

Comparação entre os métodos de tratamento da mucosite intestinal em modelo animal – revisão sistemática da literatura

Comparison between methods of treatment of intestinal mucositis in animal model – systematic literature review

Comparación entre los métodos de tratamiento de la mucositis intestinal en un modelo animal - revisión sistemática de la literatura

Recebido: 01/08/2020 | Revisado: 12/08/2020 | Aceito: 13/08/2020 | Publicado: 17/08/2020

Jennifer Kelly Silva de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1044-9122>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil.

E-mail: kjennifer648@gmail.com

Daniel Felipe Fernandes Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-9856>

Universidade Estadual de Campinas, Brasil

E-mail: dffp_1996@hotmail.com

Aurigena Antunes de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9264-4695>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: aurigena@ufrnet.br

Gabriel Gomes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1341-7505>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: silvagg94@gmail.com

Francisca Jennifer Duarte de Oliveira

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1033-5085>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: jenniferduarte.ufrn@gmail.com

Luana Amorim Morais da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7373-2892>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: luanaamorimmorais@hotmail.com

Camila Alexandre Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3802-5233>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: camilalexandre2@gmail.com

Luiz Gustavo Xavier Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0704-2169>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: l.gxavier3@gmail.com

Resumo

Introdução: a mucosite é um dos efeitos colaterais mais comuns que se manifestam durante os tratamentos quimioterápicos contra cânceres severos. Tais tratamentos têm como fármaco de destaque o 5-Fluorouracil (5-FU). Contudo, pacientes submetidos a tratamentos anticâncer que incluem 5-FU e outras drogas citotóxicas na quimioterapia sofrem com os severos efeitos colaterais. **Objetivos:** avaliar qual é, atualmente, o tratamento mais promissor, em modelo animal, para prevenir a mucosite intestinal induzida pelo 5-FU. **Metodologia:** uma pesquisa digital foi realizada nas principais bases de dados online da área da saúde, tais como: “Pubmed”, “BVS”, “ScienceDirect”, “SciELO” e MEDLINE”. A estratégia de busca em todas as bases de dados foi digitar os descritores “treatment AND intestinal mucositis AND 5-Fluorouracil”. **Resultados:** encontrou-se 191 artigos. Após a análise dos critérios de inclusão e exclusão, 51 artigos foram escolhidos para análise minuciosa da metodologia e resultados. Quanto aos parâmetros de análise dos artigos desta revisão, constarão: a metodologia empregada; os possíveis vieses de estudo; e os resultados obtidos das análises histológicas, enzimática, de citosinas e, sobretudo, clínicas. Foram analisados os grupos trabalhos que utilizaram as substâncias: probióticos; fitoterápicos; alopatóicos; selênio e outras. **Conclusão:** foi possível perceber resultados mais promissores no grupo dos probióticos, com destaque para o *Bidens pilosa L. (Asteraceae)*.

Palavras-chave: Tratamento farmacológico; Modelos animais; Flurouracila.

Abstract

Introduction: mucositis is one of the most common side effects that manifest during chemotherapy treatments against severe cancers. Such treatments have prominent drug 5-

Fluorouracil (5-FU). However, patients undergoing anti-cancer treatments that include 5-FU and other cytotoxic drugs in chemotherapy suffer severe side effects. **Objectives:** the present article aims to assess which is the most promising treatment, in an animal model, to prevent intestinal mucositis induced by 5-FU. **Methodology:** a digital search was carried out in the main online databases in the health field, such as: “Pubmed”, “BVS”, “ScienceDirect”, “SciELO” and MEDLINE”. The search strategy in all databases was to enter the descriptors “treatment AND intestinal mucositis AND 5-Fluorouracil”. **Results:** at that time, 191 articles were found. After analyzing the inclusion and exclusion criteria, 51 articles were chosen for a thorough analysis of the methodology and results. As for the analysis parameters of the articles in this review, the following will be included: the methodology used; the possible study biases; and the results obtained from histological, enzymatic, cytosine, and, above all, clinical analyzes. The working groups that used as substances were analyzed: probiotics; phytotherapy; allopathic; selenium and others. **Conclusion:** it was possible to perceive more promising results in the group of probiotics, especially *Bidens pilosa L. (Asteraceae)*. **Keywords:** Drug therapy; Models, animal; Fluorouracil.

Resumen

Introducción: la mucositis es uno de los efectos secundarios más comunes que se manifiestan durante los tratamientos de quimioterapia contra los cánceres graves. Dichos tratamientos tienen el destacado fármaco 5-fluorouracilo (5-FU). Sin embargo, los pacientes sometidos a tratamientos contra el cáncer que incluyen 5-FU y otros fármacos citotóxicos en quimioterapia sufren efectos secundarios graves. **Objetivos:** evaluar cuál es actualmente el tratamiento más prometedor, en un modelo animal, para prevenir la mucositis intestinal inducida por 5-FU. **Metodología:** se realizó una búsqueda digital en las principales bases de datos en línea en el campo de la salud, tales como: "Pubmed", "VHL", "ScienceDirect", "SciELO" y MEDLINE ". La estrategia de búsqueda en todas las bases de datos fue ingresar los descriptores "tratamiento Y mucositis intestinal Y 5-fluorouracilo". **Resultados:** se encontraron 191 artículos. Después de analizar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 51 artículos para un análisis exhaustivo de la metodología y los resultados. En cuanto a los parámetros de análisis de los artículos en esta revisión, se incluirán los siguientes: la metodología utilizada; los posibles sesgos de estudio; y los resultados obtenidos de análisis histológicos, enzimáticos, de citosina y, sobre todo, clínicos. Se analizaron los grupos de trabajo que utilizaron las sustancias: probióticos; fitoterapias; alopático; selenio y otros.

Conclusión: fue posible percibir resultados más prometedores en el grupo de probióticos, con énfasis en *Bidens pilosa* L. (Asteraceae).

Palabras clave: Quimioterapia; Modelos animales; Fluorouracilo.

1. Introdução

O sistema gastrintestinal atualmente vem sendo considerado um segundo cérebro, pela literatura, visto que nele se encontram sistema nervoso entérico (SNE) e grande parte do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático e parassimpático (Macacare et al, 2018). A regulação do SNA ocorre através da estimulação direta do músculo liso e das células secretoras, e indiretamente através da influência do SNE. Tradicionalmente, a divisão parassimpática controla funções fisiológicas normais do intestino, como motilidade e digestão, principalmente por meio da estimulação eferente vagal. Já as fibras simpáticas causam efeitos opostos, limitando a motilidade, o suprimento sanguíneo e diminuindo a capacidade digestiva. Enquanto que o sistema nervoso entérico atua independentemente do sistema nervoso central e periférico, de modo a regular a homeostase do trato gastrointestinal (Murray e Abell, 2018).

