

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Doutorado

CINARA REGINA ARAGÃO VIEIRA MONTEIRO

**USO DO PREBIÓTICO FRUTO-OLIGOSSACARÍDEO NA
ATENUAÇÃO DA GRAVIDADE DA MUCOSITE EM
PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA SOB
QUIMIOTERAPIA**

São Luís
2024

CINARA REGINA ARAGÃO VIEIRA MONTEIRO

**USO DO PREBIÓTICO FRUTO-OLIGOSSACARÍDEO NA
ATENUAÇÃO DA GRAVIDADE DA MUCOSITE EM
PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA SOB
QUIMIOTERAPIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Valério Monteiro Neto.

Co-orientadora: Prof.^a Dr^a. Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos.

São Luís
2024

Monteiro, Cinara.

USO DO PREBIÓTICO FRUTO-OLIGOSSACARÍDEO NA ATENUAÇÃO DA GRAVIDADE DA MUCOSITE EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA SOB QUIMIOTERAPIA / Cinara Monteiro. - 2025.

132 f.

Coorientador(a) 1: Ana Paula dos Santos.

Orientador(a): Valério Monteiro Neto.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2025.

1. Leucemia Mielóide Aguda. 2. Mucosite. 3. Microbiota Intestinal. 4. Disbiose. 5. Fruto-oligossacarídeo. I. dos Santos, Ana Paula. II. Monteiro Neto, Valério. III. Título.

CINARA REGINA ARAGÃO VIEIRA MONTEIRO

**USO DO PREBIÓTICO FRUTO-OLIGOSSACARÍDEO NA
ATENUAÇÃO DA GRAVIDADE DA MUCOSITE EM
PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA SOB
QUIMIOTERAPIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Valério Monteiro Neto (Orientador)

Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a Dra. Cristina de Andrade Monteiro

Instituto Federal do Maranhão

Prof.^a Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a Dra. Rachel Melo Ribeiro

Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Afonso Gomes Abreu Junior

Universidade Federal do Maranhão

“Você nunca sabe que resultados virão da sua ação. Mas se você não fizer nada, não existirão”

Mahatma Gandhi

Dedico esta tese aos meus familiares, pacientes e colaboradores, por toda confiança, apoio e dedicação para a realização desta pesquisa e deste grande sonho.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me iluminar na escolha da temática do projeto, me dar sabedoria e resiliência durante todo o processo e me ajudar a chegar até aqui com sensação de gratidão e dever cumprido por tentar ajudar os pacientes que tanto precisam.

Ao meu orientador Dr. Valério Monteiro Neto e à minha orientadora Dra. Ana Paula Silva de Azevedo dos Santos pela paciência e dedicação a mim e ao nosso trabalho, ambos são grandes profissionais e pesquisadores que servem de espelho para seus alunos. E aos demais professores do programa, grata por todos os conhecimentos compartilhados que foram fundamentais para minha formação acadêmica.

Aos meus pais, Cloves César Tavares Vieira (*in memoriam*) e Francisca Honorina Souza Aragão Vieira por todos os cuidados dedicados a mim durante toda a minha vida, por me educar e me ensinar a ser uma pessoa forte, honesta, perseverante e humanizada.

Ao meu marido Dr. Valério Monteiro Neto e meus filhos Rodrigo Aragão Vieira Monteiro e Giovanna Aragão Vieira Monteiro, pelo amor, carinho, paciência e por me apoiarem em todos os meus momentos de tristeza, desânimo e estresse. Vocês são minha fonte diária de amor, esperança, fé e alegria. É tudo por vocês!

Aos meus irmãos Cintia de Fátima Aragão Vieira Silva e Cloves César Tavares Vieira Filho, meus afilhados, sobrinhos (as) e cunhados (as) pela ajuda e apoio no dia a dia, pelos momentos de descontração e por compartilhar as vitórias alcançadas.

Aos demais familiares, amigos e meus alunos por entenderam minhas eventuais ausências, por torcerem por mim e me apoiarem durante esses 4 anos.

À minha colega de trabalho e de pesquisa Dra. Eduarda Gomes Bogéa, por compartilhar as tarefas do dia a dia com nossos pacientes e para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pacientes, pela confiança e apoio em nome da ciência e a esta pesquisa especificamente, sem suas participações não conseguiríamos alcançar nossos resultados e não poderíamos ajudar outros pacientes.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), à Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico do Maranhão (FAPEMA), à Universidade Federal do Maranhão (UFMA), ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) *pelo incentivo e suporte financeiro para a realização deste trabalho.*

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | INTRODUÇÃO | 17 |
| 2. | REFERENCIAL TEÓRICO | 20 |
| 2.1 | Leucemias: definição, epidemiologia e classificação | 20 |
| 2.2 | Leucemia Mielóide Aguda (LMA) | 21 |
| 2.3 | Fisiopatogenia da Mucosite | 24 |
| 2.4 | Microbiota Intestinal | 30 |
| 2.4.1 | Análise da composição do microbioma intestinal | 33 |
| 2.4.1.1 | <i>Ferramentas de estudo da diversidade</i> | 34 |
| 2.4.1.2 | <i>Análise da abundância diferencial</i> | 35 |
| 2.4.1.3 | <i>Análise funcional</i> | 35 |
| 2.5 | Prebióticos: conceito e classificação | 36 |
| 2.5.1 | Classificação baseada na estrutura química | 37 |
| 2.5.2 | Classificação baseada na origem | 37 |
| 2.5.3 | Mecanismos de ação dos prebióticos | 38 |
| 2.5.4 | Fruto-Oligossacarídeo e a modulação da microbiota intestinal | 42 |
| 3. | OBJETIVOS | 44 |
| 3.1 | Objetivo Geral | 44 |
| 3.2 | Objetivos Específicos | 44 |
| 4. | MATERIAL E MÉTODOS | 45 |
| 4.1 | Delineamento, Local e Participantes do Estudo | 45 |
| 4.2 | Amostragem e Randomização | 45 |
| 4.3 | Protocolo Clínico do Estudo | 46 |
| 4.4 | Coleta de Dados e Avaliação Clínica | 47 |
| 4.5 | Determinação de Marcadores Inflamatórios | 49 |
| 4.5.1 | Análise das citocinas | 49 |
| 4.5.2 | Análise da calprotectina fecal | 50 |
| 4.6 | Metodologia de análise de microbioma por sequenciamento do gene 16S rRNA (região V3/V4) | 50 |
| 4.6.1 | Coleta e armazenamento de amostras | 50 |
| 4.6.2 | Extração de DNA, preparo de bibliotecas e sequenciamento | 51 |
| 4.6.3 | Processamento dos dados brutos de microbioma | 51 |
| 4.6.4 | Análise estatística dos dados de microbioma | 54 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 4.6.4.1 | <i>Análise descritiva</i> | 52 |
| 4.6.4.2 | <i>Alfa-diversidade</i> | 52 |
| 4.6.4.3 | <i>Abundância diferencial</i> | 53 |
| 4.7 | Análise dos Dados | 53 |
| 4.8 | Aspectos Éticos | 54 |
| 5. | RESULTADOS | 55 |
| 5.1 | Dados sócio demográficos, história clínica e estilo de vida | 55 |
| 5.2 | Avaliação dos Sintomas Gastrointestinais | 61 |
| 5.3 | Análise dos Marcadores Inflamatórios | 63 |
| 5.3.1 | Citocinas | 63 |
| 5.3.2 | Calprotectina fecal | 65 |
| 5.3.3 | Citocinas x Calprotectina fecal | 66 |
| 5.4 | Avaliação da Mucosite Oral | 66 |
| 5.5 | Análise do Microbioma Intestinal dos Participantes Recrutados | 69 |
| 5.5.1 | Análise da diversidade | 69 |
| 5.5.2 | Análise da abundância diferencial | 71 |
| 6. | DISCUSSÃO | 78 |
| 7. | CONCLUSÃO | 85 |
| | REFERÊNCIAS | 86 |
| | APÊNDICES | 104 |
| | ANEXOS | 126 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES

| | |
|----------|--|
| AGCC | Ácidos Graxos de Cadeia Curta |
| AraC | Citosina Arabinosídio |
| ASV's | Amplicon Sequencing Variants (Variantes de Sequências de Amplicon) |
| CF | Calprotectina Fecal |
| DGS | Daily Gut Score |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| DP | Grau de Polimerização |
| ERO | Espécies Reativas de Oxigênio |
| EVA | Escala Visual de Dor |
| END | Escala Numérica de Dor |
| FDR | False Discovery Rate (Taxa de Descoberta Falsa) |
| FOS | Fruto-Oligossacarídeo |
| GI | Grupo Intervenção |
| GP | Grupo Placebo |
| H2O2 | Peróxido de Hidrogênio |
| IARC | Agência Internacional de Investigação sobre o Câncer |
| IL-1β | Interleucina-1β |
| IL-6 | Interleucina-6 |
| IL-8 | Interleucina-8 |
| IL-10 | Interleucina-10 |
| IL-12p70 | Interleucina 12p70 |
| IRT | Irinotecano |
| KGF-1 | Fator de Crescimento de Queratinócitos |
| LCR | Líquido Cefalorraquidiano |
| LLA | Leucemia Linfoblástica ou Linfocítica Aguda |
| LLC | Leucemia Linfoblástica ou Linfocítica Crônica |
| LMA | Leucemia Mielóide Aguda |
| LMC | Leucemia Mielóide Crônica |
| LPS | Lipopolissacarídeo Sérico |
| MO | Medula Óssea |

| | |
|-----------|--|
| MTX | Metotrexato |
| NCI-CTC | Instituto Nacional do Câncer Norte-American - Critérios Comuns de Toxicidade |
| NCI-CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| NF- κB | Fator Nuclear-κB |
| NMDS | Escala Multidimensional Não Métrica |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| OTUs | Unidades Taxonômicas Operacionais |
| PCR | Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase) |
| pH | Potencial Hidrogeniônico |
| PIT | Piperacilina + Tazobactam |
| RNA | Ácido Ribonucleico Ribossômico |
| SII-D | Diarreia da Síndrome do Intestino Irritável |
| SMX-TPM | Sulfametoxazol + Trimetroprima |
| SP | Sangue Periférico |
| TCTH | Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas |
| TGI | Trato Gastrointestinal |
| TMO | Transplantes de Medula Óssea |
| TNF-α | Fator de Necrose Tumoral - α |
| UFMA | Universidade Federal do Maranhão |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------------|--|----|
| Tabela 1. | Escala da OMS e NCI-CTC de avaliação da gravidade da mucosite oral | 27 |
| Tabela 2. | Randomização de pacientes por grupos | 46 |
| Tabela 3. | Distribuição das frequências dos dados sócio demográficos | 55 |
| Tabela 4. | Distribuição das frequências da história clínica e estilo de vida | 56 |
| Tabela 5. | Distribuição das frequências do uso de medicações e tipos de dieta, por tempo e por grupo | 60 |
| Tabela 6. | Distribuição das frequências dos sintomas gastrointestinais dos pacientes por grupo | 62 |
| Tabela 7. | Correlação entre a concentração de calprotectina fecal e das fecal e das citocinas séricas (pg/mL) de pacientes do grupo intervenção com FOS | 66 |
| Tabela 8. | Resumo das análises dos parâmetros inflamatórios, microbioma fecal, gravidade da mucosite e desfecho em T3 | 77 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------------|--|----|
| Figura 1. | Apresentação esquemática da fisiopatologia da mucosite | 26 |
| Figura 2. | Mecanismos de ação dos prebióticos | 40 |
| Figura 3. | Fluxo de início de protocolo | 48 |
| Figura 4. | Concentração média das citocinas séricas dos pacientes | 64 |
| Figura 5. | Dosagem de calprotectina fecal em diferentes tempos de intervenção | 65 |
| Figura 6. | Análise da gravidade da mucosite oral | 68 |
| Figura 7. | Graus de mucosite dos pacientes da pesquisa. (A) mucosite grau 1. (B) mucosite grau 2. (C) mucosite grau 3. (D) mucosite grau 4. | 69 |
| Figura 8. | Análises de alfa diversidade da microbiota intestinal dos pacientes do grupo placebo (A) e do grupo FOS (B) nos diferentes tempos (T1, T2 e T3) | 71 |
| Figura 9. | Abundância média da microbiota bacteriana nos pacientes do grupo placebo e do FOS em nível de filo nos três tempos de intervenção | 73 |
| Figura 10. | Abundância relativa média dos 20 gêneros bacterianos mais frequentes por grupo nos três tempos de estudo | 74 |
| Figura 11. | Gêneros bacterianos mais abundantes entre os grupos de pacientes nos diferentes tempos de intervenção | 75 |
| Figura 12. | Gêneros bacterianos que apresentaram redução ou aumento na abundância diferencial significantes na análise de consenso pelas ferramentas limma-voom e MaAsLin2 | 76 |
| Figura 13. | Representação do mecanismo proposto para os efeitos da suplementação com FOS | 84 |

RESUMO

O tratamento antineoplásico para a leucemia mielóide aguda provoca efeitos colaterais sistêmicos. Sua ação citotóxica afeta também tecidos saudáveis, ocasionando alterações orais e gastrointestinais que acarretam em manifestações, inflamatórias, ulceração da mucosa gastrointestinal e diminuição dos enterócitos funcionais resultando no surgimento da mucosite. O estudo objetiva investigar se o uso do prebiótico fruto-oligossacarídeo pode atenuar a gravidade da mucosite em pacientes com leucemia mielóide aguda sob quimioterapia. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, triplo-cego, longitudinal e abordagem quantitativa, realizado no hospital de câncer referência do Maranhão. A amostra foi composta por pacientes internados com diagnóstico confirmado de leucemia mielóide aguda, na faixa etária entre 18 e 69 anos. Os pacientes foram randomizados em dois grupos (FOS e placebo) e foram avaliados em três tempos. A coleta de dados incluiu avaliação clínica através de um questionário desenvolvido pela equipe pesquisadora; determinação de marcadores inflamatórios e análise do microbioma fecal com relação à diversidade e abundância em diferentes níveis taxonômicos. Na análise das concentrações de citocinas inflamatórias observou-se um aumento significante de IL-6 no grupo FOS em T3 e um aumento de IL-10 ao longo do tempo, porém sem diferença significativa. Os níveis de calprotectina fecal nos pacientes do grupo FOS apresentaram redução de T1 a T3, indicando atenuação da resposta inflamatória no intestino. Na avaliação da mucosite oral, foi evidenciado que os pacientes do grupo FOS não apresentaram mucosite ao final do estudo e a sua duração foi menor ($p < 0,001$). Por outro lado, os pacientes do grupo Placebo apresentaram grau 3, que durou além dos 21 dias do estudo. Adicionalmente, 3 (60%) pacientes deste grupo evoluíram para óbito durante o período. Foi observada diferença estatisticamente significante na análise de alfa-diversidade ao utilizarmos o índice de Shannon ($p = 0,0262$), com redução na diversidade de “oligotipos” nos pacientes sob suplementação com FOS. A análise comparativa da alfa-diversidade nos diferentes tempos demonstrou que o grupo FOS apresentou redução na diversidade na comparação entre os tempos T3 vs T2 ($p < 0,01$) e T3 vs T1 ($p < 0,001$). A análise dos perfis taxonômicos em todos os pontos de tempo demonstrou a presença de 15 filos, sendo 14 já conhecidos e 1 não classificado, com dominância de microrganismos pertencentes aos filos: Firmicutes, Bacteroidota, Proteobacteria e Actinobacteria, sem diferenças significantes na variação temporal. Contudo, nos pacientes do grupo FOS foi observado que o gênero *Enterococcus* apareceu nitidamente no mapa de calor com perfis apresentando aumento significante na abundância relativa média, com incrementos em cada período de tempo do estudo, enquanto que os gêneros *Alistipes*, *Romboutsia* e *Ruminococcus* apresentaram redução significante na abundância diferencial. Em suma, a análise dos dados do presente estudo sugere que o FOS apresenta potencial como adjuvante à terapia convencional para atenuar a severidade e a duração da mucosite em pacientes leucêmicos sob quimioterapia, através da estimulação de microrganismos benéficos da microbiota intestinal e indução de modulação da resposta imune.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Aguda. Mucosite. Microbiota Intestinal. Disbiose. Fruto-oligossacarídeo.

ABSTRACT

Antineoplastic treatment for acute myeloid leukemia causes systemic side effects in patients. Its cytotoxic action also affects healthy tissues, leading to oral and gastrointestinal changes that result in inflammatory manifestations, gastrointestinal mucosal ulceration, and a decrease in functional enterocytes, leading to mucositis. This study aimed to investigate whether the use of prebiotic fructo-oligosaccharides can reduce the severity of mucositis in patients with acute myeloid leukemia undergoing chemotherapy. This was a randomized, triple-blind, longitudinal clinical trial with a quantitative approach conducted at Maranhão's reference cancer hospital. The sample consisted of hospitalized patients with a confirmed diagnosis of acute myeloid leukemia aged between 18 and 69 years. The patients were randomized into two groups (FOS and placebo) and assessed at three time points. Data collection included clinical evaluation using a questionnaire developed by the research team, determination of inflammatory markers, and analysis of the fecal microbiome in relation to diversity and abundance at different taxonomic levels. Analysis of inflammatory cytokine concentrations showed a significant increase in IL-6 in the FOS group at T3 and an increase in IL-10 over time, although without a significant difference. Fecal calprotectin levels in the FOS group decreased from T1 to T3, indicating attenuation of the inflammatory response in the intestine. In the assessment of oral mucositis, patients in the FOS group did not develop mucositis at the end of the study, and its duration was shorter ($p < 0.001$). On the other hand, patients in the placebo group presented with grade 3 AE, which lasted beyond 21 days of the study. Additionally, three (60%) patients in this group died during the study period. A statistically significant difference was observed in the alpha-diversity analysis using the Shannon index ($p = 0.0262$), with a reduction in the diversity of "oligotypes" in patients who received FOS supplementation. Comparative analysis of alpha diversity at different time points showed that the FOS group had reduced diversity when comparing T3 vs. T2 ($p < 0.01$) and T3 vs. T1 ($p < 0.001$). Analysis of taxonomic profiles at all time points demonstrated the presence of 15 phyla, 14 of which were known and 1 unclassified, with dominance of microorganisms belonging to the phyla Firmicutes, Bacteroidota, Proteobacteria, and Actinobacteria, without significant differences in temporal variation. However, in patients in the FOS group, the genus Enterococcus clearly appeared on the heat map with profiles showing a significant increase in mean relative abundance, with increments at each time point of the study, while the genera Alistipes, Romboutsia, and Ruminococcus showed a significant reduction in differential abundance. In summary, the analysis of the data from the present study suggests that FOS has the potential to be used as an adjunct to conventional therapy to attenuate the severity and duration of mucositis in patients with leukemia undergoing chemotherapy by stimulating beneficial microorganisms in the gut microbiota and inducing modulation of the immune response.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia. Mucositis. Intestinal Microbiota. Dysbiosis. Fructooligosaccharide.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública em nível mundial, sendo caracterizado pela perda do controle da divisão celular e pela capacidade do tumor invadir órgãos e tecidos em diversas regiões do corpo, podendo ocasionar as metástases (Deuloei *et al.*, 2022).

Atualmente, há registros de mais de 180 tipos de câncer, cada um com características clínicas e biológicas específicas. Dentre os tipos de cânceres, as neoplasias hematológicas estão entre as 10 neoplasias com maiores taxas de incidência e mortalidade, sendo as leucemias agudas as mais comuns em crianças e adultos jovens em todo mundo (Awan *et al.*, 2021; Lujano *et al.*, 2022).

Nesse cenário tem-se a leucemia mielóide aguda (LMA), uma neoplasia maligna hematopoiética cujo diagnóstico é definido pela presença de mais de 20% de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, ou também através da presença de anomalias genéticas únicas encontradas na medula óssea, independentemente da contagem de blastos (Hee *et al.*, 2017; Pelcovits; Niroula, 2020).

Pacientes portadores de LMA são submetidos a altas doses de quimioterápicos cuja ação tóxica gera alterações locais e sistêmicas, incluindo o trato gastrointestinal (TGI) (Pouncey *et al.*, 2018).

A microbiota intestinal possui um papel importante para o nosso metabolismo e para o sistema imune. É constituída por trilhões de microrganismos, os quais podem representar uma barreira defensiva natural. Apresenta um importante papel anti-inflamatório, inclusive considerada um novo alvo terapêutico para a modulação da resposta ao tratamento contra o câncer (Ying *et al.*, 2022; Cheng *et al.*, 2020). No entanto, em pacientes sob terapia antineoplásica, a estrutura intestinal e composição da microbiota intestinal é alterada, propiciando a inflamação e destruição da mucosa, associadas a outros resultados adversos (Fijlstra *et al.*, 2015; Pedroso *et al.*, 2022).

A mucosite do TGI é uma complicação comumente encontrada em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásicos com quimioterapia e radioterapia, sendo caracterizada pela inflamação da mucosa que reveste internamente o sistema

digestivo. As ulcerações podem provocar sintomas como dor, diarreia, vômitos e desnutrição, podendo evoluir para sepse e interferindo negativamente no prognóstico do paciente (Bateman *et al.*, 2019). Além disso, as lesões intestinais provocadas pela mucosite são porta de entrada para infecções graves que podem levar o paciente a óbito (Elad *et al.*, 2020).

Além da mucosite, a diminuição da diversidade da microbiota intestinal também é constatada nos pacientes em terapia do câncer. Esta redução ocorre de forma multifatorial, devido a complexas interações que envolvem a imunidade do paciente, os quimioterápicos, as medicações concomitantes, o estado nutricional e dieta (Alexander *et al.*, 2017; Casari *et al.*, 2021).

Assim, otimizar quantitativamente e qualitativamente a biodiversidade da microbiota intestinal, impedindo a disbiose ocasionada pelo tratamento antineoplásico, seria uma conduta clínica preventiva relevante, podendo melhorar a evolução clínica dos pacientes, diminuir distúrbios gastrointestinais e otimizar a resposta ao quimioterápico (Routy *et al.*, 2018; Casari *et al.*, 2021).

A manutenção da homeostasia da microbiota intestinal antes e durante o tratamento quimioterápico mostra-se como uma alternativa coerente com grande potencial preventivo de complicações (Shen *et al.*, 2017; Pouncey *et al.*, 2018). A capacidade da microbiota intestinal em otimizar a resposta quimioterápica já foi comprovada em modelos animais (Gopalakrishnan *et al.*, 2018; Routy *et al.*, 2018; Reis *et al.*, 2019), sendo escassos estudos em seres humanos e com delineamento experimental.

Nesse contexto, uma possibilidade de influenciar positivamente a diversidade do microbiota intestinal consistiria no uso de prebióticos. Esses compostos geralmente são constituídos por carboidratos não digeríveis, os quais são fermentados seletivamente por microrganismos benéficos da microbiota intestinal, favorecendo a sua multiplicação e produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), o que pode resultar em benefícios à saúde do paciente (WHO, 2014; Manzoor *et al.*, 2022).

O uso de prebióticos induz a proliferação de linhagens de microrganismos probióticos que modulam a resposta inflamatória e alteram a produção de mucina e a morfologia intestinal (Van Vliet *et al.*, 2010). Entre os prebióticos já reconhecidos, o

fruto-oligossacarídeo (FOS) destaca-se por ter uma boa aceitabilidade e com poucos efeitos sistêmicos reconhecidos (Macedo *et al.*, 2020). Portanto, considera-se importante a avaliação do uso do FOS, como uma abordagem adjuvante durante o tratamento antineoplásico.

O Laboratório de Microbiologia Básica e Aplicada, sob responsabilidade do Prof. Dr. Valério Monteiro Neto, vem conduzindo pesquisas que abrangem três grandes temas: i) atividade antimicrobiana de produtos naturais; 2) caracterização de microrganismos probióticos e 3) avaliação de prebióticos.

Estes dois últimos estão direcionados à proposição de abordagens seguras de modulação da microbiota intestinal de modo a conferir benefícios à saúde humana. Durante o doutorado foram produzidos 05 artigos, nos quais participo como autora ou coautora. A relação desses artigos publicados consta no Apêndice A. Além desses, uma revisão está em fase de submissão e um artigo de investigação está em fase de redação. Ambos estão relacionados a esta tese.

Neste estudo, hipotetizamos que o uso do prebiótico FOS pode prevenir ou atenuar a gravidade da mucosite e suas complicações no trato gastrointestinal. Esta tese de doutorado será apresentada no formato tradicional e os artigos provenientes desta pesquisa serão submetidos à revista *Nutrients*, Qualis A2.

Assim, pretende-se contribuir para a compreensão mais abrangente do papel da modulação da microbiota intestinal por meio da utilização de prebióticos em pacientes com LMA e seus benefícios na diminuição de sintomas gastrointestinais, sugerindo novas abordagens e condutas inovadoras para melhor prognóstico e bem-estar dos pacientes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Leucemias: definição, epidemiologia e classificação

As leucemias compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias do sistema hematopoiético que englobam vários subgrupos distintos. Entre os aspectos relacionados à sua fisiopatologia observa-se uma expansão clonal de células anormais que se acumulam na medula óssea, ocasionada por diversos erros genéticos que provocam a interrupção da maturação das células-tronco em diferentes estágios da hematopoiese, promovendo a proliferação desordenada de células leucêmicas imaturas (WHO, 2014; Bispo *et al.*, 2020).

O câncer é amplamente reconhecido como um importante problema de saúde pública que tem um impacto significativo na esperança de vida, particularmente por causar mortes prematuras antes dos 70 anos de idade. Esse problema de saúde generalizado é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo e representa um desafio significativo para o aumento da esperança de vida (Santos *et al.*, 2023). Nesse contexto, as leucemias representam a 11^a neoplasia com maior incidência e a 10^a causa mais frequente de óbitos por câncer em todo o mundo (Ferlay *et al.*, 2015).

De acordo com a Agência Internacional de Investigação sobre o Câncer (IARC) da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2018, foram diagnosticados 437.033 casos de leucemias ocupando a 15^a posição em incidência de câncer, que culminaram em 309.006 mortes por câncer em todo o mundo (Bispo *et al.*, 2020). No Brasil, para o período de 2023-2025 foram estimados cerca de 6.250 novos casos em homens e 5.290 em mulheres. Destes 11.540 novos casos, as regiões que apresentariam maior prevalência seriam o Sudeste, Nordeste e Sul, nessa ordem (Santos *et al.*, 2023).

Os subtipos das leucemias são definidos pela linhagem celular acometida em linfocíticas ou mieloides; e pelo estágio de interrupção da maturação celular em agudas ou crônicas. Desta forma, são classificadas em: leucemia linfoblástica ou linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfoblástica ou linfocítica crônica (LLC), leucemia mielóide aguda (LMA) e leucemia mielóide crônica (LMC) (WHO, 2014; Bispo *et al.*,

2020). Devido ao comprometimento de células da medula óssea (leucemia mielóide) e nos linfócitos (leucemia linfoblástica) os pacientes apresentam imunossupressão, tornando-os mais susceptíveis a infecções (WHO, 2014).

2.2. Leucemia Mielóide Aguda (LMA)

A LMA, foco deste estudo, resulta da superprodução de células-tronco mieloides clonais neoplásicas na medula óssea. As células sanguíneas sofrem uma parada na sua maturação na fase de blastos ou promielócitos, proporcionando redução dos elementos normais do sangue e, consequentemente, de sua funcionalidade. Essa redução funcional se apresenta clinicamente com anemia, leucopenia e plaquetopenia (Pelcovits; Niroula, 2020). A LMA também pode apresentar alterações extramedulares como o sarcoma mielóide e leucemia cutânea (Pelcovits; Niroula, 2020). Esse tipo de leucemia é considerado mais comum em adultos e idosos, sendo rara em crianças e adolescentes (Juliusson; Hough, 2016).

Em 2016, a OMS propôs uma divisão da LMA em seis grupos, baseadas nas anormalidades citogenéticas: a) LMA com anormalidades genéticas recorrentes, b) LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia ou displasia de multilinhagens, c) Neoplasias mieloides relacionadas à terapia, d) LMA sem outra especificação ou não classificáveis nos grupos acima, e) Sarcoma mielóide e f) Proliferações mieloides de linhagem ambígua (Arber *et al.*, 2019; Shimony *et al.*, 2023).

Quanto ao risco prognóstico, a LMA também é classificada em favorável, intermediário e adverso. Essa classificação leva em consideração características citogenéticas, aspectos clínicos e a morfologia celular, e podem predizer a resposta terapêutica padrão e mortalidade relacionada ao tratamento (Dohner *et al.*, 2017; Pelcovits; Niroula, 2020).

O diagnóstico clínico da LMA é feito com o suporte de exames laboratoriais, como: hemograma completo com contagem diferencial, com porcentagem de mieloblastos ou monoblastos/promonócitos ou megacarioblastos superior ou igual a 20%; citomorfologia das células blásticas, por microscopia ótica do sangue periférico (SP), medula óssea (MO) e líquido cefalorraquidiano (LCR); análise citoquímica das células blásticas; mielograma com biópsia da MO; imunofenotipagem das células

blásticas do SP ou da MO; avaliação citogenética convencional e avaliação por biologia molecular, preferencialmente da medula óssea (Hee *et al.*, 2017; Narayanan; Weinberg, 2019).

O tratamento das leucemias, de uma forma geral, consiste na associação da quimioterapia, radioterapia, terapia-alvo e transplante de medula óssea. Os principais objetivos terapêuticos são destruir as células cancerosas através da poliquimioterapia, controle de infecções e complicações hemorrágicas (WHO, 2014).

A LMA necessita de um plano terapêutico que consiste em etapas específicas, incluindo as seguintes (Döhner *et al.*, 2015; Dombret *et al.*, 2016; Shimony *et al.*, 2022):

- **Indução da remissão** — com objetivo de promover a remissão completa ou parcial da doença. O tratamento padrão nesta fase consiste na associação de 3 (três) dias de antraciclina ou daunorrubicina ou idarrubicina ou mitoxantrona + 7 (sete) dias de citosina arabinosídio, denominado “ protocolo 7+3”. A remissão completa ocorre quando há uma taxa menor que 5% de células neoplásicas na medula óssea e remissão parcial quando há uma taxa menor que 20%. O índice de remissão completa chega a 60% a 80% no grupo de pacientes jovens e de 40% a 60% em adultos mais velhos;
- **Terapia de Consolidação** – a terapia pós-remissão tem sido utilizada visando eliminar resíduos da doença que permaneceram no organismo do paciente, prevenir e/ou adiar a recidiva da doença no paciente; tendo em vista que há uma probabilidade de 30% dos pacientes recidivarem em 6 meses e mais de 50% em 1 ano. Esta fase consiste em 2 a 4 ciclos repetitivos de citosina arabinosídio em altas doses;
- **Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)** – com a expansão da identificação de doadores compatíveis, a ampliação do uso da terapia antimicrobiana e com o controle da rejeição do transplante; os resultados do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (alo-TCTH) ou autólogo (auto-TCTH) são melhores do que os obtidos somente com a quimioterapia padrão, apesar do elevado potencial de mortalidade.

A definição da terapia de indução intensiva e pós-remissão deve basear-se na presença de comorbidades do paciente, nos objetivos do cuidado, histórico médico prévio (doença mielóide e/ou exposição à quimioterapia citotóxica anterior), perfil de

risco citogenético e molecular de LMA, doença residual mínima pós-terapia e disponibilidade de doadores (Dohner *et al.*, 2017; Shimony *et al.*, 2022).

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo único de LMA e corresponde de 10 a 15% dos casos diagnosticados. Este subtipo é caracterizado por quadros de alterações significantes de coagulação e morte precoce. O seu tratamento preconiza o mesmo padrão das outras leucemias mielóides agudas, no entanto, os quimioterápicos usados atualmente compreendem um protocolo de indução de remissão com a combinação de ácido all-trans-retinóico (ATRA) e idarrubicina, após apresentarem melhores resultados contra recidivas e aumentar a sobrevida dos pacientes (Yilmaz *et al.*, 2021; Iyer *et al.*, 2023).

As abordagens antineoplásicas usualmente utilizadas no tratamento das leucemias provocam vários efeitos colaterais, tais como: cardiomiopatias, tromboembolismo, insuficiências hepática e renal, toxicidade cerebelar, supressão da medula óssea, enterocolite necrosante, insuficiência respiratória aguda, osteonecrose, alterações oftálmicas, dermatológicas e endócrinas. A ação citotóxica da quimioterapia não afeta apenas as células malignas, mas também outros tecidos. Entre os efeitos decorrentes da citotoxicidade, estão as alterações orais e gastrointestinais como ulcerações na mucosa, náusea, distensão abdominal, constipação e diarreia; esses sintomas podem se tornar impedimentos da continuidade do tratamento e, consequentemente, interferem no prognóstico do paciente (Schmiegelow *et al.*, 2017; Van Den Boogaard *et al.*, 2022).

A indução da inflamação, ulceração das membranas mucosas oral e do trato gastrointestinal, atrofia das vilosidades e diminuição dos enterócitos funcionais constituem o quadro clínico de uma condição conhecida como mucosite (Blijlevens *et al.*, 2000; Scully *et al.*, 2004; Logan *et al.*, 2007).

