

# **Uso de probióticos em pacientes com mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia no cancro de cabeça e pescoço - Revisão Sistemática**

**Paul Esau Flores Saldivar**

**Dissertação** conducente ao **Grau de Mestre** em **Medicina  
Dentária (Ciclo Integrado)**

**Gandra, julho de 2024**

**Paul Esau Flores Saldivar**

**Dissertação** conducente ao **Grau de Mestre** em **Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

**Uso de probióticos em pacientes com mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia no cancro de cabeça e pescoço - Revisão Sistemática**

**Trabalho realizado sob a Orientação da Professora Doutora Cristina Maria Leal Moreira Coelho**

## **DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE**

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## **AGRADECIMENTOS**

Dedico a minha tese de mestrado em Medicina Dentária aos meus pais, Esther Saldivar e Luis Alfonso Flores, que têm sido a minha força motriz e o meu apoio para poder concluir os meus estudos em Portugal e à minha orientadora a Professora Doutora Cristina Coelho e a todos os meus professores da CESPU que foram de grande ajuda para a minha formação profissional.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## RESUMO

**Introdução:** A mucosite oral é um efeito secundário grave da radioterapia e quimioterapia utilizada no tratamento do cancro da cabeça e pescoço com consequentes problemas funcionais. Os probióticos têm sido testados como uma nova terapêutica para o manuseamento desta condição.

**Objetivo:** Avaliar o efeito dos probióticos na mucosite oral produzida por radioterapia e quimioterapia no tratamento do cancro da cabeça e pescoço.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, assim como uma busca manual, de artigos publicados entre janeiro de 2010 e 3 de julho de 2024, com uma combinação dos termos: “Oral mucositis AND chemotherapy OR radiotherapy AND oral cancer OR head and neck cancer AND probiotics”. Os dados foram sintetizados de acordo com a questão PICO (População, Intervenção Comparação e Resultados). A qualidade dos estudos foi analisada utilizando a ferramenta Cochrane RoB2.0.

**Resultados:** Foram incluídos 627 pacientes em 7 estudos, que utilizaram como grupo de estudo a administração de probióticos e placebo como controlo. Seis dos estudos, observaram uma melhoria da mucosite oral pelo uso de probióticos.

**Discussão:** As evidências científicas sobre o uso de probióticos no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e radioterapia são ainda reduzidas, mas a maioria demonstrou uma redução da gravidade, duração e seus efeitos colaterais.

**Conclusão:** A utilização de probióticos no tratamento da mucosite oral associada a radioterapia ou quimioterapia no tratamento do cancro da cabeça e pescoço, parece uma estratégia promissora para o seu manuseamento, no entanto, são necessários mais estudos.

**Palavras-chave:** Mucosite oral; quimioterapia; radioterapia; cancro de cabeça e pescoço; probióticos



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



## **ABSTRACT**

**Introduction:** Oral mucositis is a serious side effect of radiotherapy and chemotherapy used in the treatment of head and neck cancer with consequent functional problems. Probiotics have been tested as a new therapy for managing this condition.

**Objective:** To evaluate the effect of probiotics on oral mucositis produced by radiotherapy and chemotherapy for the treatment of head and neck cancer.

**Materials and Methods:** A bibliographic search was carried out in the PubMed and Cochrane, databases and a manual search of articles published between January 2010 and July 3, 2024 with a combination of the terms: “Oral mucositis AND chemotherapy OR radiotherapy AND oral cancer OR head and neck cancer AND probiotics”. Data were synthesized according to the PICO question (Population, Intervention Comparison and Outcomes). The methodological quality of the studies was analyzed using the Cochrane RoB2.0 tool.

**Results:** 627 patients were included in 7 studies, which used the administration of probiotics as a study group and placebo as a control. Six of the studies observed improvement in oral mucositis with the use of probiotics.

**Discussion:** Scientific evidence on the use of probiotics in the treatment of oral mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy is still limited, but most have demonstrated a reduction in severity, duration and side effects.