Dessa forma, inflamações epiteliais no trato gastrointestinal têm potencial para trazer sérios danos ao funcionamento adequado dos órgãos que compõem esse sistema, sendo, portanto, o caso da mucosite intestinal, a qual é caracterizada por uma inflamação na mucosa do intestino que se manifesta com presença de ulcerações das membranas mucosas, vômitos, desnutrição, diarreia, dores e, em alguns casos, morte (Whittaker et al, 2017). Ademais, o desenvolvimento da mucosite é marcado pela ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), que promove a regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6). Além disso, a mucosite intestinal é caracterizada pela produção extensiva de espécies reativas de oxigênio (ERO) e fator de ativação de plaquetas (PAF), que causam ainda mais danos à mucosa intestinal (Quaresma et al, 2019).

No entanto, a mucosite é um dos efeitos colaterais mais comuns que se manifestam durante os tratamentos quimioterápicos contra cânceres severos (Atiq et al, 2019; Ávila et al, 2015). Tais tratamentos têm como fármaco de destaque o Fluorouracil (5-FU), o qual atua interferindo na síntese de proteínas e DNA, alterando assim o metabolismo e a divisão celular (Freitas-Blanco et al, 2019). Além disso, pacientes submetidos a tratamentos anticâncer que incluem 5-FU e outras drogas citotóxicas na quimioterapia necessitam de redução da dose e

descontinuação do tratamento, em virtude dos severos efeitos colaterais. Podendo-se ocorrer maior mortalidade dos pacientes (Ávila et al, 2015).

Com base nessas informações, o presente artigo objetiva avaliar qual é tratamento mais adequado para prevenir a mucosite intestinal induzida pelo quimioterápico 5-FU. Quanto aos parâmetros de análise, constarão: a metodologia empregada, os possíveis vieses de estudo, bem como os resultados obtidos das análises: histológicas, enzimática, de citosinas e, sobretudo, clínicas.

2. Metodologia

Esta revisão foi elaborada segundo os critérios e recomendações de Moher et al (2016) e abrange a análise de artigos científicos publicados de 2015 até o mês de maio do ano de 2020.

Os critérios de inclusão considerados para selecionar os artigos foram: ser um estudo experimental em modelo animal com ratos ou camundongos; ter como modelo de indução da mucosite o fármaco quimioterápico 5-Fluorouracil (5-FU); e ter como princípio a prevenção do desenvolvimento dos sintomas da mucosite intestinal. Tais critérios foram selecionados para que seja possível analisar cenários em que os sintomas da mucosite intestinal induzida especificamente pelo 5-FU não se desenvolvam mediante a utilização preventiva de alguma substância.

Os critérios de exclusão foram: ser revisão bibliográfica; utilizar animais geneticamente modificados; ser um estudo que analise apenas o mecanismo de ação da substância testada e não os resultados do seu efeito sobre a mucosite intestinal; e ser um estudo sobre etapas clínicas.

Uma pesquisa digital foi realizada nas principais bases de dados da área da saúde: “Pubmed”, “BVS”, “ScienceDirect”, “SciELO” e MEDLINE”. A estratégia de busca em todas as bases de dados foi digitar os descritores, “intestinal mucositis” AND “5-Fluorouracil”; “treatment” AND “intestinal mucositis” e “intestinal mucositis” AND “animal model” de forma independente em cada uma das bases e sendo delimitado um período de busca de no máximo cinco anos.

O levantamento bibliográfico foi concretizado, de acordo com o PICO, de forma cega por dois pesquisadores levando em consideração os parâmetros metodológicos citados nos critérios de inclusão e exclusão. Inicialmente, os estudos foram selecionados por cada um dos pesquisadores por meio da leitura do título e do resumo dos artigos encontrados nas bases de

dados. Nos casos em que houve uma inconsistência entre os pesquisadores quanto à inclusão ou exclusão de um determinado estudo na análise, foi realizada uma discussão entre eles para que se estabelecesse um consenso. Além disso, para avaliar o nível de concordância entre os pesquisadores, foi utilizado o teste estatístico Kappa considerando a variável inclusão ou não dos estudos para análise em três momentos distintos: após a seleção dos artigos por título e resumo, após a leitura completas dos artigos, e, em seguida, após a avaliação qualitativa dos estudos selecionados, sendo o valor mínimo considerado para progressão do estudo um valor maior que 0,8.

Mediante a leitura completa dos artigos selecionados, os estudos que atenderam aos critérios de inclusão, pré-estabelecidos nesta revisão, foram qualitativamente avaliados utilizando-se como base a escala proposta por Alves, Maranhão, Janson, Garib (2017) e adaptada para se adequar às necessidades do estudo (Tabela 1). De acordo com essa metodologia, cada artigo receberá pontuações (0; 0,5 ou 1) em cada um dos seis critérios neles analisados, tais critérios são: “cegamento dos participantes e operadores”; “dados dos resultados”; “descrição da seleção”; “presença do grupo controle”; “teste estatístico” e “risco de viés e limitação do experimento”. Todas essas pontuações estão descritas na tabela 2, de modo que a soma desses pontos será a base para a classificação de qualidade da pesquisa do artigo analisado, a qual consiste em “alta, > 4 pontos”, “média, entre 2 e 4 pontos” ou “baixa, < 2 pontos”.

Tabela 1: Escala de avaliação qualitativa.

Componentes	Classificação	Pontos	Definição
Viés de desempenho			
1. Cegamento dos participantes e operadores	Adequado	1	Cegamento dos participantes e dos operadores descritos corretamente com efetividade do cegamento
	Inadequado	0,5	Descrição incompleta do cegamento dos participantes e dos operadores
	Nenhum	0	Sem descrição do cegamento dos participantes e dos operadores
Viés de atrito			
2. Dados dos resultados	Completos	1	Contém análises histológicas, 7muno-histoquímicas, enzimáticas e clínicas
	Incompletos	0	Falta de análises histológicas, 7muno-histoquímicas, enzimáticas ou clínicas
Viés de descrição			
3. Descrição de seleção	Adequado	1	Descrição da seleção das variáveis de desfecho primário
	Inadequado	0,5	informação insuficiente para julgar
	Nenhum	0	Sem descrição das variáveis de desfecho primário
Outros tipos de viés			
4. Presença de grupo controle	Sim	1	Presença de grupo controle
	Não	0,5	Ausência de grupo controle
5. Teste estatístico	Adequado	1	Teste estatístico descrito por completa e adequada
	Inadequado	0,5	Teste estatístico sem descrição completa ou inadequada
	Nenhum	0	Sem aplicação de teste estatístico
6. Risco de viés e limitação do experimento	Totalmente	1	Descrição do potencial de viés e limitação do experimento reconhecendo-as
	Parcialmente	0,5	Descrição do potencial de viés e limitação do experimento sem as reconhecer
	Nenhum	0	Sem descrição do potencial de viés ou limitação do estudo

Nota: qualidade da pesquisa ou consistência metodológica: alta, >4 pontos; moderada, 2 a 4 pontos; baixa, < 2 pontos.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 2: Análise dos artigos com base nos parâmetros de avaliação.