2.3 Fisiopatogenia da mucosite

A mucosite é uma complicação comum durante o tratamento oncológico, caracterizada por lesões da barreira mucosa associada a eritema oral, ulceração e dor. A mucosite pode ocorrer em todo o trato gastrointestinal (Blijlevens *et al.*, 2000; Scully *et al.*, 2004; Logan *et al.*, 2007). No entanto, afeta mais comumente a mucosa da boca (mucosite oral) e do intestino delgado (mucosite gastrointestinal), com sintomas que incluem dor abdominal, náuseas, vômitos, constipação ou diarreia e perda de peso (Elad *et al.*, 2020; Kuiken *et al.*, 2015; Cinausero *et al.*, 2017).

As lesões induzidas pelo tratamento quimioterápico e/ou radioterápico tendem a emergir entre o 7º e 14º dias após o início da terapia, este período é conhecido como NADIR, caracterizado por neutropenia febril e pico de queda das taxas hematológicas do paciente (Lyman, 2009). Nesta fase, há um risco de infecções graves e fatais devido ao acometimento do sistema imune inato. O uso profilático da medicação Lipegfilgrastim mostrou-se eficaz contra a neutropenia febril ocasionada pela quimioterapia em pacientes oncológicos (Crawford *et al.*, 2008; Kurbarcher *et al.*, 2015).

Na cavidade oral as lesões ocorrem comumente nas mucosas não queratinizadas compostas pelo palato mole, o ventre da língua, assoalho da boca, lábios e as mucosas bucais (bochechas) (Scully *et al.*, 2004; Lyman, 2009).

No TGI, os eventos iniciais da patogênese da mucosite são semelhantes aos da cavidade oral, apresentando diferenças morfológicas em cada segmento específico do TGI. Acredita-se que o dano intestinal ocorra de forma mais rápida devido às alterações funcionais e sintomas de toxicidade observados como náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, dor abdominal e perda de apetite. A mucosite gastrointestinal associada à quimioterapia se concentra principalmente no intestino delgado, afetando diferentes níveis celulares das criptas, onde após o 1º dia de exposição à quimioterapia já se observa o aumento da apoptose, seguida de consequente diminuição no comprimento das criptas, atrofia das vilosidades, redução do índice mitótico e na altura dos enterócitos no 3º dia de quimioterapia (Sonis, 2004; Bajic *et al.*, 2018; Dahlgren *et al.*, 2021). O dano da arquitetura das criptas e

vilosidades provocam alterações das funções secretoras e absorтивas da parede intestinal (Akbarali *et al.*, 2022).

Os mecanismos básicos que levam ao desenvolvimento da mucosite são complexos. No entanto, sabe-se que a agressão ao tecido epitelial da mucosa ocorre bem antes do surgimento das manifestações clínicas. A fisiopatologia da mucosite se desenvolve em 5 estágios interdependentes, os quais estão demonstrados esquematicamente na Figura 1 (Sonis *et al.*, 2004; Cinausero *et al.*, 2017; Bateman *et al.*, 2019; Dahlgren *et al.*, 2021):

➤ **Iniciação:** o início da mucosite ocorre diretamente após a administração da quimioterapia, onde há a geração de estresse oxidativo e produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), aumento de permeabilidade vascular e ativação da via do sistema complemento. Nesta fase, a lesão da mucosa oral está se desenvolvendo, porém sem nenhum dano visível ao exame físico;

➤ **Resposta primária aos danos:** ativação da transcrição do fator nuclear- κ B (NF- κ B), o qual promove a regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β) e interleucinas que levam à morte celular e lesão tecidual da submucosa, aumento da permeabilidade vascular, fibrinólise e eritema. Nesta fase, a coloração da mucosa apresenta-se com manchas vermelhas ou roxas;

➤ **Amplificação do sinal:** aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e amplificação dos danos às células da mucosa com apoptose do epitélio. Nesta fase, há alterações biológicas no tecido da mucosa, embora ainda pareça normal;

➤ **Lesão na mucosa:** alterações atrópicas resultantes das fases anteriores provocam a ruptura do epitélio, a perda da integridade de barreira, a formação de pseudomembranas e aumento na produção de TNF- α , IL-1 β e IL-6. Além disso, formam-se úlceras na mucosa, podendo ocorrer colonização bacteriana. Esta fase é sintomática, o paciente pode queixar-se de dor e dificuldades para ingerir alimentos sólidos;

➤ **Cura:** após a descontinuação da quimioterapia ou radioterapia, os sintomas desaparecem e começa o reparo da mucosa, caracterizado pela proliferação e diferenciação de tecidos e células. Nesta fase há o processo de cicatrização e o reestabelecimento da microbiota.

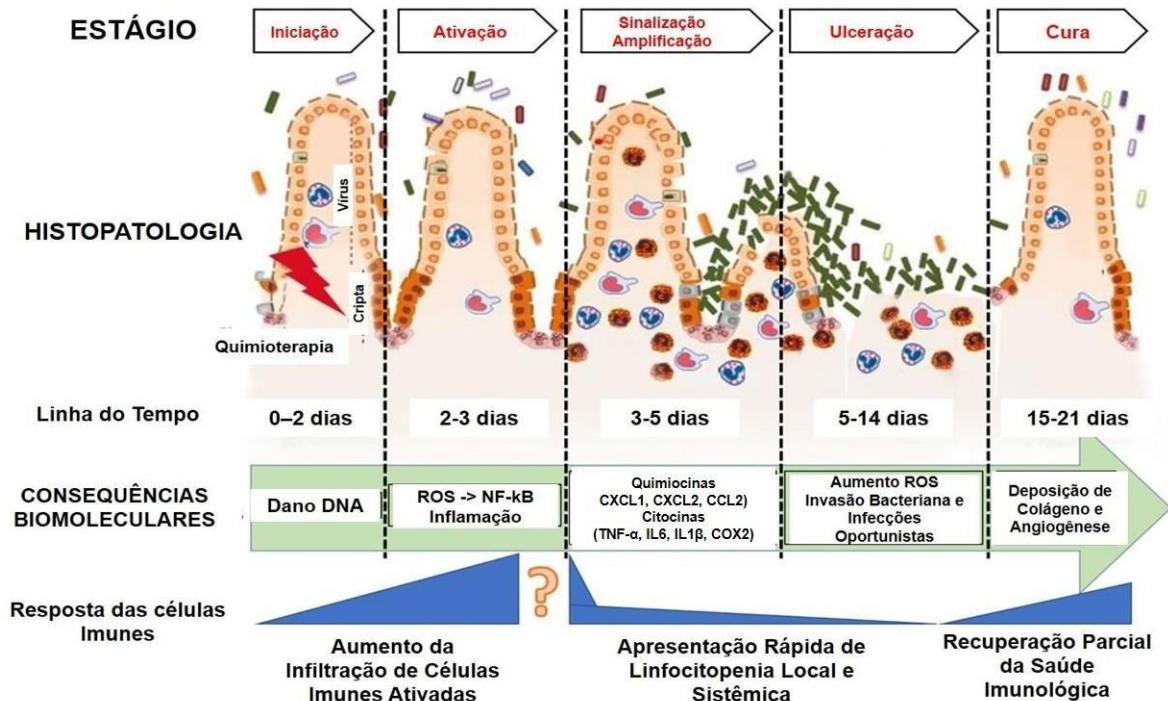


Figura 1. Apresentação esquemática da fisiopatologia da mucosite (adaptado)

Fonte: Sougiannis *et al.*, 2021(adaptado).

Os casos graves são frequentemente associados às complicações secundárias, como desnutrição e septicemia, onde a alta intensidade da dor ocasionada pela mucosite pode impedir a ingestão oral de alimentos, levando o paciente a necessitar do uso de analgésicos opióides endovenosos e parenterais e até a interrupção da terapia oncológica, resultando em mau prognóstico para o paciente (Scully *et al.*, 2004).

A ulceração em uma região com uma grande diversidade de microrganismos, como o trato gastrointestinal, faz com que a mucosite seja uma condição primária que predispõe o paciente à bacteremia e à sepse, fato esse intensificado pelo quadro de granulocitopenia encontrado nesses pacientes (Scully *et al.*, 2004). De fato, a patobiologia da mucosite é influenciada pela natureza do agente causador, com variações temporais na patogênese, além da localização e gravidade dos danos (Logan *et al.*, 2009).

O diagnóstico da mucosite oral é clínico e baseado na identificação e localização das lesões orais. A parametrização do nível de gravidade da mucosite é fundamental para a medir a toxicidade do tratamento antineoplásico. A Organização

Mundial de Saúde e o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América adotam os Critérios Comuns de Toxicidade (NCI-CTC) para graduar a gravidade da mucosite; utilizando critérios subjetivos como a presença da dor, critérios objetivos com a presença de eritema e ulceração e critérios funcionais ao avaliar a capacidade do paciente de comer, conforme a Tabela 1 abaixo (Scully *et al.*, 2004). A Figura 2 apresenta os graus da mucosite oral nos pacientes da pesquisa.

Tabela 1. Escala da OMS e NCI-CTC de avaliação da gravidade da mucosite oral.

| Grau | Aspectos clínicos |
|------|---|
| 0 | - |
| 1 | Dor/eritema |
| 2 | Eritema e ulceração, mas ainda é capaz de ingerir alimentos sólidos |
| 3 | Ulceração e o paciente requer dieta líquida |
| 4 | Não é possível a alimentação oral |

Fonte: (Scully *et al.*, 2004).

O diagnóstico e a gravidade da mucosite gastrointestinal requer a inspeção microscópica do intestino delgado. No entanto, uma biópsia através de um exame de endoscopia e/ou colonoscopia em um paciente imunocomprometido e plaquetopênico se torna inviável. Clinicamente, a gravidade da mucosite gastrointestinal é traçada através de escalas que avaliam a presença e frequência de sinais e sintomas; entre essas escalas as mais usadas em pesquisas e na prática clínica são a escala *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) do National Cancer Institute e o *Daily Gut Score* (DGS) (National Cancer Institute, 2014; Kuiken *et al.*, 2015; Kuiken *et al.*, 2017). Adicionalmente, biomarcadores séricos como citrulina e citocinas pró-inflamatórias; e fecais como calprotectina e microbioma fecal são recursos que têm contribuído para um diagnóstico mais preciso, possibilitando a terapêutica direcionada (Kuiken *et al.*, 2017).

Com a exposição à quimioterapia, cerca de 40 a 100% dos pacientes apresentam mucosite gastrointestinal e seu diagnóstico baseia-se na presença e gravidade dos sintomas e alterações funcionais apresentadas pelos pacientes (Cinausero *et al.*, 2017; Kuiken *et al.*, 2017; Dahlgren *et al.*, 2021). Além de causar desconforto doloroso e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, a mucosite requer maior custo dos serviços de saúde, pois há necessidade de adequação da dieta, uso contínuo de opióides e antibioticoterapia devido ao aumento do risco de infecção local e sistêmica (Cinausero *et al.*, 2017; Bateman *et al.*, 2019).

O manejo conservador para a mucosite torna-se necessário devido a necessidade do paciente dar continuidade ao tratamento antineoplásico. O controle da placa bacteriana e a higiene oral funcionam como estratégia preventiva e de tratamento inicial da mucosite (Scully *et al.*, 2004). A crioterapia aplicada antes e depois da infusão do quimioterápico fluoracila demonstraram reduzir a mucosite oral associada à quimioterapia (Cascinu *et al.*, 1994). Dependendo da severidade da inflamação da mucosa, a introdução de uma dieta leve e branda, com ausência de alimentos irritantes contribuem para o alívio de sintomas associados à mucosite e seu agravamento (Scully *et al.*, 2004).

Não há intervenções farmacológicas estabelecidas disponíveis para a mucosite, além da palifermina, uma versão recombinante humana do fator de crescimento de queratinócitos (KGF-1) para o tratamento de mucosite oral, restando apenas o uso de anti-inflamatórios, analgésicos, antitérmicos e adequação alimentar

apenas para o controle dos sintomas (Elad *et al.*, 2020; Schmiegelow *et al.*, 2017).

Existem várias propostas de intervenção farmacoterapêutica emergentes em diferentes estágios de investigação e desenvolvimento. No entanto, os tratamentos existentes para mucosite são apenas de suporte e se concentram no tratamento dos sintomas (Bateman *et al.*, 2019; Akbarali *et al.*, 2022).

A mucosite se torna mais evidente durante o quarto estágio. É nesta fase que há o aumento da permeabilidade da camada epitelial, permitindo a translocação de bactérias para a corrente sanguínea. Isso é acompanhado por fortes dores e desconforto (Logan *et al.*, 2007). Outras alterações ocorrem durante o estágio ulcerativo, incluindo a ablação de criptas e atrofia das vilosidades, levando a uma diminuição na área de absorção geral do intestino, uma diminuição nas enzimas digestivas e um aumento na permeabilidade intestinal, com aumentos subsequentes na translocação bacteriana e alterações significantes na microbiota intestinal (Stringe *et al.*, 2009b).

2.4 Microbiota intestinal

A microbiota intestinal começa a ser constituída logo após o nascimento, adquirindo comunidades bacterianas da mãe. Os 4 principais filos que dominam o intestino humano adulto incluem os Bacteroidetes, Firmicutes (*Clostridium*, *Lactobacillus* e *Bacillus*), Proteobactérias (*Escherichia coli*) e Actinobactérias (*Bifidobacterium*) (Spor *et al.*, 2011; Honda; Littman, 2012). A coleção de microrganismos presentes em determinado sítio anatômico é denominada de "microbiota", enquanto os genomas coletivos de todos os microrganismos dessa microbiota são definidos como microbioma (Round, Mazmanian, 2009).

A microbiota humana alberga em seu epitélio cerca de $3,8 \times 10^{13}$ microrganismos que incluem bactérias, fungos e vírus. A parte principal da microbiota humana está situada no trato gastrointestinal, no qual a quantidade e a complexidade aumentam do estômago para o cólon. Outros locais anatômicos que têm seu próprio microbioma incluem a pele, a vagina, os olhos, a placenta, o ouvido, a cavidade oral e o compartimento sinonal (Ghaisas; Maher; Kanthasamy, 2016; Sender *et al.*, 2016).

O intestino compreende cerca de 97% desses microrganismos e essa microbiota comensal contribui para a resistência à colonização por bactérias patogênicas, modulação do sistema imune e funções metabólicas como produção adequada de ácidos biliares, de ácidos graxos de cadeia curta e na síntese de vitaminas, formando geralmente uma relação de benefício mútuo com o hospedeiro. A microbiota, a camada mucosa e a camada epitelial formam a barreira intestinal. A interação entre a microbiota e a camada epitelial é promovida pela camada de muco (Hueso *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2024).

Uma microbiota em homeostasia fornece diversos benefícios ao hospedeiro, como produção de nutrientes, resistência à invasão de patógenos e ativação do sistema imunológico e das células epiteliais pelos metabólitos do ambiente intestinal. Além disso, o epitélio do intestino exerce uma função de barreira para a manutenção da regulação intestinal; consiste em mecanismos químicos conferido pela produção de muco pelas células caliciformes e mecanismos físicos que incluem a camada mucosa, a mucina e as ligações celulares. A mucosa intestinal mantém a regulação dos processos fisiológicos responsáveis pela manutenção da homeostase, controlando a passagem de moléculas pró-inflamatórias, microrganismos, toxinas e antígenos (Pelaseyed *et al.*, 2014; Farré *et al.*, 2020; Kayama *et al.*, 2020).

Portanto, a microbiota normal é fundamental para a homeostasia da barreira intestinal, manutenção da permeabilidade seletiva, inflamação e resposta imune inata, mecanismos de reparo, apoptose celular e estresse oxidativo (Stringer *et al.*, 2009b; Bajic *et al.*, 2018; Dahlgren *et al.*, 2021). Desta forma, é racional supor que ela pode interferir na evolução e na gravidade da mucosite através de pelo menos cinco mecanismos diferentes, os quais incluem: **I)** atenuação da resposta inflamatória, **II)** redução da permeabilidade intestinal, **III)** aumento da camada de mucina, **IV)** estímulo do reparo epitelial e maior resistência a estímulos prejudiciais e **V)** estimulação do sistema imunológico do intestino (Van Vliet *et al.*, 2010; Kayama *et al.*, 2020).

No entanto, o ecossistema intestinal se adapta às mudanças ambientais decorrentes do estilo de vida, higiene, dieta e uso de antibióticos. Além disso, a composição da microbiota pode influenciar o início e/ou a progressão de várias doenças, bem como a resposta ao tratamento das mesmas (Spor *et al.*, 2011; Honda;

Littman, 2012).

Determinados microrganismos intestinais tem a capacidade de metabolizar alguns quimioterápicos, como o metotrexato (MTX) e o irinotecano (IRT), isto indica que a microbiota intestinal afeta positivamente a resposta do tumor ao tratamento antineoplásico com quimioterapia. Em contrapartida, algumas espécies bacterianas podem promover resistência à quimioterapia, como por exemplo *Fusobacterium nucleatum*, relacionada com a recorrência de câncer colorretal pós quimioterapia, associado ao uso de muitos antibióticos, ambos reduziram a eficácia terapêutica dos quimioterápicos oxaliplatina e 5-fluorouracil (Haiser, Turnbaugh; 2013; Yu et al., 2017, Bidell et al., 2022).

Qualquer exposição que comprometa a barreira físico-química da microbiota intestinal, proporciona maior suscetibilidade do intestino à alteração da microbiota normal, provocando um fenômeno designado de disbiose, com crescimento de bactérias potencialmente patogênicas denominadas de patobiontes e a redução na diversidade de bactérias benéficas para o hospedeiro (Spor et al., 2011; Honda; Littman, 2012).

O uso de antibióticos e outros medicamentos podem induzir a disbiose. A relação simbiótica entre a microbiota e seu hospedeiro é negativamente interrompida pelo uso de antibióticos e outras medicações, incluindo quimioterapia antineoplásica (Galloway-Peña et al., 2020; Rajagopala et al., 2020; Xia et al., 2021; Yixia et al., 2021). Os receptores intestinais interagem tanto com compostos derivados da microbiota quanto com compostos exógenos, incluindo medicamentos, desta forma a disbiose pode alterar o metabolismo de medicamentos (Bidell et al., 2022). Song et al., (2020) afirmam que a disbiose provocada por antibioticoterapia, acarreta em alterações de múltiplas linhagens celulares na hematopoiese, com supressão de células-tronco multipotentes e migração de células imunes.

Além da antibioticoterapia, o tratamento quimioterápico também promove disbiose, afetando a diversidade microbiana intestinal, pois pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia apresentam redução de *Bifidobacterium*, *Clostridium* cluster XIVa e *Faecalibacterium prausnitzii*, e aumento de membros da família Enterobacteriaceae e *Bacteroides* (Toucheieu et al., 2014; Shen et al., 2017; Wang et al., 2019). Um estudo com o uso de 5-fluorouracil demonstrou redução significativa de Firmicutes/Bacteroidetes nas fezes e no conteúdo do ceco (Li et al., 2017). Pacientes

com LMA submetidos à quimioterapia de indução com a associação de AraC + Idarrubicina ou Dalnorrubicia, apresentaram diminuição de bactérias intestinais como: *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum* e *Streptococcus* (Hueso et al., 2020). Adicionalmente, a análise de 100 isolados bacterianos do intestino humano evidenciou que os microrganismos entéricos são sensíveis ao quimioterápico oxaliplatina (Yuan et al., 2018).

Na mucosite, há uma mudança na composição da microbiota com redução das espécies bacterianas consideradas "benéficas", tais como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, com incremento relativo de microrganismos com potencial patogênico, como bactérias pertencentes à família Enterobacteriaceae, entre outras (Stringer et al., 2009a). Além disso, também foram observadas reduções no número de células caliciformes e na secreção de mucina associada à administração de quimioterapia (Stringer et al., 2009b).

Esses dados indicam que a manutenção de uma microbiota intestinal saudável durante o tratamento quimioterápico poderia atenuar os sinais e sintomas, minimizar a probabilidade de translocação bacteriana e outras infecções secundárias decorrentes de mucosite, sendo assim o foco base do plano terapêutico. Nesse contexto, os microrganismos designados de probióticos possuem potencial elevado como "barreiras" biológicas, além de que muitos dos seus produtos possuem uma diversidade de atividades biológicas benéficas para o hospedeiro. Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, exercem benefícios desejáveis à saúde do hospedeiro (Hill et al., 2014).

Kerry et al. (2018) descreveram em sua revisão descritiva os efeitos benéficos dos probióticos, enfatizando sua eficácia contra patógenos, atividade em doenças metabólicas como diabetes e obesidade, ação anti-inflamatória, anticancerígena, antialérgica, angiogênica e com impactos positivos no sistema nervoso central. Na revisão de Prisciandaro et al. (2011) foi relatado que certos probióticos, tais como linhagens dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* e *Streptococcus*, podem reduzir a gravidade da mucosite induzida por quimioterapia. Nesse contexto, Mego et al. (2015), em seu estudo com pacientes que apresentavam câncer colorretal submetidos à quimioterapia com irinotecano, comprovaram a eficácia de probióticos na prevenção de diarreia induzida pelo quimioterápico. Além disso, um estudo piloto demonstrou segurança na ingestão oral

do probiótico *Lactiplantibacillus plantarum* em crianças submetidas a transplante de medula óssea (Ladas *et al.*, 2016).

Apesar dos benefícios dos probióticos, sua segurança deve ser levada em consideração. Possíveis efeitos colaterais ou eventos adversos resultantes do uso de probióticos incluem sintomas gastrointestinais, como cólicas abdominais ou diarreia, manifestações cutâneas como erupção cutânea ou acne, estimulação imunológica excessiva e infecções sistêmicas, como bacteremia, endocardite e sepse (Doron, Snydman, 2015; Sotoudegan *et al.*, 2019).

As infecções sistêmicas são geralmente consideradas as mais graves, e pacientes imunossuprimidos, gravemente doentes ou com câncer estão especialmente em alto risco para esses efeitos colaterais (Sotoudegan *et al.*, 2019). Em casos de bacteremia, as cepas de *Lactobacillus* spp. foram os microrganismos mais relatados, incluindo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Lactobacillus rhamnosus* (Doron, Snydman, 2015). Vários estudos também relataram casos de bacteremia induzida por *Lactobacillus* spp. em pacientes com câncer (Di Cerbo *et al.*, 2016; Robin *et al.*, 2010).

No entanto, em uma revisão sistemática que examinou a segurança dos probióticos em pacientes com câncer, nenhuma morte pôde ser atribuída ao seu uso (Hassan *et al.*, 2018). Em um estudo de fase II de “braço” único, publicado em 2016, o uso de *Lactobacillus brevis* CD2 reduziu a incidência de mucosite oral em pacientes com distúrbios hematológicos submetidos a quimioterapia de alta dose mais TCTH e, apesar do estado de imunossupressão desses pacientes, não foram evidenciadas hemoculturas positivas para o probiótico (Sharma *et al.*, 2016).

2.4.1 Análise da composição do microbioma intestinal

O microbioma varia de acordo com o local anatômico, entre os indivíduos e até mesmo ao longo do tempo (Cho; Blaser, 2012; Ghaisas; Maher; Kanthasamy, 2016). A sua composição e a correlação com os estados de saúde e de doença são, portanto, consideradas um processo multifatorial. Um estilo de vida ativo e uma dieta adequada podem influenciar a composição do microbioma intestinal, aumentando a diversidade e promovendo comunidades bacterianas associadas a indivíduos

saudáveis, que tendem a ser dominadas por espécies como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* e *Akkermansia muciniphila*, entre outros microrganismos benéficos (Bressa *et al.*, 2017).

Os estudos com microbioma têm como objetivo investigar, caracterizar e entender a variabilidade composicional e funcional dos microbiomas e são baseadas no sequenciamento de determinadas regiões gênicas consideradas marcadores moleculares úteis para taxonomia microbiana, como o rRNA 16S (para bactérias), ITS (para fungos) ou, até mesmo, de genomas completos (metagenoma) dos microrganismos presentes nas amostras biológicas de um determinado sítio anatômico (Galloway-Peña; Hanson, 2020). Desta forma, é possível investigar diferenças entre grupos de interesse.

2.4.1.1 Ferramentas de estudo da diversidade

As características importantes de uma comunidade bacteriana em um determinado nicho são, a princípio, caracterizadas pelo número de espécies presentes e sua composição numérica, ou seja, a diversidade bacteriana. É possível quantificar diferenças de diversidade entre grupos em dois níveis: a alfa-diversidade (dentro da amostra) e beta-diversidade (entre amostras). As métricas de alfa-diversidade resumem a estrutura de uma comunidade microbiana com relação à sua riqueza (número de grupos taxonômicos), uniformidade (distribuição de abundâncias dos grupos) ou ambos (Willis, 2019). As métricas de alfa-diversidade comumente usadas são: número observado de variantes de sequência de amplicon (ASVs) ou *Richness* (riqueza), índice de Simpson, índice inverso de Simpson e índice de Shannon, entre outros (Kers *et al.*, 2022; Kim *et al.* 2017; Knight *et al.*, 2018).

Na análise da diversidade da comunidade microbiana, não há um consenso geral sobre qual índice de diversidade é o melhor para usar. Estimadores de riqueza e uniformidade, como Shannon e Simpson Inverso, são considerados mais robustos, pois são menos sensíveis ao número de sequências por amostra (Knight *et al.*, 2018).

As métricas de beta-diversidade resumem quais amostras diferem umas das outras considerando abundâncias de sequências ou considerando apenas a presença-ausência de sequências. As métricas de beta-diversidade comumente usadas são as de: dissimilaridade de Bray-Curtis, Jaccard, UniFrac não-ponderada e

UniFrac ponderada (Kers *et al.*, 2022; Kim *et al.* 2017; Knight *et al.*, 2018).

2.4.1.2 Análise da abundância diferencial

Além da diversidade, os estudos de microbioma também possibilitam a identificação da “abundância diferencial” dos microrganismos em um microbioma. Várias ferramentas são empregadas indistintamente para analisar a significância dos achados na literatura, tais como ALDEEx2, ANCOM-II’s, edgeR, LEfSe, limma-voom, MaAsLin2, entre outras (Calgaro *et al.*, 2020; Nearing *et al.*, 2022). No entanto, considerando que elas podem fornecer alguns resultados diferentes, é recomendável que seja utilizada, com o mesmo conjunto de dados, uma abordagem de consenso baseada em mais de um método de abundância diferencial para garantir interpretações biológicas robustas (Nearing *et al.*, 2022).

2.4.1.3 Análise funcional

Além da composição taxonômica de um microbioma, é possível identificar diferenças na função metabólica entre diferentes populações microbianas. Usando dados de sequenciamento do rRNA 16S, pode-se prever um perfil funcional usando programas como PICRUSt (Langille *et al.*, 2013) ou Tax4Fun (Aßhauer *et al.*, 2015). Usando a abundância relativa de táxons dentro da comunidade, esses programas podem prever a funcionalidade potencial do conteúdo genético com base no genoma de referência para cada táxon presente. No entanto, esses métodos possibilitam apenas uma aproximação grosseira, pois não levam em consideração a expressão real de proteínas e são altamente dependentes dos genomas de referência e suas anotações (Galloway-Peña; Hanson, 2020). Da mesma forma, outros programas, como FAPROTAX e BugBase foram desenvolvidos para prever a função a partir de perfis taxonômicos (Trego *et al.*, 2022).

As abordagens de metagenoma e metatranscriptoma também podem permitir a análise funcional mais confiável. Uma vez que um metagenoma é montado, as previsões genéticas são feitas usando ferramentas como MetaGeneMark e Glimmer-MG (Galloway-Peña; Hanson, 2020).

2.5 Prebióticos: conceito e classificação

Considerando o risco potencial na administração de microrganismos probióticos em dose elevada a pacientes sob quimioterapia ou radioterapia, a utilização de uma abordagem capaz de estimular as bactérias intestinais benéficas dos próprios pacientes, de uma maneira mais global, poderia ser uma estratégia potencial para restaurar a homeostase intestinal. Os compostos designados de “prebióticos” podem representar essa estratégia, tendo em vista que estimulam a proliferação de microrganismos considerados benéficos (Batista *et al.*, 2020).

O conceito de prebióticos e de modulação direcionada da microbiota intestinal foi introduzido há cerca de 30 anos (Delzenne; Roberfroid, 1994; Gibson; Roberfroid, 1995). Esses compostos estimulam seletivamente o crescimento e / ou atividade de espécies microbianas na microbiota intestinal e conferem benefícios à saúde do hospedeiro (Roberfroid *et al.*, 2010; Rastall, Gibson, 2015; Gibson *et al.*, 2017; Thomas, 2017).

Para ser definido como prebiótico o composto não deve ser digerido e nem absorvido no trato gastrointestinal proximal, mas deve ser fermentado seletivamente por um ou por um número limitado de bactérias benéficas no intestino e ser capaz de alterar a microbiota intestinal em direção a uma composição mais saudável (Gibson *et al.*, 2017).

Os prebióticos podem ser classificados em diferentes categorias com base nas suas estruturas químicas e fontes. Essas classificações fornecem informações sobre suas diversas funções e possíveis aplicações nas áreas de saúde intestinal e nutrição (Davani-Davari *et al.*, 2019). Além disso, a classificação dos prebióticos com base na sua origem oferece uma ampla gama de oportunidades para explorar os potenciais benefícios para a saúde associados aos prebióticos derivados de plantas. Investigar a presença de fibras prebióticas em várias frutas, vegetais e raízes permite uma compreensão mais profunda de suas fontes naturais e aplicações potenciais (Dwivedi *et al.*, 2014; Weaver, 2014). Exemplos de prebióticos dentro de cada categoria incluem os seguintes:

2.5.1 Classificação baseada na estrutura química

A categoria dos “oligossacarídeos” inclui os fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos e inulinas. Esses prebióticos são caracterizados por estruturas complexas de carboidratos, resistentes à digestão no trato gastrointestinal superior (Nobre *et al.*, 2015; Martínez-Villaluenga; Frías, 2014).

Os prebióticos “polissacarídeos”, como amido resistente e arabinoxilano, são compostos de múltiplas unidades monossacarídicas e exibem vários graus de resistência à degradação enzimática, atingindo assim o trato gastrointestinal inferior, onde podem promover o crescimento de bactérias probióticas (Nobre *et al.*, 2015; De Vuyst *et al.*, 2016; Riviere *et al.*, 2018).

Os “prebióticos não-carboidratos” incluem polifenóis de fontes como chá verde ou frutas vermelhas e aminoácidos como glutamina ou arginina, que também foram identificados como potenciais prebióticos devido à sua capacidade de modular a microbiota intestinal (Dwivedi *et al.*, 2014; Samtiya *et al.*, 2021).

2.5.2 Classificação baseada na origem

Os “prebióticos derivados de plantas” compreendem a raiz de chicória, alcachofra de Jerusalém e diversas frutas e vegetais. Essas plantas contêm grandes quantidades de fibras prebióticas, como inulina, fruto-oligossacarídeos e amido resistente (Dwivedi *et al.*, 2014; Martínez-Villaluenga; Frías, 2014; Samtiya *et al.*, 2021).

Os “prebióticos de origem animal” incluem alguns oligossacarídeos que demonstraram efeitos benéficos na saúde intestinal. A investigação nesta área também destacou os benefícios potenciais dos prebióticos de origem animal, especialmente os oligossacarídeos do leite, na promoção da saúde intestinal. Além disso, a exploração de novas fontes de prebióticos provenientes de fontes marinhas, fungos e outras fontes naturais apresenta uma excelente oportunidade para expandir a gama de compostos prebióticos disponíveis (Davani-Davari *et al.*, 2019; Aldredge *et al.*, 2013; Cian *et al.*, 2015; Guo *et al.*, 2020; Lopez-Santamarina *et al.*, 2023).

Outros compostos com potencial prebiótico incluem pectina, beta-glucanos

e xilo-oligossacarídeos (Davani-Davari *et al.*, 2019; Abouloifa *et al.*, 2020; Cardona *et al.*, 2013). Fontes naturais de prebióticos são abundantes, e vários alimentos e plantas contêm esses compostos benéficos, incluindo alho, cebola, cevada, alcachofra, chicória, folhas de dente-de-leão, sementes de chia, amêndoas, aveia e linhaça (Davani-Davari *et al.*, 2019; Dwivedi *et al.*, 2014).

2.5.3 Mecanismos de ação dos prebióticos

A resistência dos prebióticos à digestão é atribuída às suas estruturas químicas únicas, particularmente à natureza das ligações glicosídicas que conectam as suas moléculas de monossacarídeos. Enzimas presentes no trato gastrointestinal superior, como amilase e sacarase, decompõem os carboidratos em açúcares absorvíveis menores (Guarino *et al.*, 2020). No entanto, as ligações β -glicosídicas encontradas nos prebióticos são menos suscetíveis à clivagem enzimática do que as ligações α -glicosídicas normalmente encontradas em carboidratos digeríveis (Guarino *et al.*, 2020). O arranjo específico dos monossacarídeos nos prebióticos pode afetar suas propriedades de fermentação e sua capacidade de estimular seletivamente o crescimento de bactérias benéficas (Alarifi *et al.*, 2018; Cao *et al.*, 2019; Watson *et al.*, 2013).

