmaceutical therapy" OR "pharmaceutical treatment" OR pharmaco-therapy OR pharmaco-treatment OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological treatment" OR pharmacotreatment OR "therapeutic uses" OR "anti cancer drug" OR "anti neoplastic agent" OR "anticancer agent" OR "anticancer drug" OR anticancerogen OR anticarcinogen OR "anticarcinogenic agents" OR "antineoplastic agents" OR "antineoplastic drug" OR "antitumor agent" OR "antitumor drug" OR "antitumour agent" OR "antitumour drug" OR "cancer chemotherapeutic agent" OR "cancer inhibitor" OR "carcinostatic drug" OR "tumor inhibitor" OR "tumour inhibitor") AND ("Gastrointestinal Microbiome" OR "Enteric Bacteria" OR "Gastric Microbiome" OR "Gastric Microbiomes" OR "Gastrointestinal Flora" OR "Gastrointestinal Microbial Communities" OR "Gastrointestinal Microbial Community" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gastrointestinal Microbiota" OR	1

	"Gastrointestinal Microbiotas" OR "Gastrointestinal Microflora" OR "Gut Flora" OR "Gut Microbiome" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiotas" OR "Gut Microflora" OR "Intestinal Flora" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiomes" OR "Intestinal Microbiota" OR "Intestinal Microbiotas" OR "Intestinal Microflora" OR "intestine flora" OR "Microbial metabolite" OR "alimentary canal flora" OR "alimentary tract flora" OR "bowel flora" OR "bowel microbiota" OR "digestive canal flora" OR "digestive tract flora" OR "enteric flora" OR "enteric microbiota" OR "gastro intestinal flora" OR "gastrointestinal canal flora" OR "gastrointestinal flora" OR "gastrointestinal tract flora" OR "gastrointestine flora" OR "gastrointestine tract flora" OR "gut bacteria" OR "gut microbiota" OR "intestinal bacteria" OR "intestinal bacterial flora" OR "intestinal bacterium" OR "intestinal canal flora" OR "intestinal flora" OR "intestinal microbe" OR "intestinal microbes" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microflora" OR "intestinal microorganism" OR "intestinal tract flora" OR "intestine bacteria" OR "intestine bacteria change" OR "intestine bacterial flora" OR "intestine bacterium" OR "intestine microbial flora" OR "intestine microflora" OR microbiome* OR microbiota* OR microflora OR dysbiosis OR dysbios* OR dysbacterios* OR disbacterios*)	

SCIELO	("Neoplasias Colorretais" OR "Câncer Colorretal" OR "Neoplasias Colorrectales" OR "Cáncer Colorrectal" OR "Tumeurs colorectales" OR "Cancer colo-rectal" OR "Cancer colorectal" OR "Cancer du colorectum" OR "Cancers colo-rectaux" OR "Cancers colorectaux" OR "Carcinome colo-rectal" OR "Carcinome colorectal" OR "Carcinome du colorectum" OR "Carcinome recto-colique" OR "Carcinome rectocolique" OR "Carcinomes colo-rectaux" OR "Carcinomes colorectaux" OR "Néoplasme colorectal" OR "Tumeur maligne colo- rectale" OR "Tumeur maligne colorectale" OR "Tumeur maligne recto-colique" OR "Tumeur maligne rectocolique" OR "Tumeurs colo-rectales" OR "Tumeurs recto-coliques" OR "Tumeurs rectocoliques") AND ("Tratamento Farmacológico" OR farmacoterapia OR quimioterapia OR quimiotratamento OR "Terapia com Drogas" OR "Terapia com Fármacos" OR "Terapia com Medicamentos" OR "Terapia Farmacológica" OR "Terapia Medicamentosa" OR "Terapia por Drogas" OR "Tratamento com Drogas" OR "Tratamento com Fármacos" OR "Tratamento com Medicamentos" OR "Tratamento Medicamentoso" OR quimioterapia OR farmacoterapia OR quimiotratamiento OR "Terapia con Drogas" OR "Terapia con Fármacos" OR "Terapia con Medicamentos" OR "Terapia Farmacológica" OR "Terapia Medicamentosa" OR "Terapia por Drogas" OR "Tratamiento con Drogas" OR "Tratamiento con Fármacos" OR "Tratamiento con Medicamentos" OR "Tratamiento Farmacológico" OR "Tratamiento Medicamentoso" OR "Traitement médicamenteux" OR chimiothérapie OR pharmacothérapie OR "Thérapie médicamenteuse" OR "Thérapie par des médicaments" OR "Traitement par des médicaments" OR "Quimioterapia Adjuvante" OR "Terapia Farmacológica Adjuvante" OR "Terapia Medicamentosa Adjuvante" OR "Terapia por Drogas Adjuvante" OR "Tratamento Farmacológico Adjuvante" OR "Tratamento Medicamentoso Adjuvante" OR "Quimioterapia Adyuvante" OR "Terapia Farmacológica Adyuvante" OR "Terapia Medicamentosa Adyuvante" OR "Terapia por Drogas Adyuvante" OR "Tratamiento Adyuvante de Tipo Medicamentoso" OR "Tratamiento Farmacológico Adyuvante" OR "Tratamiento Medicamentoso Adyuvante" OR "Traitement médicamenteux adjuvant" OR "Chimiothérapie adjuvante" OR "Pharmacothérapie adjuvante" OR "Thérapie médicamenteuse adjuvante" OR antineoplásicos OR "Agente Anticâncer" OR "Agente Antineoplásico" OR "Agente Antitumoral" OR "Agente usado na Quimioterapia do Câncer" OR "Agentes Antineoplásicos" OR "Agentes Antitumorais" OR	1

	"Agentes Quimioterápicos Anticâncer" OR "Agentes Quimioterápicos contra Câncer" OR "Agentes Quimioterápicos contra o Câncer" OR antineoplásico OR "Droga Anticâncer" OR "Droga Antineoplásica" OR "Droga usada na Quimioterapia do Câncer" OR "Droga usada na Terapia do Câncer" OR "Drogas Antitumorais" OR "Fármaco Antineoplásico" OR "Fármaco Antitumoral" OR "Fármaco usado na Quimioterapia do Câncer" OR "Fármaco usado na Terapia do Câncer" OR "Fármaco usado no Tratamento do Câncer" OR "Fármacos Antineoplásicos" OR "Fármacos Antitumorais" OR "Farmacos usados na Terapia do Câncer" OR "Fármacos usados na Tratamento do Câncer" OR "Medicamento Antineoplásico" OR "Medicamento Quimioterápico contra Câncer" OR "Medicamento Quimioterápico contra o Câncer" OR "Medicamento usado na Quimioterapia do Câncer" OR "Medicamento usado na Terapia do Câncer" OR "Medicamento usado na Tratamento do Câncer" OR "Medicamentos Antitumorais" OR "Medicamentos Quimioterápicos contra Câncer" OR "Medicamentos Quimioterápicos contra o Câncer" OR "Medicamentos usados na Quimioterapia de Câncer" OR "Medicamentos usados na Quimioterapia do Câncer" OR "Medicamentos usados na Terapia do Câncer" OR "Medicamentos usados na Tratamento do Câncer" OR antineoplásicos OR "Agente de Quimioterapia contra el Cáncer" OR "Fármacos Antineoplásicos" OR "Medicamento de Quimioterapia contra el Cáncer" OR antinéoplasiques OR "Agents anticancéreux" OR "Agents antinéoplasiques" OR "Agents antitumoraux" OR anticancéreux OR antitumoraux OR "Médicaments anticancéreux" or"Médicaments antinéoplasiques" OR "Médicaments antitumoraux") AND ("Microbioma Gastrointestinal" OR "Bactérias Entéricas" OR "Comunidade Microbiana Gastrointestinal" OR " Comunidades Microbianas Gastrointestinais" OR "Flora Gástrica" OR "Flora Gastrointestinal" OR "Flora Intestinal" OR "Microbioma do Estômago" OR "Microbioma dos Intestinos" OR "Microbioma Gástrico" OR "Microbioma Intestinal" OR "Microbiomas Gástricos" OR "Microbiota do Estômago" OR "Microbiota dos Intestinos" OR "Microbiota Gástrica" OR "Microbiota Gastrointestinal" OR "Microbiota Intestinal" OR "Microflora Gastrointestinal" OR "Microflora Intestinal" OR "Comunidad Microbiana Gastrointestinal" OR "Comunidades Microbianas Gastrointestinales" OR "Flora de Estómago" OR "Flora de Intestino" OR "Flora de los Intestinos" OR "Flora del Estómago" OR "Flora del Intestino" OR "Flora Gastrointestinal" OR "Microbioma de	

	los Intestinos" OR "Microbioma del Estómago" OR "Microbioma del Intestino" OR "Microbiota de los Intestinos" OR "Microbiota del Estómago" OR "Microbiota del Intestino" OR "Microflora Gastrointestinal" OR "Microbiome gastro-intestinal" OR "Flore gastro-intestinale" OR "Flore intestinale" OR "Flore microbienne gastro-intestinale" OR "Flore microbienne intestinale" OR "Microbiome intestinal" OR "Microbiomes gastro-intestinaux" OR "Microbiomes intestinaux" OR "Microbiote gastro-intestinal" OR "Microbiote intestinal" OR "Microflore gastro-intestinale" OR "Microflore intestinale")	
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour" OR "Colonic Neoplasms" OR "Cancer of Colon" OR "Cancer of the Colon" OR "Colon Adenocarcinoma" OR "Colon Cancer" OR "Colon Cancers" OR "Colon Neoplasm" OR "Colon Neoplasms" OR "Colonic Cancer" OR "Colonic Cancers" OR "Colonic Neoplasm" OR "Rectal Neoplasms" OR "Cancer of Rectum" OR "Cancer of the Rectum" OR "Rectal Cancer" OR "Rectal Cancers" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectal Tumor" OR "Rectal Tumors" OR "Rectum Cancer" OR "Rectum Cancers" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms") AND TITLE-ABS-KEY ("Drug Therapy" OR chemotherapies OR chemotherapy OR "Drug Therapies" OR pharmacotherapies OR pharmacotherapy OR "Chemotherapy, Adjuvant" OR "Adjuvant Chemotherapy" OR "Adjuvant Drug Therapy" OR "Antineoplastic Agents" OR "Anticancer Agent" OR "Anticancer Agents" OR antineoplastic OR "Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Drug" OR "Antineoplastic Drugs" OR antineoplastics OR "Antitumor Agent" OR "Antitumor Agents" OR "Antitumor Drug" OR "Antitumor Drugs" OR "Cancer Chemotherapy Agent" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Cancer Chemotherapy Drug" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR chemotherapeutics OR "drug treatment" OR "medicament therapy" OR "medicament treatment" OR medication OR "medicinal therapy" OR "medicinal treatment" OR "pharmaceutical therapy" OR "pharmaceutical treatment" OR pharmaco-therapy OR pharmaco-treatment OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological treatment" OR pharmacotreatment OR "therapeutic uses" OR "anti cancer drug" OR "anti neoplastic agent" OR "anticancer agent"	1252