Artigo	CPO ^a	DRI ^b	DS ^c	PGC ^d	TE ^e	RVLE ^f	Total	QPCM ^g
Whittaker et al (2017)	0,5	0	1	1	1	0	3,5	Moderada
Quaresma et al (2019)	0,5	1	0,5	1	1	0	4	Moderada
Atiq et al (2019)	1	0	0,5	1	1	0,5	4	Moderada
Ávila et al (2015)	0	1	0,5	1	0,5	0	3	Moderada
Freitas-Blanco et al (2019)	0	1	1	0	1	0	3	Moderada
Wang , Jatmiko , Bastian , Mashtoub , Howarth (2017)	0	0	1	1	1	0,5	3,5	Moderada
Jesus et al (2019)	0	1	0,5	1	1	0	3,5	Moderada
Mashtoub et al (2015)	0,5	0	0,5	1	1	0,5	3,5	Moderada
Chen et al (2020)	0	1	0	1	0,5	0	2,5	Moderada
Abalo et al (2017)	1	0	1	1	0,5	0	3,5	Moderada
Ali et al (2019)	0,5	0	0,5	1	1	0,5	3,5	Moderada
Chen et al (2016)	0,5	0	0,5	1	1	0	3	Moderada
Gan et al (2020)	0,5	1	1	1	1	0,5	5	Alta
Fu et al (2017)	0	0	0	1	0,5	0	1,5	Baixa
Gou, Gu, Shang, Xiong, Wang (2016)	0	1	0,5	1	0,5	0	3	Moderada
Miranda et a (2019)	0,5	1	0,5	1	1	1	5	Alta
Zhang et al (2019)	0	0	0,5	1	0,5	0	2	Moderada
Kato et al (2015)	0	0	0,5	1	0,5	1	3	Moderada
Zheng et al (2018)	0,5	0	0,5	1	1	0	3	Moderada
Song, Baik, Hong, Sung (2015)	0	0	0,5	1	0,5	0	2	Moderada
Oh, J. Y Lee, J. M. Lee, K. W. Lee, Kim (2017)	0	1	0,5	1	0,5	0	3	Moderada
Tang et al (2016)	0,5	0	0,5	1	0,5	0	2,5	Moderada
Yeung et al (2015)	0	0	0	1	1	0	2	Moderada
Justino et al (2020)	0	0	0	1	0,5	0	1,5	Baixa
Yazbeck, Lidsay, Geiser, Butler, Howarth (2019)	0,5	0	1	1	1	0,5	4	Moderada
Kato et al (2017)	0	0	0,5	1	0,5	0,5	2,5	Moderada
Levit, Giori, LeBlanc, LeBlanc (2018)	0	0	0,5	1	0,5	0	2	Moderada
Justino et al (2015)	0,5	1	0,5	1	0,5	0	3,5	Moderada
Mahmoud, Selim, Mohamed, Hassan, Abdal-Aziz (2019)	0	0	0	1	1	0	2	Moderada
Bastos et al (2015)	1	1	0	1	0,5	0	3,5	Moderada
J. M. Lee et al (2019)	0	1	0,5	1	1	1	4,5	Alta
Medeiros, Azevedo, Lima, Filho, Moreira (2018)	1	0	0,5	1	0,5	0	3	Moderada
Mashtoub et al (2016)	0	0	1	1	1	0,5	3,5	Moderada
Liu et al (2017)	0	0	0,5	1	0,5	0,5	2,5	Moderada
J. M. Lee et al (2016)	0,5	0	1	1	1	1	4,5	Alta
Porto BAA et al (2019)	0	0	0	1	0,5	0	1,5	Baixa
Yan et al (2019)	0	1	0	1	0,5	0,5	3	Moderada
Al-Asmari, Khan, Al-Asmari, Al-Rawi A, Al-Omani (2016)	0	0	0	1	1	0	2	Moderada
Wenqin et al (2019)	0,5	1	1	1	1	0	4,5	Alta
P. A. V. Barros et al (2018)	0,5	1	0,5	1	0,5	0	3,5	Moderada
P. A. V. Barros et al (2016)	0	0	1	1	0,5	0,5	3	Moderada
Leocádio et al (2015)	0,5	0	1	1	0,5	0,5	3	Moderada
Koizumi et al (2017)	0	0	0,5	1	0,5	0,5	2,5	Moderada
Galdino et al (2018)	0	0	0,5	1	1	0	2,5	Moderada
Cai et al (2018)	0	0	1	1	0,5	0	2,5	Moderada
Li et al (2019)	0	0	1	1	0,5	0	2,5	Moderada
Kim et al (2018)	0	1	1	1	0,5	1	4,5	Alta
Wei L et al (2020)	0	0	0	1	1	0	2	Moderada
Xiang et al (2020)	0	0	0,5	1	0,5	1	3	Moderada
Magalhães et al (2020)	0	0	1	1	1	0,5	3,5	moderada

Nota: a- Cegamento dos participantes e operadores; b- Dados dos resultados incompletos; c- Descrição da seleção; d- Presença de grupo controle; e- Teste estatístico; f- Risco de viés e limitação do experimento; e g- Qualidade da pesquisa ou consistência metodológica.

Fonte: Autoria própria.

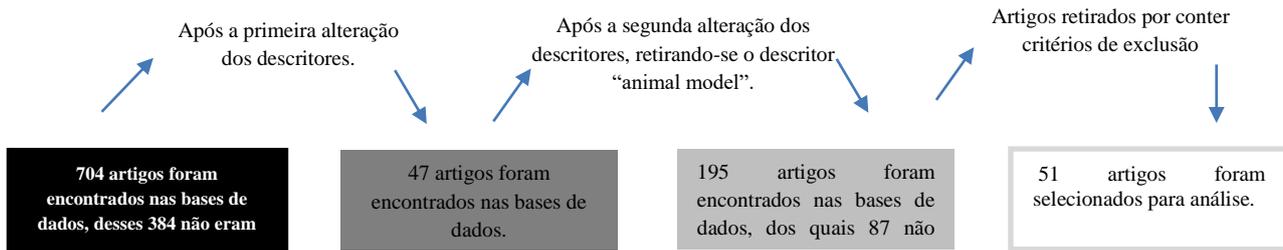
Ademais, cada artigo recebeu outra classificação, com base em seus resultados. Para tal, os estudos foram classificados em escores de acordo com seu nível de relevância com base em Paes ÂT (1998). Deste modo, os artigos foram julgados levando-se em consideração seus resultados estatísticos quanto ao histológico, enzimático (aqui será avaliada a redução da enzima mieloperoxidase – MPO), clínico (peso ou diarreia, será considerado o maior valor) e imuno-histoquímico (considerando a redução da taxa de citocinas pró-inflamatórias), sendo atribuído um sistema de pontos: “-1, para resultados negativos”; “0, para resultados ausentes ou igual ao controle”; “1, para resultados melhores cujo $0,01 < p \leq 0,05$ ”; “2, para resultados melhores cujo $0,01 < p \leq 0,001$ ” e “3, para resultados melhores cujo $p \leq 0,001$ ”. Esses dados estão expostos nos gráficos 1 e 2.