Devido a essas características estruturais, os prebióticos passam pelo trato gastrointestinal superior relativamente intactos, atingindo o intestino grosso, onde podem servir como substratos seletivos para o crescimento e proliferação de microrganismos intestinais benéficos, particularmente *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (Guarino *et al.*, 2020; Mitmesser; Combs, 2017). Essas mudanças na composição da microbiota intestinal estão associadas a vários benefícios à saúde, incluindo a competição com patógenos pela adesão ao epitélio intestinal, produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e modulação das funções imunológicas (De Vos *et al.*, 2022; Rios-Covian *et al.*, 2016; Simon *et al.*, 2021).

Esses microrganismos possuem a maquinaria metabólica que lhes permite utilizar prebióticos como fontes de carbono e energia através da fermentação, resultando na produção de AGCC como acetato, propionato e butirato (Mansuy-Aubert; Ravussin, 2023; Mihaylova; Stratton, 2019; Morrison; Preston, 2016; Ney *et al.*, 2023). Notavelmente, os principais produtos finais da fermentação de

Bifidobacterium e *Lactobacillus*, quando cultivados em cultura pura, são lactato e acetato, que são posteriormente utilizados por bactérias butirogênicas como *Eubacterium*, *Faecalibacterium* e *Roseburia* para produzir butirato em um processo chamado de *cross-feeding* ou alimentação cruzada (Rios-Covian *et al.*, 2016; Flint *et al.*, 2015; Schwierz, 2016).

Entre os AGCC, o butirato desempenha um papel crucial no fornecimento de energia às células intestinais, pois é absorvido e utilizado como combustível pelas células do cólon. O propionato pode ser convertido em glicose pela gliconeogênese intestinal (De Vadder, 2014.) ou difundido na veia porta para a gliconeogênese hepática (Holscher, 2017). Mais de 90% dos AGCC são absorvidos pelo intestino ou utilizados pela microbiota. No entanto, foram encontradas pequenas quantidades de AGCC, principalmente propionato e acetato, na circulação periférica. O acetato é o AGCC mais abundante encontrado na circulação, sendo demonstrado que atravessa a barreira hematoencefálica (Perry, 2016).

Os AGCC exercem numerosos efeitos fisiológicos no hospedeiro, pois contribuem para a manutenção da saúde intestinal ao melhorar a integridade do epitélio do cólon e promover o crescimento e a diferenciação das células do cólon. Além disso, os AGCC têm propriedades anti-inflamatórias e podem modular a resposta imune, impactando assim vários processos fisiológicos (Mansuy-Aubert; Ravussin, 2023; Ney *et al.*, 2023; Lee *et al.*, 2023; Mao *et al.*, 2015; Byrne *et al.*, 2015).

Notavelmente, a fermentação de prebióticos no intestino humano não só influencia a composição e a atividade metabólica da comunidade microbiana, mas também contribui para o equilíbrio da microbiota intestinal. A produção de AGCC tem sido associada a uma redução do pH do cólon, criando um ambiente menos favorável ao crescimento de microrganismos potencialmente patogênicos. Isso, por sua vez, promove o domínio de bactérias intestinais benéficas (Chen *et al.*, 2023; Yin *et al.*, 2024). Uma diminuição no pH pode aumentar a absorção de cálcio no intestino, que é influenciada por fatores como a solubilidade do cálcio e o pH em diferentes partes do sistema gastrointestinal (Van Der Velde *et al.*, 2021). Além disso, os AGCC podem estimular a expressão de genes que codificam para transportadores de cálcio intracelulares (Whisner; Castillo, 2018). A biodisponibilidade de outros minerais, como ferro e magnésio, também é aumentada pelo consumo de prebióticos (Weinborn *et al.*, 2017; Maawia *et al.*, 2016).

Adicionalmente, existem evidências de que o impacto positivo dos AGCC vai além do intestino, pois foi demonstrado que eles interagem com vários órgãos e sistemas do corpo (Rios-Covian *et al.*, 2016; Morrison; Preston, 2016; Chambers *et al.*, 2018; Kim, 2018). Por exemplo, os AGCC podem afetar o metabolismo lipídico, a homeostase da glicose e a regulação do apetite, ligando a microbiota intestinal e a fermentação prebiótica à saúde metabólica e potencialmente influenciando condições, como obesidade e diabetes tipo 2 (De Vos *et al.*, 2022; Agusti *et al.*, 2018; Byrne *et al.*, 2015; Kim, 2018; Beserra *et al.*, 2015; Dasopoulou *et al.*, 2015). Desta forma, os prebióticos desempenham um papel crucial na manutenção da saúde intestinal e na promoção de um ecossistema microbiano equilibrado, influenciando assim vários processos fisiológicos no corpo humano.

Além de AGCC, muitas cepas probióticas também podem produzir peptídeos antimicrobianos e outros compostos, como bacteriocinas e H₂O₂, que exercem efeitos antagônicos em bactérias patogênicas (Simon *et al.*, 2021). Esses mecanismos estão representados na Figura 3.

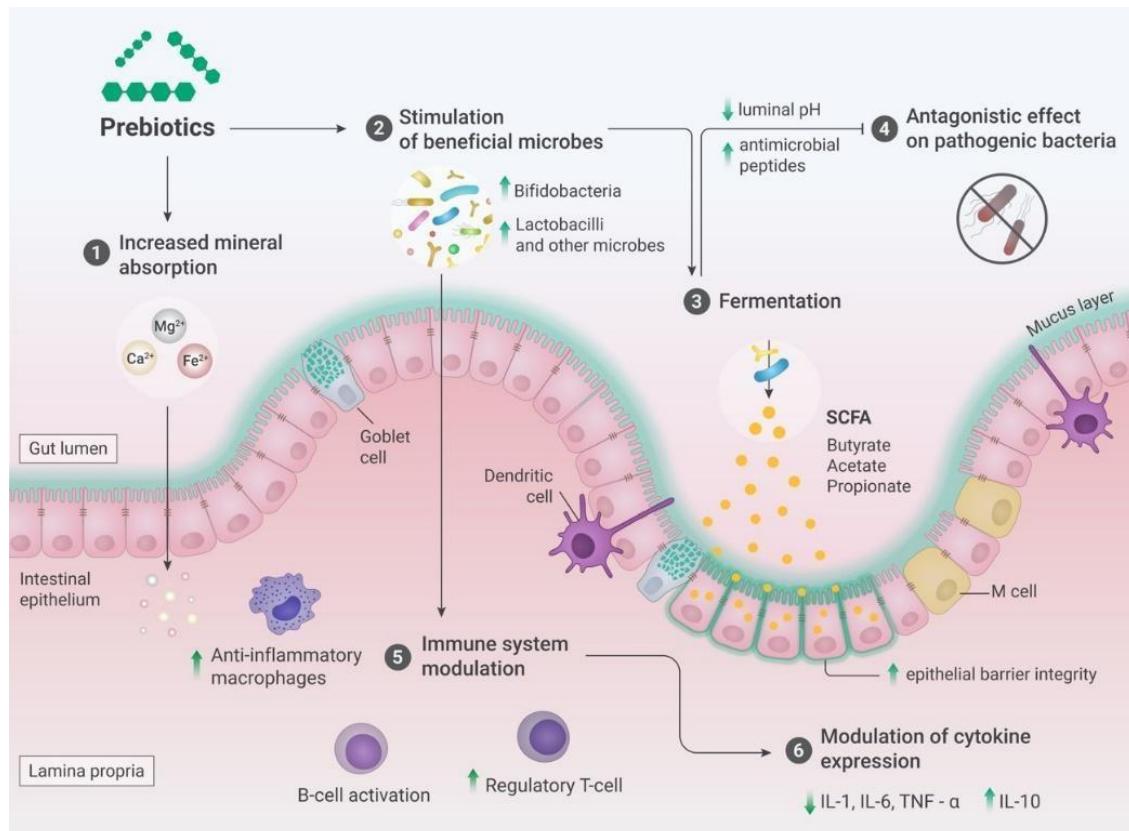


Figura 2. Mecanismos de ação dos prebióticos.
Fonte: Autoria própria, 2024.

Os efeitos diretos e indiretos dos prebióticos na saúde são multifacetados e envolvem vários mecanismos, incluindo os seguintes:

- 1) otimização da absorção de minerais como cálcio, ferro e magnésio, que são transferidos do intestino delgado para o intestino grosso e afetados osmoticamente, tornando-os mais solúveis;
- 2) promoção do crescimento de micróbios benéficos, fornecendo um substrato adequado;
- 3) produção aumentada de substâncias que interferem positivamente no metabolismo, como AGCCs, que são utilizadas como substratos de energia para colonócitos, contribuem para a produção de mediadores anti-inflamatórios e apoiam a integridade da mucosa intestinal;
- 4) inibição do crescimento e/ou eliminação de patógenos, reduzindo o pH luminal (por meio da produção de ácidos acético e láctico) e gerando compostos antimicrobianos;
- 5) modulação do sistema imunológico por meio da manutenção da integridade da barreira epitelial e da modulação da imunidade inata, envolvendo alterações na polarização e função dos macrófagos, ativação de linfócitos B e subsequente liberação de anticorpos, aumento da atividade das células dendríticas e diferenciação regulatória das células T; e
- 6) modulação de várias citocinas, incluindo inibição da secreção de mediadores pró-inflamatórios (IL-1, IL-6, TNF-alfa) e aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10.

Portanto, é razoável levantar a hipótese de que a modificação da microbiota intestinal para desenvolver, restaurar ou manter um equilíbrio de microrganismos benéficos e atividades microbianas poderia melhorar o estado de saúde.

2.5.4 Fruto-Oligossacarídeo e a modulação da microbiota intestinal

As frutanas são um grupo de oligo e polissacarídeos compostos por unidades de frutose conectadas com ligações β -(2→1) e frequentemente terminando

em uma porção glicosil (Davani-Davari *et al.*, 2019). Os membros mais curtos desta classificação estrutural são chamados de oligofrutose ou fruto-oligossacarídeo (FOS) e consistem em 2 a 9 unidades, enquanto as frutanas com 10 ou mais unidades monoméricas são categorizados como inulina (Davani-Davari *et al.*, 2019; Dwivedi *et al.*, 2014; Weaver, 2014; Nobre *et al.*, 2015; Pandey *et al.*, 2015). O número de unidades em uma cadeia polissacarídica também é frequentemente referido como graus de polimerização (DP). O FOS pode ser produzido pela hidrólise enzimática de frutanas de cadeia mais longa usando a enzima endoglicosidase (Davani-Davari *et al.*, 2019; Riviere *et al.*, 2018). As frutanas também podem ser sintetizadas enzimaticamente a partir da sacarose via transfrutosilação (Gibson *et al.*, 2017; Samtiya *et al.*, 2021).

O ser humano não possui enzimas digestivas para quebrar as ligações β - $(2 \rightarrow 1)$ das frutanas, o que as tornam indigeríveis (Martínez-Villaluenga; Frías, 2014; Pandey *et al.*, 2015; Riviere *et al.*, 2018). No entanto, as espécies de *Bifidobacterium* e de *Lactobacillus* produzem a enzima 2,1- β -d-frutano-frutano-hidrolase para hidrolisar essas fibras (Aldredge *et al.*, 2013).

A pesquisa clínica sobre os efeitos prebióticos do tipo frutanas é variada, com estudos que datam de mais de 30 anos. Os FOS estão entre as primeiras fibras estudadas por seus efeitos na microbiota intestinal e na saúde humana, mesmo antes do conceito de prebiótico ser oficialmente reconhecido. Na época, investigadores japoneses levantaram a hipótese de que o Neosugar, uma mistura de FOS, modularia a microbiota intestinal em humanos com base em experiências pré-clínicas. De fato, as bifidobactérias aumentaram em humanos saudáveis. Além disso, observações em casos específicos indicaram que os níveis basais de bifidobactérias poderiam prever a magnitude da modulação e sugeriram o metabolismo secundário do ácido láctico das bifidobactérias por *Veillonella*, que também aumentou (Hidaka *et al.*, 1986).

Esse foi apenas o começo da pesquisa prebiótica, que continuou e se desenvolveu ao longo dos anos. Em 1996, Bouhnik *et al.* relataram que 12,5 g/dia de FOS foram bem tolerados em adultos saudáveis, mas não demonstraram benefício nos fatores de risco para câncer de cólon (Bouhnik *et al.*, 1996). Posteriormente, esses autores confirmaram a capacidade do FOS proporcionar o aumento da população de *Biofidobacterium* (bifidogenicidade ou efeito bifidogênico) num estudo de variação de dose, concluindo que 10 g/dia era o ideal para tolerância e modulação. No entanto, os

anaeróbios totais não aumentaram, conforme medido usando métodos de culturaconvencionais (Bouhnik *et al.*, 1999). Bouhnik *et al.* mais tarde encontraram uma relação dose-resposta para o efeito bifidogênico do FOS de 2,5 a 10 g/dia de FOS em adultos saudáveis (Bouhnik *et al.*, 2006).

Por outro lado, uma mistura igual de inulina e FOS na dose de 16 g/dia administrada a mulheres obesas resultou na modulação da microbiota. *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium prausnitzii* estavam aumentados e houve associação negativa com lipopolissacarídeo sérico (LPS). *Bacteroides intestinalis*, *Bacteroides vulgatus* e *Propionibacterium* também diminuíram, um efeito que foi associado a uma ligeira diminuição na massa gorda e outros marcadores de obesidade e diabetes (Dewulf *et al.*, 2013). O xarope da batata Yacon também é uma boa fonte de FOS. Quando mulheres obesas na pré-menopausa com resistência à insulina tomaram 140 mg/kg por 4 meses, seu peso corporal, circunferência da cintura, índice de massa corporal e insulina sérica em jejum melhoraram, juntamente com a frequência de defecação e saciedade (Genta *et al.*, 2009).

Os prebióticos parecem funcionar de maneira diferente em algumas populações de pacientes com doenças críticas e crônicas. O FOS administrado a pacientes com doença de Crohn impactou a função das células dendríticas intestinais, mas não afetou os níveis de *F. prausnitzii* ou de *Bifidobacterium*, ou os sintomas clínicos (Benjamin *et al.*, 2011). Em contraste, uma mistura prebiótica de inulina e FOS ajudou pacientes com câncer ginecológico a recuperarem os níveis de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que foram reduzidos pela radioterapia (Garcia-Peris *et al.*, 2012).

Portanto, considerando-se esse conjunto de informações, supõem-se que certos prebióticos apresentam o potencial de interferir com aspectos específicos da patogênese da mucosite. Principalmente porque, na maioria dos casos, o tratamento é iniciado na fase IV e é usada para atenuar a gravidade e a duração dos sintomas. No entanto, uma intervenção mais eficaz e racional seria aquela voltada para os estágios iniciais, a fim de atenuar o desenvolvimento de mucosite (Bateman *et al.*, 2019). Assim, considerando o eventual papel da microbiota na progressão ou na resolução da mucosite intestinal e dos mecanismos pelos quais essas interações podem ser influenciadas, é possível que o incremento da microbiota intestinal benéfica por meio de um prebiótico no início da quimioterapia possa resultar na diminuição da sua severidade.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral:

Investigar o potencial da ação prebiótica do fruto-oligossacarídeo (FOS) na atenuação da gravidade da mucosite em pacientes com leucemia mielóide aguda sob quimioterapia.

3.2 Específicos:

- Avaliar a evolução clínica do grupo de pacientes sob uso do FOS comparado ao grupo sob uso de placebo;
- Determinar a influência do prebiótico nos marcadores plasmáticos e fecais de inflamação;
- Analisar a correlação entre severidade da mucosite e os achados laboratoriais nos dois grupos de pacientes;
- Investigar os efeitos da intervenção com prebiótico sobre os índices de diversidade dos diferentes níveis taxonômicos e na abundância diferencial do microbioma fecal dos pacientes;

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento, Local e Participantes do Estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, triplo-cego, com intervenção, de caráter longitudinal, com abordagem quantitativa. O estudo foi realizado no Hospital do Câncer Tarquínio Lopes Filho, com apoio da equipe de hematologistas, nutrição, da enfermagem e de profissionais do laboratório terceirizado do hospital, CEDRO.

Foram incluídos na pesquisa pacientes internados no hospital, portadores de leucemia mielóide aguda (LMA) e/ou seus subtipos, recém diagnosticados e/ou com tempo de remissão da doença de 6 meses ou mais, na faixa etária entre 18 e 69 anos, de ambos os性os, submetidos a tratamento quimioterápico de indução da remissão. Não foram incluídos na pesquisa pacientes com diagnóstico indefinido ou com outras doenças oncohematológicas, pacientes em uso de prebióticos e/ou de probióticos, pacientes com mucosite aguda, diarreia e/ou outros sintomas orais e/ou gastrointestinais no ato do convite para a pesquisa. Pacientes com doença hematológica refratária e recidiva agressiva após TMO foram excluídos da pesquisa.

4.2 Amostragem e Randomização

O cálculo do tamanho amostral do número de pacientes avaliados do uso do prebiótico fruto-oligossaacarídeo (FOS) na prevenção da mucosite em pacientes leucêmicos sob quimioterapia foi feito utilizando-se o programa estatístico PASS 15 (2017) e os seguintes parâmetros determinantes: população de tamanho desconhecido, prevalência de mucosite oral aguda em pacientes leucêmicos em quimioterapia de 41,4% (Ramirez-Amador *et al.*, 2010) e, após o tratamento com prébiótico FOS, espera-se a redução a 1%, nível de significância (α) de 5% e um poder de teste de 82,6%. O tamanho mínimo foi de 16 pacientes para cada um dos dois grupos (FOS e controle), acrescendo 10% de possíveis perdas, o “n” foi definido em 18 pacientes por grupo, ou seja, um total de 36 pacientes.

A distribuição aleatória nos grupos foi garantida pelo procedimento de randomização em bloco. A sequência de alocação foi gerada com o programa *Random Allocation Software* (Informer Technologies, Inc., versão 2.0) por um outro investigador que não teve envolvimento clínico no estudo para garantir o processo de “cegamento”. Os pacientes foram alocados em 2 grupos, denominados “A” e “B”, onde o “A” foi correspondente ao grupo controle com uso do placebo e o “B” foi correspondente ao grupo intervenção com uso do FOS, conforme a Tabela 2 a seguir:

Tabela 2: Randomização de pacientes por grupos

| | | | | | |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 0001: B | 0007: B | 0013: B | 0019: A | 0025: A | 0031: A |
| 0002: B | 0008: A | 0014: B | 0020: B | 0026: A | 0032: A |
| 0003: A | 0009: B | 0015: A | 0021: B | 0027: A | 0033: B |
| 0004: B | 0010: A | 0016: B | 0022: A | 0028: A | 0034: A |
| 0005: B | 0011: A | 0017: B | 0023: A | 0029: A | 0035: B |
| 0006: A | 0012: B | 0018: B | 0024: B | 0030: B | 0036: A |

4.3 Protocolo Clínico do Estudo

A amostra foi dividida em dois grupos denominados de Grupo Intervenção – FOS (GI) e Grupo Placebo – Maltodextrina (GP).

- **Grupo de Intervenção (GI) – n=7:** ingeriu 12 g de Fruto-oligossacarídeo (FOS) por dia, diluído em água (cerca de 200mL), com sabor de laranja, divididos em duas doses de 6g (às 09:00 e às 15:00), por 21 dias;
- **Grupo Placebo (GP) – n=5:** ingeriu de 12g de Maltodextrina (carboidrato não prebiótico) por dia, diluído em água (cerca de 200mL), com sabor de uva, divididos em duas doses de 6g (às 09:00 e às 15:00) por 21 dias.

Os sachês contendo os suplementos foram preparados pela Saluth Farmácia de Manipulação. Os kits de suplementos continham 42 sachês, quantidade necessária para os 21 dias de protocolo de cada paciente. A caixa contendo os sachês possuía um rótulo com informação de suplemento “A” ou “B”, fabricação, validade, lote

e forma de uso. Cada kit foi entregue à equipe de nutrição do hospital e nos devidos horários, a técnica de nutrição ofertava o suplemento já diluído ao paciente. Os pacientes e/ou seus acompanhantes assinavam uma ficha de controle de entrega e de dose ingerida por dia e por horário (APÊNDICE B).

4.4 Coleta de Dados e Avaliação Clínica

Diariamente, dois membros da equipe de pesquisadores acompanhavam as internações hospitalares e os diagnósticos dos pacientes. Ao determinar o diagnóstico de LMA, a equipe médica sinalizava sobre a possibilidade de inclusão do paciente na pesquisa. Neste momento, um pesquisador e um funcionário do hospital faziam o convite ao paciente e a seu familiar presente. Inicialmente, eram feitas as devidas apresentações, explicação dos objetivos e do protocolo da pesquisa, datas de coletas e possíveis benefícios adquiridos com suas participações.

Ao concordar em participar da pesquisa, os pacientes eram avaliados clinicamente e coletadas suas amostras de sangue e de fezes em 3 tempos. O T1 correspondeu à avaliação antes do início da quimioterapia, o T2 correspondeu ao 10º dia após o início da quimioterapia e o T3 corresponde ao 21º dia após o início da quimioterapia, a Figura 4 demonstra o fluxograma de inclusão do paciente na pesquisa.

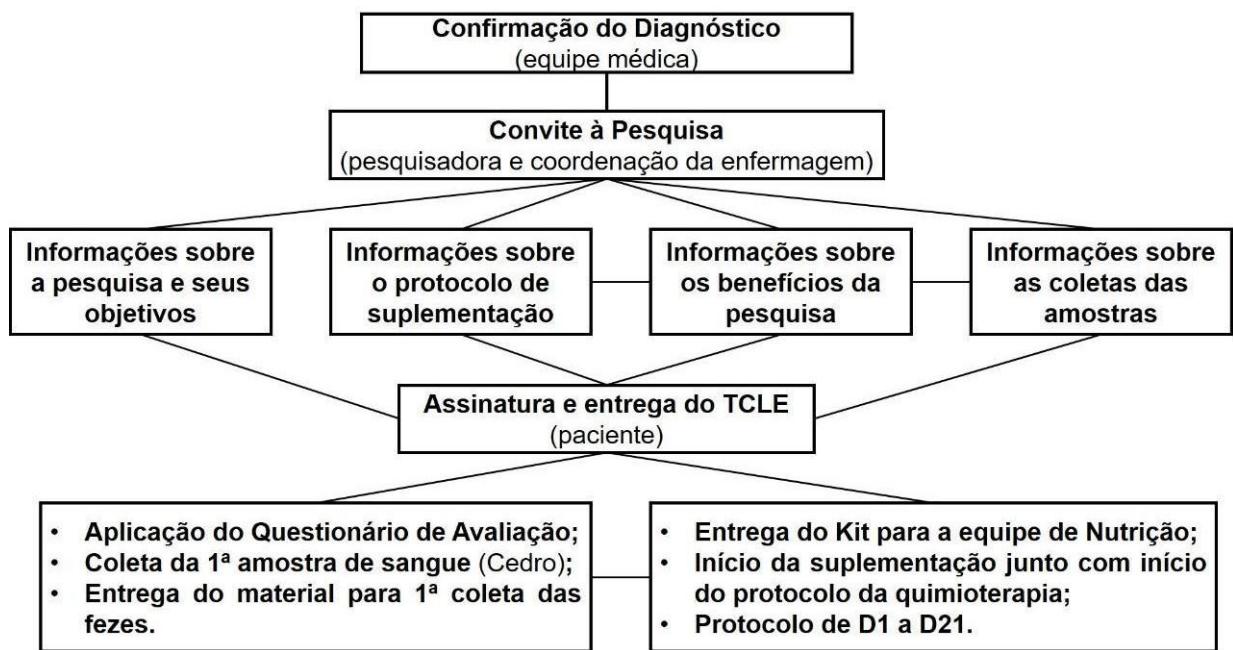


Figura 3: Fluxo de início de protocolo.

Fonte: Autoria própria, 2024.

A coleta de dados foi realizada através de um questionário (APÊNDICE C) que contemplou dados sócio demográficos, história clínica, estilo de vida, sintomas gastrointestinais, dados antropométricos e exames laboratoriais diários.

Os dados sócio demográficos incluíram nº de prontuário, leito, nome, idade, sexo, cor/raça, estado civil, escolaridade e profissão. Na avaliação da história clínica e estilo de vida, foram coletados os dados acerca da data de admissão e tempo de internação, protocolo quimioterápico utilizado, medicações utilizadas durante a internação, pré-existência de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença renal crônica, dislipidemias, cardiopatias, neuropatias), tabagismo, etilismo, prática de atividade física e tipo de dieta (normal, branca, pastosa, líquida-pastosa, líquida e restrita).

A avaliação dos sintomas gastrointestinais envolveu a presença e gravidade de mucosite, presença de sinais e sintomas gastrointestinais como inapetência, náuseas, vômitos, xerostomia, presença e intensidade da dor abdominal através da escala visual de dor (EVA e END), presença e gravidade de quadros diarréicos baseado nos Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer Norte Americano - CTC-NCI (Saad *et al.*, 2002), constipação e constipação

funcional através da Escala de Constipação Funcional ROMA IV (Taniguchi *et al.*, 2021), frequência de evacuação, e formato e consistência das fezes através da Escala de Bristol (Martinez; Azevedo, 2012).

Diariamente, eram feitas visitas aos pacientes da pesquisa e realizada a avaliação dos sintomas gastrointestinais. Durante a pesquisa, caso o paciente apresentasse mucosite oral, a avaliação da gravidade era feita pela equipe médica, odontológica e pesquisadora.

O questionário foi aplicado junto ao paciente e/ou familiares pela pesquisadora. Os dados que os pacientes não sabiam responder foram coletados no prontuário hospitalar. Após responder o questionário no T1, o paciente era orientado sobre as coletas das amostras de sangue e de fezes. As amostras de fezes eram feitas em 2 coletores, um era encaminhado para o laboratório CEDRO para análise da Calprotectina e o outro era encaminhado para o laboratório da UFMA para preparação da amostra do microbioma fecal. As amostras foram identificadas por um código gerado para cada paciente, seguido da numeração da amostra.

4.5 Determinação de Marcadores Inflamatórios

4.5.1 Análise das citocinas

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa, após antisepsia da área de coleta, utilizando o sistema com tubo à vácuo com gel separador e sem anticoagulante (Labor Care, China), no mesmo dia da obtenção das amostras de fezes dos pacientes (T1, T2 e T3). Após centrifugação a 3.000 rpm por 10 min, o soro foi estocado a -80°C até o momento da análise. Para detecção de citocinas séricas foram utilizados o kit *Human Inflammation Cytokine Cytometric Beads Array-CBA* (Lote: 4036506, Becton Dickinson-BD, California, USA) para quantificação das citocinas IL-12p70, TNF, IL-10, IL-6, IL-1β e IL-8, em uma mesma amostra. O procedimento foi realizado conforme as instruções do fabricante. Resumidamente, as seis populações de *beads* de captura para as respectivas citocinas, foram misturadas (50µL) e adicionadas com a amostra de soro

(50µL), homogeneizadas e incubadas por uma hora e meia à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Em seguida foram realizadas duas lavagens com tampão fornecido no kit e adicionado o anticorpo de detecção *PE Detection* (50µL) e incubadas por mais uma hora e meia à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. O mesmo procedimento foi realizado para a obtenção da curva padrão.

A leitura foi realizada em citômetro de fluxo FACScalibur (Becton Dickinson-BD, California, USA). Os resultados foram gerados em gráficos e tabelas utilizando-se o software FlowJo (Becton Dickinson-BD, California, USA). Os resultados foram dados em pg/mL.

4.5.2 Análise da calprotectina fecal (CF)

A calprotectina fecal é um marcador biológico de inflamação intestinal e está associado a infiltração de neutrófilos na mucosa do TGI. Trata-se de um marcador útil e eficaz, testado em estudos de outras condições inflamatórias intestinais como colite ulcerativa, doença de Crohn e síndrome do intestino irritável (Asiri *et al.*, 2023).

Para a sua determinação, as amostras fecais foram coletadas e transportadas em frascos limpos de 25 mL. Os níveis de CF foram medidos por ELISA usando o kit CALPROLAB (CALPRO AS, Lysaker, Noruega). As amostras fecais foram processadas usando o *Calpro EasyExtract* (CALPRO AS) com a diluição final de 1:500, conforme recomendações do fabricante. A concentração do biomarcador foi calculada usando uma curva de calibração construída com os padrões de calprotectina usando GraphPad Prism, versão 8.1.1 (GraphPad, San Diego, CA). O valor de referência, segundo o laboratório da análise é “inferior a 50,00 µg/g”.

4.6 Metodologia de análise de microbioma por sequenciamento do gene 16S rRNA (região V3/V4)

4.6.1 Coleta e armazenamento de amostras

As amostras para determinação dos microbiomas foram coletadas com kit de coleta contendo um swab e um frasco coletor. O frasco de coleta contém uma solução estabilizante (ZSample - BiomeHub, Brasil) para armazenamento adequado da amostra e transporte em temperatura ambiente. O transporte foi realizado em até 30 dias nesta solução, conforme recomendação da BiomeHub, para preservar o DNA dos organismos presentes na amostra. Após a coleta das amostras, as mesmas foram encaminhadas para a BiomeHub, onde os ensaios de biologia molecular e análises de bioinformática foram realizados.

4.6.2 Extração de DNA, preparo de bibliotecas e sequenciamento

A extração de DNA foi realizada utilizando-se o kit ZymoBIOMICS DNA Miniprep, seguindo as recomendações do fabricante. Após a extração de DNA, as amostras foram submetidas ao preparo de bibliotecas, utilizando a amplificação das regiões específicas V3/V4 (341F CCTACGGGRSGCAGCAG e 806R GGACTACHVGGGTWTCTAAT) do gene 16S rRNA. Este preparo de bibliotecas e foi realizado com PCR em duas etapas. A primeira PCR foi realizada com os iniciadores universais da região V3/V4, e a segunda com os iniciadores de sequenciamento. Em seguida, as amostras individuais foram unidas no mesmo volume no *pool* final para sequenciamento. A concentração deste *pool* estimada utilizando o Quant-iT Picogreen dsDNA assays (Invitrogen, United States). Com base nesta concentração, o *pool* da biblioteca foi quantificado de forma acurada utilizando o *Collibri Library Quantification Kit* (Invitrogen, United States). O *pool* final de sequenciamento teve sua concentração ajustada entre 600-700 pM para sequenciamento no kit P1 do equipamento NextSeq (Illumina, EUA). Corridas *single-end* de 300 pb foram realizadas com cobertura média de 100 mil sequências por amostra. Após o sequenciamento, os dados brutos foram enviados para a plataforma Google Cloud para a análise de dados.

4.6.3 Processamento dos dados brutos de microbioma

A análise dos dados brutos do sequenciamento de amplicons do gene

marcador rRNA 16S (v3/v4) foi realizada usando o software *Qiime2* (v. 2023.5) (Bolyen *et al.*, 2019). A remoção de 30 bases iniciais de cada *read* (*Denoising*) e tamanho truncado em 250 pb foi realizado com o *DADA2* (v. 2023.5.0) (Callahan *et al.*, 2016). A classificação taxonômica de *Amplicon Sequencing Variants* (ASVs ou *oligotypes*) resultantes foi realizada com o banco de dados SILVA (v. 138) (Quast *et al.*, 2016) e o classificador pré-treinado do tipo *Naive Bayes*.

4.6.4 Análise estatística dos dados de microbioma

Todas as análises foram realizadas no software R (v. 4.3.1) (R Core Team, 2019) empregando os pacotes *phyloseq* (v. 1.44.0) (Mcmurdie; Holmes, 2013) e *tidyverse* (v. 2.0.0) (Wickham *et al.*, 2019). As análises foram realizadas de forma independente para todos os seguintes níveis taxonômicos: *oligotype* (ASV), *lowest* (menor nível taxonômico classificado para cada ASV), espécie, gênero, família e filo.

4.6.4.1 Análise descritiva

A análise descritiva consistiu em dois tipos em gráficos de barra e em *heatmaps*, descrevendo a distribuição das taxonomias mais abundantes em média no conjunto de dados. As taxonomias que não estão entre as 20 mais abundantes foram agregadas e indicadas nas legendas como “*other taxa*”. ASVs sem classificação em um dado nível taxonômico foram agregadas e indicadas na legenda como “*Unclassified*”.

4.6.4.2 Alfa-diversidade

A análise de alfa-diversidade considerou três índices complementares de forma independente: Shannon, Simpson Inverso e *Richness*. A análise estatística empregou modelos lineares mistos com efeitos aleatórios para os indivíduos participantes e efeitos fixos para grupos de comparação e pontos nos tempos de

estudo. Todos os modelos utilizaram os índices de alfa-diversidade com transformação log. A significância estatística dos efeitos globais de grupo decomparação, tempo e interação grupo-tempo foi avaliada usando testes F com correção de graus de liberdade de Satterthwaite (Kuznetsova *et al.*, 2017) e correção de Holm para múltiplas comparações, considerando um nível de significância de 5%. Havendo interação grupo-tempo significativa (indicando que o efeito do grupo varia com o tempo), foram realizadas comparações entre todos os subgrupos possíveis de pontos nos tempos e grupos de comparação. Essas comparações empregaram testes de Wald sobre coeficientes dos modelos correspondentes. Caso a interação grupo-tempo não tenha sido significativa, foram analisadas comparações entre pares de grupos e pares de pontos nos tempos do estudo. Para cada nível taxonômico e índice de alfa-diversidade, os resultados foram visualizados por: *Boxplots* por grupo de comparação e por tempo e também por Trajetória dos valores observados e média amostral.

