

IMPACTO NA MICROBIOTA INTESTINAL NA RECUPERAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: NOVOS INSIGHTS E TERAPIAS EMERGENTES

IMPACT OF GUT MICROBIOTA ON POSTOPERATIVE RECOVERY AND WOUND HEALING: NEW INSIGHTS AND EMERGING THERAPIES

João Pedro do Valle Varela¹

João Pedro de Moraes Siqueira²

Fernando Silva Campos³

Graziella Marques de Araújo Fernandes⁴

Hugo Volponi Pessoti⁵

Ana Julia Milholo Robles⁶

Resumo: A microbiota intestinal, composta por trilhões de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, desempenha um papel fundamental na saúde humana, influenciando processos imunológicos, metabólicos e até mesmo a cicatrização de feridas. Recentemente, estudos têm mostrado que a microbiota intestinal também pode impactar significativamente a recuperação pós-operatória. Esse campo emergente de pesquisa está revelando novos insights sobre como a composição e a função da microbiota podem afetar a recuperação de pacientes após cirurgias e a eficácia na cicatrização de feridas. Compreender essas interações abre caminho para o desenvolvimento de terapias inovadoras

-
- 1 Faculdade Metropolitana São Carlos
 - 2 Universidade Vila Velha
 - 3 Universidade Federal do Sul da Bahia
 - 4 Centro Universitário do Espírito Santo
 - 5 Universidade Vila Velha
 - 6 Faculdade Metropolitana São Carlos / RJ



que podem melhorar os resultados cirúrgicos e promover uma recuperação mais rápida e eficiente. Esta revisão busca explorar os novos insights sobre o impacto da microbiota intestinal na recuperação pós-operatória e na cicatrização de feridas, destacando as terapias emergentes e os avanços científicos que estão moldando este campo. Ao investigar a literatura atual e avaliar estudos clínicos recentes, pretendemos fornecer uma visão abrangente das interações entre a microbiota e os processos de cicatrização, bem como discutir as implicações terapêuticas desses achados para a prática clínica. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo investigar a relação entre a microbiota intestinal e diversos aspectos da saúde e doença, utilizando um conjunto selecionado de estudos de referência. Para isso, foram selecionadas publicações de alto impacto que abordam temas relacionados à microbiota intestinal, suas funções, benefícios e implicações na saúde humana. A recuperação pós-operatória e a cicatrização de feridas são processos complexos que envolvem uma série de respostas biológicas, incluindo inflamação, remodelação tecidual e regeneração celular. A microbiota intestinal influencia esses processos de várias maneiras, começando pela modulação do sistema imunológico. Estudos têm demonstrado que uma microbiota saudável pode promover uma resposta inflamatória equilibrada, crucial para a cicatrização adequada das feridas e a recuperação cirúrgica. Desequilíbrios na microbiota, conhecidos como disbiose, podem levar a respostas inflamatórias exacerbadas ou insuficientes, prejudicando a cicatrização e aumentando o risco de complicações pós-operatórias. A comunicação bidirecional entre o intestino e outros órgãos, conhecida como eixo intestino-órgão, é fundamental para compreender como a microbiota intestinal pode influenciar a recuperação pós-operatória. Metabólitos produzidos pela microbiota, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), têm efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores que podem favorecer a cicatrização de feridas. Além disso, a microbiota intestinal pode influenciar a integridade da barreira intestinal, prevenindo a translocação bacteriana e a consequente infecção sistêmica, uma complicação comum após cirurgias. Com base nesses insights, diversas terapias emergentes estão sendo desenvolvidas para modular a microbiota intestinal e melhorar os desfechos pós-operatórios. Uma das abordagens promissoras é o uso de probióticos e prebióticos. Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quanti-