3. Resultados e Discussão

Utilizando em um primeiro momento os descritores de forma isolada, foram encontrados um total de 704 artigos, dos quais 384 não estavam repetidos, de modo que foi possível perceber a necessidade de refino de busca. Então, optou-se pela junção de três descritores, o que resultou na busca por: “**intestinal mucositis AND animal models AND 5-Fluorouracil**”. Desta vez obtivemos apenas 47 artigos, contudo alguns artigos relevantes não haviam sido abarcados nesta busca, pois não possuíam o descritor “animal model”. Portanto, foi realizada outra busca com os descritores: “**treatment AND intestinal mucositis AND 5-Fluorouracil**”. Nesse momento encontrou-se 195 artigos.

Contudo, após serem retiradas as duplicatas, restaram apenas 87 artigos. Nesses artigos foi realizada uma seleção com base nos títulos e nos resumos, por meio dos quais foram analisados os critérios de inclusão nesse estudo, de modo que 51 foram escolhidos para análise minuciosa da metodologia e resultados. As etapas de seleção dos artigos foram descritas no fluxograma ilustrado na Figura 1. O teste Kappa foi realizado nessa fase e mostrou uma concordância de 0,9.

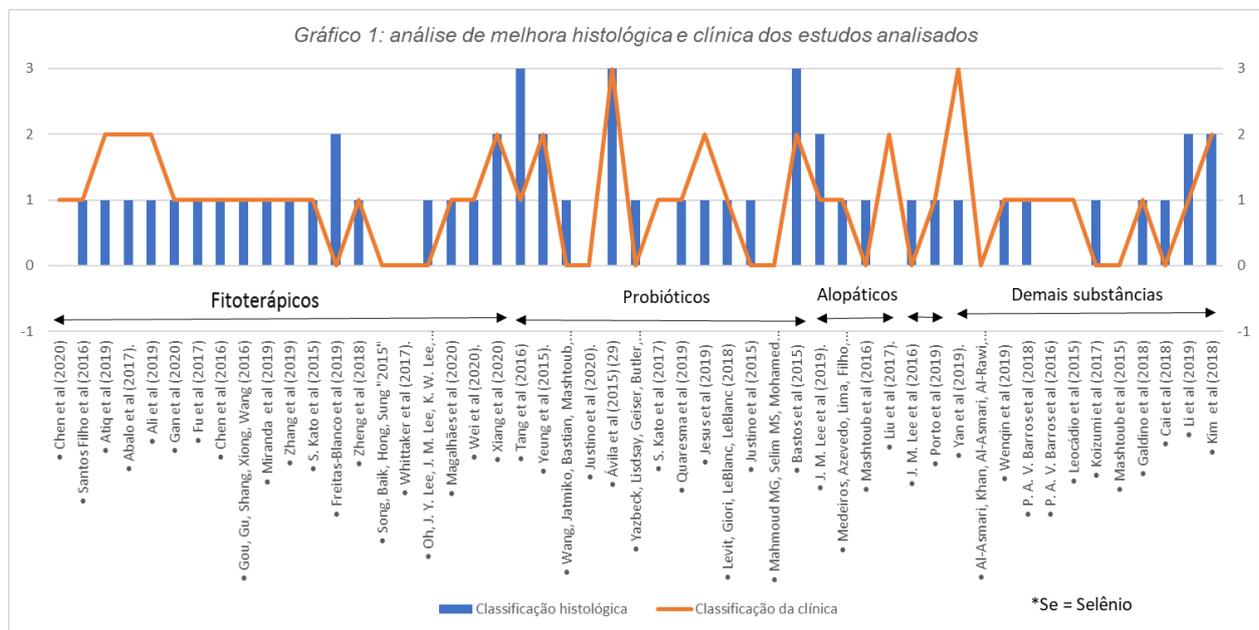
Figura 1: Fluxograma da pesquisa nas bases de dados.



Fonte: Autoria própria.

O Gráfico 1 mostra as classificações histológicas e clínicas dos artigos analisados nesses estudo, de modo que foram atribuídos os valores : **-1**, para resultados negativos; **0**, para resultados ausentes ou igual ao controle; **1**, para resultados melhores cujo $0,01 < p \leq 0,05$; **2**, para resultados melhores cujo $0,01 < p \leq 0,001$ e **3**, para resultados melhores cujo $p \leq 0,001$.

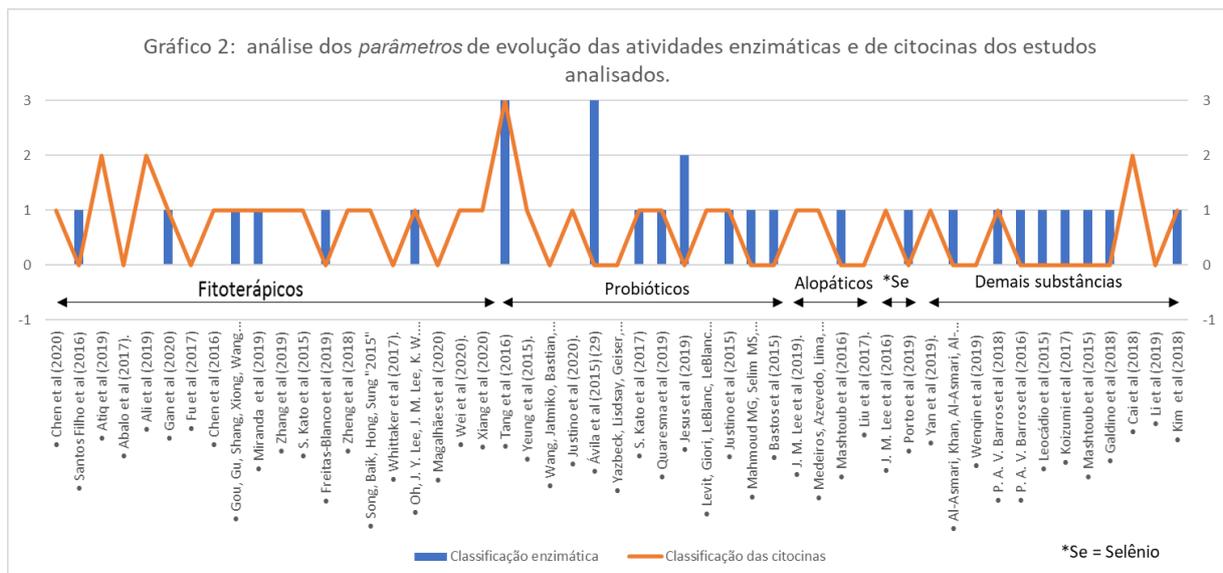
Gráfico 1: análise de melhora histológica e clínica dos estudos analisados.



Fonte: Autoria própria.

O Gráfico 2 mostra as classificações das análises enzimática (com a enzima MPO) e de citocinas pró-inflamatórias dos artigos analisados nesses estudo, de modo que foram atribuídos os valores : **-1**, para resultados negativos; **0**, para resultados ausentes ou igual ao controle; **1**, para resultados melhores cujo $0,01 < p \leq 0,05$; **2**, para resultados melhores cujo $0,01 < p \leq 0,001$ e **3**, para resultados melhores cujo $p \leq 0,001$.