4.6.4.3 Abundância diferencial

A análise de abundância diferencial buscou consenso entre ao menos duas ferramentas distintas rodadas em paralelo, conforme recomendação (Nearing *et al.*, 2022). Em função do desenho com medidas repetidas, as ferramentas empregadas foram limma-voom (v. 3.56.2) (Ritchie *et al.*, 2015) e MaAsLin2 (v. 1.14.1) (Mallick *et al.*, 2021), ambas com parâmetros padrão. Todos os testes contêm p-valores brutos e ajustados para múltiplas comparações visando controle de *false-discovery rate* (FDR) em 10% pelo método de Benjamini-Hochberg (Benjamini, Hochberg, 1995).

4.7 Análise dos Dados

Com exceção do microbioma, os demais dados foram analisados usando o programa estatístico *IBM SPSS Statistics 22* (2013). Inicialmente, para se ter o perfil da amostra foi feita a estatística descritiva das variáveis sócio econômicas e clínicas, através de tabelas de frequência. As variáveis numéricas foram avaliadas quanto a

normalidade pelo teste de Shapiro Wilk. Aquelas com normalidade foram avaliadas pelo teste *t* de Student independente e as que não tinham normalidade pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para avaliar a associação das variáveis classificatórias com os dois grupos de suplemento foi feito pelo teste de Qui-quadrado de independência. A análise de correlação de Spearman foi realizada para avaliar a correlação entre os diferentes parâmetros avaliados (graus de mucosite, dosagem de citocinas, citrulina, calprotectina, gêneros abundantes e células do sistema imunológico). O nível de significância de todos os testes foi de 5%, ou seja, foi considerado significativo quando $p < 0,05$.

4.8 Aspectos Éticos

Este estudo foi baseado na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos. Todos os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE D). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade CEUMA — UNICEUMA sob nº 3.695.579 (ANEXO A).

5. RESULTADOS

5.1 Dados sócio demográficos, história clínica e estilo de vida

A amostra foi composta de 12 pacientes, randomizados em Grupo FOS (n = 7 pacientes) e Placebo (5 pacientes). Do total de pacientes, 58,3% eram do sexo feminino, com prevalência nas faixas etárias menor que 45 anos e maior que 54 anos (ambos com 33,3% cada), 41,7% consideravam-se da cor branca, 25% possuíam o nível escolar fundamental II completo ou ensino médio incompleto, e 33,4% trabalhavam na lavoura. A Tabela 3 apresenta detalhadamente os dados sócio demográficos dos pacientes incluídos no estudo.

TABELA 3: DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DOS DADOS SÓCIO DEMOGRÁFICOS

| | Variáveis | N* | (%) |
|---------------------|--|----|--------|
| Sexo | Masculino | 5 | (41,7) |
| | Feminino | 7 | (58,3) |
| Faixa etária | < 45 | 4 | (33,3) |
| | 46-49 | 2 | (16,7) |
| | 50-54 | 2 | (16,7) |
| | > 54 | 4 | (33,3) |
| Cor/raça | Branca | 5 | (41,7) |
| | Negra | 2 | (16,7) |
| | Parda | 4 | (33,3) |
| | Amarela | 1 | (8,3) |
| Estado civil | Solteiro | 4 | (33,3) |
| | Casado | 6 | (50,0) |
| | Divorciado | 2 | (16,7) |
| Escolaridade | Analfabeto/Fundam. I Incompleto | 2 | (16,7) |
| | Fundam. I Completo/Fundam. II Incompleto | 1 | (8,3) |
| | Fundam. II Completo/Médio incompleto | 3 | (25,0) |
| | Médio Completo/Superior Incompleto | 3 | (25,0) |
| | Superior Completo | 3 | (25,0) |
| Profissão | Administrador | 1 | (8,3) |
| | Cuidadora | 1 | (8,3) |
| | Do lar | 1 | (8,3) |
| | Estudante | 1 | (8,3) |
| | Lavrador (a) | 4 | (33,4) |
| | Pescadora | 1 | (8,3) |
| | Professora | 2 | (16,7) |
| | Radialista | 1 | (8,3) |

*N=12 pacientes

Fonte: Autoria Própria, 2024.

A Tabela 4 apresenta dados de comorbidades e estilos de vida dos pacientes da pesquisa por grupo placebo e grupo FOS. Observou-se que no grupo FOS, 42,8% dos pacientes não apresentavam nenhuma comorbidade. Porém, a presença de diabetes mellitus foi relatada em 28,6% dos pacientes deste grupo. Quanto ao estilo de vida, em ambos os grupos, a maioria dos pacientes mantinham hábitos saudáveis ao evitar o tabagismo (Placebo 80% e FOS 57,1%) e o uso de bebidas alcóolicas (Placebo 80% e FOS 71,4%). No entanto, 80% dos pacientes do grupo placebo e 71,4% dos pacientes do grupo FOS não praticavam atividades físicas de forma contínua.

TABELA 4. DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DA HISTÓRIA CLÍNICA E ESTILO DE VIDA POR GRUPO.

| VARIÁVEIS | GRUPO PLACEBO | | GRUPO FOS | |
|---|----------------------|------------|----------------------|------------|
| | N¹ | (%) | N² | (%) |
| <u>Comorbidades *</u> | | | | |
| Sem Comorbidades | 3 | (60) | 3 | (42,8) |
| Hipertensão Arterial Sistêmica | 1 | (20) | 1 | (14,3) |
| Diabetes Mellitus | - | - | 2 | (28,6) |
| Outras Comorbidades | 1 | (20) | 2 | (28,6) |
| <u>Tabagismo</u> | | | | |
| Sim | - | - | 1 | (14,3) |
| Não | 4 | (80) | 4 | (57,1) |
| Fumou no passado | 1 | (20) | 2 | (28,6) |
| <u>Etilismo</u> | | | | |
| Sim | 1 | (20) | 1 | (14,3) |
| Não | 4 | (80) | 5 | (71,4) |
| Bebeu no passado | - | - | 1 | (14,3) |
| <u>Prática de Atividade Física</u> | | | | |
| Não | 4 | (80) | 5 | (71,4) |
| 2 a 3x | 1 | (20) | 1 | (14,3) |
| 4 a 5x | - | - | 1 | (14,3) |

*Respostas múltiplas. N¹ = 5 pacientes. N² = 7 pacientes.

Fonte: Autoria própria, 2024.

A Tabela 5 descreve as medicações usadas e o tipo de dieta oferecida durante a internação, por grupo e por tempo. O uso de antibiótico compreendeu 100% dos pacientes em ambos os grupos. No que diz respeito à dieta recebida durante a internação hospitalar, observa-se que a maioria dos pacientes de ambos os grupos iniciaram com dieta normal/livre e que à medida que realizaram a quimioterapia e evoluíram com a mucosite passaram a necessitar de adequação da dieta para branda, pastosa e/ou líquida. Três pacientes evoluíram a óbito no grupo placebo após o T2.

TABELA 5. DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DO USO DE MEDICAÇÕES E TIPOS DE DIETA, POR TEMPO E POR GRUPO.

| VARIÁVEIS | GRUPO PLACEBO | | | | | | GRUPO FOS ² | | | | | |
|-----------------------|---------------|----------------|-----|----------------|-----|----------------|------------------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|
| | T1 | | T2 | | T3 | | T1 | | T2 | | T3 | |
| | | N ¹ | (%) | N ¹ | (%) | N ¹ | (%) | | N ² | (%) | N ² | (%) |
| Medicações* | | | | | | | | | | | | |
| Aolgésicos | 2 | (40) | 4 | (80) | 0 | (0) | 2 | (28,6) | 4 | (57,1) | 5 | (71,4) |
| Antibióticos | 4 | (80) | 5 | (100) | 2 | (40) | 6 | (85,7) | 7 | (100) | 7 | (100) |
| Antivirais | 4 | (80) | 5 | (100) | 2 | (40) | 3 | (42,8) | 4 | (57,1) | 5 | (71,4) |
| Antifúngicos | 2 | (40) | 2 | (40) | 2 | (40) | 0 | (0) | 2 | (28,6) | 4 | (57,1) |
| Corticóides | 1 | (20) | 2 | (40) | 2 | (40) | 4 | (57,1) | 3 | (42,8) | 3 | (42,8) |
| Quimioterápicos | 2 | (40) | 1 | (20) | 1 | (20) | 1 | (14,3) | 1 | (14,3) | 1 | (14,3) |
| Orais | | | | | | | | | | | | |
| Tipo de Dieta | | | | | | | | | | | | |
| Dieta | 5 | (100) | 4 | (80) | 1 | (20) | 5 | (71,4) | 1 | (14,3) | 1 | (14,3) |
| Normal/Livre | | | | | | | | | | | | |
| Dieta Branda | | | | | 2 | (40) | 2 | (28,6) | 5 | (71,4) | 4 | (57,1) |
| Dieta Pastosa | | | 1 | (20) | | | | | | | 1 | (14,3) |
| Dieta Líquida-Pastosa | | | | | | | | | 1 | (14,3) | | |
| Dieta Líquida | | | | | | | | | | 1 | (14,3) | |

*Múltipla Escolha. N¹ = 5 pacientes. N² = 7 pacientes. Óbito de 3 pacientes após T2 no grupo placebo.

Fonte: Autoria própria, 2024.

5.2 Avaliação dos Sintomas Gastrointestinais

A avaliação clínica, realizada nos 3 tempos, incluiu a investigação de sintomas gastrointestinais como perda de apetite, presença de náuseas e vômitos, xerostomia, dor abdominal, diarreia e constipação. No grupo placebo, observou-se maior incidência de náuseas, verificou-se uma associação significativa ($p = 0,023$) com o tipo de suplemento, onde 80% dos que consumiram placebo sentiram náuseas aos 10 dias enquanto que no grupo FOS foi apenas 14,3%. Desde antes do início da quimioterapia os pacientes do grupo FOS já apresentavam perda de apetite considerável que durou todo durante todo o período do estudo, conforme apresentado na Tabela 6.

TABELA 6. DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DOS PACIENTES.

| | | Suplemento | | | | χ^2 | p | |
|-----------------------------------|-----|-------------------|------------|------------|----------|----------|--------------|--|
| Sintomas gastrointestinais | | Placebo | | FOS | | | | |
| | | n | (%) | n | % | | | |
| Inapetência T1 | Sim | 0 | (0,0) | 4 | (57,1) | 4.29 | 0.038 | |
| | Não | 5 | (100,0) | 3 | (42,9) | | | |
| Inapetência T2 | Sim | 2 | (40,0) | 4 | (57,1) | 0.34 | 0.558 | |
| | Não | 3 | (60,0) | 3 | (42,9) | | | |
| Inapetência T3 | Sim | 0 | (0,0) | 5 | (71,4) | 3.21 | 0.073 | |
| | Não | 2 | (40,0) | 2 | (28,6) | | | |
| Náuseas T1 | Sim | 0 | (0,0) | 0 | (0,0) | - | - | |
| | Não | 5 | (100,0) | 7 | (100,0) | | | |
| Náuseas T2 | Sim | 4 | (80,0) | 1 | (14,3) | 5.18 | 0.023 | |
| | Não | 1 | (20,0) | 6 | (85,7) | | | |
| Náuseas T3 | Sim | 1 | (20,0) | 2 | (28,6) | 0.32 | 0.571 | |
| | Não | 1 | (20,0) | 5 | (71,4) | | | |
| Vômitos T1 | Sim | 0 | (0,0) | 0 | (0,0) | - | - | |
| | Não | 5 | (100,0) | 7 | (100,0) | | | |
| Vômitos T2 | Sim | 0 | (0,0) | 1 | (14,3) | 0.78 | 0.377 | |
| | Não | 5 | (100,0) | 6 | (85,7) | | | |
| Vômitos T3 | Sim | 0 | (0,0) | 1 | (14,3) | 0.32 | 0.571 | |
| | Não | 2 | (40,0) | 6 | (85,7) | | | |
| Xerostomia T1 | Sim | 2 | (40,0) | 6 | (85,7) | 2.74 | 0.098 | |
| | Não | 3 | (60,0) | 1 | (14,3) | | | |
| Xerostomia T2 | Sim | 4 | (80,0) | 6 | (85,7) | 0.07 | 0.793 | |
| | Não | 1 | (20,0) | 1 | (14,3) | | | |
| Xerostomia T3 | Sim | 1 | (20,0) | 4 | (57,1) | 0.03 | 0.858 | |
| | Não | 1 | (20,0) | 3 | (42,9) | | | |
| Dor abdominal T1 | Sim | 0 | (0,0) | 2 | (28,6) | 1.71 | 0.190 | |
| | Não | 5 | (100,0) | 5 | (71,4) | | | |
| Dor abdominal T2 | Sim | 1 | (20,0) | 0 | (0,0) | 1.53 | 0.217 | |
| | Não | 4 | (80,0) | 7 | (100,0) | | | |
| Dor abdominal T3 | Sim | 0 | (0,0) | 0 | (0,0) | - | - | |
| | Não | 2 | (100,0) | 7 | (100,0) | | | |
| Diarréia T1 | Sim | 0 | (0,0) | 0 | (0,0) | - | - | |

| | | | | | | | |
|-----------------------|-----|---|---------|---|---------|------|-------|
| | Não | 5 | (100,0) | 7 | (100,0) | | |
| Diarreia T2 | Sim | 1 | (20,0) | 3 | (42,9) | 0.69 | 0.408 |
| | Não | 4 | (80,0) | 4 | (57,1) | | |
| Diarreia T3 | Sim | 0 | (0,0) | 2 | (28,6) | 0.74 | 0.391 |
| | Não | 2 | (40,0) | 5 | (71,4) | | |
| Constipação T1 | Sim | 0 | (0,0) | 2 | (28,6) | 1.71 | 0.190 |
| | Não | 5 | (100,0) | 5 | (71,4) | | |
| Constipação T2 | Sim | 0 | (0,0) | 0 | (0,0) | - | - |
| | Não | 5 | (100,0) | 7 | (100,0) | | |
| Constipação T3 | Sim | 0 | (0,0) | 1 | (14,3) | 0.32 | 0.571 |
| | Não | 2 | (100,0) | 6 | (85,7) | | |

Teste de Qui-quadrado de independência dos sintomas gastrintestinais em relação ao tipo de suplemento. Três pacientes do grupo placebo não possuem respostas no T3 por motivo de óbito.

Fonte: Autoria própria, 2024.

5.3 Análise dos Marcadores Inflamatórios

5.3.1 Citocinas

As concentrações das citocinas inflamatórias mostraram um aumento de IL-6 no grupo FOS no T3 (21 dias de suplementação) e um aumento de IL-10 ao longo do tempo, porém sem diferença estatística. As demais citocinas analisadas não apresentaram diferenças entre entre o grupo de intervenção, conforme demonstrado na Figura 5.

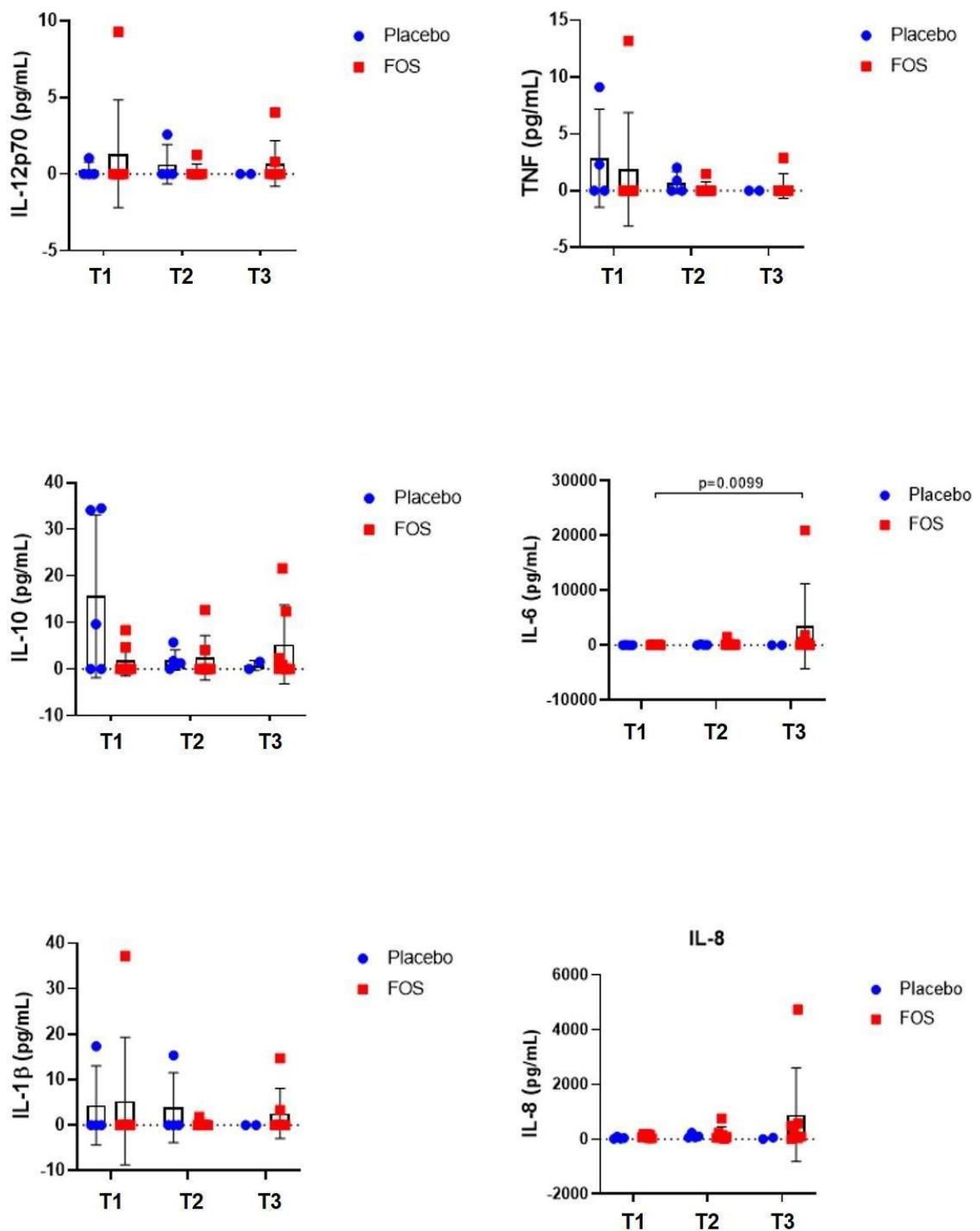


Figura 4. Concentração média das citocinas séricas dos pacientes. Gráfico representa as concentrações médias \pm SD de IL-2p70, TNF, IL-10, IL-6, IL-1 β e IL-8 medidas com ensaio de analisadas por citometria de fluxo. Cada ponto no gráfico representa um indivíduo, representado por pacientes que receberam placebo ($n = 5$) e tratados com suplemento ($n = 7$). Foi aplicado o teste Friedman e teste de Dunn's de comparação múltipla.

5.3.2 Calprotectina Fecal

A calprotectina fecal é um biomarcador de inflamação utilizado para confirmar doença inflamatória intestinal entre outras desordens inflamatórias no intestino (Asiri *et al.*, 2023; Costa *et al.*, 2003). O valor de referência é < 50 µg/g. Os níveis de calprotectina fecal nos pacientes do grupo FOS apresentaram um incremento na mediana de T1 para T2 variando de 82,6 µg/g para 182 µg/g, seguido de redução em sua trajetória de T2 (182 µg/g) para T3 (73,7 µg/g), sugerindo uma tendência de atenuação da resposta inflamatória no intestino, apesar de não haver diferença estatística ($p = 0,3032$). Nos pacientes do grupo placebo, apesar da impossibilidade de obtenção de 3 amostras de todos os pacientes, por conta dos óbitos, os níveis observados demonstram uma elevação contínua da mediana ao longo dos 21 dias de estudo (T1 = 107 µg/g, T2 = 114 µg/g e T3 133,5 µg/g, $p=0,8301$), conforme demonstrado na Figura 6.

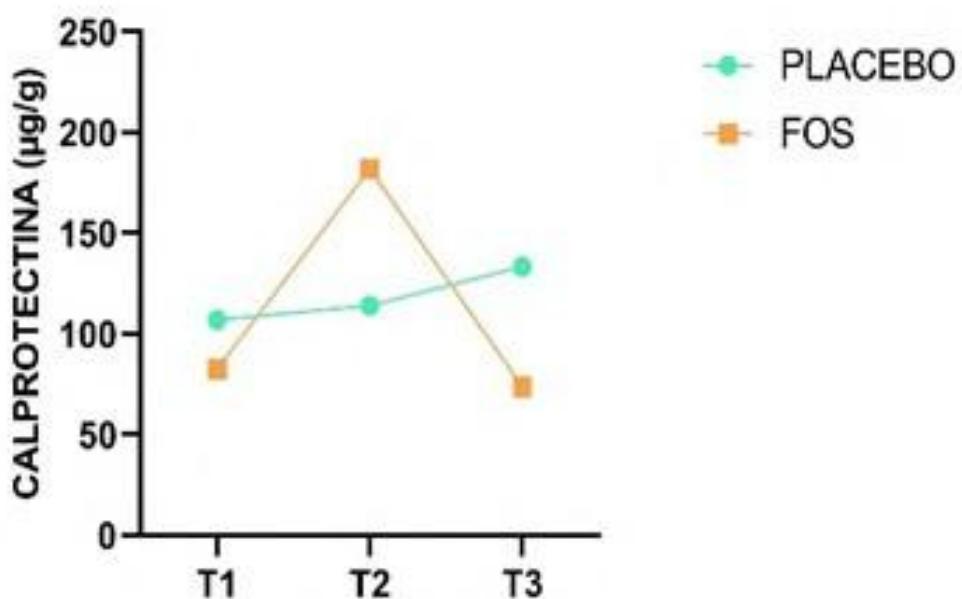


Figura 5. Dosagem de calprotectina fecal em diferentes tempos de intervenção. Teste de Kruskal Wallis em relação ao tempo de intervenção dentro de cada grupo ($p>0,05$).

Fonte: Autoria Própria, 2024.

5.3.3 Citocinas x Calprotectina fecal

Nas análises de correlação entre a concentração de citocinas e o grau de mucosite oral dos pacientes, não foi observada associação entre as variáveis, em ambos os grupos, antes de iniciar o tratamento. Durante o tempo da suplementação não foi possível estabelecer uma análise no grupo placebo devido ao óbito de três pacientes, o que impossibilitou a avaliação clínica dos mesmos. Os pacientes do grupo FOS não evoluíram para óbito durante o estudo. Entretanto, mesmo com a análise dos pacientes em todos os tempos, não foi observada correlação entre o grau de mucosite e as concentrações de citocinas.

Para as variáveis de concentração de Calprotectina e citocinas, os dados mostraram uma correlação negativa da Calprotectina com a IL-10 e IL-6 plasmática, durante o período da suplementação (Tabela 7). Sendo a Calprotectina um marcador associado à ativação dos neutrófilos na inflamação intestinal, sua associação negativa sugere que a suplementação do FOS induz uma redução da inflamação.

TABELA 7. CORRELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO DE CALPROTECTINA FECAL E DAS CITOINAS SÉRICAS (PG/ML) DE PACIENTES DO GRUPO INTERVENÇÃO COM FOS.

| | IL-12p70 | TNF | IL-10 | IL-6 | IL-1b | IL-8 | Calprotectina |
|---------------|----------|-------|------------------------|-------|-------|-------|----------------|
| IL-12p70 | 1,000 | 1,000 | 0,509 | 0,204 | 1,000 | 0,408 | 0,204 |
| TNF | 1,000 | 1,000 | 0,509 | 0,204 | 1,000 | 0,408 | 0,204 |
| IL-10 | 0,509 | 0,509 | 1,000 | 0,668 | 0,509 | 0,802 | -0,045* |
| IL-6 | 0,204 | 0,204 | 0,668 | 1,000 | 0,204 | 0,607 | -0,036* |
| IL-1b | 1,000 | 1,000 | 0,509 | 0,204 | 1,000 | 0,408 | 0,204 |
| IL-8 | 0,408 | 0,408 | 0,802 | 0,607 | 0,408 | 1,000 | 0,143 |
| Calprotectina | 0,204 | 0,204 | -0,045* -0,036* | 0,204 | 0,204 | 0,143 | 1,000 |

IL-12p70 (Interleucina 12p70 na sua forma heterodimérica ativa de 70kDa), TNF (Fator de Necrose Tumoral), IL-10 (Interleucina 10), IL-6 (Interleucina 6), IL-1b (Interleucina 1-beta), IL-8 (Interleucina 8).

*Correlação negativa entre as variáveis

Fonte: Autoria própria, 2024.

5.4 Avaliação da Mucosite Oral

A avaliação da mucosite oral foi feita pela equipe médica e odontológica do hospital. Além da presença da mucosite, também foi analisada a sua gravidade e tempo de lesão na cavidade oral. No grupo placebo, 3 (60%) dos pacientes apresentaram mucosite enquanto que no grupo FOS 4 (57,1%) pacientes apresentaram mucosite oral.

A Figura 7 demonstra que 03 pacientes do grupo placebo apresentaram mucosite oral com um aumento contínuo da gravidade sem remissão dos sintomas até o fim do período do estudo (21º dia). Destes, um deles apresentou as lesões no 3º dia, enquanto que nos outros a mucosite iniciou no 5º e no 6º dia do início da quimioterapia e durou além do período de acompanhamento no estudo (21º dia) (Figura 7A). Por outro lado, no grupo suplementado pelo FOS, a mucosite iniciou em média no 7º dia, atingindo o grau 2 por volta do 11º dia da quimioterapia. A partir daí os pacientes foram evoluindo com attenuação da gravidade até o 16º dia, o que resultou em uma duração média de 9 dias até a remissão dos sintomas. As lesões iniciaram entre 6 a 13 dias do início da quimioterapia (Figura 7B). Além da duração da manifestação clínica ter sido menor, foi evidenciado que o nível da gravidade sempre foi inferior ao apresentado pelos pacientes do grupo placebo (Figura 7C). As diferenças evidenciadas foram estatisticamente significantes ($p < 0,001$). A Figuras 8 demonstra os graus de mucosite dos pacientes incluídos na pesquisa.

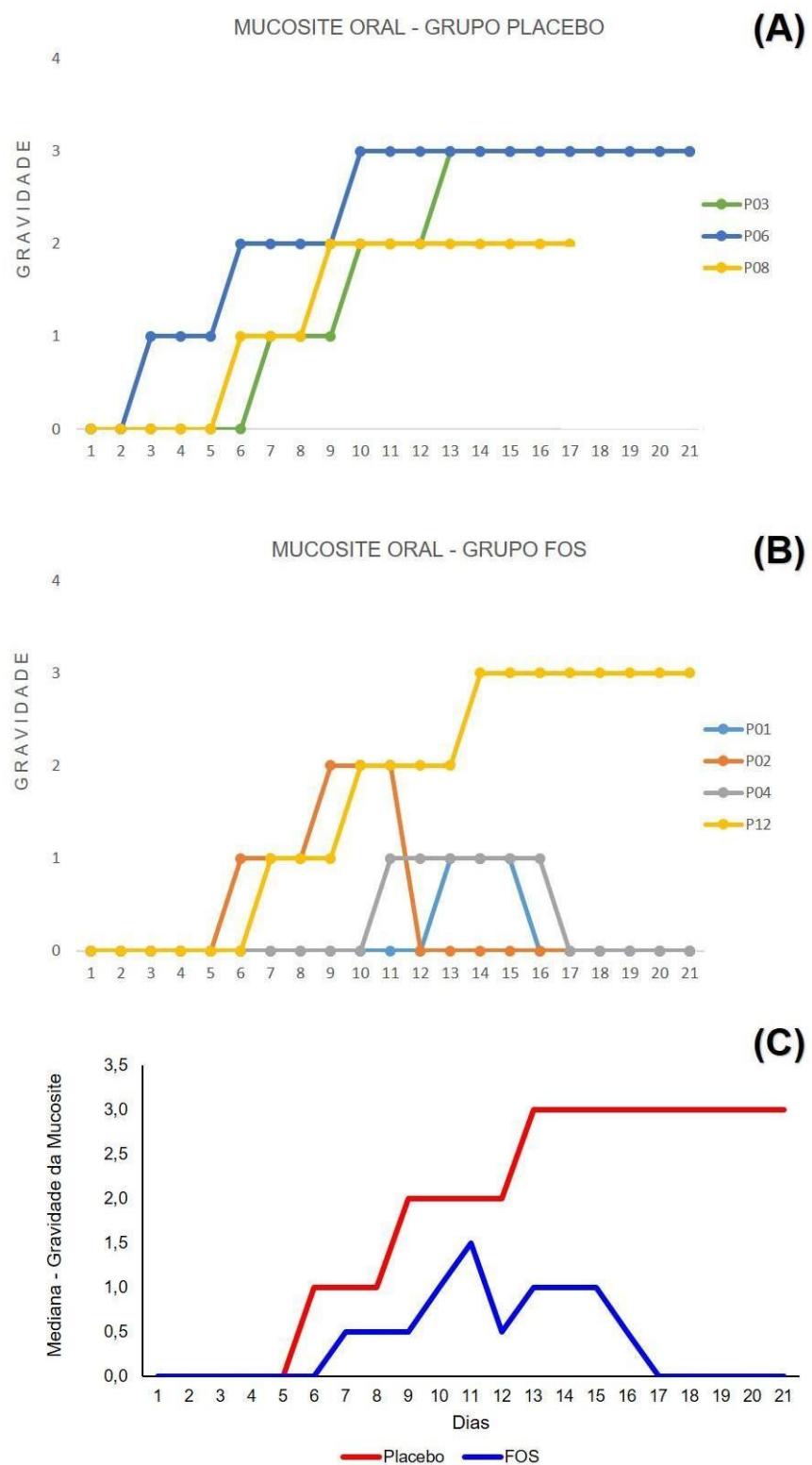


Figura 6. Análise da gravidade da mucosite oral. **(A)** Análise individual dos pacientes do grupo placebo durante os 21 dias de suplementação. **(B)** Análise individual dos pacientes do grupo FOS durante os 21 dias de suplementação. **(C)** Teste de Mann Whitney da gravidade de mucosite em relação aos grupos de suplementos apresentou diferença significativa ($U = 86,5$ $p < 0,001$) nas evoluções apresentadas entre os dois grupos considerando os 21 dias avaliados.

Fonte: Autoria própria, 2024.

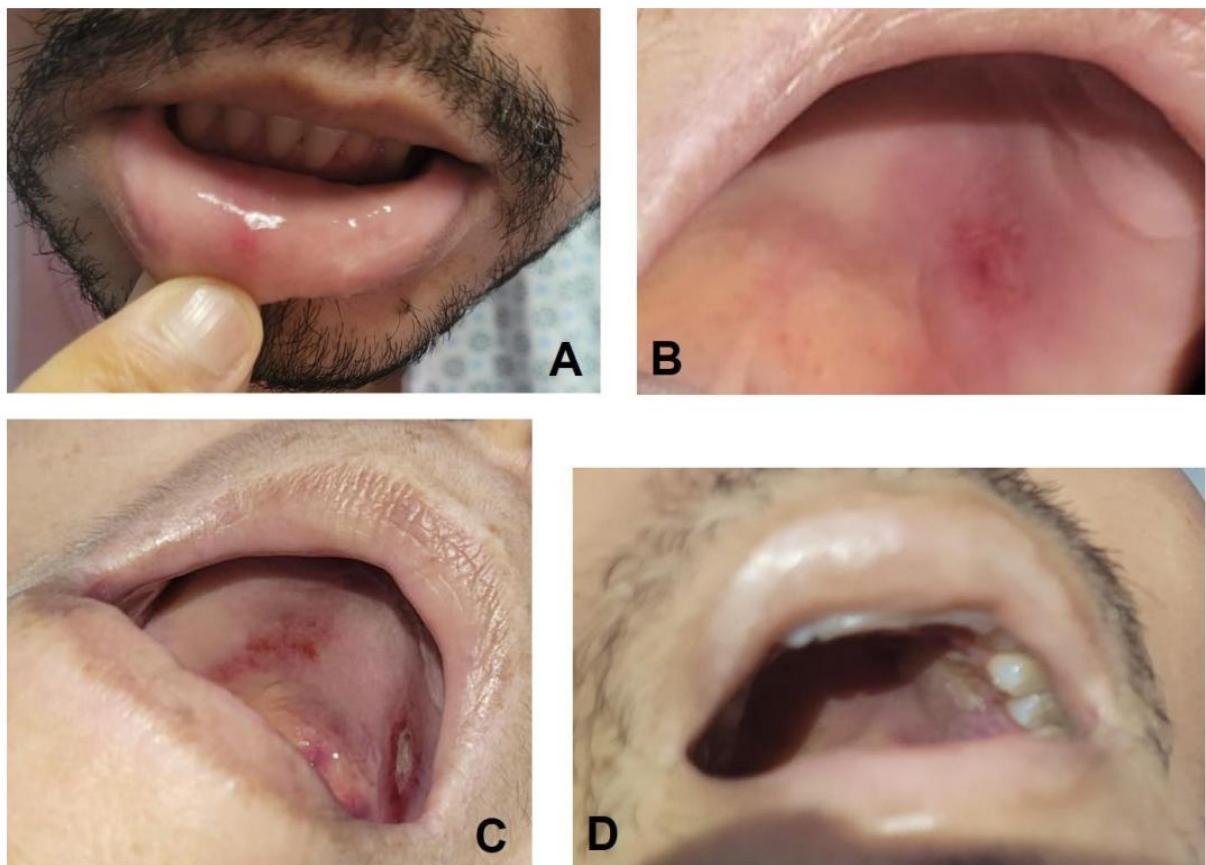


Figura 7: Graus de mucosite dos pacientes da pesquisa. (A) mucosite grau 1. (B) mucosite grau 2. (C) mucosite grau 3. (D) mucosite grau 4.