**Conclusion:** The use of probiotics in the treatment of oral mucositis associated with radiotherapy or chemotherapy in the treatment of head and neck cancer appears to be a promising strategy for its management, however, more studies are needed.

**Keywords:** Oral mucositis; chemotherapy; radiotherapy; head and neck cancer; probiotics



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



## ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	5
3. MATERIAL E MÉTODOS .....	7
3.1. Pesquisa da literatura .....	7
3.2. Critérios usados segundo a estratégia PICO .....	7
3.3. Seleção dos estudos.....	8
3.3.1. Critérios de inclusão .....	8
3.3.2. Critérios de exclusão .....	8
3.4. Extração dos dados .....	8
3.5. Avaliação da qualidade dos estudos.....	9
3.6. Análise do risco de viés .....	9
4. RESULTADOS .....	13
4.1. Processo de seleção dos estudos.....	13
4.2. Características dos estudos incluídos .....	14
5. DISCUSSÃO .....	23
5.1 AVALIAÇÃO DA MELHORIA NA GRAVIDADE DA MUCOSITE .....	24
5.2 AVALIAÇÃO DO TEMPO DE DURAÇÃO DA MUCOSITE.....	26
5.3 AVALIAÇÃO DO REFORÇO DA IMUNIDADE DO PACIENTE .....	27
6. CONCLUSÃO .....	31
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	33



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Efeito dos probióticos na melhoria da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia (Imagem criada em Biorender.com).....	2
Figura 2. Fluxograma Prisma 2020 .....	13



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Número de artigos resultantes da combinação das palavras-chave nas bases de dados pesquisadas.....	7
Tabela 2. Critérios usados seguindo a estratégia PICO .....	8
Tabela 3. Critérios de viés utilizados para avaliar a qualidade metodológica dos estudos.....	9
Tabela 4: Análise do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática com a ferramenta Cochrane RoB 2.0 .....	10
Tabela 5. Características dos estudos incluídos:.....	15



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



## **LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS**

**MO** – Mucosite Oral

**UFC** – Unidades Formadoras de Colónias

**QRT**- Quimiorradioterapia

**GY** - Gray (Unidade)

*L.* – *Lactobacillus*

*B.* – *Bifidobacterium*

**IL** – Interleucina

**TNF- $\alpha$**  – Factor de necrose tumoral-alfa

**SsK12** - *Streptococcus salivarius* K12



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## 1. INTRODUÇÃO

O cancro da cabeça e pescoço, constitui a nível mundial o sétimo cancro mais comum, conduzindo anualmente a 450.000 mortes e a mais de 890.000 novos casos. Cerca de 90% destes cancros, são carcinomas de células escamosas que representam um grupo heterogéneo de tumores que surgem do epitélio escamoso da cavidade oral, faringe, hipofaringe, laringe, cavidade nasal e glândulas salivares.<sup>1</sup>

A radioterapia é um importante meio de tratamento dos tumores malignos da cabeça e do pescoço e pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com a quimioterapia como terapia radical ou adjuvante.<sup>2</sup> Quando utilizada isoladamente, a radioterapia melhora os resultados clínicos, formais e funcionais dos doentes com cancro, mostrando atualmente, que cerca de 75% dos doentes com cancro da cabeça e do pescoço beneficiam da radioterapia, quer se trate de uma terapia primária, ou adjuvante após a resseção cirúrgica. Nas fases iniciais do cancro, a radioterapia pode mesmo substituir a necessidade da resseção cirúrgica.