Gráfico 2: Análise dos parâmetros das atividades enzimáticas (MPO) e de citocinas dos estudos analisados.



Fonte: Autoria própria.

Com base nos critérios de análise empregados nessa revisão, os estudos aqui avaliados tiveram suas metodologias analisadas qualitativamente. Dessa forma, verificou-se que 80,39% dos estudos obtiveram classificação “moderada” e 13,72%, “alta”. Portanto, pode-se confirmar que seus resultados demonstram bases sólidas para seus estudos, embora seja esperado que futuramente a classificação “alta” seja percentualmente maior, para que aumente a confiabilidade dos estudos científicos. Nesta discussão, serão melhor analisados os trabalhos que mais se destacaram entre os demais, seja por melhores escores nas análises, seja por suas características peculiares.

No que cabe à alopatia, apesar de necessários, fármacos sintéticos podem possuir efeitos cruzados com o quimioterápico. Além disso, o princípio quimioterápico do combate às lesões malignas deve ser mantido. Nos estudos aqui analisados demonstraram melhoras clínicas Liu et al (2017) e histológicas J. M. Lee et al (2019) bastante relevantes, contudo somente Liu et al (2017) apresentou evidências de que o quimioterápico permaneceu com seu

efeito inalterado após a administração do Polaprezinc (um medicamento utilizado para tratar úlcera péptica), embora os parâmetros histológicos, enzimáticos e de citosina não tenham sido satisfatórios.

Com base nas atuais análises, percebeu-se que as pesquisas com o selênio ganham forças, graças a presença desse elemento em proteínas (tais como tioredoxina redutase e glutathiona peroxidases) que atuam protegendo o organismo do estresse oxidativo (Porto et al, 2019)⁴¹. Sobre esse tema, o estudo de J. M. Lee et al (2017) demonstra relação positiva quanto às citocinas e não menciona melhora enzimática; já nos estudos de Porto et al (2019)⁴¹ não há menção a melhora quanto a citocinas e o mínimo quanto a classificação enzimática. As melhoras histológicas foram equivalentes nos estudos, porém somente Porto et al (2019) apresentou indício de melhoras clínicas relevantes, entre os trabalhos que utilizaram o selênio como tratamento. Embora exista uma pequena quantidade de estudos que utilizem o selênio, a efetividade desse elemento para o tratamento da mucosite já se mostra limitada e com um potencial de recuperação inferior a tratamentos que utilizam fitoterápicos (Atiq et al, 2019; Ali et al, 2019) e, sobretudo, probióticos (Ávila et al, 2015; Tang et al, 2016).

Demais alternativas terapêuticas ainda são estudados, porém com apresentações mais tímidas na literatura e com resultados menos expressivos, podemos destacar o resultado de Kim et al (2018), o qual utilizou ácido ursodeoxicólico como métodos terapêuticos. Seus resultados acima da média demonstram um potencial de uso clínico futuro, contudo o estudo não verificou se os efeitos do ácido ursodeoxicólico podem se contrapor a ação quimioterápica do 5-Fluorouracil. No mais, ainda sobre o grupo “outras substâncias” é possível destacar certas incompatibilidades amostrais, tais como o estudo de Yan et al (2019) que apresentou uma melhora nos aspectos clínicos realmente impactante que não foi acompanhada por uma representatividade histológica, enzimática ou de citocinas. Tal contraste demonstra que a terapia de Superóxido desmutase MS (MS-SOD) (Yan et al, 2019) pode interferir em vias de percepção, mas não contribui, efetivamente, com uma melhora biológica do sistema.

Dentro da classe dos fitoterápicos, o estudo de Xiang et al (2020), que avaliou o efeito do Andrografólido (substância extraída do caule e folhas da *Andrographis paniculata*), apresentou melhoras bastante consideráveis nos parâmetros clínicos e histológicos, bem como redução estatisticamente significativa de citocinas pro-inflamatórias. Contudo, o estudo não trouxe análise comparativa da enzima MPO. Outros destaques dentro do grupo dos probióticos são os estudos realizados por Atiq et al (2019) (utilizando o Daidzein, presente em ervas como a *Pueraria mirifica*) e Ali et al (2019) (analisando o efeito do *Saikosaponin-A*) que, apesar de manterem o nível histológico mínimo, apresentaram melhoras clínicas e de

citocinas relevantes com relação aos demais fitoterápicos. Os outros trabalhos do grupo de fitoterápicos, em geral, apresentaram resultados menos expressivos, tanto no histológico quanto sob os aspectos clínicos. Apesar de melhora significativamente estatística, seus parâmetros foram o mínimo expressivo e, com base no pequeno número de amostras por grupo de animais, tal fator ainda contribui para um possível erro estatístico.

Dentre todas as opções terapêuticas vigentes, a que apresentou resultados mais significativos foram os probióticos. É somente neste grupo que percebemos constâncias nas melhoras clínicas, histológicas, enzimáticas e de citocinas. É possível destacar, nesse sentido, os estudos de Ávila et al (2015), Tang et al (2017) e Bastos et al (2016) todos apresentando, no mínimo, uma melhora de suas características com relevância significativa definida por um $p \leq 0,001$. Demonstrando assim uma melhora condizente com um erro estatístico próximo ao nulo. Tal amostragem visualizada nos gráficos 1 e 2 demonstram também congruência de resultados, apresentando uma melhora de quase todos os parâmetros. Desse modo, os estudos utilizando probióticos, apesar de menores em número se comparados aos fitoterápicos, são os que melhor apresentam resultados significativos, os colocando assim como protagonistas para estudos futuros mais aprofundados.

De modo oposto, o estudo de Tang et al (2017) apresentou uma melhora histológica significativa, que não foi acompanhada pelos resultados clínicos. Entretanto, tanto sua avaliação enzimática e de citocinas colaboram com a melhora biológica do sistema em estudo. Tal fator implica, notoriamente, em uma alternativa viável, mas que, possivelmente, necessita de um maior tempo de ação no organismo para se mostrar clinicamente eficaz ou uma maior dosagem. Tal metodologia de uso pode ser vista como eficiente em tratamentos prévios a quimioterapia, amenizando, desde cedo, os sintomas biológicos inerentes ao uso do 5-FU.

O estudo de Bastos et al (2016) (o qual avaliou o efeito conjuntos dos probióticos *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) e *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae)) apresenta-se com um alto potencial tanto clínico quanto histológico. Entretanto, seus baixos resultados em enzimas e citocinas deixam o mesmo com uma fragilidade em seu protocolo. Portanto, seu estudo, apesar de impactante, necessita de vias mais explícitas de atuação celular de modo a validar, tanto seu modo de ação quanto quais os efeitos exatos para o combate dos sintomas da mucosite intestinal.