	OR "anticancer drug" OR anticancerogen OR anticarcinogen OR "anticarcinogenic agents" OR "antineoplastic agents" OR "antineoplastic drug" OR "antitumor agent" OR "antitumor drug" OR "antitumour agent" OR "antitumour drug" OR "cancer chemotherapeutic agent" OR "cancer inhibitor" OR "carcinostatic drug" OR "tumor inhibitor" OR "tumour inhibitor")) AND TITLE-ABS-KEY ("Gastrointestinal Microbiome" OR "Enteric Bacteria" OR "Gastric Microbiome" OR "Gastric Microbiomes" OR "Gastrointestinal Flora" OR "Gastrointestinal Microbial Communities" OR "Gastrointestinal Microbial Community" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gastrointestinal Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiotas" OR "Gastrointestinal Microflora" OR "Gut Flora" OR "Gut Microbiome" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiotas" OR "Gut Microflora" OR "Intestinal Flora" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiomes" OR "Intestinal Microbiota" OR "Intestinal Microbiotas" OR "Intestinal Microflora" OR "intestine flora" OR "Microbial metabolite" OR "alimentary canal flora" OR "alimentary tract flora" OR "bowel flora" OR "bowel microbiota" OR "digestive canal flora" OR "digestive tract flora" OR "enteric flora" OR "enteric microbiota" OR "gastro intestinal flora" OR "gastrointestinal canal flora" OR "gastrointestinal flora" OR "gastrointestinal tract flora" OR "gastrointestine flora" OR "gastrointestine tract flora" OR "gut bacteria" OR "gut microbiota" OR "intestinal bacteria" OR "intestinal bacterial flora" OR "intestinal bacterium" OR "intestinal canal flora" OR "intestinal flora" OR "intestinal microbe" OR "intestinal microbes" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microflora" OR "intestinal microorganism" OR "intestinal tract flora" OR "intestine bacteria" OR "intestine bacteria change" OR "intestine bacterial flora" OR "intestine bacterium" OR "intestine microbial flora" OR "intestine microflora" OR microbiome* OR microbiota* OR microflora OR dysbiosis OR dysbios* OR dysbacterios* OR disbacterios*)	

WOS	TS=("Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour" OR "Colonic Neoplasms" OR "Cancer of Colon" OR "Cancer of the Colon" OR "Colon Adenocarcinoma" OR "Colon Cancer" OR "Colon Cancers" OR "Colon Neoplasm" OR "Colon Neoplasms" OR "Colonic Cancer" OR "Colonic Cancers" OR "Colonic Neoplasm" OR "Rectal Neoplasms" OR "Cancer of Rectum" OR "Cancer of the Rectum" OR "Rectal Cancer" OR "Rectal Cancers" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectal Tumor" OR "Rectal Tumors" OR "Rectum Cancer" OR "Rectum Cancers" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms") AND TS=("Drug Therapy" OR Chemotherapies OR Chemotherapy OR "Drug Therapies" OR Pharmacotherapies OR Pharmacotherapy OR "Chemotherapy, Adjuvant" OR "Adjuvant Chemotherapy" OR "Adjuvant Drug Therapy" OR "Antineoplastic Agents" OR "Anticancer Agent" OR "Anticancer Agents" OR Antineoplastic OR "Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Drug" OR "Antineoplastic Drugs" OR Antineoplastics OR "Antitumor Agent" OR "Antitumor Agents" OR "Antitumor Drug" OR "Antitumor Drugs" OR "Cancer Chemotherapy Agent" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Cancer Chemotherapy Drug" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR chemotherapeutics OR "drug treatment" OR "medicament therapy" OR "medicament treatment" OR medication OR "medicinal therapy" OR "medicinal treatment" OR "pharmaceutical therapy" OR "pharmaceutical treatment" OR pharmaco-therapy OR pharmaco-treatment OR "pharmacological therapy" OR "pharmacological treatment" OR pharmacotreatment OR "therapeutic uses" OR "anti cancer drug" OR "anti neoplastic agent" OR "anticancer agent" OR "anticancer drug" OR anticancerogen OR anticarcinogen OR "anticarcinogenic agents" OR "antineoplastic agents" OR "antineoplastic drug" OR "antitumor agent" OR "antitumor drug" OR "antitumour agent" OR "antitumour drug" OR "cancer chemotherapeutic agent" OR "cancer inhibitor" OR "carcinostatic drug" OR "tumor inhibitor" OR "tumour inhibitor") AND TS=("Gastrointestinal Microbiome" OR "Enteric Bacteria" OR "Gastric Microbiome" OR "Gastric Microbiomes" OR "Gastrointestinal Flora" OR "Gastrointestinal Microbial Communities" OR "Gastrointestinal Microbial Community" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gastrointestinal Microbiota" OR	508

	"Gastrointestinal Microbiotas" OR "Gastrointestinal Microflora" OR "Gut Flora" OR "Gut Microbiome" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiotas" OR "Gut Microflora" OR "Intestinal Flora" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiomes" OR "Intestinal Microbiota" OR "Intestinal Microbiotas" OR "Intestinal Microflora" OR "intestine flora" OR "Microbial metabolite" OR "alimentary canal flora" OR "alimentary tract flora" OR "bowel flora" OR "bowel microbiota" OR "digestive canal flora" OR "digestive tract flora" OR "enteric flora" OR "enteric microbiota" OR "gastro intestinal flora" OR "gastrointestinal canal flora" OR "gastrointestinal flora" OR "gastrointestinal tract flora" OR "gastrointestine flora" OR "gastrointestine tract flora" OR "gut bacteria" OR "gut microbiota" OR "intestinal bacteria" OR "intestinal bacterial flora" OR "intestinal bacterium" OR "intestinal canal flora" OR "intestinal flora" OR "intestinal microbe" OR "intestinal microbes" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microflora" OR "intestinal microorganism" OR "intestinal tract flora" OR "intestine bacteria" OR "intestine bacteria change" OR "intestine bacterial flora" OR "intestine bacterium" OR "intestine microbial flora" OR "intestine microflora" OR Microbiome* OR Microbiota* OR microflora OR Dysbiosis OR Dysbios* OR Dysbacterios* OR Disbacterios*)	
TOTAL		**3025**

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

APÊNDICE B - Modelo conforme JBI para extração de dados adaptado para essa revisão de escopo.

<table>
<tr><td>Título do protocolo de revisão de escopo</td><td colspan="2">Câncer colorretal, microbiota intestinal, Terapia antineoplásica, fatores protetivos e de risco: protocolo de revisão escopo</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Questões de revisão</td><td colspan="2">Quais os fatores protetivos e de riscos para a microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso?</td></tr>
<tr><td colspan="2">Qual a influência da nutrição sobre os efeitos protetivos e de risco da microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso?</td></tr>
<tr><td>Objetivo da revisão de escopo</td><td colspan="2">Mapear os fatores protetivos e de riscos relacionados à microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Critérios de inclusão</td></tr>
<tr><td>Participantes
Pacientes portadores de câncer localizado nas porções do colo até o reto, maiores de 18 anos.</td><td>Conceito
Microbiota intestinal e seus fatores protetivos e de risco em relação ao tratamento com antineoplásicos endovenosos.</td><td>Contexto
Pacientes em atendimento hospitalar ou ambulatorial, particulares e públicos.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Critérios de exclusão
Foram excluídos estudos que abordem o tema tratamento quimioterápico endovenoso de pacientes adultos portadores de outros cânceres que não o colorretal.</td></tr>
<tr><td>Tipos de fonte de evidência</td><td colspan="2">Estudos controlados randomizados e não randomizados, estudos do tipo antes e depois e estudos de séries temporais interrompidos, estudos observacionais analíticos, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle e estudos analíticos transversais, revisões de literatura e sistemática, estudos</td></tr>
</table>

	observacionais descritivos, incluindo séries de casos, relatos de casos individuais e estudos transversais descritivos. A literatura cinzenta como: dissertações, teses, preferencialmente os artigos oriundos das mesmas.						
Identificação do estudo							
Autor(es)	**Título**	**Ano**	**País**	**Periódico**	**Volume**	**N° de páginas**	**Tipo de documento**
Características da fonte de evidência							
Objetivo do estudo		**Método/Desenho**		**Coleta de dados**		**Análise**	**Resultados**

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

APÊNDICE C - Busca preliminar realizada nas bases Medline/PUBMED, Cochrane Library, OSF, PROSPERO e JBI synthesis, BVS, baseadas nas palavras-chave e sinônimos centrais do acrônimo do PCC aplicada em 27 de janeiro de 2023.