Fonte: Autoria própria, 2024.

5.5 Análise do Microbioma Intestinal dos Participantes Recrutados

Após o sequenciamento de DNA oriundo das amostras fecais dos pacientes dos dois grupos, foram obtidas um total de 2.419.494 sequências (*reads*), com média de 73.318 (\pm 37.450,8) *reads*. Os erros de sequenciamento foram corrigidos e as mesmas foram agrupadas em sequências únicas conhecidas como ASVs (*Amplicon Sequence Variants*) para posterior análise taxonômica e outras análises, resultando em 4.355 ASVs.

5.5.1 Análise da diversidade

A diversidade bacteriana das ASVs foi analisada para determinar os efeitos do prebiótico FOS em comparação à maltodextrina (Placebo) na microbiota intestinal

dos pacientes durante os 21 dias de duração da intervenção. Foi observada diferença estatisticamente significante na análise de alfa diversidade ao utilizarmos o índice de Shannon (Figura 8A, $p= 0,0262$), com indicação de redução na diversidade de “oligotipos” nos pacientes do grupo FOS. Os índices de Simpson (Figura 8B, $p = 0,083$) e de riqueza (Figura 8C, *Richness*, $p = 0,0794$), apesar de não apresentarem significância estatística, os gráficos indicaram uma tendência de redução na diversidade bacteriana no grupo FOS.

A análise comparativa da alfa diversidade, com o índice de Shannon, e os diferentes parâmetros de tempo e de grupos, demonstrou que o microbioma dos pacientes do grupo FOS apresentou uma redução da diversidade na comparação entre os tempos T3 versus T2 ($p < 0,01$) e T3 versus T1 ($p < 0,001$), mas o mesmo não foi observado na comparação entre T2 versus T1 (Fig. 6D). As mesmas comparações não evidenciaram diferenças estatísticas significativas entre os pacientes do grupo Placebo, nos três tempos. A comparação entre o grupo FOS (B) e o Placebo (A), no tempo T3, revelou que o uso do FOS, de fato, levou à redução da alfa-diversidade de ASVs de oligotipos na microbiota intestinal dos pacientes desse grupo ($p < 0,01$).

As análises de alfa diversidade nos demais níveis taxonômicos (filo, família, gênero e espécie), não apresentaram diferença estatística ($p > 0,05$), mas todas indicaram uma tendência de redução da diversidade, apenas nos pacientes do grupo FOS, independentemente da métrica utilizada (dados não apresentados).

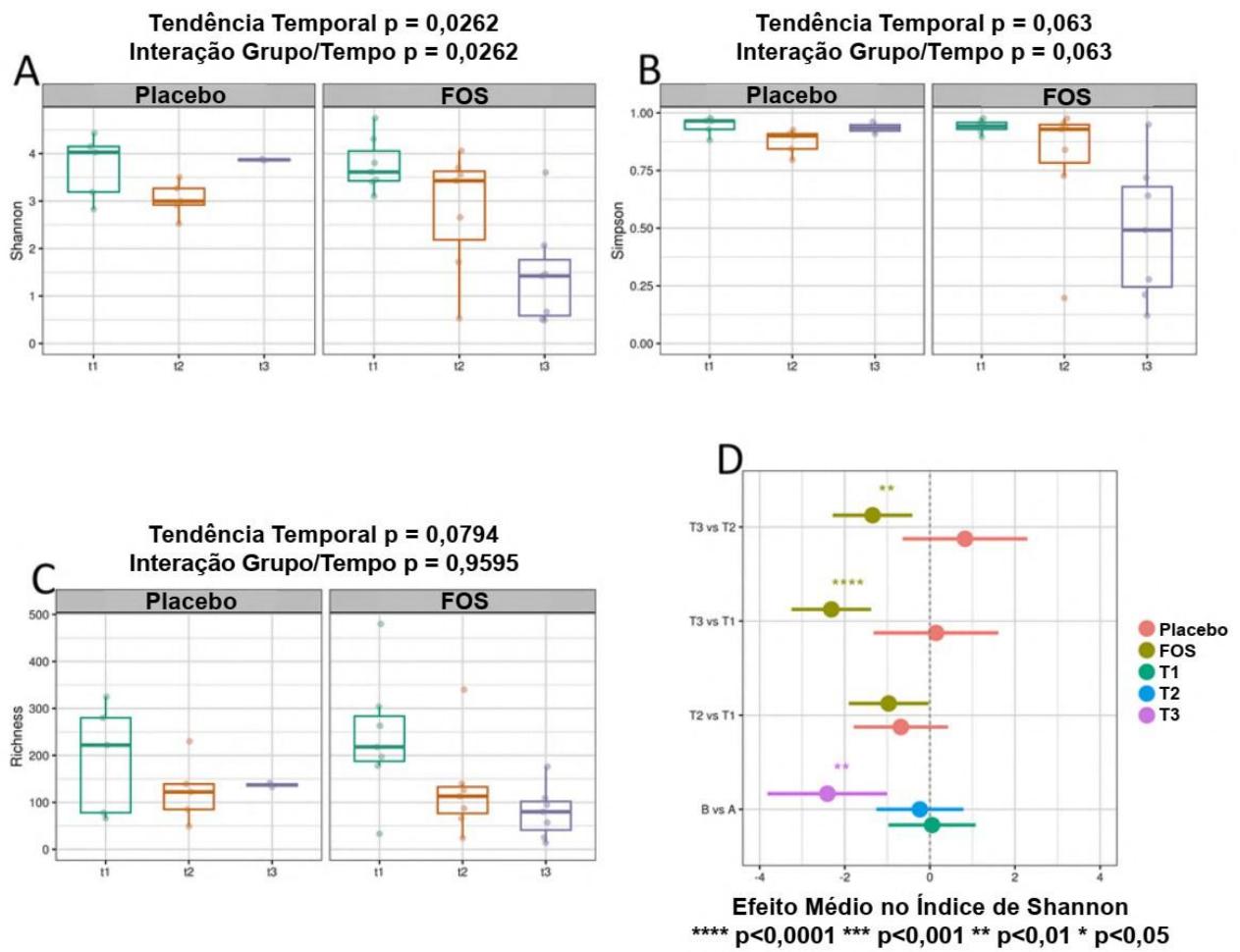


Figura 8. Análises de alfa diversidade da microbiota intestinal dos pacientes do grupo Placebo (A) e do grupo FOS (B) nos diferentes tempos (T1, T2 e T3). **A)** Índice de Shannon, **B)** Índice de Simpson, **C)** Riqueza (Richness) e **D)** Comparação entre os diferentes tempos de cada grupo e entre os grupos nos tempos analisados através do índice de Shannon.

Fonte: Autoria própria, 2024.

5.5.2 Análise da abundância diferencial

A análise dos perfis taxonômicos em todos os pontos de tempo demonstrou a presença de 15 filos, sendo 14 já conhecidos e 1 não classificado (Figura 9). A indicação de não classificado compreende ASVs que foram agregadas porque não tinham classificação no nível taxonômico em análise. A distribuição no gráfico demonstra que houve uma dominância de microrganismos pertencentes aos seguintes filos: Firmicutes, Bacteroidota, Proteobacteria e Actinobacteria. As proporções de abundâncias relativas médias desses filos nos conjuntos de dados

analisados do grupo Placebo no T1, ou seja, antes de receberem a Maltodextrina e antes do protocolo de quimioterapia, com exceção de Proteobacteria, os demais filos apresentaram distribuição com poucas diferenças nos três tempos de análise. Por outro lado, entre os pacientes que receberam FOS, o padrão predominante de atribuições em nível de filo nas fases de T2 e T3 parece ser aproximadamente consistente com o perfil taxonômico da fase basal (T1) para o mesmo conjunto de indivíduos. As variações temporais evidenciadas nas abundâncias médias não foram consideradas significantes quando analisadas com as ferramentas limma-voom e MaAsLin2 de forma consensual.

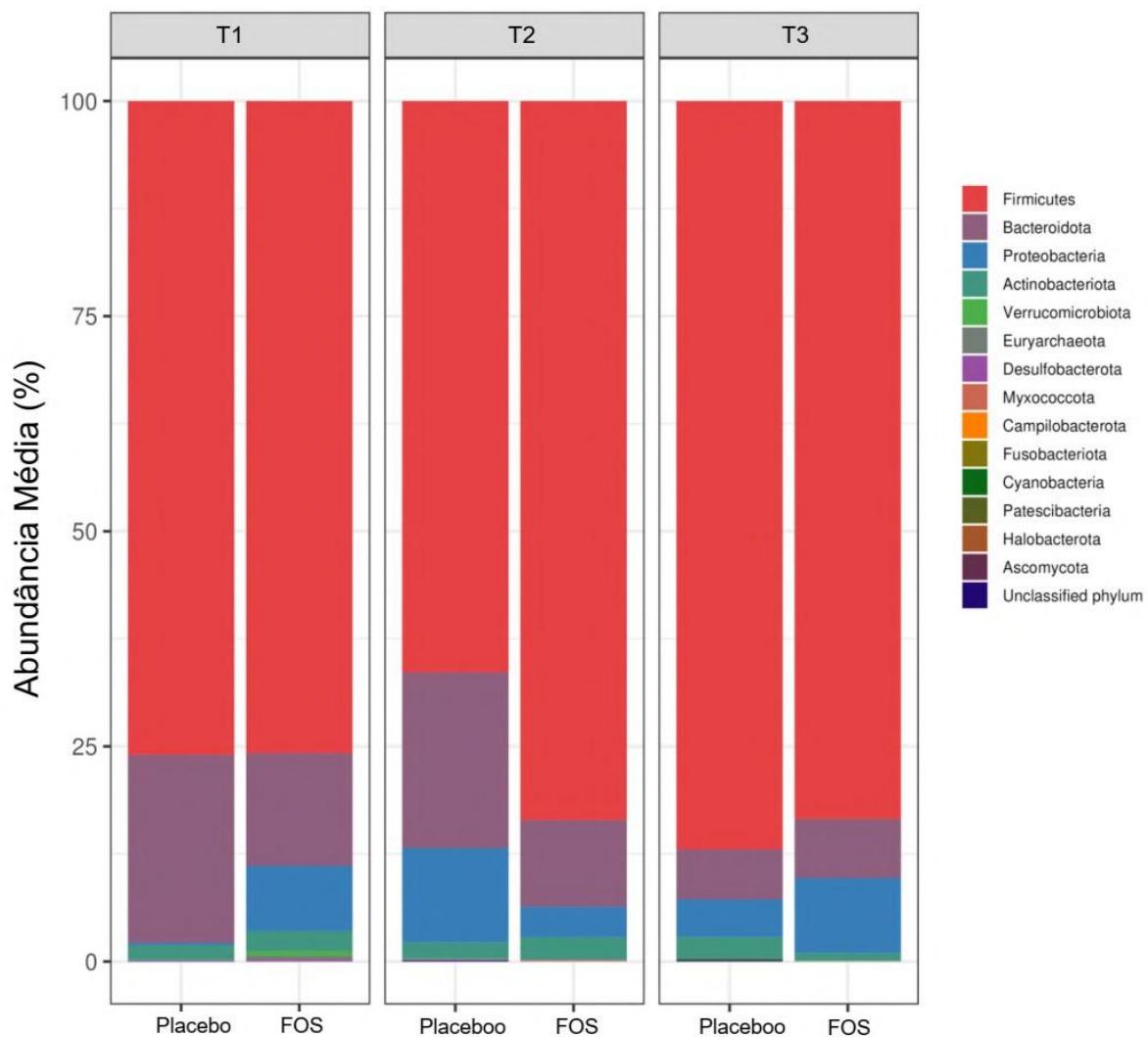


Figura 9. Abundância média da microbiota bacteriana nos pacientes do grupo placebo e do FOS em nível de filo nos três tempos de intervenção.

Fonte: Autoria própria, 2024.

Quando se realiza uma análise da abundância média no menor nível taxonômico que ainda apresenta resolução confiável para sequenciamento do gene rRNA 16S, ou seja, em nível de gênero, pode-se constatar uma elevação nítida na abundância do gênero *Enterococcus* entre o tempo anterior ao início da quimioterapia (T1) até o 21º dia do estudo. Observou-se que a abundância média se eleva de 4,4% (T1) para 27,5% (T2) e, então, para 56,8% (T3) com a suplementação com FOS.

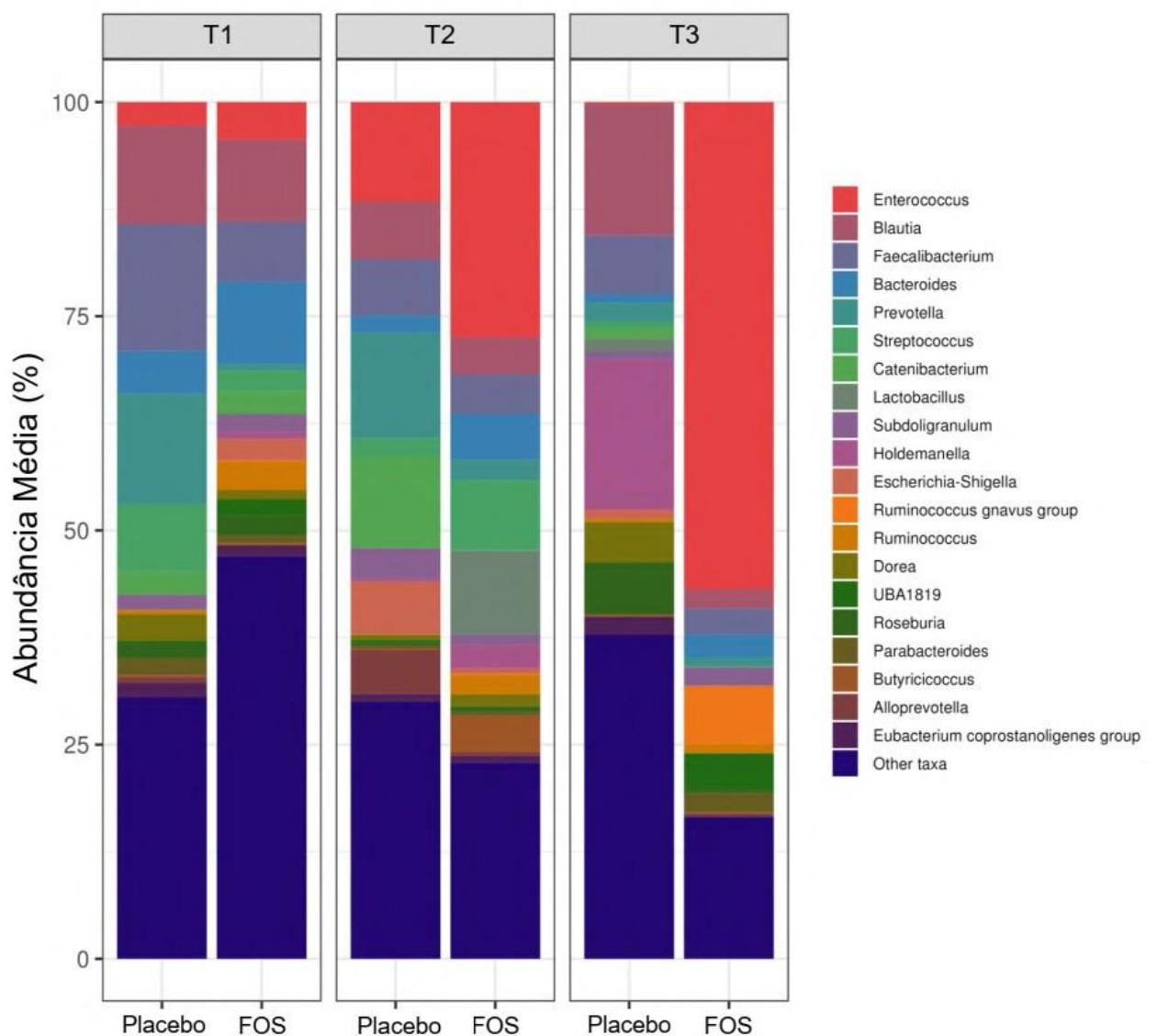


Figura 10. Abundância relativa média dos 20 gêneros bacterianos mais frequentes por grupos nos três tempos de estudo.

Fonte: Autoria própria, 2024.

Da mesma forma, quando é realizada uma análise por paciente de cada grupo nos diferentes tempos, pode-se constatar que entre os dados dos pacientes do grupo FOS, o gênero *Enterococcus* aparece nitidamente no mapa de calor (*heatmap*) com perfis apresentando aumento na abundância relativa em todos os pacientes, com incrementos em cada período de tempo do estudo (Figura 11). Quando se analisa a trajetória da abundância diferencial média de todos os gêneros, utilizando-se as ferramentas limma-voom e MaAsLin2, na tentativa de verificar se há consenso da significância entre ambas, foi possível evidenciar os gêneros bacterianos que apresentaram aumento (*Enterococcus*) ou redução (*Alistipes*, *Romboutsia* e

Ruminococcus) significantes na abundância diferencial média apenas entre os pacientes que receberam FOS (Figura 12).

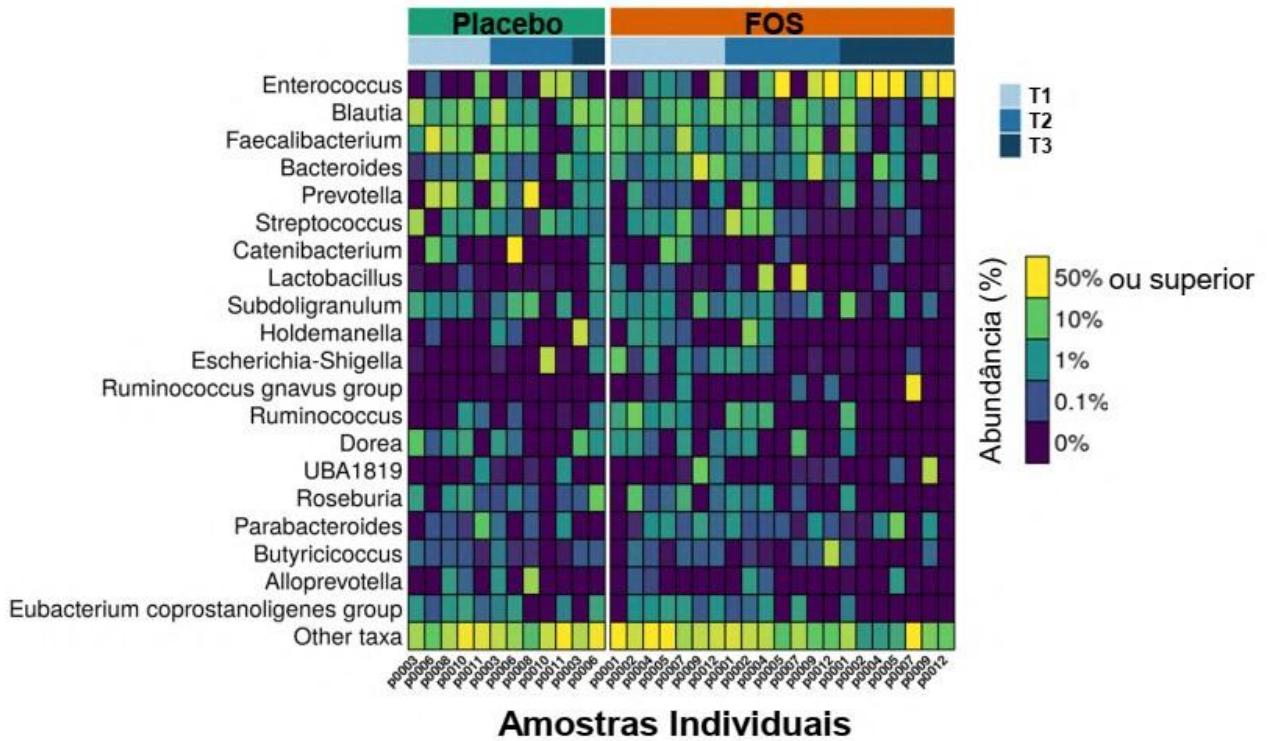


Figura 11. Gêneros bacterianos mais abundantes entre os grupos de pacientes nos diferentes tempos de intervenção.

Fonte: Autoria própria, 2024.

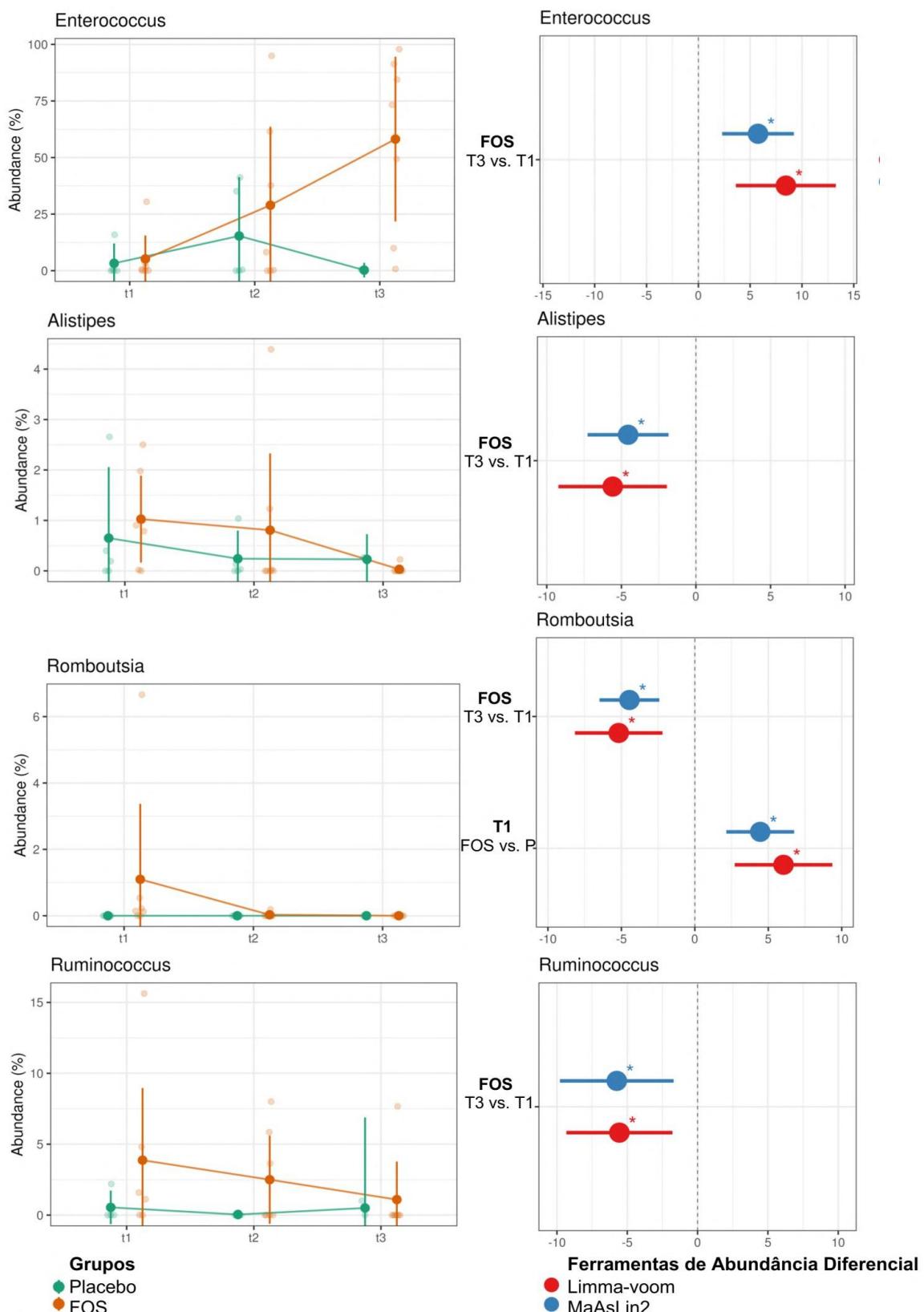


Figura 12. Gêneros bacterianos que apresentaram redução ou aumento na abundância diferencial significantes na análise de consenso pelas ferramentas limma-voom e MaAsLin2. Os p-valores brutos foram ajustados para múltiplas comparações, visando controle da taxa de falsa descoberta (*false-discovery rate - FDR*) em 10%.

Fonte: Autoria própria, 2024.

Ao analisarmos todos esses dados da resposta inflamatória, do microbioma fecal e da gravidade da mucosite em conjunto pôde-se observar que, de fato, o uso do FOS trouxe benefícios à saúde dos pacientes e atenuou os impactos negativos da quimioterapia nessa fase do tratamento. Apesar do número pequeno de pacientes e considerando toda a complexidade da fisiopatologia da LMA, um dado relevante foi o desfecho dos pacientes do grupo placebo, onde 60% foram a óbito durante o protocolo de 21 dias, conforme demonstrado na Tabela 8. Os motivos para os óbitos envolviam, além da doença de base; septicemia, infecções do trato respiratório e alterações cardíacas graves por toxicidade à quimioterapia.

TABELA 8: RESUMO DAS ANÁLISES DOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS, MICROBIOMA FECAL, GRAVIDADE DA MUCOSITE E DESFECHO EM T3.

| Grupo | Citocinas | Calprotectina fecal | Microbioma fecal | Mucosite oral (grau) | Desfecho (em 21 dias) |
|--------------|-----------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------------|----------------------------------|
| Placebo | IL6 – sem alterações ↓IL10 | 133,5 µg/g | Sem alterações | 3 | 60% óbitos |
| FOS | ↑IL6 ↑IL10 | 73,7 µg/g | ↓Diversidade ↑ <i>Enterococcus</i> | 0 | 100% vivos |

Fonte: Autoria própria, 2024.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo foi investigado se a suplementação com FOS promoveria uma atenuação na gravidade da mucosite em pacientes com LMA submetidos a quimioterapia em decorrência da modulação da microbiota intestinal. De fato, a análise da mucosite demonstrou que, entre os pacientes do grupo FOS que a desenvolveram, ocorreu uma menor gravidade em comparação aos pacientes do grupo placebo.

As evidências clínicas neste sentido compreendem os seguintes achados: i) um menor grau de severidade ocorreu no grupo FOS (mediana < 2) em relação ao grupo placebo (mediana = 3); ii) foi observada uma menor duração das lesões (FOS = 8 dias), em quanto que no grupo placebo a duração extrapolou o período de acompanhamento de estudo; iii) início mais tardio, enquanto que no grupo Placebo o início foi precoce; iv) menos sintomas gastrointestinais em comparação ao grupo Placebo e v) pouca necessidade de ajuste da dieta. Geralmente, pacientes que apresentam maior gravidade nas lesões necessitam de alimentos não irritantes da mucosa para poder contribuir para o alívio de sintomas associados à mucosite (Scully *et al.*, 2004), o que não aconteceu com os pacientes que receberam suplementação com FOS.

Paralelamente a esses achados clínicos, quando os resultados do microbioma fecal dos dois grupos são analisados, verifica-se que não ocorreram mudanças significativas no perfil global da microbiota em nível de Filo nos pacientes que receberam prebiótico, os quais corresponderam aos Filos predominantes já relatados previamente, inclusive em pacientes saudáveis em diferentes estudos (Arumugam *et al.*, 2011; The Human Microbiome Project Consortium, 2012).

A análise comparativa de ASVs foi realizada em outros níveis taxonômicos na expectativa de serem evidenciados microrganismos representativos estimulados pelo uso do FOS, para que então pudesse ser feita uma análise de um eventual papel desses microrganismos na evolução clínica desses pacientes. Na realidade, a contabilização da diversidade e da abundância forneceram informações ecológicas mais relevantes sobre os microbiomas analisados. A análise de alfa-diversidade de oligotipos (*oligotypes*) indicou que a suplementação pelo FOS leva a uma redução significante na diversidade, o que foi confirmado pela analisada através do índice de

Shannon, na comparação entre tempos (T3 vs T2 e T3 vs T1) e também com o grupo Placebo em T3. Apesar desse achado parecer surpreendente, existe relato na literatura mostrando esse efeito redutor na microbiota associado ao uso do FOS em razão do incremento na população de probióticos (Kato *et al.*, 2022).

Entre os fatores que podem afetar a composição da microbiota está o uso de antibióticos, principalmente quando utilizados em associação (Antopoulos *et al.*, 2009). No levantamento realizado nos formulários dos pacientes deste estudo, pode-se observar que eles receberam mais de um antibiótico em todos os tempos do estudo. No entanto, os pacientes do grupo Placebo também fizeram uso de múltiplos antibióticos sem que a diversidade fosse significantemente afetada.

Por outro lado, a análise de abundância diferencial revelou um aumento significante de ASVs do gênero *Enterococcus* e diminuição de *Alistipes*, *Romboutsia* e *Ruminococcus* no microbioma dos pacientes do grupo FOS. A razão para a elevação da abundância de *Enterococcus*, mesmo com o uso de múltiplos antibióticos, pode estar relacionada à resistência que as diferentes espécies apresentam contra várias classes de antibióticos (Krawczyk *et al.*, 2021), associado à possibilidade do uso do FOS como fonte carbono. Nesse contexto, já foi demonstrado que algumas espécies de *Enterococcus* podem metabolizar o FOS, tais como *Enterococcus casseliflavus*, *Enteroccus faecium* e *Enterococcus gallinarum* (Mao *et al.*, 2015).

As demais espécies que sofreram redução na abundância podem ter sido afetadas pela antibioticoterapia e/ou pelo aumento significante de *Enterococcus*, ocasionando antagonismo bacteriano através de competição ou em razão da produção de Enterolisinhas, entre outros compostos antimicrobianos (Krawczyk *et al.*, 2021).

Uma questão intrigante é que *Enterococcus* representa um grupo diverso e rico em espécies de bactérias lácticas isoladas de vários ambientes, com múltiplas facetas, pois existem espécies que são comensais e outras que são consideradas patógenos oportunistas, sendo encontradas no trato digestivos de humanos, animais e insetos (Nowakiewicz *et al.*, 2017), mas também em biomas naturais como água (Sadowy; Luczkiewicz, 2014), solo (Micallef, 2013) e em plantas (Müller *et al.*, 2001).

Atualmente, preparações probióticas de *E. faecalis*, algumas vezes

misturadas a outros microrganismos, são recomendadas para o tratamento de doenças como inflamação do trato urinário, sinusite ou bronquite e resfriado comum. Na Alemanha, *Enterococcus faecalis* (DSM 16431) é vendido como um medicamento sob a marca Symbioflor 1 (SymbioPharm, Herborn, Alemanha) e é recomendado para sinusite ou bronquite aguda e recorrente (Habermann *et al.*, 2002). *E. faecalis* não é a única espécie a ter propriedades probióticas; *E. lactis* (Nami *et al.*, 2015), *E. hirae*, *E. durans* (Adnan *et al.*, 2017) e *E. faecium* (Wopereis *et al.*, 2014) também são usados como probióticos. O propósito de usar essas preparações tem sido o de melhorar a composição da microbiota intestinal (Marteau *et al.*, 2004).

Com relação à significância na redução dos demais gêneros, os resultados são conflitantes. Em termos de patogenicidade, há evidências contrastantes indicando que *Alistipes* pode ter efeitos protetores contra algumas doenças, incluindo fibrose hepática, colite, imunoterapia contra câncer e doença cardiovascular. Em contraste, outros estudos indicam que *Alistipes* é patogênico estando associado a câncer colorretal e está associado a sinais mentais de depressão (Parker *et al.*, 2020).

Espécies de *Romboutsia* têm sido relatadas em associação a carcinoma hepatocelular (Feng *et al.*, 2023) e as de *Ruminococcus* parecem desempenhar um papel patogênico na diarreia da Síndrome do Intestino Irritável (SII-D). A monocolonização de camundongos livres de germes com *R. gnavus* induziu sintomas semelhantes aos da SII-D, incluindo aumento do trânsito gastrointestinal e da secreção colônica, ao estimular a produção de serotonina periférica (Zhai *et al.*, 2023).