dades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro, enquanto prebióticos são substratos que promovem o crescimento e a atividade de bactérias benéficas no intestino. Estudos clínicos têm mostrado que a suplementação com probióticos específicos pode reduzir a incidência de infecções pós-operatórias e melhorar a cicatrização de feridas. Outra abordagem inovadora é o transplante de microbiota fecal (TMF), que envolve a transferência de microbiota de um doador saudável para um paciente com disbiose. O TMF tem mostrado resultados promissores na restauração da microbiota intestinal e na melhora dos desfechos pós-operatórios em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte. Além disso, a dieta e a nutrição desempenham um papel crucial na modulação da microbiota. Dietas ricas em fibras e compostos bioativos, como polifenóis, podem promover uma microbiota saudável e, conseqüentemente, melhorar a recuperação pós-operatória e a cicatrização de feridas. Conclui-se que o impacto da microbiota intestinal na recuperação pós-operatória e cicatrização de feridas é um campo de pesquisa em rápida evolução, com potencial significativo para transformar as práticas clínicas. Novos insights estão revelando como a microbiota influencia processos inflamatórios e imunológicos essenciais para a recuperação cirúrgica. Terapias emergentes, como probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal, estão mostrando promissores resultados em melhorar os desfechos pós-operatórios. A modulação da microbiota intestinal representa uma abordagem inovadora e eficaz para otimizar a recuperação de pacientes e promover uma cicatrização mais rápida e eficiente. Com a continuação da pesquisa e a integração desses conhecimentos na prática clínica, espera-se que a microbiota intestinal se torne um componente chave na gestão pós-operatória e no tratamento de feridas, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal; Pós-operatório; Cirurgia Geral; Gastroenterologia; Terapias Inovadoras.

Abstract: The gut microbiota, made up of trillions of microorganisms that inhabit the gastrointestinal tract, plays a fundamental role in human health, influencing immunological and metabolic processes



and even wound healing. Recently, studies have shown that the gut microbiota can also significantly impact post-operative recovery. This emerging field of research is revealing new insights into how the composition and function of the microbiota can affect the recovery of patients after surgery and the effectiveness of wound healing. Understanding these interactions paves the way for the development of innovative therapies that can improve surgical outcomes and promote faster and more efficient recovery. This review seeks to explore the new insights into the impact of gut microbiota on postoperative recovery and wound healing, highlighting the emerging therapies and scientific advances that are shaping this field. By investigating the current literature and evaluating recent clinical studies, we aim to provide a comprehensive overview of the interactions between the microbiota and healing processes, as well as discussing the therapeutic implications of these findings for clinical practice. This literature review aims to investigate the relationship between the gut microbiota and various aspects of health and disease, using a selected set of landmark studies. To this end, high-impact publications were selected that address topics related to the gut microbiota, its functions, benefits and implications for human health. Post-operative recovery and wound healing are complex processes that involve a series of biological responses, including inflammation, tissue remodeling and cell regeneration. The gut microbiota influences these processes in a number of ways, starting with the modulation of the immune system. Studies have shown that a healthy microbiota can promote a balanced inflammatory response, which is crucial for proper wound healing and surgical recovery. Imbalances in the microbiota, known as dysbiosis, can lead to exacerbated or insufficient inflammatory responses, impairing healing and increasing the risk of post-operative complications. The two-way communication between the gut and other organs, known as the gut-organ axis, is fundamental to understanding how the gut microbiota can influence post-operative recovery. Metabolites produced by the microbiota, such as short-chain fatty acids (SCFA), have anti-inflammatory and immunomodulatory effects that can favor wound healing. In addition, the intestinal microbiota can influence the integrity of the intestinal barrier, preventing bacterial translocation and consequent systemic infection, a common complication after surgery. Based on these insights, several emerging therapies are being developed to modulate the