BASES		

BVS	("Neoplasias Colorretais" OR "Câncer Colorretal" OR "Neoplasias Colorrectales" OR "Cáncer Colorrectal" OR "Tumeurs colorectales" OR "Cancer colo-rectal" OR "Cancer colorectal" OR "Cancer du colorectum" OR "Cancers colo-rectaux" OR "Cancers colorectaux" OR "Carcinome colo-rectal" OR "Carcinome colorectal" OR "Carcinome du colorectum" OR "Carcinome recto-colique" OR "Carcinome rectocolique" OR "Carcinomes colo-rectaux" OR "Carcinomes colorectaux" OR "Néoplasme colorectal" OR "Tumeur maligne colo- rectale" OR "Tumeur maligne colorectale" OR "Tumeur maligne recto-colique" OR "Tumeur maligne rectocolique" OR "Tumeurs colo-rectales" OR "Tumeurs recto-coliques" OR "Tumeurs rectocoliques") AND (and ("Tratamento Farmacológico" OR farmacoterapia OR quimioterapia OR quimiotratamento OR "Terapia com Drogas" OR "Terapia com Fármacos" OR "Terapia com Medicamentos" OR "Terapia Farmacológica" OR "Terapia Medicamentosa" OR "Terapia por Drogas" OR "Tratamento com Drogas" OR "Tratamento com Fármacos" OR "Tratamento com Medicamentos" OR "Tratamento Medicamentoso" OR quimioterapia OR farmacoterapia OR quimiotratamiento OR "Terapia con Drogas" OR "Terapia con Fármacos" OR "Terapia con Medicamentos" OR "Terapia Farmacológica" OR "Terapia Medicamentosa" OR "Terapia por Drogas" OR "Tratamiento con Drogas" OR "Tratamiento con Fármacos" OR "Tratamiento con Medicamentos" OR "Tratamiento Farmacológico" OR "Tratamiento Medicamentoso" OR "Traitement médicamenteux" OR chimiothérapie OR pharmacothérapie OR "Thérapie médicamenteuse" OR "Thérapie par des médicaments" OR "Traitement par des médicaments" OR "Quimioterapia Adjuvante" OR "Terapia Farmacológica Adjuvante" OR "Terapia Medicamentosa Adjuvante" OR "Terapia por Drogas Adjuvante" OR "Tratamento Farmacológico Adjuvante" OR "Tratamento Medicamentoso Adjuvante" OR "Quimioterapia Adyuvante" OR "Terapia Farmacológica Adyuvante" OR "Terapia Medicamentosa Adyuvante" OR "Terapia por Drogas Adyuvante" OR "Tratamiento Adyuvante de Tipo Medicamentoso" OR "Tratamiento Farmacológico Adyuvante" OR "Tratamiento Medicamentoso Adyuvante" OR "Traitement médicamenteux adjuvant" OR	8

	"Chimiothérapie adjuvante" OR "Pharmacothérapie adjuvante" OR "Thérapie médicamenteuse adjuvante" OR antineoplásicos OR "Agente Anticâncer" OR "Agente Antineoplásico" OR "Agente Antitumoral" OR "Agente usado na Quimioterapia do Câncer" OR "Agentes Antineoplásicos" OR "Agentes Antitumorais" OR "Agentes Quimioterápicos Anticâncer" OR "Agentes Quimioterápicos contra Câncer" OR "Agentes Quimioterápicos contra o Câncer" OR antineoplásico OR "Droga Anticâncer" OR "Droga Antineoplásica" OR "Droga usada na Quimioterapia do Câncer" OR "Droga usada na Terapia do Câncer" OR "Drogas Antitumorais" OR "Fármaco Antineoplásico" OR "Fármaco Antitumoral" OR "Fármaco usado na Quimioterapia do Câncer" OR "Fármaco usado na Terapia do Câncer" OR "Fármaco usado no Tratamento do Câncer" OR "Fármacos Antineoplásicos" OR "Fármacos Antitumorais" OR "Farmacos usados na Terapia do Câncer" OR "Fármacos usados na Tratamento do Câncer" OR "Medicamento Antineoplásico" OR "Medicamento Quimioterápico contra Câncer" OR "Medicamento Quimioterápico contra o Câncer" OR "Medicamento usado na Quimioterapia do Câncer" OR "Medicamento usado na Terapia do Câncer" OR "Medicamento usado na Tratamento do Câncer" OR "Medicamentos Antitumorais" OR "Medicamentos Quimioterápicos contra Câncer" OR "Medicamentos Quimioterápicos contra o Câncer" OR "Medicamentos usados na Quimioterapia de Câncer" OR "Medicamentos usados na Quimioterapia do Câncer" OR "Medicamentos usados na Terapia do Câncer" OR "Medicamentos usados na Tratamento do Câncer" OR antineoplásicos OR "Agente de Quimioterapia contra el Cáncer" OR "Fármacos Antineoplásicos" OR "Medicamento de Quimioterapia contra el Cáncer" OR antinéoplasiques OR "Agents anticancéreux" OR "Agents antinéoplasiques" OR "Agents antitumoraux" OR anticancéreux OR antitumoraux OR "Médicaments anticancéreux" or"Médicaments antinéoplasiques" OR "Médicaments antitumoraux")) AND ("Microbioma Gastrointestinal" OR "Bactérias Entéricas" OR "Comunidade Microbiana Gastrointestinal" OR " Comunidades Microbianas Gastrointestinais" OR "Flora Gástrica" OR "Flora Gastrointestinal" OR "Flora Intestinal" OR "Microbioma do	

	Estômago" OR "Microbioma dos Intestinos" OR "Microbioma Gástrico" OR "Microbioma Intestinal" OR "Microbiomas Gástricos" OR "Microbiota do Estômago" OR "Microbiota dos Intestinos" OR "Microbiota Gástrica" OR "Microbiota Gastrointestinal" OR "Microbiota Intestinal" OR "Microflora Gastrointestinal" OR "Microflora Intestinal" OR "Comunidad Microbiana Gastrointestinal" OR "Comunidades Microbianas Gastrointestinales" OR "Flora de Estómago" OR "Flora de Intestino" OR "Flora de los Intestinos" OR "Flora del Estómago" OR "Flora del Intestino" OR "Flora Gastrointestinal" OR "Microbioma de los Intestinos" OR "Microbioma del Estómago" OR "Microbioma del Intestino" OR "Microbiota de los Intestinos" OR "Microbiota del Estómago" OR "Microbiota del Intestino" OR "Microflora Gastrointestinal" OR "Microbiome gastro-intestinal" OR "Flore gastro-intestinale" OR "Flore intestinale" OR "Flore microbienne gastro-intestinale" OR "Flore microbienne intestinale" OR "Microbiome intestinal" OR "Microbiomes gastro-intestinaux" OR "Microbiomes intestinaux" OR "Microbiote gastro-intestinal" OR "Microbiote intestinal" OR "Microflore gastro-intestinale" OR "Microflore intestinale" OR disbiose OR disbiosis OR dysbiose OR microbiome* OR microbiot*) AND (db:("LILACS" OR "IBECS"))	

	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?u_filter%5B%5D=fulltext&u_filter%5B%5D=db&u_filter%5B%5D=mj_cluster&u_filter%5B%5D=type_of_study&u_filter%5B%5D=la&fb=&output=site&lang=pt&from=1&sort=&format=summary&count=20&page=1&skfp=&index=&q=%28%22Neoplasias+Colorretais%22+OR+%22C%C3%A2ncer+Colorretal%22+OR+%22Neoplasias+Colorrectales%22+OR++%22C%C3%A1ncer+Colorrectal%22+OR+%22Tumeurs+colorectales%22+OR+%22Cancer+colo-rectal%22+OR+%22Cancer+colorectal%22+OR+%22Cancer+du+colorectum%22+OR+%22Cancers+colo-rectaux%22+OR+%22Cancers+colorectaux%22+OR+%22Carcinome+colo-rectal%22+OR+%22Carcinome+colorectal%22+OR+%22Carcinome+du+colorectum%22+OR+%22Carcinome+recto-colique%22+OR+%22Carcinome+rectocolique%22+OR+%22Carcinomes+colo-rectaux%22+OR++%22Carcinomes+colorectaux%22+OR+%22N%C3%A9oplasme+colorectal%22+OR+%22Tumeur+maligne+colo-+rectale%22+OR+%22Tumeur+maligne+colorectale%22+OR+%22Tumeur+maligne+recto-colique%22+OR+%22Tumeur+maligne+rectocolique%22+OR+%22Tumeurs+colo-rectales%22+OR+%22Tumeurs+recto-coliques%22+OR+%22Tumeurs+rectocoliques%22%29+AND+%28AND++%28%22Tratamento+Farmacol%C3%B3gico%22+OR+Farmacoterapia+OR+Quimioterapia+OR+Quimiotratamento+OR+%22Terapia+com+Drogas%22+OR+%22Terapia+com+F%C3%A1rmacos%22+OR+%22Terapia+com+Medicamentos%22+OR+%22Terapia+Farmacol%C3%B3gica%22+OR+%22Terapia+Medicamentosa%22+OR+%22Terapia+por+Drogas%22+OR+%22Tratamento+com+Drogas%22+OR+%22Tratamento+com+F%C3%A1rmacos%22+OR+%22Tratamento+com+Medicamentos%22+OR+%22Tratamento+Medicamentoso%22+OR+Quimioterapia+OR+Farmacoterapia+OR+Quimiotratamiento+OR+%22Terapia+con+Drogas%22+OR+%22Terapia+con+F%C3%A1rmacos%22+OR+%22Terapia+con+Medicamentos%22+OR+%22Terapia+Farmacol%C3%B3gica%22+OR+%22Terapia+Medicamentosa%22+OR+%22Terapia+por+Drogas%22+OR+%22Tratamiento+con+Drogas%22+OR+%22Tratamiento+con+F%C3%A1rmacos%22+OR+%22Tratamiento+con+Medicamentos%22+OR+%22Tratamiento+Farmacol%C3%B3gico%22+OR+%22Tratamiento+Medicamentoso	