Os estudos têm demonstrado que a microbiota intestinal desempenha um papel crucial no metabolismo e no sistema imunológico. Dependendo do perfil da microbiota, ela pode ter uma ação anti-inflamatória significativa, sendo considerada um novo alvo terapêutico para modular respostas na terapia do câncer (Ying *et al.*, 2022; Cheng *et al.*, 2020). No entanto, em pacientes em tratamento antineoplásico, a manutenção da estrutura intestinal e da composição da microbiota intestinal pode ser alterada pela administração de agentes quimioterápicos ou de antibióticos. Há indução da inflamação e destruição da mucosa, o que está associado a resultados adversos (Fijlstra *et al.*, 2015; Pedroso *et al.*, 2022).

A mucusite gastrointestinal é uma complicação frequentemente observada em pacientes em tratamento antineoplásico com quimioterapia e

radioterapia e é caracterizada pela inflamação da mucosa que reveste o sistema digestivo. A ulceração pode induzir sintomas como dor, diarreia, vômitos e desnutrição, que podem progredir para sepse e afetar adversamente o prognóstico do paciente (Bateman *et al.*, 2019). Além disso, lesões intestinais causadas por mucosite servem como potenciais pontos de entrada para infecções graves que podem resultar em mortalidade (Elad *et al.*, 2020).

Além da mucosite, uma alteração da microbiota intestinal tem sido observada em pacientes submetidos à terapia do câncer. Essa alteração ocorre por meio de mecanismos multifatoriais devido a interações complexas envolvendo imunidade do paciente, agentes quimioterápicos, medicamentos concomitantes, estado nutricional e fatores dietéticos (Alexander *et al.*, 2017; Casari *et al.*, 2021). Portanto, a otimização quantitativa e qualitativa da microbiota intestinal, mitigando a disbiose induzida pelo tratamento antineoplásico, apresenta uma abordagem clínica preventiva potencialmente benéfica. Essa estratégia pode melhorar os resultados clínicos dos pacientes, aliviar distúrbios gastrointestinais e otimizar sua resposta à quimioterapia (Routy *et al.*, 2018; Casari *et al.*, 2021).

Um aspecto intrigante relacionado à elevação na abundância de bactérias do gênero *Enterococcus* é que tem sido relatado que as espécies comensais, além de exercerem uma influência significativa na manutenção da homeostase intestinal, elas podem estimular o sistema imunológico (Saillant *et al.*, 2021; Krawczyk *et al.*, 2021). Inclusive, esses microrganismos podem ser usados como um fator para estimular o sistema imunológico na forma de um probiótico (Krawczyk *et al.*, 2021).

Neste contexto, a análise dos dados da literatura e os deste estudo em conjunto nos faz levantar a hipótese de que a elevação da abundância de *Enterococcus* teria relação com a elevação de IL-6 e de IL-10 nos pacientes do grupo FOS. Isto é reforçado por um estudo que aponta que tanto o *Enterococcus faecalis* CECT7121 morto pelo calor quanto o seu extrato da parede celular são capazes de induzir a produção de quantidades significativamente maiores de algumas citocinas, incluindo IL-6 e IL-10 por células mononucleares de camundongos Balb-C em comparação com as células não estimuladas (Sparo *et al.*, 2014). Aparentemente, outras espécies do gênero *Enterococcus* também são capazes de imunomodulação (Jia *et al.*, 2022).

A IL-6 apresenta um papel paradoxal, pois, apesar de ser considerada uma

citocina pró-inflamatória e estar associada ao pior prognóstico em pacientes com LMA, ela pode também exercer uma atividade biológica anti-inflamatória, aumentando o antagonista do receptor de IL-1 (IL1ra) e induzindo a síntese de IL-10 e o cortisol no plasma humano (Steensberg *et al.*, 2003). Adicionalmente, possui papel relevante em processos regenerativos, na regulação do metabolismo, na manutenção da homeostase óssea e em várias funções neurais (Scheller *et al.*, 2011). Existem evidências que indicam que esses efeitos dependem das suas vias de sinalização, a via Clássica e a de Trans-Sinalização (Scheller, Grötzing, Rose-John, 2006).

O receptor de IL-6 (IL-6R) possui duas formas distintas: a ligada à membrana, mIL-6R, também chamada de CD126 ou gp80, a qual forma um complexo com a IL-6 e então se liga a duas moléculas de gp130. Essa ligação ativa a via de sinalização Clássica da IL-6. Por outro lado, a forma solúvel, sIL-6R, liga-se à IL-6 com afinidade similar e, então, ativa gp130. Essa ligação ativa a via de Trans-sinalização da IL-6. A ativação da via de Trans-Sinalização está relacionada a atividade pró-inflamatória, enquanto que a da via clássica está relacionada às atividades anti-inflamatórias (Rothaug, Becker-Pauly, Rose-John, 2016).

Com relação à sua ação sobre processos regenerativos, estudos em camundongos demonstraram um papel importante na regeneração do fígado após hepatectomia parcial (Trautwein *et al.*, 1996). Além disso, propriedades regenerativas da IL-6 também foram demonstradas em nível intestinal em estudo com camundongos com infecção com o enteropatógeno bacteriano *Citrobacter rodentium* (Dann *et al.*, 2008). Neste estudo, a IL-6 desempenhou um papel fundamental na proteção da mucosa intestinal, uma vez que sua ausência foi associada a apoptose induzida por infecção acentuada no epitélio colônico e ulcerações subsequentes. Estudos de cultura de células confirmaram que a IL-6 protegeu as células epiteliais do cólon diretamente contra a apoptose induzível, que foi acompanhada pelo aumento da expressão de uma série de genes que codificam proteínas antiapoptóticas (Dann *et al.*, 2008).

Adicionalmente, estudos em camundongos com deleção do gene da IL-6 submetidos ao tratamento com dextran-sulfato de sódio (DSS) exibiram uma resposta inflamatória intestinal maior em comparação aos camundongos selvagens. Essa observação foi atribuída ao papel benéfico da IL-6 na promoção da regeneração de células epiteliais intestinais após danos induzidos por DSS (Grivennikov *et al.*, 2009).

Como as células epiteliais intestinais expressam o receptor de membrana da IL-6 (mbIL-6R), pode-se concluir que essas atividades regenerativas (ou anti-inflamatórias) da IL-6 provavelmente dependem da sinalização clássica da via mbIL-6R e não da via de trans-sinalização (Becker *et al.*, 2004). Os achados da literatura corroboram com os resultados deste estudo para um efeito imunomodulador do tratamento com FOS, pois associado ao aumento da IL-6, houve uma tendência de aumento da IL-10.

A IL-10 é considerada uma importante citocina anti-inflamatória. Segundo alguns autores, a secreção de IL-10 é retardada e sempre segue a de fatores pró-inflamatórios com uma latência de tempo (Stenvinkel *et al.*, 2005). Desta forma, o acoplamento de fatores inflamatórios com a secreção retardada de IL-10 garante que qualquer resposta inflamatória seria regulada negativamente após algum tempo. De fato, neste estudo foi observada uma associação negativa entre os níveis de calprotectina fecal e IL-10 e IL-6, sugerindo que o FOS pode induzir uma redução da inflamação através de uma modulação da resposta imune regulatória.

A calprotectina em amostras feais tem sido usada como marcador bioquímico em muitas doenças relacionadas à inflamação no intestino. Em um ensaio clínico em pacientes com vários distúrbios inflamatórios intestinais, foi demonstrado que os níveis de calprotectina fecal estavam aumentados em comparação com controles saudáveis (Costa *et al.*, 2003). Portanto, a calprotectina parece ser marcador confiável de inflamação intestinal, exceto nos casos em que o paciente estiver neutropênico (Kuiken *et al.*, 2017). Apesar da calprotectina não ter apresentado valores estatisticamente significantes, os resultados mostraram uma tendência de redução da sua concentração fecal ao final do tratamento no grupo FOS, comparado com o grupo placebo.

Os efeitos citotóxicos da quimioterapia na mucosa intestinal induzem a inflamação da mucosa, que é determinada pelo tempo de vida das células epiteliais maduras. Assim que a citotoxicidade cessa, ocorre o repovoamento das células estaminais com recuperação e resolução da inflamação (Belim *et al.*, 2000; Elad *et al.*, 2022). A duração e a intensidade da inflamação da mucosa são determinadas pelo efeito tóxico direto do tratamento intensivo na mucosa, juntamente com a inflamação resultante do desequilíbrio entre o microbioma e o hospedeiro imunocomprometido (Sonis *et al.*, 2004; Elhadad *et al.*, 2022). Considerando a presença de citocinas na

circulação, bem como a calprotectina fecal, os dados refletem a complexidade da associação dos marcadores quanto à inflamação e integridade dos enterócitos. Assim, mesmo sendo observado um aumento da IL-6 após o tratamento com FOS e redução da calprotectina, associados a melhora clínica do quadro de mucosite, reforçam a hipótese que a suplementação foi capaz de melhorar a inflamação intestinal causada pela quimioterapia (Figura 13). Entretanto, não se pode excluir o impacto da doença e da quimioterapia na produção das citocinas, que podem ter outras fontes além da mucosa intestinal, como por exemplo a medula óssea.

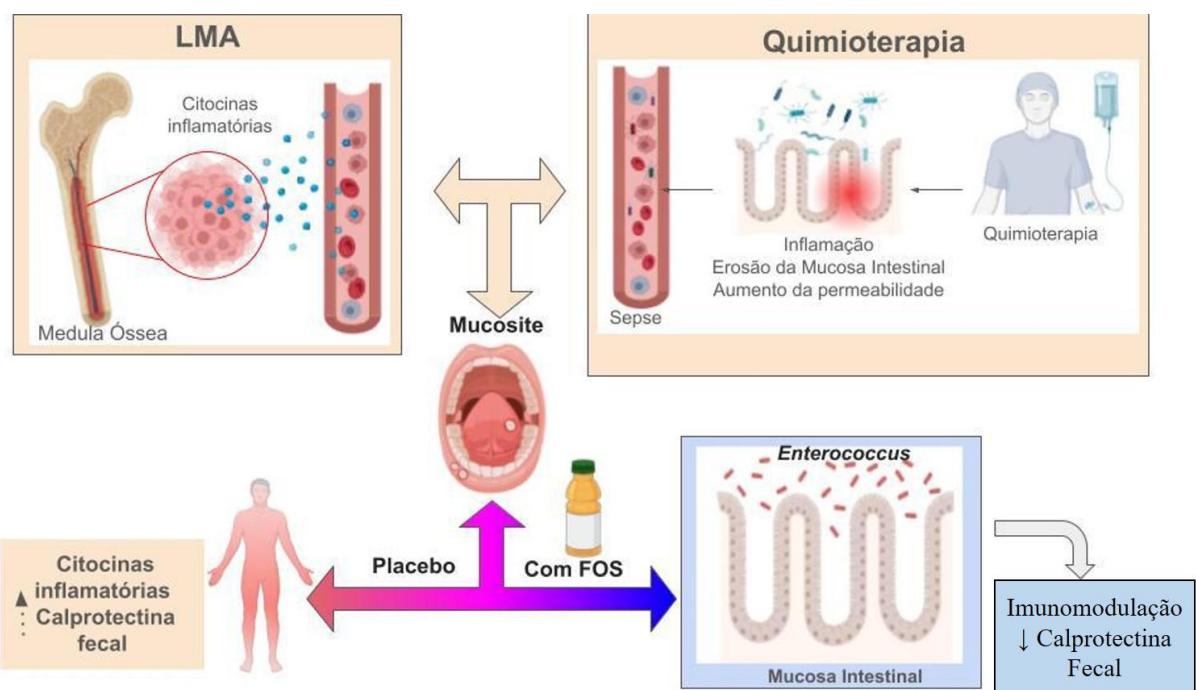


Figura 13: Representação do mecanismo proposto para os efeitos da suplementação com FOS.

Fonte: Autoria própria, 2024.

Em suma, os resultados do presente estudo, apesar de serem oriundos de um número reduzido de pacientes, sugerem que o uso do FOS apresenta potencial para contribuir como adjuvante à terapêutica convencional da mucosite, especialmente porque, usualmente, estão sob antibioticoterapia. Deste modo, faz sentido continuar a investir em mais estudos de alta qualidade e focados numa maior diversidade de prebióticos, bem como na possibilidade de incluir combinações com microrganismos probióticos padronizados e que se saiba que são efetivamente destituídos de fatores de virulência para uma resposta clínica mais eficaz.

7. CONCLUSÃO

Após a análise dos resultados obtidos nesta pesquisa, conclui-se que houve atenuação da gravidade da mucosite nos pacientes com LMA submetidos a quimioterapia, a qual foi associada a um menor tempo de duração das lesões nos pacientes que receberam a suplementação com FOS, quando comparada à manifestada pelo grupo placebo. Clínicamente, foi observado que, diante da complexidade da doença de base, há uma variabilidade de sintomas gastrointestinais, até mesmo, antes do início do tratamento antineoplásico.

Essa melhora no quadro clínico pode ter sido resultante de um efeito imunomodulador, particularmente ao considerarmos as diferentes atividades relatadas para IL-6, incluindo-se a anti-inflamatória e a tendência de elevação da IL-10, bem como a redução dos níveis de calprotectina fecal. Um dos fatores que podem justificar a indução dessa resposta pode estar relacionado às alterações no microbioma.

O cenário evidenciado de redução da diversidade bacteriana pode estar associado ao tratamento quimioterápico e/ou pelo uso intensivo de antibióticos. No entanto, no grupo FOS houve um incremento significante de *Enterococcus*. Algumas espécies desse microrganismo já são reconhecidas com próbióticos. Particularmente, ao considerarmos as evidências da literatura dos seus efeitos sobre o sistema imune e da capacidade de antagonizar o crescimento de outras bactérias, este achado também contribuiu para os resultados encontrados em nível de resposta imune e gravidade da mucosite. Contudo, há a necessidade de um estudo com a inclusão de um número de maior de pacientes, visando aumentar o poder de força estatística.

REFERÊNCIAS

- ABOULOIFA, Houssam; KHODAEI, Nastaran; ROKNI, Yahya; KARBOUNE, Salwa; BRASCA, Milena; D'HALLEWIN, Guy; SALAH, Riadh Ben; SAALAOUI, Ennouamane; ASEHRAOU, Asehraou. The prebiotics (Fructooligosaccharides and Xylooligosaccharides) modulate the probiotic properties of Lactiplantibacillus and Levilactobacillus strains isolated from traditional fermented olive. **World J Microbiol Biotechnology**, v. 36, p. 185, 2020.
- ADNAN, Mohd; PATEL, Mitesh; HADI, Sibte. Functional and health promoting inherent attributes of Enterococcus hirae F2 as a novel probiotic isolated from the digestive tract of the freshwater fish Catla catla. **PeerJ.**, v. 5, p. e3085, 2017.
- AGUSTI, Ana; GARCIA-PARDO, Maria P.; LOPEZ-ALMELA, Inmaculada; CAMPILLO, Isabel; MAES, Michael; ROMANI-PEREZ, Marina; SANZ, Yolanda. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. **Frontiers Neuroscience**, v. 12, 155, 2018.
- AKBARALI, Hamid I.; MUCHHALA, Karan H.; JESSUP, Donald. K.; CHEATHAM, Stanley. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities. **Advances in Cancer Research**, v. 155, p. 131–166, 2022.
- ALARIFI, Sehad; BELL, Alan; WALTON, Gemma. In vitro fermentation of gum acacia - impact on the faecal microbiota. **International Journal Food Sciences and Nutrition**, v. 69, p. 696-704, 2018.
- ALDREDGE, Danielle L.; GERONIMO, Maria R.; HUA, Serenus; NWOSU, Charles C.; LEBRILLA, Carlito B.; BARILE, Daniela. Annotation and structural elucidation of bovine milk oligosaccharides and determination of novel fucosylated structures. **Glycobiology**, v. 23, p. 664-76, 2013.
- ALEXANDER, James L.; WILSON, Ian D.; TEARE, Julian; MARCHESI, Julian R.; NICHOLSON, Jeremy K.; KINROSS, James M. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 6, p:356–365, 2017.
- ANTONOPoulos, Dionysios A.; HUSE, Susan M.; MORRISON, Hilary G.; SCHIMIDT, Thomas M.; SOGIN, Mitchell L.; YOUNG, Vincent B. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. **Infection and immunity**, v. 77, n. 6, p. 2367-2375, 2009.
- ARUMUGAM, Manimozhiyan et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, v. 473, p. 174–180, 2011.
- AßHAUER, Kathrin P.; WEMHEUER, Bernd; DANIEL, Rolf. Tax4Fun: predicting functional profiles from metagenomic 16S rRNA data. **Bioinformatics**, v. 31, n. 17, p. 2882-2884, 2015.
- ASIRI, Abdulaziz S.; ALGARNI, Saad S.; ALTHUBAITI, Anood Q. et al. Fecal calprotectin and organic gastrointestinal disease: a systematic review. **Cureus**, v. 15, 2023.
- AWAN, U. A.; FAROOQB, N.; SARWARC, A.; JEHANGIRD, H. M. S.; HASHMIE, M. S.; ALAMGIRF, M.; WAHEEDG, F.; KHURRAMA, M.; AHMEDH, H.; KHATTAKI, A. A.; AFZAL, M. S. Cytogenetic abnormalities in patients with hematological malignancies in Lahore city, Pakistan. **Brazilian Journal of Biology**, v. 83, e249911,

2021.

BAJIC, Juliana E.; JOHNSTON, Ian N.; HOWARTH, Gordon S.; HUTCHINSON, Mark R. Chemotherapy and gut-brain axis dysregulation. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 12, 2018.

BASILE, Debora; DI NARDO, Paola; CORVAJA, Carla; GARATTINI, Silvio K.; PELIZZARI, Giacomo; LISANTI, Camilla; BORTOT, Lucia; DA ROS, Lucia; BARTOLETTI, Michele; BORGHI, Matteo; GERRATANA, Lorenzo; LOMBARDI, Davide; PUGLISI, Fabio. Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside. **Cancers** (Basel), v. 11, p. 857, 2019.

BATEMAN, E. et al. Mucositis. In: MACLEOD R., VAN DEN BLOCK, L. (eds) **Textbook of Palliative Care**. Springer: Cham, 2019.

BATISTA, Viviane L.; DA SILVA, Tales F.; DE JESUS, Luís Cláudio L.; COELHO-ROCHA, Nina D.; BARROSO, Fernanda A. L.; TAVARES, Laisa M.; AZEVEDO, Vasco; MANCHA-AGRESTI, Pamela; DRUMOND, Mariana M. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and paraprobiotics as a therapeutic alternative for intestinal mucositis. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 2020.

BATISTA, Viviane Lima et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and paraprobiotics as a therapeutic alternative for intestinal mucositis. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 544490, 2020.

BECKER, Christoph et al. TGF- β suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling. **Immunity**, v. 21, n. 4, p. 491-501, 2004.

BELLM, L. A., EPSTEIN, J. B.; ROSE-PED, A.; MARTIN, P. FUCHS, H. J. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. **Supportive care in cancer**, v. 8, p. 33-39, 2000).

BENJAMIN, Jane L.; HEDIN, Charlotte R. H.; KOUTSOUMPAS, Andreas; NG, Siew. C.; MCCARTHY, Neil E.; HART, Ailsa L.; KAMM, Michael A.; SANDERSON, Jeremy D.; KNIGHT, Stella C.; FORBES, Alastair; STAGG, Andrew J.; WHELAN, Kevin; LINDSAY, James O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructooligosaccharides in active Crohn's disease. **Gut**, v.60, p.923–9, 2011.

BENJAMINI, Yoav; HOCHBERG, Yosef. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 57, p.289-300, 1995.

BESERRA, Bruna T. S.; FERNANDES, Ricardo; DO ROSARIO, Vinicius A.; MOCELLIN, Michel C.; KUNTZ, Marilyn G. F.; TRINDADE, Erasmo B. S. M. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. **Clinical Nutrition**, v. 34, (5), p. 845-858, 2015.

BIDELL, Monique R.; HOBBS, Athena L. V.; LODISE, Thomas P. Gut microbiome health and dysbiosis: A clinical primer. **Pharmacotherapy**, v. 42, p. 849–857, 2022.

BISPO, Jordan A. B.; PINHEIRO, Paulo S.; KOBETZ, Erin. K. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 10, p. 1-22, 2020.

- BLIJLEVENTS, N. M.; DONNELLY, J. P.; DE PAUW, B. E. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. **Bone Marrow Transplant**, v. 25, p.1269– 1278, 2000.
- BOLYEN E. et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. **Nature Biotechnology**, v. 37, p. 852-857, 2019.
- BOUHNIK, Yoram; FLOURIE, Bernard; RIOTTOT, Michel; BISSETTI, Nathalie; GAILING, Marie-Frédérique; GUIBERT, Alain; et al. **Nutrition and Cancer**, v. 26, p. 21–9, 1996.
- BOUHNIK, Yoram; RASKINE, Laurent; SIMONEAU, Guy; PINEAU, Damien; BORNET, Francis. The capacity of short-chain fructo-oligosaccharides to stimulate faecal bifidobacteria: a dose-response relationship study in healthy humans. **Nutrition Journal**, v5, p. 8, 2006.
- BOUHNIK, Yoram; VAHEDI, Kouroche; ACHOUR, Lotfi; et al. Short-chain fructo-oligosaccharide administration dose-dependently increases fecal bifidobacteria in healthy humans. **The Journal of Nutrition**, v. 129, p. 113–6, 1999.
- BRESSA, Carlo; BAILÉN-ANDRINO, Maria; PÉREZ-SANTIAGO, Jennifer et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. **PloS one**, v. 12, n. 2, p. e0171352, 2017.
- BYRNE, C. S.; CHAMBERS, E. S.; MORRISON, D. J.; FROST, G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. **International Journal of Obesity**, v. 39, (9), p. 1331-8, 2015.
- CALGARO, Matteo; ROMUALDI, Chiara; WALDRON, Levi et al. Assessment of statistical methods from single cell, bulk RNA-seq, and metagenomics applied to microbiome data. **Genome biology**, v. 21, p. 1-31, 2020.
- CALLAHAN, Benjamin J.; MCMURDIE, Paul J.; ROSEN, Michael J.; HAN, Andrew W.; JOHNSON Amy J. A.; HOLMES, Susan P. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. **Nature Methods**, v. 13, p. 581-583, 2016.
- CAO, Pei; WU, Lingyi; WU, Zhen; PAN, Daodong; ZENG, Xiaoqun; GUO, Yuxing; LIAN, Liwei. Effects of oligosaccharides on the fermentation properties of Lactobacillus plantarum. **Journal of Dairy Science**, v.102, p. 2863-2872, 2019.
- CARDONA, Fernando; ANDRES-LACUEVA, Cristina; TULIPANI, Sara; TINAHONES, Francisco J.; QUEIPO-ORTUNO, Maria I. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, p. 1415-22, 2013.
- CASARI, Larissa; DA SILVA, Vera L. S.; FERNANDES, Otávio A. M.; GOULARTE, Laura M.; FANKA, Deize E. V.; DE OLIVEIRA, Shirley S.; D'ALMEIDA, Karina S. M.; MARQUES, Anne C. Estado nutricional e sintomas gastrointestinais em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 2, 2021.
- CHAMBERS, Edward S.; PRESTON, Tom; FROST, Gary; MORRISON, Douglas J. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. **Current Nutrition Report**, v. 7, p. 198-206, 2018.

- CHEN, Weiwen; TAN, Diming; YANG, Zixin; TANG, Jian; BAI, Weibin; TIAN, Lingmin. Fermentation patterns of prebiotics fructooligosaccharides-SCFA esters inoculated with fecal microbiota from ulcerative colitis patients. **Food and Chemical Toxicology**, v. 180, p. 114009, 2023.
- CHENG, Wing Y.; WU, Chun Y.; YU, Jun. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe? **Gut**, v. 69, n. 10, p. 1867-1876, 2020.
- CHO, Ilseung; BLASER, Martin J. The human microbiome: at the interface of health and disease. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, n. 4, p. 260-270, 2012.
- CIAN, Raúl E.; DRAGO, Ssylvina R.; DE MEDINA, Fermin S.; MARTINEZ-AUGUSTIN, Olga. Proteins and Carbohydrates from Red Seaweeds: Evidence for Beneficial Effects on Gut Function and Microbiota. **Marine Drugs**, v. 13, p. 5358-5383, 2015.
- CINAUSERO, Marika; APRILE, Giuseppe; ERMACORA, Paola; BASILE, Debora; VITALE, Maria G.; FANOTTO, Valentina; PARISI, Giuseppe; CALVETTI, Lorenzo; SONIS, Stephen T. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 1-16, 2017.
- COSTA, F. et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. **Digestive and Liver Disease**, v. 35, n. 9, p. 642-647, 2003.
- CRAWFORD, Jeffrey; DALE, David C.; KUDERER, Nicole M.; CULAKOVA, Eva; PONIEWIERSKI, Marek S.; WOLFF, Debra; LYMAN, Gary H. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 6, p. 109–118, 2008.
- CRENN, Pascal; MESSING, Bernard; CYNOBER, Luc. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. **Clinical Nutrition**, v. 27, p. 328-339, 2008.
- CYNOBER, Luc A. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance. **Nutrition**, v. 18, p. 761-766, 2002.
- DAHLGREN, David; SJÖBLOM, Markus; HELLSTRÖM, Per M.; LENNERNÄS, Hans. Chemotherapeutics-induced intestinal mucositis: Pathophysiology and potential treatment strategies. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 1-12, 2021.
- DANN, Sara M. et al. IL-6-dependent mucosal protection prevents establishment of a microbial niche for attaching/effacing lesion-forming enteric bacterial pathogens. **The Journal of Immunology**, v. 180, n. 10, p. 6816-6826, 2008.
- DASOPOULOU, Maria; BRIANA, Despina D.; BOUTSIKOU, Theodora; KARAKASIDOU, Eirini; ROMA, Eleftheria; COSTALOS, Christos; MALAMITSI-PUCHNER, Ariadne. Motilin and gastrin secretion and lipid profile in preterm neonates following prebiotics supplementation: a double-blind randomized controlled study. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 39, p. 359-68, 2015.
- DAVANI-DAVARI, Dorna; NEGAHDARIPOUR, Manica; KARIMZADEH, Iman; SEIFAN, Mostafa; MOHKAM, Milad; MASOUMI, Seyed J.; BERENJIAN, Aydin; GHASEMI, Younes. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. **Foods**, v. 8, 2019.

- DE VADDER, Filipe; KOVATCHEVA-DATCHARY, Petia; GONCALVES, Daisy; VINERA, Jennifer; ZITOUN, Carine; DUCHAMPT, Adeline; BACKHED, Fredrik; MITHIEUX, Gilles. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. **Cell**, v. 156, p. 84-96, 2014.
- DE VOS, Willem M.; TILG, Herbert; VAN HUL, Matthias; CANI, Patrice D. Gut microbiome and health: mechanistic insights. **Gut**, v. 71, p. 1020-1032, 2022.
- DE VUYST, L.; SELAK, M.; MOENS, F.; RIVIÈRE, A.; LEROY, F. Bifidogenic and butyrogenic effects of inulin-type fructans and arabinoxylans. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 63, p. S45-S45, 2016.
- DELZENNE, N. M.; ROBERFROID, M. R. Physiological effects of non-digestible oligosaccharides. **Lebensmittel-Wissenschaft und -Technology**, v. 27, p. 1-6, 1994.
- DEWULF, Evelyne M.; CANI, Patrice D.; CLAUS, Sandrine P.; FUENTES, Susana; PUYLAERT, Philippe G. B.; NEYRINCK, Audrey M.; BINDELS, Laure B.; DE VOS, Willem M.; GIBSON, Glenn R.; THISSEN, Jean-Paul; DELZENNE, Nathalie M. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. **Gut**, v.62, p.1112–21, 2013.
- DI CERBO, Alessandro; PALMIERI, Beniamino; APONTE, Maria; MORALES-MEDINA, Julio C.; IANNITTI, Tommaso. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. **Journal of Clinical Pathology**, v.69, p. 187–203, 2016.
- DOHNER, H. et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel. **Blood First Edition Paper**, v. 28, p. 1-55, 2017.
- DORON, Shira; SNYDMAN, David R. Risk and safety of probiotics. **Clinical Infectious Disease**, v. 60, S129–S134, 2015.
- DWIVEDI, Sangam; SAHRAWAT, Kanwar; PUPPALA, Naveen; ORTIZ, Rodomiro Plant prebiotics and human health: Biotechnology to breed prebiotic-rich nutritious food crops. **Electronic Journal of Biotechnology**, v. 17, p. 238-245, 2014.
- ELAD, Sharon et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 126, n. 19, p. 4423-4431, 2020.
- ELAD, Sharon; YAROM, Noam; ZADIK, Yehuda; KUTEN-SHORRER, Michal; SONIS, Stephen T. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, p. 57-77, 2022.
- ELHADAD, Mahmoud Ahmed; EL-NEGOUMY, Ehsan; TAALABT, Maha R.; IBRAHIM, Reham S.; ELSAKA, Rasha O. The effect of topical chamomile in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. **Oral Diseases**, v. 28, p. 164-172, 2022.
- FARRÉ, Ricard; FIORANI, Marvello; RAHIMAN, Saeed A.; MATTEOLI, Gianluca. Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. **Nutrients**, v. 12, 2020.
- FENG, Jing et al. Gut microbial signatures of patients with primary hepatocellular carcinoma and their healthy first-degree relatives. **Journal of Applied Microbiology**, v. 134, n. 10, p. 221, 2023.

FERLAY, Jacques; SOERJOMATARAM, Isabelle; DIKSHIT, Rajesh; ESER, Sultan; MATHERS, Colin; REBELO, Marise; PARKIN, Donald M.; FORMAN, David; BRAY, Freddie. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v.136, p. E359–E386, 2015.

FIJLSTRA, Margot et al. Substantial decreases in the number and diversity of microbiota during chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis in a rat model. **Supportive care in cancer**, v. 23, n. 6, p. 1513-1522, 2015.

FLINT, H. J.; DUNCAN, S. H.; SCOTT, K. P.; LOUIS, P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 74, p. 13-22. 2015.

GALLOWAY-PEÑA, Jessica R.; SHI, Yushu; PETERSON, Christine B.; SAHASRABHOJANE, Pranoti; GOPALAKRISHNAN, Vancheswaran; BRUMLOW, Chelcy E.; DAVER, Naval G.; ALFAYEZ, Mansour; BODDU, Prajwal C.; KHAN, Ms Abdul A.W. et al. Gut microbiome signatures are predictive of infectious risk following induction therapy for acute myeloid leukemia. **Clinical Infectious Disease**, v. 71, p. 63–71, 2020.

GALLOWAY-PEÑA, Jessica; HANSON, Blke. Tools for analysis of the microbiome. **Digestive diseases and sciences**, v. 65, p. 674-685, 2020.

GARCIA-PERIS, P.; VELASCO, C.; LOZANO, M.A.; et al. Effect of a mixture of inulin and fructo-oligosaccharide on Lactobacillus and Bifidobacterium intestinal microbiota of patients receiving radiotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrición Hospitalaria**, v.27, p.1908–15, 2012.

GENTA, Susana; CABRERA, Wilfredo; HABIB Natalia; PONS, Juan; CARILLO, Iván M.; GRAU, Alfredo; SÁNCHEZ, Sara. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. **Clinical Nutrition**, v. 28, p.182–7, 2009.

GHAISAS, Shivani; MAHER, Joshua; KANTHASAMY, Anumantha. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome–gut–brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. **Pharmacology & therapeutics**, v. 158, p. 52-62, 2016.

GIBSON, Glenn R.; HUTKINS, Robert; SANDERS, Mary E.; PRESCOTT, Susan L.; REIMER, Raylene A.; SALMINEN, Seppo J.; SCOTT, Karen; STANTON, Catherine; SWANSON, Kelly S.; CANI, Patrice D.; VERBEKE, Kristin; REID, Gregor. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, (8), p. 491-502, 2017.

GIBSON, Glenn R.; ROBERFROID, Marcel B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **Journal Nutrition**, v. 125, p. 1401-1412, 1995.

GOPALAKRISHNAN, V.; SPENCER, C. N.; NEZI, L.; REUBEN, A.; ANDREWS, M. C.; KARPINETS, T, V.; PRIETO, P. A.; VICENTE, D.; HOFFMAN, K.; et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD- 1 immunotherapy in melanoma patients. **Science**, v. 359, n. 6371, p. 97-103, 2018.

GRIVENNIKOV, Sergei et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal

epithelial cells and development of colitis-associated cancer. **Cancer cell**, v. 15, n. 2, p. 103-113, 2009.

GUARINO, Michele P.; ALTOMARE, Annamaria; EMERENZIANI, Sara; DI ROSA, C; RIBOLSI, Mentore; BALESTRIERI, Paola; IOVINO, Paola; ROCCHI, Giulia; CICALA, Michele. Mechanisms of Action of Prebiotics and Their Effects on Gastro-Intestinal Disorders in Adults. **Nutrients**, v. 12, 2020.

GUO, Yao; BIAN, Xiaohan; LIU, Jiali; ZHU, Ming; LI, Lin; YAO, Tingyu; TANG, Congjia; RAVICHANDRAN, Vinothkannan; LIAO, Peng; PAPADIMITROU, Konstantinos; YIN, Jia. Dietary Components, Microbial Metabolites and Human Health: Reading between the Lines. **Foods**, v. 9, 2020.