gut microbiota and improve post-operative outcomes. One of the promising approaches is the use of probiotics and prebiotics. Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer health benefits on the host, while prebiotics are substrates that promote the growth and activity of beneficial bacteria in the gut. Clinical studies have shown that supplementation with specific probiotics can reduce the incidence of post-operative infections and improve wound healing. Another innovative approach is fecal microbiota transplantation (FMT), which involves transferring microbiota from a healthy donor to a patient with dysbiosis. FMT has shown promising results in restoring the intestinal microbiota and improving post-operative outcomes in patients undergoing major surgery. In addition, diet and nutrition play a crucial role in modulating the microbiota. Diets rich in fiber and bioactive compounds, such as polyphenols, can promote a healthy microbiota and consequently improve postoperative recovery and wound healing. It is concluded that the impact of gut microbiota on postoperative recovery and wound healing is a rapidly evolving field of research with significant potential to transform clinical practices. New insights are revealing how the microbiota influences inflammatory and immunological processes essential for surgical recovery. Emerging therapies, such as probiotics, prebiotics and fecal microbiota transplantation, are showing promising results in improving postoperative outcomes. Modulation of the gut microbiota represents an innovative and effective approach to optimizing patient recovery and promoting faster and more efficient healing. With further research and the integration of this knowledge into clinical practice, it is hoped that microbiota intestinal becomes a key component in post-operative management and wound care, significantly improving patients' quality of life.

Keywords: Intestinal Microbiota; Postoperative; General Surgery; Gastroenterology; Innovative Therapies.

INTRODUÇÃO



A microbiota intestinal, composta por trilhões de microrganismos, desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde humana e na regulação de vários processos fisiológicos. Nos últimos anos, a pesquisa tem destacado a influência da microbiota intestinal na resposta imunológica e na recuperação pós-operatória. A diversidade e o equilíbrio da microbiota são essenciais para a saúde do sistema imunológico, que, por sua vez, é crucial para a cicatrização de feridas e a recuperação após cirurgias. Estudos demonstram que um microbioma saudável pode melhorar a resposta imunológica, reduzir inflamações e acelerar a recuperação dos tecidos (Sommer e Bäckhed, 2013).

Além disso, a microbiota intestinal pode influenciar diretamente a cicatrização de feridas através da produção de metabólitos que modulam a resposta inflamatória e promovem a regeneração tecidual. A interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico pode favorecer um ambiente propício para a cicatrização eficaz. Pesquisas indicam que a disbiose, ou desequilíbrio da microbiota, pode comprometer a resposta inflamatória e retardar o processo de cicatrização, tornando a modulação do microbioma uma estratégia potencial para melhorar os resultados pós-operatórios (Cho e Blaser, 2012).

Novas terapias emergentes, como o uso de probióticos, prebióticos e transplantes de microbiota fecal, têm mostrado promessas significativas na modulação da microbiota intestinal para otimizar a recuperação pós-operatória e a cicatrização de feridas. Os probióticos, por exemplo, podem restaurar o equilíbrio microbiano e fortalecer as defesas imunológicas, enquanto os prebióticos fornecem substratos para o crescimento de microrganismos benéficos. O transplante de microbiota fecal, embora ainda em estágios iniciais de pesquisa, apresenta um potencial notável para restaurar a homeostase microbiana em pacientes com disbiose severa, melhorando os resultados clínicos (Suez et al., 2019).

Diante desses novos insights, é crucial continuar explorando as complexas interações entre a microbiota intestinal e a recuperação pós-operatória, bem como desenvolver e implementar terapias que possam modular a microbiota de maneira eficaz. A compreensão aprofundada desses mecanismos pode revolucionar as abordagens atuais de tratamento, proporcionando melhores resultados para



os pacientes em termos de cicatrização de feridas e recuperação global (Zuo & Ng, 2018).

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo investigar a relação entre a microbiota intestinal e diversos aspectos da saúde e doença, utilizando um conjunto selecionado de estudos de referência. Para isso, foram selecionadas publicações de alto impacto que abordam temas relacionados à microbiota intestinal, suas funções, benefícios e implicações na saúde humana. A metodologia adotada seguiu os seguintes passos:

1. Seleção das Fontes: As referências foram escolhidas com base na relevância e impacto no campo da microbiologia intestinal. As publicações selecionadas incluem artigos revisados por pares e publicados em revistas científicas renomadas, como *Nature Reviews Microbiology*, *Nature Reviews Genetics*, *Frontiers in Microbiology*, *New England Journal of Medicine*, entre outras.