O protocolo sugerido por Ávila et al (2015) (utilizando o probiótico *Bidens pilosa* L. (Asteraceae)) foi o que melhor apresentou consistência e resultados próximos ao ideal. Seu único fator falho diz respeito ao estudo de citocinas, pois nesse estudo esse parâmetro não foi avaliado. Entretanto, seus fatores histológicos e clínicos compatíveis com sua classificação

enzimática o descrevem como um método estável e eficaz de combate tanto aos sintomas clínicos quanto as modificações biológicas internas ao organismo, classificando-o como de alto potencial terapêutico.

4. Conclusões

De início, é necessário considerar que o tratamento da mucosite intestinal objetiva, primariamente, a melhoria da qualidade de vida do paciente, visto que tal enfermidade é a principal causa de abandono dos tratamentos quimioterápicos. Portanto, em estudos futuros é essencial avaliar o grau de melhora clínica, bem como aprimorar as técnicas de análise deste parâmetro.

Tendo-se em vista os grupos de estudos analisados nessa revisão, foi possível perceber resultados promissores no grupo dos probióticos, visto que a utilização de *Bidens pilosa* L. (*Asteraceae*) proporcionou excelentes resultados clínicos e laboratoriais, com escores máximos de classificação. Além disso, a utilização conjunta de *Bidens pilosa* L. (*Asteraceae*) e *Curcuma longa* L. (*Zingiberaceae*) também se mostrou bastante satisfatória, embora seus resultados clínicos tenham sido menos expressivos. Portanto, mediante resultados pré-clínicos tão eficientes, é indicado que se inicie a fase clínica de estudos com o probiótico *Bidens pilosa* L. (*Asteraceae*), para que seja possível avaliar se tais efeitos serão verificados também em organismo humanos.

Com relação ao grupo dos fitoterápicos, o destaque mais evidenciado foi o do Andrografólido, pois teve melhoras clínicas bastante significativas que foram acompanhadas também por melhoras dos resultados histoquímicos e histológicos. Com relação aos demais trabalhos, em um deles foi utilizado Daidzein e no outro o *Saikosaponin-A* cujos parâmetros de melhora permaneceram mínimos, com exceção para a evolução clínica, a qual foi mais acentuada. Assim sendo, é interessante que mais pesquisadores aprofundem os estudos com essas substâncias, visto que em situações onde os probióticos não possam ser utilizados, devido a alguma particularidade fisiológica do paciente, os fitoterápicos possam atuar minimizando os desconfortos da mucosite intestinal.

As colocações supracitadas para os fitoterápicos também podem ser aplicadas para estudos com o ácido ursodeoxicólico, visto que eles apresentaram melhoras histológicas e clínicas acima da média quando comparada a outras substâncias de seu grupo. Além disso, é interessante considerar também aspectos regionais e econômicos, de modo que em certas situações também seja mais viável logisticamente a utilização de certas substâncias que

também possuem resultados clínicos significativos. No que se refere à utilização de MS-superóxido dismutase (MS-SOD) destaca-se uma inconsistência nos dados obtidos, pois a melhora clínica apresentada atingiu escore máximo, contudo suas demais análises foram pouco significativas. Portanto, cabe aqui a indicação que estudos com essa característica sejam reproduzidos, com o intuito de verificar se não houve algum erro nas análises.

Referente aos demais grupos analisados nesse trabalho, ficou claro que o elemento selênio não está entre as melhores opções para o tratamento da mucosite intestinal, pois nos dois trabalhos que o analisaram, nenhum dos parâmetros de melhora da mucosite intestinal obteve resultados destaques frente às demais substâncias estudadas. Com relação aos alopáticos, somente o estudo com o Polaprezinc trouxe resultados clínicos acima da média e a garantia de que não há suspensão do efeito quimioterápico do 5-FU em um tratamento concomitante. Contudo, a melhora dos outros parâmetros que caracterizam a mucosite intestinal não foram estatisticamente significativos, cabendo aqui também a replicação do estudo para reavaliação dos resultados.

No mais, cabe destacar a importância de que nos próximos estudos os protocolos de pesquisa, tais como o cegamento dos participantes e a utilização de testes estatísticos, sejam mais rigorosos, visto que isso garante uma maior credibilidade científica. Além disso, indica-se também que os próximos estudos padronizem os testes que serão analisados. Sugere-se aqui: testes histológicos; dosagem da enzima MPO; melhora clínica avaliando-se a evolução da diarreia e do peso corporal, bem como a dosagem de citocinas pró-inflamatórias, sendo possível também a adição de outros testes. Ademais é interessante que o número de animais por grupo de estudo seja entre 8 e 10, para que se tenha um grupo amostral maior e mais representativo.

Referências

Abalo, R., Uranga, J., Pérez-García, I., de Andrés, R., Girón, R., & Vera, G. et al. (2016). May cannabinoids prevent the development of chemotherapy-induced diarrhea and intestinal mucositis? Experimental study in the rat. *Neurogastroenterology & Motility*, 29(3), e12952. <https://doi.org/10.1111/nmo.12952>

Al-Asmari, A., Khan, A., Al-Asmari, S., Al-Rawi, A., & Al-Omani, S. (2016). Alleviation of 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats by vitamin E via targeting oxidative stress

and inflammatory markers. *Journal Of Complementary And Integrative Medicine*, 13(4).
<https://doi.org/10.1515/jcim-2016-0043>

Ali, J., Khan, A., Shah, F., Ali, H., Islam, S., Kim, Y., & Khan, S. (2019). Mucoprotective effects of Saikosaponin-A in 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice model. *Life Sciences*, 239, 116888. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116888>

Alves, A., Maranhão, O., Janson, G., & Garib, D. (2017). Mandibular dental arch short and long-term spontaneous dentoalveolar changes after slow or rapid maxillary expansion: a systematic review. *Dental Press Journal Of Orthodontics*, 22(3), 55-63.
<https://doi.org/10.1590/2177-6709.22.3.055-063.oar>

Atiq, A., Shal, B., Naveed, M., Khan, A., Ali, J., & Zeeshan, S. et al. (2019). Diadzein ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis by suppressing oxidative stress and inflammatory mediators in rodents. *European Journal Of Pharmacology*, 843, 292-306.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.014>

Ávila, P., de Ávila, R., dos Santos Filho, E., Cunha Bastos, C., Batista, A., & Mendonça, E. et al. (2015). Mucoadhesive formulation of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) reduces intestinal injury from 5-fluorouracil-induced mucositis in mice. *Toxicology Reports*, 2, 563-573.
<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.03.003>

Barros, P., Generoso, S., Andrade, M., da Gama, M., Lopes, F., & de Sales e Souza, É. et al. (2016). Effect of Conjugated Linoleic Acid-enriched Butter After 24 hours of Intestinal Mucositis Induction. *Nutrition And Cancer*, 69(1), 168-175.
<https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1225100>

Barros, P., Rabelo Andrade, M., de Vasconcelos Generoso, S., Mendes Miranda, S., dos Reis, D., & Lacerda Leocádio, P. et al. (2018). Conjugated linoleic acid prevents damage caused by intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in an experimental model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 1567-1576. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.133>