HABERMANN, Werner et al. Reduction of acute recurrence in patients with chronic recurrent hypertrophic sinusitis by treatment with a bacterial immunostimulant (*Enterococcus faecalis* Bacteriae of human origin).

Arzneimittel-forschung, v. 52, n. 8, p. 622-627, 2002.

HAISER, Henry J. TURNBAUGH, Peter J. Developing a metagenomic view of a xenobiotc metabolism. **Pharmacology Research**, v. 69, p. 21-31, 2013.

HAROUN, Elio; KUMAR, Prashanth A.; SABA, Ludovic; KASSAB, Joseph; GHIMIRE, Krishna; DUTTA, Dibyendu; LIM, Seah H. Intestinal barrier functions in hematologic and oncologic diseases. **Journal of Translational Medicine**, v. 21, p. 233, 2023.

HASSAN, Hadeel et al. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. **Support Care Cancer**, v. 26, p. 2503–2509, 2018.

Heberle Henry et al.. InteractiVenn: a web-based tool for the analysis of sets through Venn diagrams. **BMC Bioinformatics**, v. 16, p.1–7, 2015.

HIDAKA, Hidemasa; EIDA, Toshiaki; TAKIZAWA, Toshio; TOKUNAGA, Takahisa; TASHIRO, Yasuhito. Effects of fructooligosaccharides on intestinal flora and human health. **Bifidobacteria Microflora**, v. 5(1), p. 37–50, 1986.

HILL, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatolog**, v. 11, p. 506-514, 2014.

HOLSCHER, Hannah. D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. **Gut Microbes**, v. 8, p. 172-184, 2017.

HONDA, Kenya; LITTMAN, Dan R. The Microbiome in Infectious Disease and Inflammation. **Annual Review Immunology**, v. 30, p. 759–795, 2012.

HUESO, Thomas; EKPE, Kenneth; MAYEUR, Camille; GATSE, Anna; CURT, Marie J. C.; GRICOURT, Guillaume; RODRÍGUEZ, C.; BURDET, C.; ULMANN, G.; NEUT, C.; AMINI, S. L.; LEPAGEB, P.; RAYNARD, B.; WILLEKENS, C.; MICOL, J. B.; DE BOTTON, S.; YAKOUB-AGHA, I.; GOTTRAND, F.; DESSEYN, J. L.; THOMAS, M.; WOERTHER, P. L.; SEGUY, D. Impact and consequences of intensive chemotherapy on intestinal barrier and microbiota in acute myeloid leukemia: the role of mucosal strengthening. **Gut Microbes**, v. 12, 2020.

- HUTTENHOWER, Curtis; GEVERS, Dirk; KNIGHT, Rob; ABUBUCKER, Sahar et al. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, v. 486, p. 207–214, 2012.
- IYER, Sunil G.; ELIAS, Layla; STANCHINA, Michele; WATTS, Justin. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 01-10, 2023.
- JIA, Kaiying et al. Characterization of novel exopolysaccharides from *Enterococcus hirae* WEHI01 and its immunomodulatory activity. **Foods**, v. 11, n. 21, p. 3538, 2022.
- JULIUSSON, G.; HOUGH, R. Leukemia. In: STARK, D. P. VASSAL, G. et al.: Tumors in Adolescents and Young Adults. **Progress in Tumor Research**, v. 43, p. 87–100, 2016.
- KATO, Tamotsu et al. Integrated Multi-Omics Analysis Reveals Differential Effects of Fructo-Oligosaccharides (FOS) Supplementation on the Human Gut Ecosystem. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11728, 2022.
- KAYAMA, Hisako; OKUMURA, Ryu; Takeda, Kiyoshi. Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine. **Annual Review of Immunology**, v. 38, p. 23-48, 2020.
- KERRY, Rout G.; PATRA, Jayanta K.; GOUDA, Sushanto; PARK, Yooheon; SHIN, Han-Seung; DAS, Gitishree. Benefaction of probiotics for human health: A review. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 26, p. 927-939, 2018.
- KERS, Jannigje Gerdien; SACCENTI, Edoardo. The power of microbiome studies: some considerations on which alpha and beta metrics to use and how to report results. **Frontiers in microbiology**, v. 12, p. 796025, 2022.
- KIM, Bo-Ra; SHIN, Jiwon; GUEVARRA, Robin B. et al. Deciphering diversity indices for a better understanding of microbial communities. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 27, n. 12, p. 2089-2093, 2017.
- KIM, Chang H. Microbiota or short-chain fatty acids: which regulates diabetes? **Cell & Molecular Immunology**, v. 15, p. 88-91, 2018.
- KNIGHT, Rob; VRBANAC, Alison; TAYLOR, Bryn C.; et al. Best practices for analysing microbiomes. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 7, p. 410-422, 2018.
- KRAWCZYK, Beata et al. The many faces of *Enterococcus* spp.—commensal, probiotic and opportunistic pathogen. **Microorganisms**, v. 9, n. 9, p. 1900, 2021.
- KUIKEN, N. S. S.; RINGS, E. H. H. M.; BLIJLEVENS, N. M. A.; TISSING, W. J. E. Biomarkers and non-invasive tests for gastrointestinal mucositis. **Support Care Cancer**, v. 25, p. 2933-2941, 2017.
- KUIKEN, Nicoline S.; RINGS, Edmond H.; TISSING, Wim J. Risk analysis, diagnosis and management of gastrointestinal mucositis in pediatric cancer patients. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 94, p.87–97, 2015.

- KUO, Ya-Ru et al. L-Glutamine Substantially Improves 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis by Modulating Gut Microbiota and Maintaining the Integrity of the Gut Barrier in Mice. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 68, n. 9, p. 2300704, 2024.
- KURBACHER, Christian M. et al. NADIR: A Non-Interventional Study of the Prophylaxis of Chemotherapy-Induced Neutropenia Using Lipogfilgrastim – First Interim Analysis. **Oncology Research Treatment**, v. 38, p. 221-229, 2015.
- KUZNETSOVA, Alexandra; BROCKHOFF, Per B.; CHRISTENSEN, Rune H. B. LmerTest package: Tests in linear mixed effects models. **Journal of Statistical Software**, v. 82, 2017.
- LADAS, E. J.; BHATIA, M.; CHEN, L.; SANDLER, E.; PETROVIC, A.; BERMAN, D. M.; HAMBLIN, F.; GATES, M.; HAWKS, R.; SUNG, L.; NIEDER, M. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 51, p. 262–266, 2016.
- LANGILLE, Morgan G. I.; ZANEVELD, Jesse; CAPORASO, J Gregory et al. Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences. **Nature biotechnology**, v. 31, n. 9, p. 814-821, 2013.
- LEE, Dong H.; SEONG, Hyunbin; CHANG, Daniel; GUPTA, Vinod K.; KIM, Jiseung; CHEON, Seongwon; KIM, Geonhee; SUNG, Jaeyun; HAN, Nam S. Evaluating the prebiotic effect of oligosaccharides on gut microbiome wellness using in vitro fecal fermentation. **NPJ Sci Food**, v. 7, p. 18, 2023.
- LI, Bailiang et al. Complete genome sequence of Enterococcus durans KLDS6. 0933, a potential probiotic strain with high cholesterol removal ability. **Gut pathogens**, v. 10, p. 1-6, 2018.
- LI, Hong-Li; LU Lan; WANG, Xiao-Shuang; QIN, Li-Yue; WANG, Ping; QIU, Shui-Ping; et al. Alteration of gut microbiota and inflammatory cytokine/chemokine profiles in 5-fluorouracil induced intestinal mucositis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, p. 1-14, 2017.
- LI, Shiyu; ZHU, Shuangli; YU, Jun. The role of gut microbiota and metabolites in cancer chemotherapy. **Journal of Advanced Research**, v. 64, p. 223–235, 2024.
- LOGAN, Richard M.; STRINGER, Andrea M.; BOWEN, Joanne M.; GIBSON, Rachel J.; SONIS, Stephen T.; KEEFE, Dorothy M. K. Is the pathobiology of chemotherapy- induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? **Cancer Chemother Pharmacol.** v. 63, p. 239-251, 2009.
- LOGAN, Richard M.; STRINGER, Andrea M.; BOWEN, Joanne M.; GIBSON, Rachel J.; SONIS, Stephen T.; KEEFE, Dorothy M. K. The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: Pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. **Cancer Treat Rev.** v. 33, p. 448- 460, 2007.
- LOPEZ-SANTAMARINA, Aroa; SINISTERRA-LOAIZA, Laura; MONDRAGON-PORTOCARRERO, Alicia; ORTIZ-VIEDMA, Jaime; CARDELLE-COBAS, Alejandra; ABUIN, Carlos M. F.; CEPEDA, Alberto. Potential prebiotic effect of two Atlantic whole brown seaweeds, *Saccharina japonica* and *Undaria pinnatifida*, using in vitro simulation of distal colonic fermentation. **Front Nutr**, v. 10, p.

1170392, 2023.

LUCIANO, Michela; KRENN, Peter W.; HOREJS-HOECK, Jutta. The cytokine network in acute myeloid leukemia. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1000996, 2022.

LUSKIN, Marlise R.; LEE, Ju-Whei; FERNANDEZ, Hugo F.; et al. Benefit of high-dose daunorubicin in AML induction extends across cytogenetic and molecular groups. **Blood**, v. 127, p. 1551-1558, 2016.

LYMAN, Gary. H. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 7, p. 99–108, 2009.

MA, Thomas Y.; IWAMOTO, Gary K.; HOA, Neil T.; AKOTIA, Vimesh; PEDRAM, Ali; BOIVIN, Michel A.; SAID, Hamid M. TNF- α -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF- κ B activation. **American Journal Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 286, p. 367-376, 2004.

MAAWIA, Kaleemullah; IQBAL, Sanaullah; QAMAR, Tahir R.; RAFIQ, Pakkeza; ULLAH, Azmat; AHMAD, Mansur-Ud-Din. Production of impure prebiotic galacto- oligosaccharides and their effect on calcium, magnesium, iron and zinc absorption in Sprague-Dawley rats. **PharmaNutrition**, v. 4, (4), p. 154-160, 2016.

MACEDO, Leandro L.; VIMERCATI, Wallaf C.; ARAÚJO, Cintia da S. Fruto-oligossacarídeos: aspectos nutricionais, tecnológicos e sensoriais. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 23, e2019080, 2020.

MALLICK, Himel et al. Multivariable association discovery in population-scale metabolomics studies. **PLoS Computational Biology**, v. 17, p. e1009442, 2021.

MANSUY-AUBERT, Virginie; RAVUSSIN, Yann. Short chain fatty acids: the messengers from down below. **Frontiers Neuroscience**, v. 17, 1197759, 2023.

MANZOOR, Sabeena; WANI, Shoib M.; MIR, Sajad2 A.; RIZWAN, Danish. Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. **Nutrition**, v. 96, p. 111602, 2022.

MAO, Bingyong et al. In vitro fermentation of fructooligosaccharides with human gut bacteria. **Food & function**, v. 6, n. 3, p. 947-954, 2015.

MAO, Bingyong.; LI, Dongyao; ZHAO, Jianxin; LIU, Xiaoming; GU, Zhennan; CHEN, Yong Q.; ZHANG, Hao; CHEN, Wei. In vitro fermentation of fructooligosaccharides with human gut bacteria. **Food Funct**, v. 6, p. 947-54, 2015.

MARCELL, Roberfroid. Prebiotics: the concept revisited. **Journal of Nutrition**, v. 137, p. 830S-837S, 2007.

MARCUS, Benjamin C.; WYBLE, Charles W.; HYNES, Karen L.; GEWERTZ, Bruce L. Cytokine-induced increases in endothelial permeability occur after adhesion molecule expression. **Surgery**, v. 120, p. 411-417, 1996.

MARIC, Stefano; RESTIN, Tanja; MUFF, Julian L.; CAMARGO, Simone M.; GUGLIELMETTI, Laura C.; HOLLAND-CUNZ, Stefan G.; CRENN, Pascal; VUILLEDIT-BILLE, Raphael N. Citrulline, biomarker of enterocyte functional mass and dietary supplement. Metabolism, transport, and current evidence for clinical use. **Nutrients**, v. 13, p. 2794, 2021.

- MARTEAU, Philippe et al. Cellular and physiological effects of probiotics and prebiotics. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 4, n. 8, p. 889-896, 2004.
- MARTÍ, Jose Manuel; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, Daniel; RUBIO, Teresa et al. Health and disease imprinted in the time variability of the human microbiome. **MSystems**, v. 2, n. 2, p. 10.1128/msystems. 00144-16, 2017.
- MARTÍNEZ-VILLALUENGA, Cristina; FRÍAS, Juana. Production and Bioactivity of Oligosaccharides in Plant Foods. In.: **Food Oligosaccharides**, p. 35-54, 2014.
- MCMURDIE, Paul J.; HOLMES, Susan. phyloseq: An R package for reproducible interactive analysis and graphics of microbiome census data. **PLoS ONE**, v. 8, p. e61217, 2013.
- MEGO, Michal; CHOYANEC, Jozef; VOCHYANOVA-ANDREZALOVA, Iveta et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: a randomized double blind, placebo controlled pilot study. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 23, p. 356-362, 2015.
- MICALLEF, Shirley A.; Rosenberg Goldstein, Rachel E.; George, Ashish; Ewing, Laura; Tall, Ben D.; Boyer, Marc S.; Joseph, Sam W.; Sapkota, Amy R. Diversity, distribution and antibiotic resistance of *Enterococcus* spp. recovered from tomatoes, leaves, water and soil on U.S. Mid-Atlantic farms. **Food Microbiology**, v. 36, p. 465– 474, 2013.
- MIHAYLOVA, Maria M.; STRATTON, Matthew. S. Short chain fatty acids as epigenetic and metabolic regulators of neurocognitive health and disease. In: Ferguson, B. S. **Nutritional Epigenomics-Academic Press**, v. 14, pp 381-397, 2019.
- MITMESSER, S.; COMBS, M. Prebiotics: Inulin and Other Oligosaccharides. In: FLOCH, M. H.; RINGEL, Y.; ALLAN WALKER, W. **The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology-Academic Press**: Boston, p. 201-208, 2017.
- MORRISON, Douglas J.; PRESTON, Tom. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. **Gut Microbes**, v. 7, p. 189-200, 2016.
- MUKHERJEE, Arghya; LORDAN, Cathy; ROSS, R. Paul; COTTER, Paul D. Gut microbes from the phylogenetically diverse genus *Eubacterium* and their various contributions to gut health. **Gut microbes**, v. 12, n. 1, p. 1802866, 2020.
- MÜLLER, T.; ULRICH, A.; OTT, E.M.; MÜLLER, M. Identification of plant-associated enterococci. **Journal of Applied Microbiology**, v. 91, p. 268–278, 2001.
- NAMI, Yousef; HAGHSHENAS, B. HAGHSHENAS, Minoo; ABDULLAH, Norhafizan; KHROSROUSHASHI, Ahmad. The prophylactic effect of probiotic *Enterococcus lactis* IW5 against different human cancer cells. **Frontiers in microbiology**, v. 6, p. 1317, 2015.
- NARAYANAN, Damodaran; WEINBERG, Olga K. How I investigate acute myeloid leukemia. **International Journal Laboratory Hematology**, p. 1–13, 2019.
- NCSS 11 Statistical Software (2016). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss.
- NEARING Jacob T. et al. Microbiome differential abundance methods produce different results across 38 datasets. **Nature Communications**, v. 13, p. 342, 2022.

- NEARING, Jacob T., DOUGLAS, Gavin M.; HAYES, Molly G. et al. NEARING, Jacob T. et al. Microbiome differential abundance methods produce different results across 38 datasets. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 342, 2022.
- NEY, Lisa-Marie; WIPPLINGER, Maximillian; GROSSMANN, Martha; ENGERT, Nicole; WEGNER, Valentin D.; MOSIG, Alexander S. Short chain fatty acids: key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. **Open Biology**, v. 13, (3), 230014, 2023.
- NICOLUCCI, Alissa C.; HUME, Megan P.; MARTÍNEZ, Inés; MAYENGBAM, Shyamchand; WALTER, Jens; REIMER, Raylene A. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. **Gastroenterology**, v. 153, p. 711–722, 2017.
- NOBRE, Clarisse; CERQUEIRA, Miguel Â.; RODRIGUES, Lígia R.; VICENTE, António A.; TEIXEIRA, José A. Production and Extraction of Polysaccharides and Oligosaccharides and Their Use as New Food Additives. In: PANDEY, A.; HÖFER, R.; TAHERZADEH, M.; NAMPOOTHIRI, K. M.; LARROCHE, C. **Industrial Biorefineries & White Biotechnology**. Elsevier: Amsterdam, p. 653-679, 2015.
- NOWAKIEWICZ, A. et a.. Determination of resistance and virulence genes in *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* strains isolated from poultry and their genotypic characterization by ADSRRS-fingerprinting. **Poultry Science**, v. 96, p. 986–996, 2017.
- PANDEY, Kavita R.; NAIK, Suresh R.; VAKIL, Babu V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, (12), p. 7577-87.
- PARKER, Bianca J. et al. The genus Alistipes: gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 906, 2020.
- PASS 15 Power Analysis and Sample Size Software (2017). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/pass.
- PEDROSO, Anna Laura V.; ANTONELLI, Gabriela; OUTI, Melissa Y.; MARQUES, Marina M.; FRÉZ, Andersom R.; BINDA, Aaline C. Saúde e deficiência em pacientes em tratamento com quimioterapia. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 28, p. 435-442, 2022.
- PELASEYED, Taher; BERGSTRÖM, Joakim H.; GUSTAFSSON, Jenny K.; ERMUND, Anna; BIRCHENOUGH, George M. H.; SCHÜTTE, André; VAN DER POST, Sjoerd; SVENSSON, Frida; RODRÍGUEZPIÑEIRO, Ana; M. NYSTRÖM, Elisabeth E. L.; WISING, Catharina; JOHANSSON, Malin E. V.; HANSSON, Gunnar C. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. **Immunology Review**, v. 260, p. 8–20, 2014.
- PELCOVITS, Ari; NIROULA, Rabin. Acute Myeloid Leukemia: a Review. Rhode Island Medical Journal. **Updates in hematology/oncology**. p. 38-40, 2020.
- PERRY, Raquel J.; PENG, Liang; BARRY, Natasha A.; CLINE, Gary W.; ZHANG, Dongyan; CARDONE, Rebecca L.; PETERSEN, Kitt F.; KIBBEY, Richard G.; GOODMAN, Andrew L.; SHULMAN, Gerald I. Acetate mediates a microbiome-brain-

- beta-cell axis to promote metabolic syndrome. **Nature**, v. 534, (7606), p. 213-7, 2016.
- POUNCEY, Anna Louise; SCOTT, Alasdair J.; ALEXANDER, James L.; MARCHESI, Julian; KINROSS, James. Gut microbiota, chemotherapy and the host: the influence of the gut microbiota on cancer treatment. **Ecancer Medical Science**, v. 12, 2018.
- PRISCIANDARO, Luca D.; GEIER, Mark S.; BUTLER, Ross N.; CUMMINS, Adrian G.; HOWARTH, Gordon S. Evidence supporting the use of probiotics for the prevention and treatment of chemotherapy- induced intestinal mucositis. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 51, p. 239-247, 2011.
- QUAST Christian; Pruesse, Elmar; Yilmaz, Pelin; Gerken, Jan; Schweer, Timmy ; Yarza, Pablo; Peplies, Jörg; Oliver, Frank et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. **Nucleic Acids Research**, v. 41(Database issue): D590D596, 2013.
- R CORE TEAM. R: **A Language and Environment for Statistical Computing**. Published online, 2019. (<https://www.R-project.org>)
- RAJAGOPALA, Seesandra V.; SINGH, Harinder; YU, Yanbao; ZABOKRTSKY, Keri B.; TORRALBA, Manolito G.; MONCERA, Kelvin J.; FRANK, Bryan; PIEPER, Rembert; SENDER, Leonard; NELSON, Karen E. Persistent gut microbial dysbiosis in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) during chemotherapy. **Microbial Ecology**, v. 79, p.1034–1043, 2020.
- RAMÍREZ-AMADOR, Velia; ANAYA-SAAVEDRA, Gabriela; CRESPO-SOLÍS, Erick; CAMACHO, Esther I.; GONZÁLEZ-RAMÍREZ, Imelda; PONCE-DE-LEÓN, Sergio. Prospective evaluation of oral mucositis in acute leukemia patients receiving chemotherapy. **Support Care Cancer**, v. 18, p. 639–646, 2010.
- RASTALL, Robert A.; GIBSON, Glenn R. Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 32, p. 42–46, 2015.
- RHOADS, J. M.; PLUNKETT, Emily; GALANKO, Joseph; LICHTMAN, Steven; TAYLOR, Lesli; MAYNOR, Angela; et al. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. **The Journal of Pediatrics**, v. 146, p. 542-547, 2005.
- RIOS-COVIAN, D.; RUAS-MADIEDO, P.; MARGOLLES, A.; GUEIMONDE, M.; DE LOS REYES-GAVILAN, C. G.; SALAZAR, N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. **Frontiers in Microbiology**, 7, 185, 2016.
- RITCHIE, Matthew E.; Phipson, Belinda; Wu, Di; Hu, Yifang; Law, Charity W.; Wei Shi, Gordon K. Smyth et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. **Nucleic Acids Research**, v. 43, p. e47, 2015.
- RIVIERE, Audrey; SELAK, Marija; GEIRNAERT, Annelies; VAN DEN ABEELE, Pieter; DE VUYST, Luc. Complementary Mechanisms for Degradation of Inulin-Type Fructans and Arabinoxylan Oligosaccharides among Bifidobacterial Strains Suggest Bacterial Cooperation. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 84, 2018.
- ROBERFROID, Marcel; GIBSON, Glenn R.; HOYLES, L.; MCCARTNEY, A. L.; RASTALL, R. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **British Journal**

of Nutrition, v. 104(Suppl 2), p. S1-63, 2010.

ROBIN, Frédéric; PAILLARD, Catherine; MARCHANDIN, Hélène; DEMEOCQ, Francois; BONNET, Richard; HENNEQUIN, Claire. Lactobacillus rhamnosusmeningitis following recurrent episodes of bacteremia in a child undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, p. 4317–4319, 2010.

ROTHAUG, Michelle; BECKER-PAULY, Christoph; ROSE-JOHN, Stefan. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1863, n. 6, p. 1218-1227, 2016.

ROUND, June L.; MAZMANIAN, Sarkis K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. **Nature reviews immunology**, v. 9, n. 5, p. 313-323, 2009.

ROUTY, Bertrand; LE CHATELIER, Emmanuelle; DEROSA, Lisa; DUONG, Connie P. M.; ALOU, Maryam T.; DAILLÈRE, Romain; FLUCKIGER, Aurélie; MESSAOUDENE, Meriem et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. **Science**, v. 359, n. 6371, p. 91-97, 2018.

SADOWY, Ewa; LUCZKIEWICZ, Aneta. Drug-resistant and hospital-associated Enterococcus faecium from wastewater, riverine estuary and anthropogenically impacted marine catchment basin. **BMC Microbiology**, v. 14, p. 66, 2014.

SAILLANT, Vincent; LIPUMA, Damien; OSTYN, Emeline; JOUBERT, Laetitia; BOUSSAC, Alain; GUERIN, Hugo; BRANDELET, Géraldine; ARNOUX, Pascal; LECHARDEU, Delphine. A novel enterococcus faecalis heme transport regulator (Fhtr) senses host heme to control its intracellular homeostasis. **MBio**, v. 12, p. e03392-20, 2021.

SAMTIYA, Mrinal; ALUKO, Rotimi E.; DHEWA, Tejpal; MORENO-ROJAS, José M. Potential Health Benefits of Plant Food-Derived Bioactive Components: An Overview.

Foods, v. 10, p. 839, 2021.

SANTOS, Marcelli O.; DE LIMA, Fernanda Cristina; MARTINS, Luís Felipe L.; OLIVEIRA, Julio Fernando P.; ALMEIDA, Liz Maria; CANCELA, Marianna de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, p. 1-12, 2023.

SCHELLER, Jürgen et al. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1813, n. 5, p. 878-888, 2011.

SCHELLER, Jürgen; GRÖTZINGER, Joachim; ROSE-JOHN, Stefan. Updating interleukin-6 classic-and trans-signaling. **Signal Transduction**, v. 6, n. 4, p. 240-259, 2006.

SCHOEMAKER, Marieke H.; HAGEMAN, Jeske H. J.; HAAF, Dominique T.; HARTOG, Anita; SCHOLTENS, Petra A. M. J.; BOEKHORST, Jos; NAUTA, Arjen; BOS, Rolf. Prebiotic galacto-oligosaccharides impact stool frequency and fecal microbiota in self-reported constipated adults: a randomized clinical trial. **Nutrients**,

v. 14, p. 309, 2022.

SCHWIERTZ, Andreas. **Microbiota of the Human Body - Implications in Health and Disease.** Springer: Berlim, p 157, 2016.

SCULLY, Crispian; EPSTEIN, Joel SONIS, Stephen. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. part 2: diagnosis and management of mucositis. **HEAD & NECK - Wiley InterScience**, p. 77-84, 2004.

SHADE, Asley; HANDELSMAN, Jo. Beyond the Venn diagram: the hunt for a core microbiome. **Environmental microbiology**, v. 14, n. 1, p. 4-12, 2012

SHARMA, Atul; TILAK, Tsvvgk; BAKHSHI, Sameer; RAINA, Vinod; KUMAR, Lalit; CHAUDHARY, SurendraPal; SAHOO, RanjitKumar; GUPTA, Ritu.; THULKAR, Sanjay. Lactobacillus brevis CD2 lozenges prevent oral mucositis in patients undergoing high dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. **ESMO Open**, v.1, e000138, 2016.

SHEN, Shigian; LIM, Grewo; YOU, Zerong; DING, Weihua; HUANG, Peigen; RAN, Chongzhao; DOHENY, Jason; CARAVAN, Peter; TATE, Samuel; HU, Kun; KIM, Hyangin; MCCABE, Michael; HUANG, Bo; XIE, Zhoncong; KWON, Douglas; CHEN, Lucy; MAO, Jianren. Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain. **Nature Neuroscience**, v. 20, p. 1213–1216, 2017.

STEENSBERG, Adam; FISCHER, Christian P.; KELLER, Charlotte; MOLLER, Kirsten; PEDERSEN, Bente K. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v. 285, p. E433-E437, 2003.

SHI, Jialu; WANG, Youfa; CHENG, Lei; WANG, Jin; RAGHAVAN, Vijaya. Gut microbiome modulation by probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics: A novel strategy in food allergy prevention and treatment. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 64, p. 5984-6000, 2024.

SHIMONY, Shai; STAHL, Maximilian; PEDRA, Richard M. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 98, p. 502-526, 2023.

SIMON, Elemer; CALINOIU, Lavinia F.; MITREA, Laura; VODNAR, Dan Cristian. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. **Nutrients**, v. 13, p. 2112, 2021.

SONG, Y.; HIMMEL, B.; ÖHRMALM, L.; GYARMATI, P. The Microbiota in Hematologic Malignancies. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 21, p. 1-13, 2020.

SONIS, Stephen T. The Pathobiology of Mucositis. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, p. 277-284, 2004.

SONIS, Stephen T. A biological approach to mucositis. **The Journal of Supportive Oncology**, v. 2, p. 21-32, 2004.

SOTOUDEGAN, Farzaneh; DANIALI, Marzieh; HASSANI, Shokoufeh; NIKFAR,

- Shekoufeh; ABDOLLAHI, Mohammad. Reappraisal of probiotics' safety in human. **Food and Chemical Toxicology**, v. 129, p. 22–29, 2019.
- SPARO, Mónica et al. Immunomodulatory properties of cell wall extract from Enterococcus faecalis CECT7121. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, p. 551-555, 2014.
- SPOR, Aymé; KOREN, Omry; LEY, Ruth. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, p. 279–290, 2011.
- STENVINKEL, Peter et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. **Kidney international**, v. 67, n. 4, p. 1216-1233, 2005.
- STEENSBERG, Adam; FISCHER, Christian P.; KELLER, Charlotte; MOLLER, Kirsten; PEDERSEN, Bente K. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10 and cortisol in humans. **American Journal Physiology Endocrinology Metabolism**, v. 285, p. E433-E437, 2003.
- STRINGER, Andrea M. et al. Gastrointestinal microflora and mucins may play a critical role in the development of 5-Fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis. **Experimental Biology and Medicine**, v. 234, p. 430-441, 2009b.
- STRINGER, Andrea M.; GIBSON, Rachel J.; BOWEN, Joanne M.; KEEFE, Dorothy M. K. Chemotherapy-induced modifications to gastrointestinal microflora: evidence and implications of change. **Current Drug Metabolism**, v. 10, p. 79-83, 2009a.
- STRINGER, Andrea M.; GIBSON, Rachel J.; KEEFE, Dorothy M. K. et al. Chemotherapy-induced diarrhea is associated with changes in the luminal environment in the DA rat. **Experimental Biology and Medicine**, v. 232, p. 96–106, 2007.
- TOUCHEFEU, Y.; MONTASSIER, E.; NIEMAN, K.; GASTINNE, T.; POTEL, G.; BRULEY DES VARANNES, S.; LE VACON, F.; DE LA COCHETIERE, M. F. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 40, p. 409-421, 2014.
- TRAUTWEIN, Christian et al. Acute-phase response factor, increased binding, and target gene transcription during liver regeneration. **Gastroenterology**, v. 110, p. 1854-1862, 1996.
- TREGO, Anna; KEATING, Ciara; NZETEU, Corine. Beyond basic diversity estimates—analytical tools for mechanistic interpretations of amplicon sequencing data. **Microorganisms**, v. 10, n. 10, p. 1961, 2022.
- VAN DEN BOOGAARD, Winnie M. C.; KOMNINOS, Daphne S. J.; VERMEIJ, Wilbert P. Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal. **Cancers**, v. 14, p. 627, 2022.
- VAN DER VELDE, Robert Y.; BROUWERS, Jacobus R.; GEUSENS, Piet P.; LEMS, Willem F.; VAN DEN BERGH, Joop P. Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice. **Food & Nutrition Research**, v. 58, 2021. VAN VLIET, Michel J.; HARMSEM, Hermie J. M. BONT, Eveline S. J. M.

- TISSIN, Wim J. E. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 5, p. e1000879, 2010.
- VARDIMAN, J. W. BRUNNING, R. D. ARBER, D. A. et al. Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasm — In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed SWERDLOW S. H. et al. **International Agency for Research on Cancer**, Lyon, France: IARC Press. Chap.1, p.18-30, 2008.
- WANG, Jing; FENG, Wuwen; ZHANG, Shiyang; CHEN, Lu; TANG, Fei; SHENG, Yongcheng; AO, Hui; PENG, Cheng. Gut microbial modulation in the treatment of chemotherapyinduced diarrhea with Shenzhu Capsule. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 19, p. 126, 2019.
- WATSON, D.; O'CONNELL MOTHERWAY, M.; SCHOTERMAN, M. H.; VAN NEERVEN, R. J.; NAUTA, A.; VAN SINDEREN, D. Selective carbohydrate utilization by lactobacilli and bifidobacteria. **Journal of Applied Microbiology**, 114, (4), 1132-46, 2013.
- WEAVER, Connie M. Bioactive foods and ingredients for health. **Advances in Nutrition**, v. 5, (3), p. 306S-11S, 2014.
- WEINBORN, Valeire; VALENZUELA, Carolina; OLIVARES, Manuel; ARREDONDO, Miguel; WEILL, Ricardo; PIZARRO, Fernando. Prebiotics increase heme iron bioavailability and do not affect non-heme iron bioavailability in humans. **Food & Function**, v. 8, (5), p. 1994-1999, 2017.
- WHISNER, Corrie M.; CASTILLO, Luisa F. Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism. **Calcified Tissue International**, v. 102, (4), p. 443-479, 2018.
- WICKHAM Hadley; AVERICK, Mara; BRYAN, Jennifer; CHANG, Winston; MCGOWAN, Lucy D'A.; FRANÇOIS, Romain; GROLEMUND, Garret; HAYES, Alex; HENRY, Lionel; HESTER, Jim; KUHN, Max; PEDERSEN, Thomas L.; MILLER, Evan; BACHE, Stephan M.; MÜLLER, Kiril; OOMS, Jeroen; ROBINSON, David; SEIDEL, Dana P.; SPINU, Vitalie; TAKAHASHI, Kohske; VAUGHAN, Davis; Wilke, Claus; WOO, Kara; YUTANI, HIROAKI et al. Welcome to the tidyverse. **Journal of Open Source Software**, v. 4, p. 1686.
- WILLIS, Amy D. Rarefaction, alpha diversity, and statistics. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 2407, 2019.
- WOPEREIS, Harm; OOZEER, Raish; KNIPPING, Karen; BELZER, Clara; KNOL, Jan. The first thousand days—intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 25, n. 5, p. 428-438, 2014.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION.** *World Cancer Report 2014.* **WHO Press:** Genebra, 630 P., 2014.
- XIA, Chaofei; JIANG, Chunling; LI, Wenyu; WEI, Jing; HONG, Hu; LI, Jingao; FENG, Liu; WEI, Hong; XIN, Hongbo; CHEN, Tingtao. A phase II randomized clinical trial and mechanistic studies using improved probiotics to prevent oral mucositis induced by concurrent radiotherapy and chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma.