3-5

Apesar destas intervenções terapêuticas serem amplamente utilizadas para estes tipos de cancro, estão também frequentemente associadas a efeitos secundários graves, que incluem xerostomia, infeções bacterianas, fúngicas ou virais (particularmente em doentes neutropénicos), cáries dentárias, perda do paladar, osteorradionecrose e mucosite oral.<sup>6</sup>

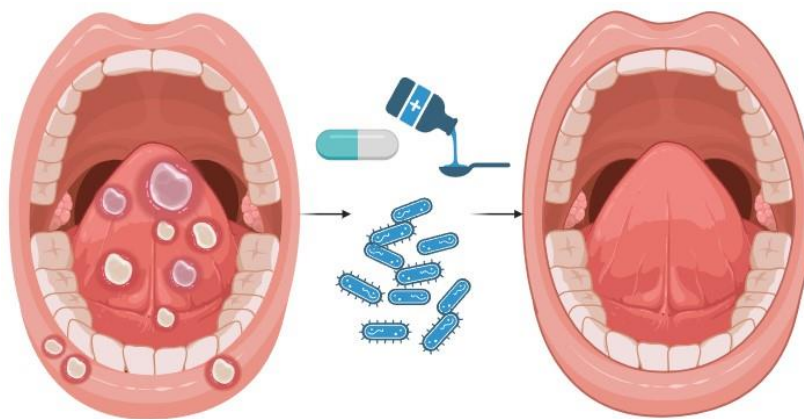
A mucosite oral, resulta primariamente da oxidação e da inflamação dos tecidos orais que conduzem a alterações no ecossistema oral com promoção de um desequilíbrio da microbiota, o que por sua vez desregula o sistema imunitário. Por outro lado, a toxicidade resultante da radiação produz danos no ADN e ARN, conduzindo à morte celular programada, seguida de ulceração e exposição dos tecidos ulcerados ao contacto com os microrganismos, caracterizado pela sua translocação, aumentando ainda mais a resposta inflamatória.<sup>7</sup>

A mucosite oral, nos seus graus mais elevados, é dolorosa, dificulta a alimentação, produz perda de peso e infeções locais e pode resultar em reduções da dose, atrasos ou interrupção

do tratamento antineoplásico, o que, por sua vez, pode afetar significativamente o seu resultado.<sup>6</sup>

O tratamento da mucosite oral envolve geralmente uma boa higiene oral, analgésicos sistêmicos e cuidados preventivos como a benzidamina. São utilizados também vários agentes tópicos, tais como elixires orais antimicrobianos, L-glutamina, agentes de revestimento da mucosa e prostaglandina E2 (dinoproston), mas não há provas inequívocas de que estes agentes tenham qualquer efeito significativo na melhoria da mucosite.<sup>8</sup>

Após evidências recentes que sugerem que a mucosite oral induzida por radiação resulta em disbiose, e que a modulação da microbiota disbiótica para um estado de equilíbrio, é promissora para o tratamento da mucosite oral<sup>9 10 11</sup>, os probióticos começaram a ser olhados como agentes potencialmente benéficos nos domínios relacionados com os cuidados oncológicos, particularmente na prevenção dos efeitos secundários tóxicos induzidos pela radioterapia e quimioterapia na mucosite oral, através de mecanismos anti-inflamatórios e antibacterianos e promoção do sistema imunológico.<sup>12</sup> (Fig.1).



**Figura 1.** Efeito dos probióticos na melhoria da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia (Imagem criada em Biorender.com)

Uma vez que as últimas revisões sistemáticas incluíram um número escasso de ensaios clínicos randomizados especificamente em humanos e associados apenas à mucosite oral, esta revisão sistemática pretende fornecer informações mais atualizadas relativamente à evidência científica da eficácia dos probióticos no tratamento da mucosite oral associada à radioterapia e quimioterapia no tratamento do cancro da cabeça e pescoço.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



## **2. OBJETIVOS E HIPÓTESES**

### **Objetivo primário:**

- Avaliar o efeito dos probióticos na prevenção e tratamento da mucosite oral produzida por radioterapia ou quimioterapia no tratamento do cancro da cabeça e pescoço.

### **Objetivos secundários:**

- Identificar as diferentes estirpes nos probióticos utilizados.
- Comparar os diferentes probióticos utilizados, com as melhorias da condição clínica.