Bastos, C., Ávila, P., Filho, E., Ávila, R., Batista, A., & Fonseca, S. et al. (2016). Use of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) and *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) to treat intestinal

mucositis in mice: Toxicopharmacological evaluations. *Toxicology Reports*, 3, 279-287. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.10.013>

Cai, B., Wan, P., Sun, H., Chen, D., Chen, H., Chen, X., & Pan, J. (2018). Protective Effects of Enteral Nutrition Supplemented with *Crassostrea hongkongensis* Polysaccharides Against 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucosal Damage in Rats. *Journal Of Medicinal Food*, 21(4), 348-355. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.4025>

Chen, H., Zhang, F., Li, R., Liu, Y., Wang, X., & Zhang, X. et al. (2020). Berberine regulates fecal metabolites to ameliorate 5-fluorouracil induced intestinal mucositis through modulating gut microbiota. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 124, 109829. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109829>

Chen, Y., Zheng, H., Zhang, J., Wang, L., Jin, Z., & Gao, W. (2016). Protective effect and potential mechanisms of Wei-Chang-An pill on high-dose 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice. *Journal Of Ethnopharmacology*, 190, 200-211. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.057>

Freitas-Blanco, V., Monteiro, K., de Oliveira, P., de Oliveira, E., de Oliveira Braga, L., de Carvalho, J., & Ferreira Rodrigues, R. (2018). Spilanthol, the Principal Alkylamide from *Acmella oleracea*, Attenuates 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis in Mice. *Planta Medica*, 85(03), 203-209. <https://doi.org/10.1055/a-0715-2002>

Fu, C., Chu, J., Shen, A., Liu, L., Chen, H., & Lin, J. et al. (2017). Pien Tze Huang alleviates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in CT-26 tumor-bearing mice. *Experimental And Therapeutic Medicine*, 14(3), 2291-2297. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4755>

Galdino, F., Andrade, M., Barros, P., Generoso, S., Alvarez-Leite, J., & Almeida-Leite, C. et al. (2018). Pretreatment and treatment with fructo-oligosaccharides attenuate intestinal mucositis induced by 5-FU in mice. *Journal Of Functional Foods*, 49, 485-492. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.09.012>

Gan, Y., Ai, G., Wu, J., Luo, H., Chen, L., & Huang, Q. et al. (2020). Patchouli oil ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats via protecting intestinal barrier

and regulating water transport. *Journal Of Ethnopharmacology*, 250, 112519. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112519>

Gou, H., Gu, L., Shang, B., Xiong, Y., & Wang, C. (2016). Protective effect of Bu-Zhong-Yi-Qi decoction, the water extract of Chinese traditional herbal medicine, on 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice. *Human & Experimental Toxicology*, 35(12), 1243-1251. <https://doi.org/10.1177/0960327115627686>

Jesus, L., Drumond, M., de Carvalho, A., Santos, S., Martins, F., & Ferreira, Ê. et al. (2019). Protective effect of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Lactis* CIDCA 133 in a model of 5 Fluorouracil-Induced intestinal mucositis. *Journal Of Functional Foods*, 53, 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.12.027>

Justino, P., Franco, A., Pontier-Bres, R., Monteiro, C., Barbosa, A., & Souza, M. et al. (2020). Modulation of 5-fluorouracil activation of toll-like/MyD88/NF-κB/MAPK pathway by *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic. *Cytokine*, 125, 154791. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154791>

Justino, P., Melo, L., Nogueira, A., Morais, C., Mendes, W., & Franco, A. et al. (2015). Regulatory role of *Lactobacillus acidophilus* on inflammation and gastric dysmotility in intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in mice. *Cancer Chemotherapy And Pharmacology*, 75(3), 559-567. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2663-x>

Kato, S., Hamouda, N., Kano, Y., Oikawa, Y., Tanaka, Y., & Matsumoto, K. et al. (2017). Probiotic *Bifidobacterium bifidum* G9-1 attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice via suppression of dysbiosis-related secondary inflammatory responses. *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology*, 44(10), 1017-1025. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12792>

Kato, S., Hayashi, S., Kitahara, Y., Nagasawa, K., Aono, H., & Shibata, J. et al. (2015). Saireito (TJ-114), a Japanese Traditional Herbal Medicine, Reduces 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis in Mice by Inhibiting Cytokine-Mediated Apoptosis in Intestinal Crypt Cells. *PLOS ONE*, 10(1), e0116213. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116213>

Kim, S., Chun, H., Choi, H., Kim, E., Keum, B., & Seo, Y. et al. (2018). Ursodeoxycholic acid attenuates 5 fluorouracil induced mucositis in a rat model. *Oncology Letters*. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8893>

Koizumi, R., Azuma, K., Izawa, H., Morimoto, M., Ochi, K., & Tsuka, T. et al. (2017). Oral Administration of Surface-Deacetylated Chitin Nanofibers and Chitosan Inhibit 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis in Mice. *International Journal Of Molecular Sciences*, 18(2), 279. <https://doi.org/10.3390/ijms18020279>

Lee, J., Chun, H., Choi, H., Kim, E., Seo, Y., & Jeon, Y. et al. (2017). Selenium Administration Attenuates 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis. *Nutrition And Cancer*, 69(4), 616-622. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1300289>

Lee, J., Yoo, I., Lee, J., Kim, S., Choi, H., & Kim, E. et al. (2019). Dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitor ameliorates 5-fluorouracil induced intestinal mucositis. *BMC Cancer*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6231-y>

Leocádio, P., Antunes, M., Teixeira, L., Leonel, A., Alvarez-Leite, J., & Machado, D. et al. (2015). L-Arginine Pretreatment Reduces Intestinal Mucositis as Induced by 5-FU in Mice. *Nutrition And Cancer*, 67(3), 486-493. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1004730>

Li, C., Ko, J., Ou, C., Lin, W., Yen, C., Hsu, C., & Hsiao, Y. (2019). The Protective Role of GMI, an Immunomodulatory Protein From *Ganoderma microsporum*, on 5-Fluorouracil-Induced Oral and Intestinal Mucositis. *Integrative Cancer Therapies*, 18, 153473541983379. <https://doi.org/10.1177/1534735419833795>

Liu, Z., Xie, W., Li, M., Teng, N., Liang, X., & Zhang, Z. et al. (2017). Oral Administration of Polaprezinc Attenuates Fluorouracil-induced Intestinal Mucositis in a Mouse Model. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 121(6), 480-486. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12841>

Levit, R., Savoy de Giori, G., de Moreno de LeBlanc, A., & LeBlanc, J. (2018). Protective effect of the riboflavin-overproducing strain *Lactobacillus plantarum* CRL2130 on intestinal mucositis in mice. *Nutrition*, 54, 165-172. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.03.056>

Macacare, O., Rocha, M., Cruz, E., Lima, L., Otomura, F., & Ekuni, R. (2018). Semana do Cérebro: divulgando a neurociência e integrando ensino, pesquisa e extensão. *Expressa Extensão*, 23(3), 52-65. <https://doi.org/10.15210/ee.v23i3>