Frontiers in Immunology, v. 12, p. 6, 2021.

YILMAZ, Musa; KANTARJIAN, Hagop; RAVANDI, Farhad. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal*, v. 11, 2021.

YIN, Pingping; YI, Shanrong; DU, Ting; ZHANG, Chengcheng; YU, Leilei; TIAN, Fengwei; ZHAO, Jianxin; CHEN, Wei; ZHAI, Qixiao. Dynamic response of different types of gut microbiota to fructooligosaccharides and inulin. **Food & Function**, v. 15, (3), 1402-1416, 2024.

YING, Hua-Zong; XIE, Wei; WANG, Meng-Chuan; HE, Jia-Qi; ZHANG, Huan-Huan; YU, Chen-Huan. Gut microbiota: An emerging therapeutic approach of herbal medicine for prevention of colorectal cancer. **Front. in Cell. Infection Microbiology**, p. 1205, 2022.

YIXIA, Yin; SRIPETCHWANDEE, Jirapas; CHATTIPAKORN, Nipon; CHATTIPAKORN, Siriporn C. The alterations of microbiota and pathological conditions in the gut of patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. **Anaerobe**, v. 68 (Supl. 6), 102361, 2021.

YU, M.; KIM, J. K.; KIM, S. Y.; CHO, S. H.; KIM, M. J.; Seomun, G. Development and Effects of Simulation Program for Fall Management. **Journal of Korean Academy of Nursing**, v. 23, p. 548-557, 2017.

YUAN, Lu; ZHANG, Siruo; LI, Huan; YANG, Fan; MUSHTAQ, Noosheen; ULLAH, Shakir; SHI, Yi; AN, Cuihong; XU, Jiru. The influence of gut microbiota dysbiosis to the efficacyof 5-Fluorouracil treatment on colorectal cancer. **Biomedicine & Pharmacoterapy**, v. 108, p. 184-193, 2018.

ZHAI, Liang; HUANG, Chunhua; NING, Ziwan et al. *Ruminococcus gnavus* plays a pathogenic role in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by increasing serotonin biosynthesis. **Cell Host & Microbe**, v. 31, n. 1, p. 33-44. e5, 2023.

APÊNDICES

APÊNDICE A: Produção científica durante o doutorado

1. MONTEIRO, CINARA; DO CARMO, MONIQUE; MELO, BRUNA; ALVES, MATHEUS; DOS SANTOS, CAMILLA; MONTEIRO, SÍLVIO; BOMFIM, MARIA; FERNANDES, ELIZABETH; MONTEIRO-NETO, VALÉRIO. In Vitro Antimicrobial Activity and Probiotic Potential of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* against Species of *Clostridium*. **Nutrients**, v.11, p.448 - 462, 2019
2. DOS SANTOS, CAMILLA I.; CAMPOS, CARMEM D. L.; NUNES-NETO, WALLACE R.; DO CARMO, MONIQUE S.; NOGUEIRA, FLÁVIO A. B.; FERREIRA, RÔMULO M.; COSTA, ENNIO P. S.; GONZAGA, LAOANE F.; ARAÚJO, JÉSSICA M. M.; MONTEIRO, JOVELIANE M.; MONTEIRO, CINARA REGINA A. V.; PLATNER, FERNANDA S.; FIGUEIREDO, ISABELLA F. S.; HOLANDA, RODRIGO A.; MONTEIRO, SILVIO G.; FERNANDES, ELIZABETH S.; MONTEIRO, ANDREA S.; MONTEIRO-NETO, VALÉRIO. Genomic Analysis of *Limosilactobacillus fermentum* ATCC 23271, a Potential Probiotic Strain with Anti-Candida Activity. **JOURNAL OF FUNGI**, v.7, p.794, 2021.
3. SILVA, BRUNA L. R.; SIMÃO, GISELE; CAMPOS, CARMEM D. L.; MONTEIRO, CINARA R. A. V.; BUENO, LARYSSA R.; ORTIS, GABRIEL B.; MENDES, SAULO J. F.; MOREIRA, ISRAEL VIEGAS; MARIA-FERREIRA, DANIELE; SOUSA, EDUARDO M.; VIDAL, FLÁVIA C. B.; MONTEIRO, CRISTINA DE ANDRADE; MONTEIRO-NETO, VALÉRIO; FERNANDES, ELIZABETH S.. In Silico and In Vitro Analysis of Sulforaphane Anti-Candida Activity. **ANTIBIOTICS-BASEL**. v.12, p.1051, 2023.
4. FERNANDES, ELIZABETH S.; DA SILVA FIGUEIREDO, ISABELLA F.; MONTEIRO, CINARA R. A. V.; MONTEIRO-NETO, VALÉRIO. Antimicrobial and Anti-Infective Activity of Natural Products-Gaining Knowledge from Novel Studies. **ANTIBIOTICS-BASEL**, v.12, p.1051, 2023.
5. PEREIRA-FILHO, JOSÉ LIMA; MENDES, AMANDA GRAZIELA GONÇALVES; CAMPOS, CARMEM DUARTE LIMA; MOREIRA, ISRAEL VIEGAS; MONTEIRO, CINARA REGINA ARAGÃO VIEIRA; SOCZEK, SUZANY HELLEN DA SILVA; FERNANDES, ELIZABETH SOARES; CARVALHO, RAFAEL CARDOSO; MONTEIRO-NETO, VALÉRIO. A Comprehensive Review on the Antibacterial, Antifungal, Antiviral, and Antiparasitic Potential of Silybin. **ANTIBIOTICS-BASEL**, v.13, p.1091, 2024.

APÊNDICE B: Ficha de Controle de Suplementação

CONTROLE DE SUPLEMENTAÇÃO

Paciente: _____ Leito: _____ Tipo de suplementação: A () B ()

Data de início da suplementação: ___ / ___ / ___ Data prevista do fim da suplementação: ___ / ___ / ___

| Data | Dias | Manhã | | Tarde | | Observações |
|------|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| | | Oferecido | Consumido | Oferecido | Consumido | |
| | Dia 1 | | | | | |
| | Dia 2 | | | | | |
| | Dia 3 | | | | | |
| | Dia 4 | | | | | |
| | Dia 5 | | | | | |
| | Dia 6 | | | | | |
| | Dia 7 | | | | | |
| | Dia 8 | | | | | |
| | Dia 9 | | | | | |
| | Dia 10 | | | | | |
| | Dia 11 | | | | | |
| | Dia 12 | | | | | |
| | Dia 13 | | | | | |
| | Dia 14 | | | | | |

| Data | Dias | Manhã | | Tarde | | Observações |
|------|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| | | Oferecido | Consumido | Oferecido | Consumido | |
| | Dia 15 | | | | | |
| | Dia 16 | | | | | |
| | Dia 17 | | | | | |
| | Dia 18 | | | | | |
| | Dia 19 | | | | | |
| | Dia 20 | | | | | |
| | Dia 21 | | | | | |

APÊNDICE C: QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

QUESTIONÁRIO I - AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Código do entrevistado: _____

1. DADOS PESSOAIS, SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS:

| | | | |
|---|--|--|--|
| Nome: | | | |
| Nº prontuário: | Leito: | | |
| Data da avaliação: | Horário: <input type="checkbox"/> MAT <input type="checkbox"/> VESP <input type="checkbox"/> NOT | | |
| Idade: | Sexo: <input type="checkbox"/> 1- M <input type="checkbox"/> 2- F | | |
| Cor/raça: <input type="checkbox"/> 1-Branca <input type="checkbox"/> 2-Negra <input type="checkbox"/> 3-Parda <input type="checkbox"/> 4-Amarela <input type="checkbox"/> 5-Indígena | Estado Civil: <input type="checkbox"/> 1-Solteiro <input type="checkbox"/> 2-Casado <input type="checkbox"/> 3-Divorciado <input type="checkbox"/> 4-Viúvo <input type="checkbox"/> 5-Outros | | |
| Profissão: | Telefone: | | |
| Escolaridade: <input type="checkbox"/> 1-Analfabeto/Fundamental Incompleto <input type="checkbox"/> 2-Fundamental I Completo e/Fundamental II Incompleto <input type="checkbox"/> 3-Fundamental II Completo/Médio Incompleto <input type="checkbox"/> 4-Médio Completo/Superior Incompleto <input type="checkbox"/> 5-Superior Completo | | | |

2. HISTÓRIA CLÍNICA E ESTILO DE VIDA

| | |
|--|---------------------------|
| 2.1 Data de Admissão: | Data da avaliação: |
| 2.2 Tempo de Internação: | |
| 2.3 Quimioterápico (s): | |
| 2.4 Outras medicações utilizadas durante a internação: <input type="checkbox"/> 1-Analgésicos <input type="checkbox"/> 2-Antidepressivos <input type="checkbox"/> 3-Antibióticos <input type="checkbox"/> 4- Anti-inflamatórios <input type="checkbox"/> 5-Antivirais <input type="checkbox"/> 6- Antifúngicos <input type="checkbox"/> 7- Corticóides: <input type="checkbox"/> 8- Quimioterápicos orais: <input type="checkbox"/> 9- Outros: | |

2.5 Comorbidades:

- 1-HAS 2-DM 3-DRC 4-Dislipidemias
 - 5-Cardiopatia 6-Neuropatias 7-Outros 8-Sem
- Comorbidades

2.6 Tomava algum medicamento diariamente antes da internação?

1-Sim 2-Não

Se sim, Qual (is)?

2.7 Tabagismo:

1-Sim 2-Não 3-Fumou no passado

2.8 Etilismo:

1-Sim 2-Não 3-Bebeu no passado

2.9 Prática de Atividade Física:

1-Sim 2 a 3x/sem 4 a 5x/sem 7 dias

2-Não

2.10 Tipo de Dieta

| | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> 1-Dieta Normal/Livre | <input type="checkbox"/> 2-Dieta Branda | <input type="checkbox"/> 3-Dieta Pastosa |
| <input type="checkbox"/> 4-Dieta Líquida-Pastosa | <input type="checkbox"/> 5-Dieta Líquida | <input type="checkbox"/> 6-Dieta Restrita |

3. SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

1-Todos os dias 2- De dois em dois dias

3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

4 CONSTIPAÇÃO FUNCIONAL – ROMA IV

Responda a essas perguntas sobre como funciona o seu intestino nos últimos 6 meses, sem o auxílio de medicamentos ou fitoterápicos

4.1 Realiza esforço excessivo para fazer cocô em pelo menos uma de cada quatro vezes que você faz? 1- Sim 2- Não

4.2 Em pelo menos uma cada quatro vezes que você faz cocô apresenta fezes endurecidas ou ressecadas (tipo 1 ou tipo 2 Bristol)? 1- Sim 2- Não

4.3 Apresenta sensação de defecação incompleta em pelo menos uma de cada quatro vezes que você faz cocô? 1- Sim 2 - Não

4.4 Sensação de bloqueio ou obstrução anorrectal pelo menos uma a cada quatro vezes que você faz cocô? 1- Sim 2- Não

4.5 Realiza manobra manual em pelo menos uma de cada quatro vezes que faz cocô?

1- Sim 2- Não

4.6 Com que frequência você faz cocô?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1- Menos de uma vez por semana | <input type="checkbox"/> 2- Uma vez por semana |
| <input type="checkbox"/> 3- Menos de 3 vezes por semana | <input type="checkbox"/> 4- Mais que quatro vezes na semana |

4.7 Você eventualmente apresenta fezes líquidas sem o auxílio de laxantes?

1- Sim 2- Não 3- Raramente

5. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA:

| | |
|---|---------------------------------------|
| 5.1 Peso | 5.2 Altura |
| 5.3 IMC | 5.4 Massa magra (kg): |
| 5.5 % Gordura corporal: | 5.6 Gordura Visceral: |
| 5.7 Circunferência do Braço: | 5.8 Circunferência da Cintura: |
| 5.9 Circunferência da Panturrilha: | |
| | |
| | |
| | |

AVALIAÇÃO DIÁRIA

1º DIA DE QUIMIOTERAPIA / DATA:

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

1-Todos os dias 2- De dois em dois dias

3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

2º DIA DE QUIMIOTERAPIA / DATA:

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

- 1-Todos os dias 2- De dois em dois dias
 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

3º DIA DE QUIMIOTERAPIA / DATA:

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

- 1-Todos os dias 2- De dois em dois dias
 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

4º DIA DE QUIMIOTERAPIA / DATA:

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

1-Todos os dias 2- De dois em dois dias

3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

5º DIA DE QUIMIOTERAPIA / DATA:

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

1-Todos os dias 2- De dois em dois dias

3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

6º DIA DE QUIMIOTERAPIA / DATA:

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

- 1-Todos os dias 2- De dois em dois dias
 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:**7º DIA DE QUIMIOTERAPIA / DATA:**

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

- 1-Todos os dias 2- De dois em dois dias
 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:**8º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:**

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

- 1-Todos os dias 2- De dois em dois dias
 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

9º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

1-Todos os dias 2- De dois em dois dias

3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:**AVALIAÇÃO DO PACIENTE (10º dia PÓS - QUIMIOTERAPIA)**

Código do entrevistado: _____

1. HISTÓRIA CLÍNICA E ESTILO DE VIDA

| |
|---|
| 2.1 Data da avaliação: |
| 2.2 Tempo de Internação: |
| 2.3 Quimioterápico (s): |
| 2.4 Outras medicações utilizadas durante a internação: |
| <input type="checkbox"/> 1-Analgésicos <input type="checkbox"/> 2-Antidepressivos <input type="checkbox"/> 3-Antibióticos <input type="checkbox"/> 4- Anti-inflamatórios <input type="checkbox"/> 5-Antivirais <input type="checkbox"/> 6- Antifúngicos <input type="checkbox"/> 7- Corticóides: <input type="checkbox"/> 8- Quimioterápicos orais: <input type="checkbox"/> 9- Outros: |

2.10 Tipo de Dieta

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> 1-Dieta Normal/Livre | <input type="checkbox"/> 2-Dieta Branda | <input type="checkbox"/> 3-Dieta Pastosa |
| <input type="checkbox"/> 4-Dieta Líquida-Pastosa | <input type="checkbox"/> 5-Dieta Líquida | <input type="checkbox"/> 6-Dieta Restrita |

3. SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

1-Todos os dias 2- De dois em dois dias

3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

4. CONSTIPAÇÃO FUNCIONAL – ROMA IV

Responda a essas perguntas sobre como funciona o seu intestino nos últimos dias:

4.1 Realiza esforço excessivo para fazer cocô em pelo menos uma de cada quatro vezes que você faz? 1- Sim 2- Não

4.2 Em pelo menos uma cada quatro vezes que você faz cocô apresenta fezes endurecidas ou ressecadas (tipo 1 ou tipo 2 Bristol)? 1- Sim 2- Não

4.3 Apresenta sensação de defecação incompleta em pelo menos uma de cada quatro vezes que você faz cocô? 1- Sim 2 - Não

4.4 Sensação de bloqueio ou obstrução anorrectal pelo menos uma a cada quatro vezes que você faz cocô? 1- Sim 2- Não

4.5 Realiza manobra manual em pelo menos uma de cada quatro vezes que faz cocô?

1- Sim 2- Não

4.6 Com que frequência você faz cocô?

1- Menos de uma vez por semana 2- Uma vez por semana

3- Menos de 3 vezes por semana 4- Mais que quatro vezes na semana

4.7 Você eventualmente apresenta fezes líquidas sem o auxílio de laxantes?

1- Sim 2- Não 3- Raramente

5. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA:

| | |
|--|---------------------------------------|
| 5.1 Peso | 5.2 Altura |
| 5.3 IMC | 5.4 Massa magra (kg): |
| 5.5 % Gordura corporal: | 5.6 Gordura Visceral: |
| 5.7 Circunferência do Braço: MSD: MSE: | 5.8 Circunferência da Cintura: |
| 5.9 Circunferência da Panturrilha: MID: MIE: | |

11º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:**Mucosite Oral:** 1-Sim 2-Não Grau:**Inapetência (falta de apetite):** 1-Sim 2-Não**Aceita a dieta ofertada:** 1-Total 2-Pacial 2- Nada**Náuseas:** 1-Sim 2-Não**Vômitos:** 1-Sim 2-Não**Xerostomia (boca ressecada):** 1-Sim 2-Não**Dor Abdominal:** 1-Sim 2-Não**Diarreia:** 1-Sim 2-Não1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia**Constipação:** 1-Sim 2-Não**Frequência de evacuação:** 1-Todos os dias 2- De dois em dois dias 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana**Escala de Bristol:****12º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:****Mucosite Oral:** 1-Sim 2-Não Grau:**Inapetência (falta de apetite):** 1-Sim 2-Não**Aceita a dieta ofertada:** 1-Total 2-Pacial 2- Nada**Náuseas:** 1-Sim 2-Não**Vômitos:** 1-Sim 2-Não**Xerostomia (boca ressecada):** 1-Sim 2-Não**Dor Abdominal:** 1-Sim 2-Não**Diarreia:** 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

- 1-Todos os dias
 - 2- De dois em dois dias
 - 3- De três em três dias
 - 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

13º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Facial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 veces por dia 2- :

Constipação: 1-Sim 2-Não

1-Todos os dias

- 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

14º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Facial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

- 1-Todos os dias 2- De dois em dois dias
 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:**15º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:**

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

- 1-Todos os dias 2- De dois em dois dias
 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:**16º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:**

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

- 1-Todos os dias 2- De dois em dois dias
 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

17º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:
Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não
Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada
Náuseas: 1-Sim 2-Não
Vômitos: 1-Sim 2-Não
Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não
Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não
Diarreia: 1-Sim 2-Não
 1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia
Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

1-Todos os dias 2- De dois em dois dias
 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:**18º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:**

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:
Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não
Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada
Náuseas: 1-Sim 2-Não
Vômitos: 1-Sim 2-Não
Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não
Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não
Diarreia: 1-Sim 2-Não
 1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia
Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

1-Todos os dias 2- De dois em dois dias
 3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:**19º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:**

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

1-Todos os dias 2- De dois em dois dias

3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

20º DIA DE PÓS - QUIMIOTERAPIA / DATA:

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

1-Todos os dias 2- De dois em dois dias

3- De três em três dias 4- Uma vez por semana

Escala de Bristol:

AVALIAÇÃO DO PACIENTE (21º dia PÓS - QUIMIOTERAPIA)

Código do entrevistado: _____

1. HISTÓRIA CLÍNICA E ESTILO DE VIDA

2.1 Data da avaliação:

2.2 Tempo de Internação:

2.3 Quimioterápico (s):**2.4 Outras medicações utilizadas durante a internação:**

- 1-Analgésicos
- 2-Antidepressivos
- 3-Antibióticos
- 4- Anti-inflamatórios
- 5-Antivirais
- 6- Antifúngicos
- 7- Corticóides:
- 8- Quimioterápicos orais:
- 9- Outros:

2.10 Tipo de Dieta

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> 1-Dieta Normal/Livre | <input type="checkbox"/> 2-Dieta Branda | <input type="checkbox"/> 3-Dieta Pastosa |
| <input type="checkbox"/> 4-Dieta Líquida-Pastosa | <input type="checkbox"/> 5-Dieta Líquida | <input type="checkbox"/> 6-Dieta Restrita |

3. SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Mucosite Oral: 1-Sim 2-Não Grau:

Inapetência (falta de apetite): 1-Sim 2-Não

Aceita a dieta ofertada: 1-Total 2-Pacial 2- Nada

Náuseas: 1-Sim 2-Não

Vômitos: 1-Sim 2-Não

Xerostomia (boca ressecada): 1-Sim 2-Não

Dor Abdominal: 1-Sim 2-Não

Diarreia: 1-Sim 2-Não

1- 2 a 3 vezes por dia 2- 4 a 5 vezes por dia 3- 6 ou + vezes por dia

Constipação: 1-Sim 2-Não

Frequência de evacuação:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1-Todos os dias | <input type="checkbox"/> 2- De dois em dois dias |
| <input type="checkbox"/> 3- De três em três dias | <input type="checkbox"/> 4- Uma vez por semana |

Escala de Bristol:

4. CONSTIPAÇÃO FUNCIONAL – ROMA IV

Responda a essas perguntas sobre como funciona o seu intestino nos últimos dias:

- 4.1 Realiza esforço excessivo para fazer cocô em pelo menos uma de cada quatro vezes que você faz?** 1- Sim 2- Não
- 4.2 Em pelo menos uma cada quatro vezes que você faz cocô apresenta fezes endurecidas ou ressecadas (tipo 1 ou tipo 2 Bristol)?** 1- Sim 2- Não
- 4.3 Apresenta sensação de defecação incompleta em pelo menos uma de cada quatro vezes que você faz cocô?** 1- Sim 2 - Não
- 4.4 Sensação de bloqueio ou obstrução anorrectal pelo menos uma a cada quatro vezes que você faz cocô?** 1- Sim 2- Não
- 4.5 Realiza manobra manual em pelo menos uma de cada quatro vezes que faz cocô?**
 1- Sim 2- Não
- 4.6 Com que frequência você faz cocô?**
 1- Menos de uma vez por semana 2- Uma vez por semana
 3- Menos de 3 vezes por semana 4- Mais que quatro vezes na semana
- 4.7 Você eventualmente apresenta fezes líquidas sem o auxílio de laxantes?**
 1- Sim 2- Não 3- Raramente

5. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA:

| | |
|--|---------------------------------------|
| 5.1 Peso | 5.2 Altura |
| 5.3 IMC | 5.4 Massa magra (kg): |
| 5.5 % Gordura corporal: | 5.6 Gordura Visceral: |
| 5.7 Circunferência do Braço: MSD: MSE: | 5.8 Circunferência da Cintura: |
| 5.9 Circunferência da Panturrilha: MID: MIE: | |

NUTRIÇÃO - RECORDATÓRIO ALIMENTAR 24H

Dia da semana: (S) (T) (Q) (Q) (S) (S) (D)

Dia atípico: () Nao () Sim

APÊNDICE D: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Comitê de Ética em pesquisa do Uniceuma Rua Josué Montello, nº 01,
Renascença II, São Luís - MA, CEP 65.075-120. Telefone (98) 3214-4277**

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Estudo:

Avaliação do uso de prebióticos na prevenção e atenuação da mucosite em pacientes leucêmicos sob quimioterapia antineoplásica

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa clínica que se destina a investigar o potencial de um suplemento nutricional que poderá atuar ou não na prevenção ou na atenuação da mucosite em pacientes leucêmicos sob quimioterapia, através da estimulação da multiplicação de microrganismos considerados benéficos ao organismo humano.

O estudo será feito da seguinte maneira: inicialmente será explicado os objetivos e possíveis benefícios do estudo aos pacientes. Após esse momento, será aplicado um questionário para investigação dos dados sóciodemográficos e clínicos, e coletado as primeiras amostras de sangue e fezes para início da intervenção. Você receberá pacotes contendo o composto que deverá ser ingerido em um copo com água, duas vezes ao dia, por um período de 14 dias. No 7º e 14º dias, serão coletados novas amostras e novo acompanhamento dos dados clínicos.

Os riscos compreendem os seguintes procedimentos: 1) na coleta de sangue você poderá sentir dor na punção da agulha e/ou poderá haver o aparecimento de um hematoma, bem como um risco de infecção. No entanto, esses riscos serão minimizados através da coleta por técnicos de laboratório experiente e uso de antissépticos adequados durante o procedimento. Na coleta das fezes o risco é considerado mínimo e poderá estar relacionado a um eventual constrangimento em decorrência da entrega do material fecal. Esse risco será atenuado através da orientação para que o material seja entregue em um envelope lacrado. Dados da literatura confirmam que o uso desse suplemento é seguro e não causa efeitos colaterais aos pacientes. Você contará com a assistência dos pesquisadores se necessário, em todas as etapas de sua participação no estudo.

Os benefícios que você deverá esperar com a sua participação, será contribuir para a avaliação da eficácia do suplemento alimentar na prevenção e atenuação da mucosite em pacientes leucêmicos sob quimioterapia, evitando assim possíveis complicações e/ou interrupções do tratamento antineoplásico.

Sempre que você desejar serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. A qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que para isto sofra qualquer penalidade ou prejuízo, ou seja sem qualquer prejuízo da continuidade do seu acompanhamento médico e de toda a equipe multidisciplinar.

Será garantido o sigilo quanto a sua identificação e das informações obtidas pela sua participação, exceto aos responsáveis pelo estudo, e a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. Você não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo, nem

mesmo dentro do hospital com os profissionais da equipe.

Você tem o direito de indenização por todos os danos que venha a sofrer pela sua participação nesse estudo e, também será resarcido por qualquer despesa que venha a ter pela mesma razão, sendo que, para essas despesas estão garantidos os recursos.

Documento assinado digitalmente
 CINARA REGINA ARAGAO VIEIRA MONTEIRO
 Data: 14/03/2024 22:30:20-0300
 Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Prof.^a Ma. Cinara Regina A. V. Monteiro
 Aluna de Doutorado CCBS – UFMA
 Email: cinaraaragao@hotmail.com
 Contatos: (98) 98144-6646

Documento assinado digitalmente
 VALERIO MONTEIRO NETO
 Data: 14/03/2024 22:35:40-0300
 Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Pesquisador Responsável
 Prof. Dr. Valério Monteiro Neto
 CRF 815 – MA
 Email: valerio.monteiro@ufma.br
 Contatos: (98) 99972-2651

Documento assinado digitalmente
 EDUARDA GOMES BOGEA
 Data: 14/03/2024 20:36:01-0300
 Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Prof.^a Dra. Eduarda Gomes Bogéa
 Aluna de Pós-Doutorado CCBS – UFMA
 Email: eduardabogea@gmail.com
 Contatos: (98) 99901-3053

São Luis, _____ / _____ / _____

Assinatura do sujeito ou responsável

ANEXOS

ANEXO A: Parecer do Comité de Ética de Aprovação da Pesquisa



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
MARANHÃO - UNICEUMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do Uso de Prebióticos na Prevenção e Atenuação da Mucosite em Pacientes Leucêmicos sob Quimioterapia Antineoplásica

Pesquisador: CINARA REGINA ARAGAO VIEIRA MONTEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 22046819.3.0000.5084

Instituição Proponente: centro universitario do maranhão-uniceuma

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO MARANHAO - FAPEMA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.695.579

Apresentação do Projeto:

A ação citotóxica da quimioterapia utilizada no tratamento de pacientes leucêmicos pode resultar em mucosite, uma síndrome clínica caracterizada por inflamação, ulceração das membranas mucosas do trato gastrointestinal, atrofia das vilosidades e diminuição dos enterócitos. A mucosite afeta mais comumente a mucosa da boca, mas pode ocorrer em todo o trato gastrointestinal, com sintomas que incluem dor, vômitos, inchaço e diarreia. Os casos graves são frequentemente associados a complicações secundárias, como desnutrição e septicemia, resultando em mau prognóstico para o paciente. Além de causar desconforto doloroso e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, a mucosite requer maior custo dos serviços de saúde, pois há necessidade de adequação da dieta, uso contínuo de opióides e antibioticoterapia, pois aumenta o risco de infecção local e sistêmica. O papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da mucosite ainda não está bem estabelecido, mas existem evidências de que a relação simbiótica entre a microbiota e seu hospedeiro é afetada negativamente pela quimioterapia. Geralmente, há uma mudança na composição da microbiota com redução das espécies bacterianas consideradas "benéficas" e elevação da população de microrganismos com potencial patogênico nos pacientes com mucosite. Assim, os carboidratos designados de prebióticos, por apresentarem a capacidade de estimular a colonização do intestino por bactérias probióticas de forma significante, poderiam representar uma abordagem terapêutica potencial para restaurar a homeostase intestinal e

Endereço: DOS CASTANHEIROS

Bairro: JARDIM RENASCENCA

CEP: 65.075-120

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3214-4212

E-mail: cep@ceuma.br



Continuação do Parecer: 3.695.579

prevenir ou atenuar a mucosite.

Objetivo da Pesquisa:

objetivo principal: Investigar o potencial do prebiótico fruto-oligossacarídeo como adjuvante na prevenção ou na atenuação da mucosite em pacientes leucêmicos sob quimioterapia, através da estimulação da multiplicação de microrganismos considerados benéficos.

objetivo secundário: Verificar os efeitos da quimioterapia antineoplásica sobre a diversidade e quantidade relativa de microrganismos benéficos e dos potencialmente patogênicos presentes em amostras fecais dos pacientes leucêmicos;• Avaliar o impacto do uso de prebiótico à base de fruto-oligossacarídeo sobre a diversidade de determinados grupos de microrganismos intestinais dos pacientes;• Determinar a influência do prebiótico nos marcadores plasmáticos de inflamação nos pacientes sob uso do prebiótico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos compreendem os seguintes procedimentos: 1) na coleta de sangue você poderá sentir dor na punção da agulha e/ou poderá haver o aparecimento de um hematoma, bem como um risco de infecção. No entanto, esses riscos serão minimizados através da coleta por técnicos de laboratório experiente e uso de antissépticos adequados durante o procedimento. Na coleta das fezes o risco é considerado mínimo e poderá estar relacionado a um eventual constrangimento em decorrência da entrega do material fecal. Esse risco será atenuado através da orientação para que o material seja entregue em um envelope lacrado. Dados da literatura confirmam que o uso desse suplemento é seguro e não causa efeitos colaterais aos pacientes. Você contará com a assistência do pesquisador se necessário, em todas as etapas de sua participação no estudo.

Benefícios:

Os benefícios que você deverá esperar com a sua participação, será contribuir para a avaliação da eficácia do suplemento alimentar na prevenção e atenuação da mucosite em pacientes leucêmicos sob quimioterapia, evitando assim possíveis complicações e/ou interrupções do tratamento antineoplásico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta relevância científica e certamente contribuirá para esclarecer aspectos importantes a respeito do tema. A pesquisa tem metodologia que responde aos objetivos proposto e tem equipe executora apresenta a capacitação necessária para realizar a pesquisa.

Endereço: DOS CASTANHEIROS

Bairro: JARDIM RENASCENCA

CEP: 65.075-120

UF: MA **Município:** SAO LUIS

Telefone: (98)3214-4212

E-mail: cep@ceuma.br



Continuação do Parecer: 3.695.579

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os termos e documentos obrigatórios entretanto se faz necessária a apresentação do termo de anuência da equipe de pesquisadores. No TCLE o pesquisador responsável é o orientador, mas foi submetido pelo aluno de doutorado. O pesquisador responsável é quem faz a submissão, assim é necessária a correção no TCLE.

No cronograma inserido no projeto de pesquisa deve ser identificado mês e ano de cada fase do projeto.

- O orçamento apresentado especifica que os recursos necessários para o desenvolvimento da pesquisa serão obtidos a partir de recursos de edital universal fapema vigente, e que seria anexado ao projeto o termo, porem não foi anexado este termo

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências:

- 1- Apresentar anuencia da equipe participante
- 2- Adequar TCLE, especificando que o pesquisador responsável é quem fez a submissão do projeto de pesquisa
- 3- Adequar cronograma de trabalho seguindo as orientações acima especificadas
- 4- Anexar o termo otorga ao projeto de pesquisa

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar as pendências enumeradas neste parecer em 30 dias

Apresentar carta resposta identificando as alterações acima especificadas

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--|--|------------------------|--------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_1441741.pdf | 26/09/2019 13:05:11 | | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhaDeRosto.pdf | 26/09/2019 13:04:09 | CINARA REGINA ARAGAO VIEIRA MONTEIRO | Aceito |
| Orçamento | ORCAMENTO.docx | 25/09/2019 23:41:20 | CINARA REGINA ARAGAO VIEIRA MONTEIRO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de | ANUENCIA_SES_DOUTORADO.pdf | 25/09/2019 23:38:56 | CINARA REGINA ARAGAO VIEIRA MONTEIRO | Aceito |

Endereço: DOS CASTANHEIROS

Bairro: JARDIM RENASCENCA

CEP: 65.075-120

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3214-4212

E-mail: cep@ceuma.br



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
MARANHÃO - UNICEUMA**



Continuação do Parecer: 3.695.579

| | | | | |
|--|----------------------------|------------------------|--|--------|
| Ausência | ANUENCIA_SES_DOUTORADO.pdf | 25/09/2019 23:38:56 | CINARA REGINA ARAGAO VIEIRA MONTEIRO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.doc | 25/09/2019 23:38:12 | CINARA REGINA ARAGAO VIEIRA MONTEIRO | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO.docx | 25/09/2019 23:37:56 | CINARA REGINA ARAGAO VIEIRA MONTEIRO | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 10 de Novembro de 2019

Assinado por:

RUDYS RODOLFO DE JESUS TAVAREZ
(Coordenador(a))

| | |
|--|-----------------------------|
| Endereço: DOS CASTANHEIROS | CEP: 65.075-120 |
| Bairro: JARDIM RENASCENCA | |
| UF: MA Município: SAO LUIS | |
| Telefone: (98)3214-4212 | E-mail: cep@ceuma.br |