### **A pergunta que orientou este estudo foi a seguinte:**

- Há evidências científicas de que os probióticos são eficazes na prevenção e tratamento da mucosite oral produzida por radioterapia e quimioterapia no tratamento do cancro da cabeça e pescoço?

### **As hipóteses avançadas foram:**

Hipótese nula: A utilização de probióticos não demonstra eficácia na prevenção e tratamento da mucosite oral produzida por radioterapia e quimioterapia no tratamento do cancro da cabeça e pescoço.

Hipótese positiva: A utilização de probióticos demonstra eficácia na prevenção e tratamento da mucosite oral produzida por radioterapia e quimioterapia no tratamento do cancro da cabeça e pescoço.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. Pesquisa da literatura

A presente revisão sistemática seguiu o protocolo PRISMA 2020, realizando uma pesquisa inicial nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, seguida de uma busca manual, com uma limitação temporal de janeiro de 2010 a 3 de julho de 2024, usando as palavras-chave que estão descritas na tabela 1.

Os filtros na pesquisa usados na base de dados Pubmed foi uma limitação temporal de publicação de 1 de janeiro de 2010 a 3 de julho de 2024, filtrando por ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos.

**Tabela 1. Número de artigos resultantes da combinação das palavras-chave nas bases de dados pesquisadas**

Palavras-chave	Bases de dados	Nº de artigos
Oral mucositis AND chemotherapy OR radiotherapy AND oral cancer OR head and neck cancer AND probiotics	Pubmed Sem filtros na pesquisa Pesquisado 03/07/2024	150
((("Mucositis"[Mesh]) AND "Mouth Neoplasms"[Mesh]) OR ("Head and Neck Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Head and Neck Neoplasms/rehabilitation"[Mesh] )) AND "Probiotics/therapeutic use"[Mesh]	Pubmed usando MeSH terms	3
Oral mucositis AND chemotherapy OR radiotherapy AND oral cancer OR head and neck cancer AND probiotics	Cochrane Library Pesquisado em 03/07/2024 (Em Title · Abstract · Keyword)	1838
PESQUISA MANUAL	A partir de outras fontes	3
	TOTAL	1994

#### 3.2. Critérios usados segundo a estratégia PICO

Para cumprir com o objetivo desta revisão sistemática, foi formulada a questão PICO (População, Intervenção, Comparação, Resultados). A questão formulada foi: “Há evidências científicas de que os probióticos são eficazes na prevenção e tratamento da mucosite oral produzida por radioterapia e quimioterapia no tratamento do cancro da cabeça e pescoço?”

Os critérios utilizados podem observar-se na tabela 2.

**Tabela 2. Critérios usados seguindo a estratégia PICO**

<b>População</b>	Pacientes com mucosite oral induzida por quimioterapia e radioterapia
<b>Intervenção</b>	Uso de probióticos
<b>Comparação</b>	Uso de placebo
<b>Resultados</b>	Melhoria dos resultados clínicos da mucosite oral

### **3.3. Seleção dos estudos**

Dois autores (PS e CC) revisaram de forma independente os títulos e resumos dos artigos obtidos na pesquisa com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo.

#### **3.3.1. Critérios de inclusão**

Foram incluídos nesta revisão sistemática, estudos randomizados controlados em pacientes adultos, de todos os géneros e nacionalidades em que fosse comparada a utilização de probióticos no tratamento da mucosite oral e que utilizaram placebo como controlo. Todos os idiomas foram considerados nos artigos pesquisados.

#### **3.3.2. Critérios de exclusão**

Foram excluídos todos os artigos de revisão narrativa ou sistemática com ou sem meta-análise, estudos randomizados controlados com resultados incompletos, estudos de casos, estudos que utilizaram prebióticos ou simbióticos, estudos *in vitro* e estudos em animais.