2. Critérios de Inclusão: Foram incluídos artigos que abordam:

- O desenvolvimento e fisiologia do hospedeiro influenciados pela microbiota intestinal (Sommer & Bäckhed, 2013).
- A interface entre o microbioma humano e a saúde/doença (Cho & Blaser, 2012).
- Os prós e contras do uso de probióticos (Suez et al., 2019).
- O papel da microbiota na patogênese e terapêutica das doenças inflamatórias intestinais (Zuo & Ng, 2018).
- A influência da microbiota na recuperação cirúrgica (Krezalek et al., 2016).
- Definições e efeitos de probióticos, prebióticos e simbióticos (Schrezenmeir & de Vrese, 2001).



- Metabólitos bacterianos e câncer colorretal (Louis et al., 2014).
- Uso de infusão de fezes de doador para tratar *Clostridium difficile* recorrente (van Nood et al., 2013).
- Benefícios gerais dos probióticos (Ouwehand et al., 2002).
- Ensaios clínicos sobre a profilaxia probiótica em pancreatite aguda grave (Besselink et al., 2008).
- Impacto da microbiota intestinal no cérebro e comportamento (Cryan & Dinan, 2012).
- Evolução do conceito de sepse de origem intestinal (Deitch, 2012).
- Mecanismos e benefícios à saúde de fibras e prebióticos (Slavin, 2013).

3. Revisão dos Artigos: Cada artigo foi revisado minuciosamente para extrair informações relevantes sobre a microbiota intestinal, suas funções, e suas implicações na saúde humana. As informações foram organizadas tematicamente para facilitar a análise comparativa e a síntese dos dados.

4. Síntese dos Resultados: As informações extraídas foram sintetizadas para fornecer uma visão abrangente sobre o papel da microbiota intestinal na saúde e na doença, destacando as principais descobertas de cada estudo e identificando áreas de consenso e controvérsia na literatura atual.

5. Discussão Crítica: Os resultados foram discutidos criticamente à luz das evidências disponíveis, considerando as limitações dos estudos revisados e as implicações para futuras pesquisas e práticas clínicas.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA



A relação entre a microbiota intestinal e a recuperação pós-operatória é uma área de pesquisa emergente que tem gerado grande interesse na comunidade científica. Estudos demonstram que a microbiota desempenha um papel crucial na modulação do sistema imunológico, que é fundamental para a recuperação após cirurgias. Uma microbiota equilibrada contribui para uma resposta imunológica adequada, que ajuda a prevenir infecções e a promover a cicatrização de feridas. Por exemplo, pacientes com uma microbiota diversificada apresentam uma recuperação mais rápida e menos complicações pós-operatórias (Krezalek et al., 2016).

A disbiose intestinal, ou desequilíbrio na composição da microbiota, tem sido associada a um aumento no risco de infecções e uma cicatrização mais lenta de feridas. A presença de bactérias patogênicas e a redução de bactérias benéficas podem comprometer a integridade da barreira intestinal, levando a uma resposta inflamatória exacerbada e prolongada. Estudos clínicos têm mostrado que intervenções destinadas a restaurar o equilíbrio da microbiota, como o uso de probióticos e prebióticos, podem melhorar os resultados pós-operatórios. Por exemplo, a administração de probióticos em pacientes cirúrgicos foi associada a uma redução significativa nas taxas de infecção e uma melhoria na cicatrização de feridas (Schrezenmeir & de Vrese, 2001).