	%22+OR+%22Traitement+m%C3%A9dicamenteux%22+OR+Chimioth%C3%A9rapie+OR+Pharmacoth%C3%A9rapie+OR+%22Th%C3%A9rapie+m%C3%A9dicamenteuse%22+OR+%22Th%C3%A9rapie+par+des+m%C3%A9dicaments%22+OR+%22Traitement+par+des+m%C3%A9dicaments%22+OR+%22Quimioterapia+Adjuvante%22+OR+%22Terapia+Farmacol%C3%B3gica+Adjuvante%22+OR+%22Terapia+Medicamentosa+Adjuvante%22+OR+%22Terapia+por+Drogas+Adjuvante%22+OR+%22Tratamento+Farmacol%C3%B3gico+Adjuvante%22+OR+%22Tratamento+Medicamentoso+Adjuvante%22+OR+%22Quimioterapia+Adyuvante%22+OR+%22Terapia+Farmacol%C3%B3gica+Adyuvante%22+OR+%22Terapia+Medicamentosa+Adyuvante%22+OR+%22Terapia+por+Drogas+Adyuvante%22+OR+%22Tratamiento+Adyuvante+de+Tipo+Medicamentoso%22+OR+%22Tratamiento+Farmacol%C3%B3gico+Adyuvante%22+OR+%22Tratamiento+Medicamentoso+Adyuvante%22+OR+%22Traitement+m%C3%A9dicamenteux+adjuvant%22+OR+%22Chimioth%C3%A9rapie+adjuvante%22+OR+%22Pharmacoth%C3%A9rapie+adjuvante%22+OR+%22Th%C3%A9rapie+m%C3%A9dicamenteuse+adjuvante%22+OR+Antineopl%C3%A1sicos+OR++%22Agente+Antic%C3%A2ncer%22+OR+%22Agente+Antineopl%C3%A1sico%22+OR+%22Agente+Antitumoral%22+OR+%22Agente+usado+na+Quimioterapia+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Agentes+Antineopl%C3%A1sicos%22+OR+%22Agentes+Antitumorais%22+OR+%22Agentes+Quimioter%C3%A1picos+Antic%C3%A2ncer%22+OR+%22Agentes+Quimioter%C3%A1picos+contra+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Agentes+Quimioter%C3%A1picos+contra+o+C%C3%A2ncer%22+OR+Antineopl%C3%A1sico+OR+%22Droga+Antic%C3%A2ncer%22+OR+%22Droga+Antineopl%C3%A1sica%22+OR+%22Droga+usada+na+Quimioterapia+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Droga+usada+na+Terapia+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Drogas+Antitumorais%22+OR+%22F%C3%A1rmaco+Antineopl%C3%A1sico%22+OR+%22F%C3%A1rmaco+Antitumoral%22+OR+%22F%C3%A1rmaco+usado+na+Quimioterapia+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22F%C3%A1rmaco+usado+na+Terapia+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22F%C3%A1rmaco+usado+no+Tratamento+do+C%C3%A2ncer%22+OR+	

	%22F%C3%A1rmacos+Antineopl%C3%A1sicos%22+OR+%22F%C3%A1rmacos+Antitumorais%22+OR+%22Farmacos+usados+na+Terapia+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22F%C3%A1rmacos+usados+na+Tratamento+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Medicamento+Antineopl%C3%A1sico%22+OR+%22Medicamento+Quimioter%C3%A1pico+contra+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Medicamento+Quimioter%C3%A1pico+contra+o+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Medicamento+usado+na+Quimioterapia+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Medicamento+usado+na+Terapia+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Medicamento+usado+na+Tratamento+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Medicamentos+Antitumorais%22+OR+%22Medicamentos+Quimioter%C3%A1picos+contra+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Medicamentos+Quimioter%C3%A1picos+contra+o+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Medicamentos+usados+na+Quimioterapia+de+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Medicamentos+usados+na+Quimioterapia+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Medicamentos+usados+na+Terapia+do+C%C3%A2ncer%22+OR+%22Medicamentos+usados+na+Tratamento+do+C%C3%A2ncer%22++OR+Antineopl%C3%A1sicos+++OR+%22Agente+de+Quimioterapia+contra+el+C%C3%A1ncer%22+++OR+%22F%C3%A1rmacos+Antineopl%C3%A1sicos%22+++OR+%22Medicamento+de+Quimioterapia+contra+el+C%C3%A1ncer%22+++OR++Antin%C3%A9oplasiques+++OR++%22Agents+anticanc%C3%A9reux%22+OR+%22Agents+antin%C3%A9oplasiques%22++OR+%22Agents+antitumoraux%22++OR+Anticanc%C3%A9reux+++OR+Antitumoraux+++OR+%22M%C3%A9dicaments+anticanc%C3%A9reux%22++OR%22M%C3%A9dicaments+antin%C3%A9oplasiques%22++OR+%22M%C3%A9dicaments+antitumoraux%22%29+%29+AND+%28%22Microbioma+Gastrointestinal%22+OR+%22Bact%C3%A9rias+Ent%C3%A9ricas%22+OR+%22Comunidade+Microbiana+Gastrointestinal%22+OR+%22+Comunidades+Microbianas+Gastrointestinais%22+OR+%22Flora+G%C3%A1strica%22+OR+%22Flora+Gastrointestinal%22+OR+%22Flora+Intestinal%22+OR+%22Microbioma+do+Est%C3%B4mago%22+OR+%22Microbioma+dos+Intestinos%22+OR+%22Microbioma+G%C3%A1strico%22+OR+%22Microbioma+Intestinal%22+OR+%22Microbiomas+G%C3%A1	

	stricos%22+OR+%22Microbiota+do+Est%C3%B4mago%22+OR+%22Microbiota+dos+Intestinos%22+OR+%22Microbiota+G%C3%A1strica%22+OR+%22Microbiota+Gastrointestinal%22+OR+%22Microbiota+Intestinal%22+OR+%22Microflora+Gastrointestinal%22+OR+%22Microflora+Intestinal%22+OR+%22Comunidad+Microbiana+Gastrointestinal%22+OR+%22Comunidades+Microbianas+Gastrointestinales%22+OR+%22Flora+de+Est%C3%B3mago%22+OR+%22Flora+de+Intestino%22+OR+%22Flora+de+los+Intestinos%22+OR+%22Flora+del+Est%C3%B3mago%22+OR+%22Flora+del+Intestino%22+OR+%22Flora+Gastrointestinal%22+OR+%22Microbioma+de+los+Intestinos%22+OR+%22Microbioma+del+Est%C3%B3mago%22+OR+%22Microbioma+del+Intestino%22+OR+%22Microbiota+de+los+Intestinos%22+OR+%22Microbiota+del+Est%C3%B3mago%22+OR+%22Microbiota+del+Intestino%22+OR+%22Microflora+Gastrointestinal%22+OR+%22Microbiome+gastro-intestinal%22++OR+%22Flore+gastro-intestinale%22+OR+%22Flore+intestinale%22+OR+%22Flore+microbienne+gastro-intestinale%22+OR+%22Flore+microbienne+intestinale%22+OR+%22Microbiome+intestinal%22+OR+%22Microbiomes+gastro-intestinaux%22+OR+%22Microbiomes+intestinaux%22+OR+%22Microbiote+gastro-intestinal%22+OR+%22Microbiote+intestinal%22+OR+%22Microflore+gastro-intestinale%22+OR+%22Microflore+intestinale%22+OR+Disbiose+OR+Disbiosis+OR+Dysbiose+OR+Microbiome*+OR+microbiot*%29&where=&filter%5Bdb%5D%5B%5D=LILACS&filter%5Bdb%5D%5B%5D=IBECS&range_year_start=&range_year_end=	
COCHRANE LIBRARY	150 Trials matching "Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour" in Title Abstract Keyword AND "Gastrointestinal Microbiome" OR "Enteric Bacteria" OR "Gastric Microbiome" OR "Gastric Microbiomes" OR "Gastrointestinal Flora" OR "Gastrointestinal Microbial Communities" OR "Gastrointestinal Microbial Community" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gastrointestinal Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiotas" OR	150

	"Gastrointestinal Microflora" OR "Gut Flora" OR "Gut Microbiome" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiotas" OR "Gut Microflora" OR "Intestinal Flora" OR "Intestinal Microbiome" OR "Intestinal Microbiomes" OR "Intestinal Microbiota" OR "Intestinal Microbiotas" OR "Intestinal Microflora" OR "intestine flora" OR "Microbial metabolite" OR "alimentary canal flora" OR "alimentary tract flora" OR "bowel flora" OR "bowel microbiota" OR "digestive canal flora" OR "digestive tract flora" OR "enteric flora" OR "enteric microbiota" OR "gastro intestinal flora" OR "gastrointestinal canal flora" OR "gastrointestinal flora" OR "gastrointestinal tract flora" OR "gastrointestine flora" OR "gastrointestine tract flora" OR "gut bacteria" OR "gut microbiota" OR "intestinal bacteria" OR "intestinal bacterial flora" OR "intestinal bacterium" OR "intestinal canal flora" OR "intestinal flora" OR "intestinal microbe" OR "intestinal microbes" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microflora" OR "intestinal microorganism" OR "intestinal tract flora" OR "intestine bacteria" OR "intestine bacteria change" OR "intestine bacterial flora" OR "intestine bacterium" OR "intestine microbial flora" OR "intestine microflora" OR Microbiome*OR Microbiota* OR microflora OR Dysbiosis OR Dysbios*OR Dysbacterios* OR Disbacterios* in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	
JBI SYNTESE	62 results for: "Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour"	62
	-	