### **3.4. Extração dos dados**

Os dados foram extraídos de forma independente pelos dois autores, não tendo sido necessária a intervenção do terceiro autor, uma vez que se verificou uma total concordância. Estes dados foram organizados em tabela, com os seguintes parâmetros: nome do primeiro autor do estudo e ano de publicação, tipo de estudo, país ou Instituição onde o estudo foi realizado, características da população de estudo (número de pacientes, idade, género e sua distribuição por grupo), tipo de intervenção (tipo de estirpe(s) utilizada(s) no probiótico, dose administrada, frequência de administração e duração do tratamento), comparação dos resultados do probiótico com o placebo e resultados da condição clínica.



### 3.5. Avaliação da qualidade dos estudos

O risco de viés dos artigos incluídos nesta revisão sistemática foi avaliado utilizando os 6 critérios de viés presentes no Manual de Colaboração Cochrane (RoB 2.0) que se apresentam na tabela 3.











































**Tabela 3. Critérios de viés utilizados para avaliar a qualidade metodológica dos estudos**


<b>Domínio de viés</b>	<b>Critérios de viés</b>
Risco de viés decorrente do processo de randomização	Geração de sequência aleatória e Ocultação de alocação
Risco de viés devido a desvios das intervenções previstas	Cegamento dos participantes e profissionais
Dados de resultados em falta	Desfechos incompletos
Risco de viés na medição do resultado	Relato de desfecho seletivo
Risco de viés na seleção do resultado comunicado	Cegamento dos avaliadores
Risco global de viés	Direção geral prevista de enviesamento para este resultado


### 3.6. Análise do risco de viés


Os dois autores utilizaram a ferramenta Cochrane RoB 2.0 para avaliação do risco de viés, que se apresenta na tabela 4. Por não haver discrepâncias nesta avaliação, não foi necessário recorrer a um terceiro autor.

**Tabela 4: Análise do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática com a ferramenta Cochrane RoB 2.0**

Peng, et al. 2024						
Mirza, et al. 2022						
Xia, et al. 2021						
De Sanctis, et al. 2019						
Jiang, et al. 2019						
Limaye, et al. 2013						
Sharma, et al. 2012						
	<i>Viés decorrente do processo de randomização</i>	<i>Viés devido a desvios das intervenções pretendidas</i>	<i>Viés devido à falta de dados de resultados</i>	<i>Viés na medição do resultado</i>	<i>Viés na seleção do resultado relatado</i>	<i>Viés geral</i>

 Risco de viés indeterminado

 Baixo risco de viés

 Alto risco de viés



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Processo de seleção dos estudos

O Processo de seleção dos estudos encontra-se ilustrado no fluxograma Prisma 2020 traduzido para português (Fig. 2)