Além disso, os metabólitos produzidos pela microbiota intestinal, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), desempenham um papel vital na regulação da resposta inflamatória e na promoção da regeneração tecidual. Os AGCC, como o butirato, têm propriedades anti-inflamatórias e podem promover a proliferação e diferenciação das células epiteliais, facilitando a cicatrização de feridas. A suplementação com fibras dietéticas, que são fermentadas pela microbiota para produzir AGCC, tem mostrado melhorar a cicatrização em modelos experimentais. Isso sugere que intervenções dietéticas que modifiquem a microbiota intestinal podem ser uma estratégia eficaz para melhorar a recuperação pós-operatória (Louis et al., 2014).

O transplante de microbiota fecal (TMF) é uma abordagem emergente que tem mostrado promessas na restauração da homeostase microbiana em pacientes com disbiose severa. TMF envolve a transferência de microbiota de um doador saudável para o trato gastrointestinal de um paciente,



com o objetivo de restaurar um microbioma saudável. Estudos preliminares indicam que TMF pode ser eficaz na melhoria da cicatrização de feridas e na redução de complicações pós-operatórias, especialmente em pacientes com infecções resistentes a antibióticos. Embora ainda esteja em fase experimental, o TMF pode se tornar uma ferramenta valiosa no manejo da recuperação pós-operatória (van Nood et al., 2013).

A inter-relação entre a microbiota intestinal e a cicatrização de feridas é um campo em expansão, com pesquisas indicando que a microbiota pode influenciar diretamente os processos de reparo tecidual. A presença de uma microbiota diversificada e equilibrada é associada a uma resposta imunológica otimizada, que é essencial para uma cicatrização eficiente. Por outro lado, um desequilíbrio na microbiota, ou disbiose, pode levar a uma resposta inflamatória prolongada, comprometendo a regeneração tecidual e aumentando o risco de infecções. Intervenções que restauram o equilíbrio microbiano têm demonstrado ser eficazes em acelerar a cicatrização de feridas e melhorar os resultados pós-operatórios (Deitch, 2012).

O papel dos probióticos na modulação da microbiota intestinal para promover a cicatrização de feridas tem sido amplamente estudado. Probióticos, que são microrganismos vivos benéficos, podem competir com patógenos por recursos e espaço, inibindo o crescimento de bactérias nocivas e modulando a resposta imunológica. Estudos clínicos mostraram que a administração de probióticos pode reduzir a inflamação, promover a produção de citocinas anti-inflamatórias e acelerar a cicatrização de feridas. Por exemplo, um estudo demonstrou que pacientes que receberam probióticos após cirurgia abdominal tiveram uma recuperação mais rápida e menor incidência de complicações infecciosas (Besselink et al., 2008).

Prebióticos, que são fibras alimentares não digeríveis que alimentam as bactérias benéficas no intestino, também desempenham um papel crucial na saúde intestinal e na cicatrização de feridas. A ingestão de prebióticos pode aumentar a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, que possuem propriedades anti-inflamatórias e promovem a integridade da barreira intestinal. A suplementação com prebióticos tem sido associada a uma melhora na composição da micro-



biota intestinal e a um aumento na produção de AGCC, o que pode acelerar a cicatrização de feridas e reduzir a inflamação (Slavin, 2013).

Além do mais, a interação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso entérico, conhecido como eixo intestino-cérebro, pode influenciar a recuperação pós-operatória e a cicatrização de feridas. A microbiota pode produzir neurotransmissores e outros metabólitos que modulam a função do sistema nervoso entérico, afetando a motilidade gastrointestinal e a resposta inflamatória. Estudos indicam que a modulação do eixo intestino-cérebro através de intervenções na microbiota pode melhorar a resposta ao estresse cirúrgico e promover a cicatrização de feridas (Cryan & Dinan, 2012).

Por fim, a combinação de abordagens terapêuticas, incluindo o uso de probióticos, prebióticos e TMF, pode oferecer uma estratégia integrada para a modulação da microbiota intestinal e a melhoria dos resultados pós-operatórios. A personalização dessas intervenções com base no perfil individual da microbiota do paciente pode maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos. À medida que a pesquisa avança, a compreensão das complexas interações entre a microbiota intestinal e a cicatrização de feridas continuará a evoluir, oferecendo novas oportunidades para intervenções clínicas inovadoras (Ouweland et al., 2002).