OSF	("Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour") AND ("Gastrointestinal Microbiome" OR "Enteric Bacteria" OR "Gastric Microbiome" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gastrointestinal Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiotas" OR "Gastrointestinal Microflora" OR "Gut Flora" OR "Gut Microbiome" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiotas" OR "Gut Microflora" OR "intestine microflora" OR Microbiome*OR Microbiota* OR microflora OR Dysbiosis OR Dysbios*OR Dysbacterios* OR Disbacterios*)	59
OSF	https://osf.io/registries/discover?q=(%22Colorectal%20Neoplasms%22%20OR%20%22Colorectal%20Cancer%22%20OR%20%22Colorectal%20Cancers%22%20OR%20%22Colorectal%20Carcinoma%22%20OR%20%22Colorectal%20Carcinomas%22%20OR%20%22Colorectal%20Neoplasm%22%20OR%20%22Colorectal%20Tumor%22%20OR%20%22Colorectal%20Tumors%22%20OR%20%22colorectal%20tumorigenesis%22%20OR%20%22colorectal%20tumour%22)%20AND%20(%22Gastrointestinal%20Microbiome%22%20OR%20%22Enteric%20Bacteria%22%20OR%20%22Gastric%20Microbiome%22%20OR%20%22Gastrointestinal%20Microbiomes%22%20OR%20%22Gastrointestinal%20Microbiota%22%20OR%20%22Gastrointestinal%20Microbiotas%22%20OR%20%22Gastrointestinal%20Microflora%22%20OR%20%22Gut%20Flora%22%20OR%20%22Gut%20Microbiome%22%20OR%20%22Gut%20Microbiomes%22%20OR%20%22Gut%20Microbiota%22%20OR%20%22Gut%20Microbiotas%22%20OR%20%22Gut%20Microflora%22%20OR%20%22intestine%20microflora%22%20OR%20Microbiome*OR%20Microbiota*%20OR%20microflora%20OR%20Dysbiosis%20OR%20Dysbios*OR%20Dysbacterios*%20OR%20Disbacterios*%20)%20	

PROSPERO	14 records found for ("Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "colorectal tumorigenesis" OR "colorectal tumour") AND ("Gastrointestinal Microbiome" OR "Enteric Bacteria" OR "Gastric Microbiome" OR "Gastrointestinal Microbiomes" OR "Gastrointestinal Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiotas" OR "Gastrointestinal Microflora" OR "Gut Flora" OR "Gut Microbiome" OR "Gut Microbiomes" OR "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiotas" OR "Gut Microflora" OR "intestine microflora" OR Microbiome*OR Microbiota* OR microflora OR Dysbiosis OR Dysbios*OR Dysbacterios* OR Disbacterios*)	14
PUBMED	(("Colorectal Neoplasms"[mh] OR Colorectal Neoplasm*[tiab] OR Colorectal Cancer*[tiab] OR Colorectal Carcinoma*[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR "colorectal tumorigenesis"[tiab] OR "colorectal tumour"[tiab]) AND ("Drug Therapy"[mh] OR Drug Therap*[tiab] OR Chemotherap*[tiab] OR Pharmacotherapies[tiab] OR Pharmacotherapy[tiab] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[mh] OR Adjuvant Chemotherap*[tiab] OR Adjuvant Drug Therap*[tiab] OR "Antineoplastic Agents"[mh] OR Anticancer Agent*[tiab] OR Antineoplastic*[tiab] OR Antitumor Agent*[tiab] OR Antitumor Drug*[tiab] OR Cancer Chemotherapy Agent*[tiab] OR Cancer Chemotherapy Drug*[tiab] OR Chemotherapeutic Anticancer Agent*[tiab] OR chemotherapeutic*[tiab] OR "drug treatment"[tiab] OR "medicament therapy"[tiab] OR "medicament treatment"[tiab] OR medication[tiab] OR "medicinal therapy"[tiab] OR "medicinal treatment"[tiab] OR "pharmaceutical therapy"[tiab] OR "pharmaceutical treatment"[tiab] OR pharmaco-therapy[tiab] OR pharmaco-treatment[tiab] OR "pharmacological therapy"[tiab] OR "pharmacological treatment"[tiab] OR pharmacotreatment[tiab] OR "therapeutic uses"[tiab] OR "anti cancer drug"[tiab] OR "anti neoplastic agent"[tiab] OR "anticancer agent"[tiab] OR "anticancer drug"[tiab] OR anticancerogen[tiab] OR anticarcinogen[tiab] OR "anticarcinogenic agents"[tiab] OR "antineoplastic agents"[tiab] OR "antineoplastic drug"[tiab] OR "antitumor agent"[tiab] OR "antitumor drug"[tiab] OR "antitumour agent"[tiab]	477

	OR "antitumour drug"[tiab] OR "cancer chemotherapeutic agent"[tiab] OR "cancer inhibitor"[tiab] OR "tumor inhibitor"[tiab] OR "tumour inhibitor"[tiab])) AND ("Gastrointestinal Microbiome"[mh] OR Gastrointestinal Microbiome[tiab] OR "Enteric Bacteria"[tiab] OR Gastric Microbiome*[tiab] OR "Gastrointestinal Flora"[tiab] OR Gastrointestinal Microbial Communit*[tiab] OR "Gastrointestinal Microbiomes"[tiab] OR Gastrointestinal Microbiota*[tiab] OR "Gastrointestinal Microflora"[tiab] OR "Gut Flora"[tiab] OR Gut Microbiome*[tiab] OR Gut Microbiota*[tiab] OR "Gut Microflora"[tiab] OR "Intestinal Flora"[tiab] OR Intestinal Microbiome*[tiab] OR Intestinal Microbiota*[tiab] OR "Intestinal Microflora"[tiab] OR "intestine flora"[tiab] OR "Microbial metabolite"[tiab] OR "bowel flora"[tiab] OR "bowel microbiota"[tiab] OR "digestive tract flora"[tiab] OR "enteric flora"[tiab] OR "enteric microbiota"[tiab] OR "gastro intestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal tract flora"[tiab] OR "gut bacteria"[tiab] OR "gut microbiota"[tiab] OR intestinal bacteria*[tiab] OR "intestinal bacterium"[tiab] OR "intestinal flora"[tiab] OR intestinal microbe*[tiab] OR "intestinal microbiota"[tiab] OR "intestinal microflora"[tiab] OR "intestinal microorganism"[tiab] OR "intestinal tract flora"[tiab] OR "intestine bacteria"[tiab] OR "intestine microflora"[tiab] OR "intestine flora"[tiab] OR "Microbial metabolite"[tiab] OR "bowel flora"[tiab] OR "bowel microbiota"[tiab] OR "digestive tract flora"[tiab] OR "enteric flora"[tiab] OR "enteric microbiota"[tiab] OR "gastro intestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal tract flora"[tiab] OR "gut bacteria"[tiab] OR "gut microbiota"[tiab] OR intestinal bacteria*[tiab] OR "intestinal bacterium"[tiab] OR "intestinal flora"[tiab] OR intestinal microbe*[tiab] OR "intestinal microbiota"[tiab] OR "intestinal microflora"[tiab] OR "intestinal microorganism"[tiab] OR "intestinal tract flora"[tiab] OR "intestine bacteria"[tiab] OR "intestine microflora"[tiab] OR Microbiome*[tiab] OR Microbiota*[tiab] OR microflora[tiab] OR Dysbiosis[mh] OR Dysbios*[tiab] OR Dysbacterios*[tiab] OR Disbacterios*[tiab])	

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Apêndice D - Manuscrito com o protocolo da revisão de escopo encaminhado para publicação

Câncer colorretal, microbiota intestinal, terapia antineoplásica, fatores protetivos e de risco: protocolo de revisão escopo

RESUMO

Objetivo: Mapear fatores protetivos e riscos relacionados à microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso. **Método:** Revisão de escopo conduzida conforme metodologia do *JBI,* com utilização do *checklist* PRISMA-ScR, nas fontes de informação: *Lilacs*/Biblioteca Virtual em Saúde, *Medline/PubMed, Embase e Scopus*, *Web of Science*, COCHRANE, CINAHL e *Academic Search Premier*, *Food Science Source e Food Science and Technology Abstracts*, *Google Scholar* e o Catálogo de Teses & Dissertações da CAPES. Serão incluídos estudos que respondam à questão de pesquisa, publicados em todos os idiomas sem limite temporal. A seleção será realizada por dois revisores independentes e as divergências serão apreciadas por um terceiro revisor. A extração dos dados será realizada por meio de instrumento de coleta elaborado pelos autores e após teste piloto. Os dados serão apresentados de acordo com os objetivos e questões de pesquisa. Registro da revisão no Open Science Framework:OSF.IO/Y2U6V

Descritores: Neoplasias colorretais; Microbioma Gastrointestinal; Antineoplásicos.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) os tumores colorretais (TCR) são a segunda neoplasia mais incidente na população ao redor do mundo, para ambos os sexos, sendo diagnosticada com maior frequência a partir dos 50 anos de idade[1-2]. O Instituto Nacional do Câncer do Brasil (INCA) prevê que até 2025 haverá aumento de 6,5% dessa neoplasia[3].

No Brasil, em 2022 foram registrados 21.970 novos casos[2] Nessa direção, há de se considerar que o câncer têm gerado impactos econômicos e sociais em todos os continentes[4], o que justifica desenvolver ações que reduzam a mortalidade incentivando o diagnóstico precoce, focando em ações de prevenção e detecção, tratamento e cuidado paliativo, alinhadas com os objetivos centrais da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC)[5].

O desenvolvimento de TCR envolve um complexo processo influenciado por fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Cerca de 30% de TCR diagnosticados no país estão associadas a fatores comportamentais preveníveis, como maus hábitos alimentares, o consumo de álcool, fumo, sedentarismo, obesidade e diabetes[3,6].