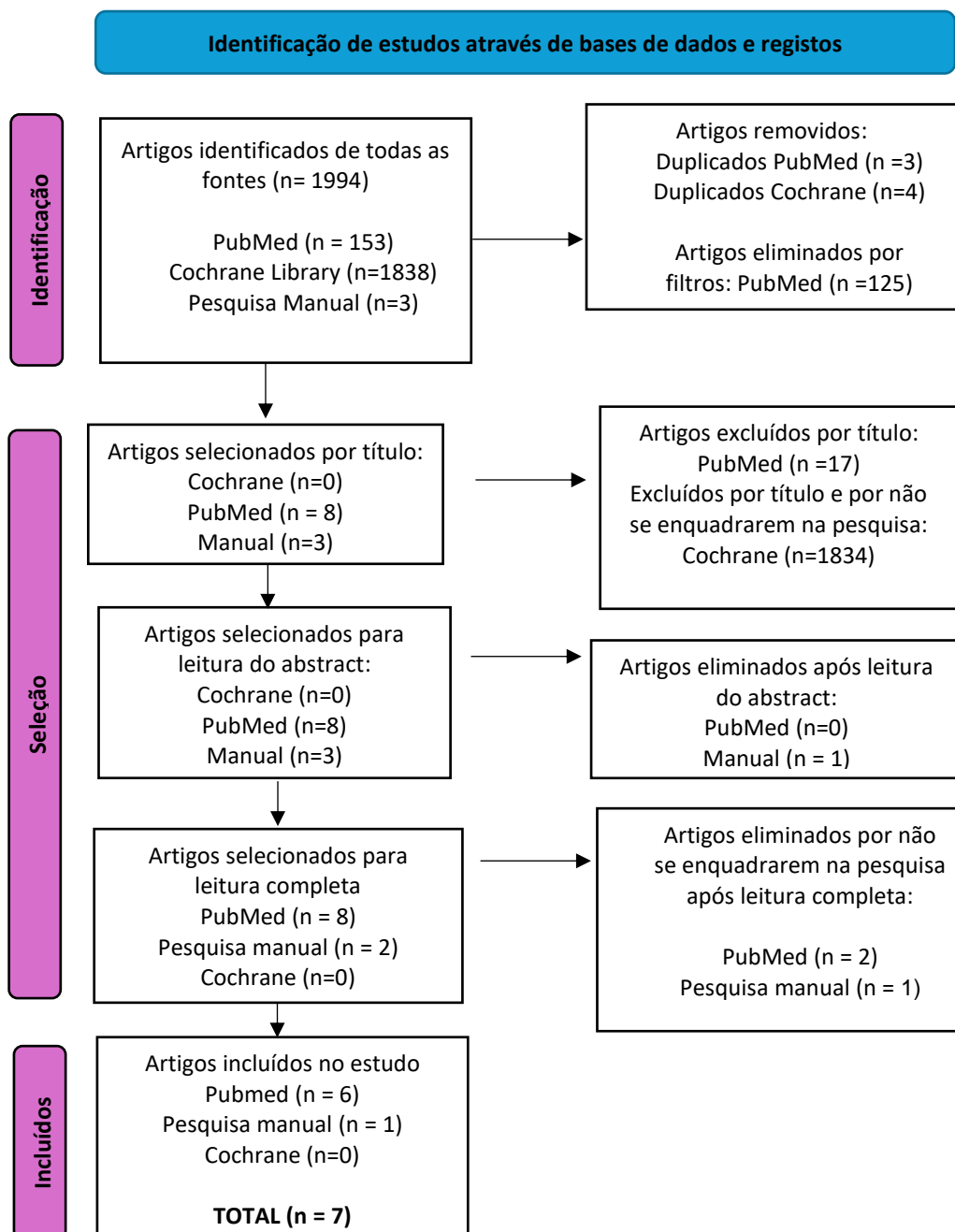


Figura 2. Fluxograma Prisma 2020

#### **4.2. Características dos estudos incluídos**

Na tabela 4, encontram-se os artigos incluídos neste estudo após uma pesquisa exaustiva, com um total de 7 artigos finais que cumprem os critérios de inclusão, onde são apresentadas as características de cada um deles, sendo todos ensaios clínicos randomizados publicados entre janeiro de 2010 e 3 de julho de 2024. No total dos estudos estiveram envolvidos 627 pacientes, em diferentes países e instituições, em que houve um grupo de intervenção ao qual foram administrados probióticos e um grupo de controlo ou placebo, durante o tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia, onde na maioria dos estudos se observa uma clara melhoria da mucosite oral e da imunidade do paciente pelo uso de probióticos, excetuando o estudo de Sanctis et al, 2019, onde não foi registada diferença estatística na melhoria da mucosite oral com o probiótico.