CONCLUSÃO

Logo, a compreensão do papel crucial que a microbiota intestinal desempenha na recuperação pós-operatória e na cicatrização de feridas abriu novas fronteiras no campo da medicina e da terapia pós-cirúrgica. Estudos demonstram que a composição e a funcionalidade da microbiota intestinal estão intimamente ligadas à modulação da resposta inflamatória, à manutenção da integridade da barreira intestinal e à produção de metabólitos bioativos que promovem a regeneração tecidual.

Intervenções que visam restaurar e otimizar a microbiota, como o uso de probióticos, prebióticos e o transplante de microbiota fecal, mostraram-se promissoras em diversos estudos, indicando que essas estratégias podem reduzir complicações pós-operatórias e melhorar significativamente



os desfechos de cicatrização. Além disso, a modulação da dieta, enfatizando o consumo de fibras e alimentos fermentados, também se apresenta como uma abordagem eficaz para manter um microbioma intestinal saudável e funcional.

Essas descobertas destacam a importância de uma abordagem integrada no manejo pós-operatório, onde a saúde intestinal é considerada um componente fundamental da recuperação do paciente. A personalização das intervenções, baseada na composição individual da microbiota, pode representar um avanço significativo na medicina personalizada, otimizando os resultados e minimizando os riscos associados às cirurgias.

No entanto, é necessário continuar a pesquisa para entender plenamente os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal influencia a cicatrização de feridas e a recuperação pós-operatória. Estudos clínicos mais amplos e bem controlados são essenciais para validar as intervenções propostas e estabelecer protocolos terapêuticos padronizados.

Em conclusão, a microbiota intestinal emerge como um importante aliado na promoção da saúde pós-operatória e na cicatrização de feridas. As terapias emergentes que visam a modulação da microbiota representam um campo promissor que pode transformar as práticas clínicas atuais, oferecendo aos pacientes uma recuperação mais rápida e eficaz. A integração de conhecimentos avançados sobre a microbiota nas estratégias terapêuticas pode redefinir os cuidados pós-operatórios, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes cirúrgicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 11(4), 227-238.

Cho, I., & Blaser, M. J. (2012). The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 13(4), 260-270.

Suez, J., Zmora, N., Segal, E., & Elinav, E. (2019). The pros, cons, and many unknowns of probiotics.



Nature Medicine, 25(5), 716-729.

Zuo, T., & Ng, S. C. (2018). The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2247.

Krezalek, M. A., DeFazio, J., Zaborina, O., Zaborin, A., Alverdy, J. C. (2016). The role of the microbiota in surgical recovery. *Surgical Clinics of North America*, 96(6), 1213-1225.

Schrezenmeir, J., & de Vrese, M. (2001). Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 361S-364S.

Louis, P., Hold, G. L., Flint, H. J. (2014). The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*, 12(10), 661-672.

van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., Visser, C. E., Kuijper, E. J., Bartelsman, J. F., Tijssen, J. G., Speelman, P., Dijkgraaf, M. G., Keller, J. J. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 368, 407-415.

Ouwehand, A. C., Salminen, S., Isolauri, E. (2002). Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek*, 82(1-4), 279-289.

Besselink, M. G., van Santvoort, H. C., Buskens, E., Boermeester, M. A., van Goor, H., Timmerman, H. M., Nieuwenhuijs, V. B., van Ramshorst, B., Witteman, B. J., Akkermans, L. M., Gooszen, H. G. (2008). Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 371(9613), 651-659.

Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701-712.

Deitch, E. A. (2012). Gut-origin sepsis: evolution of a concept. *Surgery*, 150(4), 705-717.

Slavin, J. (2013). Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, 5(4), 1417-1435.