Os hábitos alimentares são capazes de modular a expressão de genes determinantes no desenvolvimento de patologias, inclusive os envolvidos no crescimento de TCR, a

exemplo da disbiose da microbiota intestinal (MI)[6-8].

A mucosa intestinal está constantemente exposta a cerca de 100 trilhões de bactérias e outros microorganismos, sua composição é alterada pelos hábitos alimentares, estilo de vida, dentre outros fatores[9]. O desequilíbrio das populações bacterianas da MI conhecido como disbiose, pode influenciar no desenvolvimento de tumores, como: melanomas, neoplasias de pâncreas, ovário, pulmão e sarcomas[8,10-11].

A disbiose está relacionada com aumento da atividade de genes carcinogênicos, contribuindo para o desenvolvimento de TCR, mediado pelo acréscimo de microrganismos patogênicos da mucosa intestinal. Esse desequilíbrio induz a produção de radicais livres, promove a angiogênese e inibe a apoptose, sendo estes processos fundamentais na carcinogênese[6].

A quimioterapia, a radioterapia e a imunoterapia, utilizados como tratamento de TCR, interagem com a MI de forma complexa e bidirecional: sua composição pode ser influenciada pelos medicamentos, mas também a MI pode influenciar a resposta de um indivíduo a um medicamento, alterando sua biodisponibilidade, bioatividade ou toxicidade[7-8,11-12]. Contudo, a capacidade de interferência da MI nos efeitos adversos durante a quimioterapia foi evidenciada em estudos com pacientes portadores de TCR, relacionando-a com a redução da eficácia dos fármacos fluorouracil e oxaliplatina[7,11]. A MI também está envolvida no acréscimo de quantidades do metabólito ativo de fluorouracil na circulação, piorando seus efeitos colaterais e toxicidade sistêmica. O irinotecano, também sofre influência a MI, ocasionando piora dos quadros de diarreia em pacientes com TCR[7].

Estudos demonstraram que o uso de probióticos foi efetivo na redução da diarreia induzida pela radioterapia[7,11]. Ainda pesquisa *in vivo* identificou aumento na eficácia na terapia com fluorouracil quando administrado em associação com tipos de bactérias, por reduzir a viabilidade das células tumorais[11]. O estudo também associou a redução da mucosite intestinal induzida pelo fluorouracil por meio da ação de bactérias presentes na MI[11]. As evidências apontam que a manutenção de uma microbiota saudável pode auxiliar na redução de efeitos colaterais relacionados à quimioterapia e também melhorar o estado nutricional para o enfrentamento da doença[11,13].

Pesquisa preliminar no MEDLINE, no Cochrane Database of Systematic Reviews e no *Joanna Briggs Institute* (JBI) *Evidence Synthesis*, identificou duas revisões acerca da temática, contudo as mesmas diferem do estudo proposto por abordarem também estudos com animais e não tratarem especificamente de quimioterapia endovenosa, não restringindo a metodologia dos estudos elencados, o que justifica a realização deste estudo o qual busca mapear nesta temática estudos com seres humanos[14-15].

Devido à magnitude dos TCR e as novas perspectivas da MI, faz-se necessário aos profissionais aprofundarem o conhecimento acerca da temática, fundamentando a sua

prática clínica em evidências atualizadas e seguras[16,17].

Assim, esta revisão de escopo tem por objetivo mapear os fatores protetivos e de riscos relacionados à MI de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso. Espera-se que o mapeamento dos fatores protetivos e possíveis riscos associados com a MI durante o tratamento quimioterápico endovenoso de pacientes adultos contribua para qualificar a atuação multiprofissional na prevenção e tratamento de complicações decorrentes do tratamento antineoplásico em pacientes oncológicos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de escopo que será conduzida de acordo com o método proposto pelo JBI[16,18,19]. Os resultados desta revisão serão apresentados conforme o *checklist Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* - PRISMA-ScR[20]. Este protocolo foi registrado no *Open Science Framework (OSF)* sob o número OSF.IO/Y2U6V.

Questões de revisão

A questão norteadora desta revisão será: Quais os fatores protetivos e de riscos para a microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso? Será incluída uma questão secundária a ser respondida com a revisão: Qual a influência da nutrição sobre os efeitos protetivos e de risco da MI de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso?

Critérios de inclusão

Participantes

Serão incluídas fontes de evidências científicas que contemplem pacientes adultos com TCR em tratamento quimioterápico endovenoso[21,22].

Conceito

Essa revisão de escopo incluirá estudos que abordem os fatores protetivos e de risco da MI durante o tratamento quimioterápico endovenoso de TCR.

Os TCR são neoplasias que se desenvolvem em parte do intestino grosso que inclui o ceco, o colo, o reto e o canal anal. Salienta-se que o colo corresponde à maior porção desse órgão, sendo subdividido em ascendente, transverso, descendente e sigmóide.

A MI, constituída por microorganismos que habitam o intestino humano, pode influenciar na eficácia do tratamento quimioterápico, em seus efeitos colaterais, bem como também pode sofrer alterações devido à ação dos antineoplásicos. Os hábitos alimentares podem

afetar a composição da MI direcionando o tratamento tanto de forma positiva, melhorando sua resposta, quanto de forma negativa, aumento de efeitos colaterais e a resistência aos antineoplásicos[7,11].

A quimioterapia é a utilização de medicamentos quimioterápicos/antineoplásicos, administrados de forma sistêmica em intervalos regulares, que variam de acordo com os esquemas terapêuticos. Os medicamentos administrados via endovenosa utilizam uma via sistêmica de administração, seja ela por um vaso da rede venosa periférica, ou por cateter venoso central[22,23].

Contexto

Pacientes com TCR em tratamento quimioterápico endovenoso em atendimento hospitalar ou ambulatorial em Instituições de saúde públicas ou privadas.

Tipos de evidências

Serão incluídos, os estudos controlados (randomizados e não randomizados), os estudos do tipo antes e depois e estudos de séries temporais interrompidos. Além disso, pesquisas observacionais analíticas, incluindo estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, caso-controle e analíticos transversais, revisões de literatura e sistemática. Esta revisão também irá incluir pesquisas observacionais descritivas, séries de casos, relatos de casos individuais e estudos transversais descritivos. A literatura cinzenta será considerada, como dissertações, teses, preferencialmente os artigos oriundos dos referidos relatórios de pesquisa. Serão excluídos, os artigos de estudos experimentais e quase experimentais com animais, estudos qualitativos, resenhas, relatos de experiências, reflexões, desenhos de fenomenologia, teoria fundamentada, etnografia e pesquisa-ação, resumos e cartas.

Estratégia de pesquisa

A estratégia de busca foi definida pela equipe de revisores em colaboração com um bibliotecário especialista em pesquisas na área da saúde Figura 1[24].

Search	Query	Results
#1	Search: "Colorectal Neoplasms"[mh] OR Colorectal Neoplasm*[tiab] OR Colorectal Cancer*[tiab] OR Colorectal Carcinoma*[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR "colorectal tumorigenesis"[tiab] OR "colorectal tumour"[tiab] OR "Colonic Neoplasms"[mh] OR Colonic Neoplasm*[tiab] OR Colon Adenocarcinoma[tiab] OR Colon Cancer*[tiab] OR Colon Neoplasm*[tiab] OR Colonic Cancer*[tiab] OR "Rectal Neoplasms"[mh] OR Rectal Neoplasm*[tiab] OR Rectal Cancer*[tiab] OR Rectal Neoplasm*[tiab] OR Rectal Tumor*[tiab] OR Rectum Cancer*[tiab] OR Rectum Neoplasm*[tiab]	296,832
#2	Search: "Gastrointestinal Microbiome"[mh] OR Gastrointestinal Microbiome[tiab] OR "Enteric Bacteria"[tiab] OR Gastric Microbiome*[tiab] OR "Gastrointestinal Flora"[tiab] OR Gastrointestinal Microbial Communit*[tiab] OR "Gastrointestinal Microbiomes"[tiab] OR Gastrointestinal Microbiota*[tiab] OR "Gastrointestinal Microflora"[tiab] OR "Gut Flora"[tiab] OR Gut Microbiome*[tiab] OR Gut Microbiota*[tiab] OR "Gut Microflora"[tiab] OR "Intestinal Flora"[tiab] OR Intestinal Microbiome*[tiab] OR Intestinal Microbiota*[tiab] OR "Intestinal Microflora"[tiab] OR "intestine flora"[tiab] OR "Microbial metabolite"[tiab] OR "bowel flora"[tiab] OR "bowel microbiota"[tiab] OR "digestive tract flora"[tiab] OR "enteric flora"[tiab] OR "enteric microbiota"[tiab] OR "gastro intestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal tract flora"[tiab] OR "gut bacteria"[tiab] OR "gut microbiota"[tiab] OR intestinal bacteria*[tiab] OR "intestinal bacterium"[tiab] OR "intestinal flora"[tiab] OR intestinal microbe*[tiab] OR "intestinal microbiota"[tiab] OR "intestinal microflora"[tiab] OR "intestinal microorganism"[tiab] OR "intestinal tract flora"[tiab] OR "intestine bacteria"[tiab] OR "intestine microflora"[tiab] OR "intestine flora"[tiab] OR "Microbial metabolite"[tiab] OR "bowel flora"[tiab] OR "bowel microbiota"[tiab] OR "digestive tract flora"[tiab] OR "enteric flora"[tiab] OR "enteric microbiota"[tiab] OR "gastro intestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal flora"[tiab] OR "gastrointestinal tract flora"[tiab] OR "gut bacteria"[tiab] OR "gut microbiota"[tiab] OR intestinal bacteria*[tiab] OR "intestinal bacterium"[tiab] OR "intestinal flora"[tiab] OR intestinal microbe*[tiab] OR "intestinal microbiota"[tiab] OR "intestinal microflora"[tiab] OR "intestinal microorganism"[tiab] OR "intestinal tract flora"[tiab] OR "intestine bacteria"[tiab] OR "intestine microflora"[tiab] OR Microbiome*[tiab] OR Microbiota*[tiab] OR microflora[tiab] OR Dysbiosis[mh] OR Dysbios*[tiab] OR Dysbacterios*[tiab] OR Disbacterios*[tiab]	144,755
#3	Search: "Drug Therapy"[mh] OR Drug Therap*[tiab] OR Chemotherap*[tiab] OR Pharmacotherapies[tiab] OR Pharmacotherapy[tiab] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[mh] OR Adjuvant Chemotherap*[tiab] OR Adjuvant Drug Therap*[tiab] OR "Antineoplastic Agents"[mh] OR Anticancer Agent*[tiab] OR Antineoplastic*[tiab] OR Antitumor Agent*[tiab] OR Antitumor Drug*[tiab] OR Cancer Chemotherapy Agent*[tiab] OR Cancer Chemotherapy Drug*[tiab] OR Chemotherapeutic Anticancer Agent*[tiab] OR chemotherapeutic*[tiab] OR "drug treatment"[tiab] OR "medicament therapy"[tiab] OR "medicament treatment"[tiab] OR medication[tiab] OR "medicinal therapy"[tiab] OR "medicinal treatment"[tiab] OR "pharmaceutical therapy"[tiab] OR "pharmaceutical treatment"[tiab] OR pharmaco-therapy[tiab] OR pharmaco-treatment[tiab] OR "pharmacological therapy"[tiab] OR "pharmacological treatment"[tiab] OR pharmacotreatment[tiab] OR "therapeutic uses"[tiab] OR "anti cancer drug"[tiab] OR "anti neoplastic agent"[tiab] OR "anticancer agent"[tiab] OR "anticancer drug"[tiab] OR anticancerogen[tiab] OR anticarcinogen[tiab] OR "anticarcinogenic agents"[tiab] OR "antineoplastic agents"[tiab] OR "antineoplastic drug"[tiab] OR "antitumor agent"[tiab] OR "antitumor drug"[tiab] OR "antitumour agent"[tiab] OR "antitumour drug"[tiab] OR "cancer chemotherapeutic agent"[tiab] OR "cancer inhibitor"[tiab] OR "tumor inhibitor"[tiab] OR "tumour inhibitor"[tiab]	2,436,197
#4	Search: #1 AND #2 AND #3	527