Magalhães, T., Souza, M., Gomes, S., Mendes e Silva, R., Martins, F., Freitas, R., & Amaral, J. (2020). Açai (*Euterpe oleracea* Martius) Promotes Jejunal Tissue Regeneration by Enhancing Antioxidant Response in 5-Fluorouracil-Induced Mucositis. *Nutrition And Cancer*, 1-11. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1759659>

Mahmoud, M., Selim, M., Mohamed, S., Hassan, A., & Abdal-Aziz, S. (2019). Study of the chemical structure of exopolysaccharide produced from streptomycete and its effect as an attenuate for antineoplastic drug 5-fluorouracil that induced gastrointestinal toxicity in rats. *Animal Biotechnology*, 1-16. <https://doi.org/10.1080/10495398.2019.1610416>

Mashtoub, S., Feo, B., Whittaker, A., Lymn, K., Martinez-Puig, D., & Howarth, G. (2015). Oral Nucleotides Only Minimally Improve 5-Fluorouracil-Induced Mucositis in Rats. *Nutrition And Cancer*, 67(6), 994-1000. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1062118>

Mashtoub, S., Lampton, L., Eden, G., Cheah, K., Lymn, K., Bajic, J., & Howarth, G. (2016). Emu Oil Combined with Lyprinol™ Reduces Small Intestinal Damage in a Rat Model of Chemotherapy-Induced Mucositis. *Nutrition And Cancer*, 68(7), 1171-1180. <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1208829>

Medeiros, A., Azevedo, Í., Lima, M., Araújo Filho, I., & Moreira, M. (2018). Efeitos da sinvastatina na mucosite gastrointestinal induzida por 5-fluorouracil em ratos. *Revista Do Colégio Brasileiro De Cirurgiões*, 45(5). <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181968>

Miranda, J., Barreto, J., Martins, D., de Souza Pimentel, P., da Silva Costa, D., & e Silva, R. et al. (2019). Protective Effect of Cashew Gum (*Anacardium occidentale* L.) on 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis. *Pharmaceuticals*, 12(2), 51. <https://doi.org/10.3390/ph12020051>

Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., & Petticrew, M. et al. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>

Murray, D., & Abell, T. (2018). Neural Control of the Gastrointestinal System. *Neuromodulation*, 1373-1378. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-805353-9.00114-5>

Oh, N., Lee, J., Lee, J., Lee, K., & Kim, Y. (2017). Mulberry leaf extract fermented with *Lactobacillus acidophilus* A4 ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats. *Letters In Applied Microbiology*, 64(6), 459-468. <https://doi.org/10.1111/lam.12741>

Paes, Â. (1998). Itens essenciais em bioestatística. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 71(4), 575-580. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x1998001000003>

Porto, B., Monteiro, C., Souza, É., Leocádio, P., Alvarez-Leite, J., & Generoso, S. et al. (2019). Treatment with selenium-enriched *Saccharomyces cerevisiae* UFMG A-905 partially ameliorates mucositis induced by 5-fluorouracil in mice. *Cancer Chemotherapy And Pharmacology*, 84(1), 117-126. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03865-8>

Quaresma, M., Damasceno, S., Monteiro, C., Lima, F., Mendes, T., & Lima, M. et al. (2019). Probiotic mixture containing *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice. *Nutrition And Cancer*, 1-11. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1675719>

Song, M., Baik, H., Hong, S., & Sung, M. (2016). Wheat bran arabinoxylan supplementation alleviates 5-fluorouracil induced mucositis and myelosuppression in BALB/c mice. *Journal Of Functional Foods*, 21, 312-320. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.12.001>

Tang, Y., Wu, Y., Huang, Z., Dong, W., Deng, Y., & Wang, F. et al. (2017). Administration of probiotic mixture DM#1 ameliorated 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis and dysbiosis in rats. *Nutrition*, 33, 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.003>

Wang, H., Jatmiko, Y., Bastian, S., Mashtoub, S., & Howarth, G. (2017). Effects of Supernatants from *Escherichia coli* Nissle 1917 and *Faecalibacterium prausnitzii* on Intestinal

Epithelial Cells and a Rat Model of 5-Fluorouracil-Induced Mucositis. *Nutrition And Cancer*, 69(2), 307-318. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1263747>

Wei, L., Wang, J., Yan, L., Shui, S., Wang, L., & Zheng, W. et al. (2020). Sulforaphane attenuates 5-fluorouracil induced intestinal injury in mice. *Journal Of Functional Foods*, 69, 103965. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103965>

Wenqin, D., Yaodong, Z., Wanji, S., Fengli, Z., Li, S., & Haili, J. et al. (2019). Armillariella Oral Solution Ameliorates Small Intestinal Damage in a Mouse Model of Chemotherapy-Induced Mucositis. *Nutrition And Cancer*, 71(7), 1142-1152. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1599029>

Whittaker, A., Zhu, Y., Howarth, G., Loung, C., Bastian, S., & Wirthensohn, M. (2017). Effects of commercially produced almond by-products on chemotherapy-induced mucositis in rats. *World Journal Of Gastrointestinal Pathophysiology*, 8(4), 176-187. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v8.i4.176>

Xiang, D., Yang, J., Xu, Y., Zhang, S., Li, M., & Zhu, C. et al. (2020). Protective effect of Andrographolide on 5-Fu induced intestinal mucositis by regulating p38 MAPK signaling pathway. *Life Sciences*, 252, 117612. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117612>

Yan, X., Li, H., Zhang, Y., Wu, S., Lu, H., & Yu, X. et al. (2019). A new recombinant MS-superoxide dismutase alleviates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(3), 348-357. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0295-8>

Yazbeck, R., Lindsay, R., Geier, M., Butler, R., & Howarth, G. (2019). Prebiotics Fructo-, Galacto-, and Mannan-Oligosaccharide Do Not Protect against 5-Fluorouracil-Induced Intestinal Mucositis in Rats. *The Journal Of Nutrition*, 149(12), 2164-2173. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz192>

Yeung, C., Chan, W., Jiang, C., Cheng, M., Liu, C., & Chang, S. et al. (2015). Amelioration of Chemotherapy-Induced Intestinal Mucositis by Orally Administered Probiotics in a Mouse Model. *PLOS ONE*, 10(9), e0138746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138746>

Zhang, L., Jin, Y., Peng, J., Chen, W., Lisha, L., & Lin, J. (2019). Qingjie Fuzheng Granule attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucosal damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118, 109223. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109223>

Zheng, H., Gao, J., Man, S., Zhang, J., Jin, Z., & Gao, W. (2019). The protective effects of Aquilariae Lignum Resinatum extract on 5-Fuorouracil-induced intestinal mucositis in mice. *Phytomedicine*, 54, 308-317. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.07.006>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Jennifer Kelly Silva de Oliveira – 20%

Daniel Felipe Fernandes Paiva – 20%

Aurigena Antunes de Araújo – 10%

Gabriel Gomes da Silva – 10%

Francisca Jennifer Duarte de Oliveira – 10%

Luana Amorim Morais da Silva – 10%

Camila Alexandre Silva – 10%

Luiz Gustavo Xavier Filho – 10%