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Figura 1 - Estratégia de pesquisa desenvolvida em colaboração com bibliotecário aplicada em 27 de janeiro de 2023, Porto Alegre, RS, Brasil, 2023.

Conforme o manual da JBI[19], as buscas vão ocorrer em três etapas, inicialmente será realizada buscas limitadas a duas bases de dados de impacto: *Pubmed e WEB Of Science* baseadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS), *Medical Subject Headings* (MESH) e *Embase subject headings* (*Emtree*) além das palavras-chave e sinônimos destes vocabulários.

Após a leitura dos artigos recuperados, as palavras-chaves que forem identificadas e relevantes nos resumos e nos títulos dos artigos, serão incorporadas na estratégia de busca. Na segunda etapa, a estratégia de busca será aplicada e adaptada em todas as bases de dados, juntamente com os descritores e palavras-chaves identificados na primeira etapa. Na terceira etapa, após exclusão por leitura de títulos e resumos, os estudos selecionados para leitura na íntegra terão consultadas suas listas de referências, com intuito de mapear estudos relevantes não identificados nas etapas anteriores. Conforme recomendação da JBI[19], não será utilizado filtro de busca temporal e o de idioma. Todas as potenciais pesquisas em outros idiomas, após leitura de título e resumos, serão traduzidas via *Google Translate*, caso respondam a questão de pesquisa e atendam aos critérios de inclusão, serão traduzidas por um tradutor.

As buscas serão realizadas nas bases de dados: LILACS, BDENF e no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medline/PubMed da National Library of Medicine (NLM). Através do Portal de Periódicos da Capes serão acessadas: *Embase e Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivaty Analitics), CINAHL e Academic Search Premier, Food Science Source e Food Science and Technology Abstracts (Ebsco)*. Serão incluídas a *Cochrane Library*, a *Scientific Electronic Library Online (Scielo) e o Google Scholar*. Para completar a pesquisa com o maior número de informações acadêmicas disponíveis digitalmente, será incluído o Catálogo de Teses & Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Seleção de estudos

Após a busca em base de dados, os achados da pesquisa serão incorporados ao *Endnote Web (Clarivate Analytics, Pennsylvania, United States of America)* e após exclusão das duplicações inseridos no aplicativo *online Rayyan* que será utilizado para seleção e avaliação dos estudos da amostra. Todos os artigos incluídos serão submetidos à avaliação independente e cega de dois revisores, com experiência no assunto[25]. Após seleção independente haverá aferição da concordância. Os arquivos selecionados pelos revisores de maneira individual serão comparados e deverão alcançar 75% de acertos, assegurando a acurácia na extração dos dados. Após essa etapa se dará seguimento nas buscas. Os estudos que obtiverem concordância serão selecionados para revisão final. Os estudos divergentes na avaliação dos revisores, serão encaminhados para um terceiro revisor, professor e doutor que terá a decisão final para inclusão dos documentos.

Extração dos dados

O formulário de extração de dados passará por um teste piloto que ocorrerá em três bases de dados diferentes para definir a confiabilidade e a consistência na seleção dos estudos. Após o teste piloto, os dois revisores irão aplicar o instrumento a todos os

estudos incluídos na amostra. A ferramenta de extração de dados poderá sofrer alterações conforme necessidades do processo, tais modificações, caso ocorram, serão registradas na revisão de escopo. Adaptado de acordo com a metodologia do JBI, para extração dos dados será utilizado um instrumento conforme Figura 2[19].

Título do protocolo de revisão de escopo	Câncer colorretal, microbiota intestinal, Terapia antineoplásica, fatores protetivos e de risco: protocolo de revisão escopo	
Questões de revisão	Quais os fatores protetivos e de riscos para a microbiota intestinal de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso?	
	Qual a influência da nutrição sobre os efeitos protetivos e de risco da MI de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso?	
Objetivo da revisão de escopo	Mapear os fatores protetivos e de riscos relacionados à MI de pacientes adultos com câncer colorretal em tratamento quimioterápico endovenoso.	
Critérios de inclusão (PCC)		
População	**Conceito**	**Contexto**
Pacientes portadores de câncer localizado nas porções do colo até o reto, maiores de 18 anos.	Microbiota intestinal e seus fatores protetivos e de risco em relação ao tratamento com antineoplásicos endovenosos.	Pacientes em atendimento hospitalar ou ambulatorial, particulares e públicos.
Critérios de exclusão		
Serão excluídos estudos que abordem o tema tratamento quimioterápico endovenoso de pacientes adultos portadores de outros cânceres que não o colorretal.		
Tipos de fonte de evidência	Estudos controlados randomizados e não randomizados, estudos do tipo antes e depois e estudos de séries temporais interrompidos, estudos observacionais analíticos, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle e estudos analíticos transversais, revisões de literatura e sistemática, estudos observacionais descritivos, incluindo séries de casos, relatos de casos individuais e estudos transversais descritivos. Para a literatura cinzenta como dissertações, teses serão preferencialmente buscados os artigos oriundos das mesmas.	

Identificação do estudo

Autor(es)	Título	Ano	País	Periódico	Volume	N° de páginas	Tipo de documento

Características da fonte de evidência

Objetivo do estudo	Método/Desenho	Coleta de dados	Análise	Resultados

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Figura 2 - Instrumento de extração de dados adaptado do modelo disponível no Manual *JBI,* contendo as questões da revisão de escopo, objetivo, critérios de inclusão, critérios de exclusão, tipos de fonte de evidência, identificação do estudo: autores, título, ano, país, periódico, volume, nº de páginas, tipo de documento, e características da fonte de evidência: objetivo do estudo, método/desenho, coleta de dados, análise e resultados. A coleta de dados será realizada no ano de 2023. Porto Alegre, RS, Brasil, 2023.

Apresentação dos resultados

Os dados mapeados serão analisados e apresentados de forma descritiva e relatados no PRISMA SCR *flow diagram*[26]. Também serão utilizados recursos como quadros, tabelas e gráficos de forma a proporcionar uma visão geral sobre os fatores protetivos e de risco associados a MI durante o tratamento antineoplásico endovenoso dos pacientes com câncer colorretal.

REFERÊNCIAS

1.World Health Organization (WHO). Cancer [Internet] 2022 [cited jun 2022]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

2.Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estatísticas de câncer [Internet] 2022 [cited nov 2022]. Available from: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer

3.Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tendência de aumento do número de casos de câncer de intestino exige estratégias de prevenção [Internet] 2021 [cited nov 2022]. Available from: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2021/tendencia-de-aumento-do-numero-de-casos-de-cancer-de-intestino-exige-estrategias-de-prevencao

4.Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Folha informativa – Câncer [Internet] 2020 [cited jun 2021]. Available from: https://www.paho.org/pt/topicos/cancer

5.BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Brasília, DF: Ministério da Saúde [Internet] 2010 [cited jan 2023]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf

6.Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Tonse R, Saxena A, McGranaghan P, et al. Emerging Evidence on the Effects of Dietary Factors on the Gut Microbiome in Colorectal Cancer. Front. Nutr. [Internet] 2021 [cited 2022 feb 18] Oct. 8:718389. doi: https://doi.org/10.3389/fnut.2021.718389

7.Villéger R, Lopès A, Carrier G, Veziant J, Billard E, Barnich N, et al. Intestinal Microbiota: A Novel Target to Improve Anti-Tumor Treatment? Int. J. Mol. Sci. [Internet] 2019 [cited 2021 jul 12] Sep 7;20(18):4584. doi: https://doi.org/10.3390/ijms20184584

8.Bodai BI, Nakata TE. Breast Cancer: Lifestyle, the Human Gut Microbiota /Microbiome, and Survivorship. Perm J. [Internet] 2020 [cited 2021 jul 12] Jun 24;19.129. doi: https://doi.org/10.7812/TPP/19.129

9.Souza CSC, Souza RC, Evangelista JN, Ferreira JCS. A importância da microbiota intestinal e seus efeitos na obesidade. Research, Society and Development [Internet] 2021 [cited 2021 jun 12] v. 10, n. 6. doi: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.16086

10.Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. Nutrients [Internet] 2020 [cited 2021 jul 15] Jan; 31;12(2): 381. doi: https://doi.org/10.3390/nu12020381

11.Taghinezhad-S S, Mohseni AH, Fu X. Intervention on gut microbiota may change the strategy for management of colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol. [Internet] 2021 [cited 2022 fev 18] 36(6):1508–17. doi: https://doi.org/10.1111/jgh.15369

12.Weersma EK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. BJM [Internet] 2020 [cited 2022 jan 20] 69(8): 1510–1519. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204

13.Loke YL, Chew MT, Ngeow YF, Lim WWD, Peh SC. Colon Carcinogenesis: The Interplay Between Diet and Gut Microbiota. Front. Cell. Infect. Microbiol. [Internet] 2020 [cited fev de 2022] Dec. 10:603086. doi: https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.603086

14.Ros JG, Arenas VR, Zamora PC. Predictive values of colon microbiota in the treatment response to colorectal cancer. Pharnacogenomics [Internet] 2020 [cited 2022 jan 20] 21(14). doi: https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0044

15.Yixia Y, Sripetchwandee J, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. The alterations of microbiota and pathological conditions in the gut of patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. Anaerobe [Internet] 2021 [cited 2022 jan 20] v. 68, April 68:102361. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102361

16.Cordeiro L, Soares CB. Scoping review: potentialities for a synthesis of methodologies used in qualitative primary research. BIS, Bol. Inst. Saúde [Internet] 2019 [cited oct 2022 01] 20(2): 37-43, Dez. doi: https://doi.org/10.52753/bis.2019.v20.34471

17.Ferraz L, Pereira RPG, Pereira AMRC. Tradução do Conhecimento e os desafios contemporâneos na área da saúde: uma revisão de escopo. Saúde debate [Internet] 2019 [cited nov 2022 10] V. 43, N. Especial 2, P. 200-216, Nov. doi: https://doi.org/10.1590/0103-11042019S215

18.Aromataris E, Munn Z. The Joanna Briggs Institute. JBI Manual for Evidence Synthesis. [Internet] 2020 [cited mar 2023 11] Australia: The Joanna Briggs Institute. Available from: https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL

19.Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet] JBI 2020 [cited nov 2022 20]. Available from: https://synthesismanual.jbi.global. doi: https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01

20.Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. [Internet] 2018 [cited oct 2022 15] 169(7):467-73. doi: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M18-0850

21.Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro [livro online] 2021 [cited 2023 jan 20] 72 p.:il.color. ISBN 978-65-88517-22-2. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf

22.American Cancer Society. What Is Colorectal Cancer. [Internet] 2020 [cited 2023 jan 20] jun 29. Available from: https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html

23.Instituto Nacional de Câncer (INCA). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Inca [Internet] 2018 [cited 2023 mar 11]. 111p.:il 4.ed.rev.atual. ISBN 978-85-7318-351-1. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-4-edicao.pdf

24.Silva AG, Prates EJS, Malta DC. Evaluation of community physical activity programs in Brazil: a scoping review. Revisão Cad. Saúde Pública [Internet] 2021 [cited 2022 oct 09]37 (5). doi: 10.1590/0102-311X00277820

25.Peixoto NMSM, Peixoto TASM, Pinto CAS, Santos CSVB. Nursing intervention focusing on health promotion behaviors in adult cancer patients: a scoping review. Rev Esc Enferm USP. [Internet] 2021 [cited nov 2022 10] 55:e03673. doi: https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019039403673

26.Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ [Internet] 2021 [cited 2022 dec 15] 372:n160. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n160

ANEXO A - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist.

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions	

		and/or objectives.	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done	

		independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	

St. Michael's
Inspired Care.
Inspiring Science. 1

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	

Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as	

		sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	

JBI = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote). ‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMAScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018;169:467–473. doi: 10.7326/M18-0850.

ANEXO B - Modelo da JBI para extração de dados

Detalhes da revisão do escopo	
Título da revisão de escopo:	
Objetivo(s) da revisão:	
Questões de revisão:	
Critérios de inclusão/exclusão	
População	
Conceito	
Contexto	
Tipos de fonte de evidência	
Detalhes e características da fonte de evidência	
Detalhes da citação (por exemplo, autor/es, data, título, periódico, volume, edição, páginas)	

País	
Contexto	
Participantes (detalhes, por exemplo, idade/sexo e número)	
Detalhes/Resultados extraídos da fonte de evidência (em relação ao conceito de scoping review)	
Por exemplo, domínios de qualidade de vida avaliados	
Por exemplo, número de itens na ferramenta	
Por exemplo, detalhes da validação psicométrica da ferramenta	

ANEXO C - Carta de aprovação banca de qualificação

UFRGS

Enfermagem

PPGENF

Ata da sessão de realização do Exame de Qualificação do Curso de Mestrado em Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, presidida e registrada pela Orientadora **Profª Drª Isabel Cristina Echer** para o desenvolvimento da dissertação de mestrado da acadêmica **Jéssica Rosa Thiesen Cunha**, no dia 24 de março de 2022, às 10h, por videoconferência https://meet.google.com/kuu-pihf-pne?hs=122&authuser=0. O projeto tem como título **DESENVOLVIMENTO DE MATERIAL EDUCATIVO SOBRE CUIDADOS ALIMENTARES PARA PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO E SEUS CUIDADORES.** De acordo com a Resolução 01/2007 do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a realização do Exame de Qualificação tem caráter facultativo. Conforme a banca examinadora, o projeto: Aprovada

Na apresentação do projeto demonstrou domínio do tema, segurança e motivação.

Foi destacado a relevância do tema e a aplicabilidade do resultado da dissertação para a pratica clínica.

O projeto possui todos os elementos necessários que demonstram a viabilidade de execução.

Foram realizadas várias sugestões importantes que serão avaliadas pelo orientador e aluno, também foi apontado a necessidade de revisão de alguns conceitos ao longo do texto.

Nome e assinatura da Banca Examinadora

Prof.ª. Dr.ª Isabel Cristina Echer: _____
Presidente – PPGENF/UFRGS

Prof.ª. Dr.ª Valesca Dall'Alba: _____
Membro - UFRGS

Prof.ª. Dr.ª Ana Luísa Petersen Cogo: _____
Membro - PPGENF/UFRGS

Dr.ª Adriana Serdotte Freitas Cardoso: _____
Membro – HCPA

Porto Alegre, 24 de março de 2022.

De acordo da Mestranda: _____

Página 1 de 1

ANEXO D- Carta de aprovação da Comissão de pesquisa da Escola de enfermagem

Dados Gerais:

Projeto Nº:	42993	**Título:**	DESENVOLVIMENTO E VALIDACAO DE MATERIAL EDUCATIVO SOBRE CUIDADOS ALIMENTARES PARA PACIENTES COM CANCER COLORRETAL EM TRATAMENTO QUIMIOTERAPICO E SEUS CUIDADORES		
Área de conhecimento:	Enfermagem	**Início:**	05/08/2022	**Previsão de conclusão:**	30/12/2024
Situação:	Projeto em Andamento				
Origem:	Escola de Enfermagem Programa de Pós-Graduação em Enfermagem		**Projeto da linha de pesquisa:** Tecnologias do cuidado em enfermagem e saúde		
Local de Realização:	não informado				

Não apresenta relação com Patrimônio Genético ou Conhecimento Tradicional Associado.

Objetivo:

Elaborar e validar um manual e educativo sobre cuidados alimentares para pacientes portadores de câncer colorretal em tratamento quimioterápico.

Palavras Chave:

DIETA E ALIMENTAÇÃO
EDUCAÇÃO DO PACIENTE
NEOPLASIAS COLORRETAIS

Equipe UFRGS:

Nome: ISABEL CRISTINA ECHER
Coordenador - Início: 05/08/2022 Previsão de término: 30/12/2024

Nome: Elissandra Maria Faiz
Técnico: Assistente de Pesquisa - Início: 05/08/2022 Previsão de término: 30/12/2024

Nome: JÉSSICA ROSA THIESEN CUNHA
Ensino: mestrado - Início: 05/08/2022 Previsão de término: 30/12/2024

Nome: RENATA DE ARAUJO MEIRELLES LEITE
Técnico: Assistente de Pesquisa - Início: 05/08/2022 Previsão de término: 30/12/2024

Nome: YASMIN LORENZ DA ROSA
Técnico: Assistente de Pesquisa - Início: 05/08/2022 Previsão de término: 30/12/2024

Equipe Externa:

Nome: Thais Ortiz
Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Pesquisador desde 05/08/2022

Avaliações:

Comissão de Pesquisa de Enfermagem - **Aprovado** em 11/08/2022 Clique aqui para visualizar o parecer

Anexos:

Projeto Completo	**Data de Envio:** 04/08/2022
Documento de Aprovação	**Data de Envio:** 04/08/2022
Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos	**Data de Envio:** 04/08/2022
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	**Data de Envio:** 04/08/2022

Bolsas:

Projeto associado à bolsa Iniciação Científica Voluntária **No Período:** 13/01/2023 **a** 13/01/2024
Bolsista: Elissandra Maria Faiz **no período de** 13/01/2023 **a** 13/01/2024

Solicitação de Bolsa:

Projeto associado à solicitação de bolsa na situação aprovada quanto ao mérito **no processo** IC2023