**Tabela 5. Características dos estudos incluídos:**

Autor e ano de publicação	Tipo de estudo	País ou Instituição	Características da população estudada	Nº de participantes	Intervenção	Comparação	Resultados
Xia et al, 2021 <sup>13</sup>	Ensaio clínico randomizado	China	Pacientes do género masculino e feminino (18-70 anos) diagnosticados com carcinoma nasofaríngeo localmente avançado	N= 70  Grupo intervenção N=36  Grupo placebo N=34	Cocktail probiótico oral contendo:  - <i>L. plantarum</i> MH-30110 <sup>9</sup> UFC.  - <i>B. animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> LPL-RH10 <sup>9</sup> UFC.  - <i>L. rhamnosus</i> LGG-1810 <sup>9</sup> UFC.  - <i>L. acidophilus</i> 10 <sup>9</sup> UFC.  Fornecido durante 7 semanas, uma cápsula, 2 vezes por dia, desde o primeiro dia de QRT até ao fim.	Placebo fornecido durante 7 semanas, uma cápsula, 2 vezes por dia, desde o primeiro dia de QRT até ao fim.	O cocktail probiótico reduziu significativamente a gravidade da mucosite nos pacientes. A taxa de incidência de MO de grau 0, 1, 2, 3 e 4 foi de: 0% ,14,7%, 38,2%, 32,4% e 14,7%, respetivamente, no grupo placebo, enquanto foi de 13,9%, 36,1%, 25%, 22,2% e 2,8%, respetivamente, no grupo de intervenção, também aumentou a taxa de redução das células T CD3+ (75,5 vs. 81%, p < 0,01), das células T CD4+ (64,53%vs. 79,53%, e das células T CD8+ (75,59 vs. 62,36%) em comparação com os pacientes do grupo placebo.

Autor e ano de publicação	Tipo de estudo	País ou Instituição	Características da população estudada	Nº de participantes	Intervenção	Comparação	Resultados
Mirza et al, 2022 <sup>14</sup>	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Índia	<p>Pacientes entre 30 e 60 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com cancro da cabeça e do pescoço e a receber uma dose de radioterapia de cerca de 6000 -7000 cGy com ou sem quimioterapia concomitante.</p> <p>O local mais comum do tumor primário foi a língua. Os outros cancros incluídos foram o carcinoma da mucosa bucal, orofaringe, trigono retromolar, pavimento da boca, lábio inferior e amígdala.</p>	<p>N= 46</p> <p>Grupo intervenção N= 23</p> <p>Grupo placebo N= 23</p>	<p>O grupo de teste recebeu tratamento padrão (bochechos com cloridrato de benzidamina e bicarbonato de sódio) e 5 ml de suspensão oral de <i>Bacillus clausii</i> contendo cerca de 2 mil milhões de esporos, duas vezes por dia, a partir do dia de início da radioterapia até conclusão da última fração.</p> <p>1 dose da manhã, antes da fração de radiação, e 1 dose da noite, após o jantar durante 30 dias.</p>	<p>Os pacientes do grupo placebo receberam o tratamento padrão e 5 ml de água destilada duas vezes por dia, 1 dose da manhã, antes da fração de radiação, e 1 dose da noite, após o jantar durante 30 dias.</p>	<p>O tempo médio de remissão da mucosite foi significativamente reduzido (<math>p &lt; 0,05</math>) no grupo de teste em comparação com o grupo controlo (12 dias no grupo de teste e de 14 dias no grupo controlo).</p> <p>Foi observada uma diminuição significativa (<math>p &lt; 0,05</math>) na ocorrência de mucosite de grau mais elevado (ou seja, grau 3 ou superior) no grupo de teste, em comparação com o grupo de controlo.</p> <p>8 dos 23 doentes desenvolveram mucosite de grau mais elevado no grupo de teste, em comparação com os 23 do grupo placebo.</p>

Autor e ano de publicação	Tipo de estudo	País ou Instituição	Características da população estudada	Nº de participantes	Intervenção	Comparação	Resultados
Sanctis et al, 2019 <sup>15</sup>	Ensaio clínico randomizado controlado	Itália	Pacientes de ambos sexos com diagnóstico histológico de carcinoma da cabeça e do pescoço (exceto tumores da laringe, da parótida e de outras glândulas salivares); idade igual ou superior a 18 anos; tratamento concomitante com QRT.	N= 68 Grupo intervenção N= 32 Grupo placebo N= 36	As pastilhas LB CD2 continham pelo menos $2 \times 10^9$ células viáveis de <i>L. brevis CD2</i> como ingrediente ativo.  A dose diária era de 6 pastilhas por dia, uma a cada 2-3 horas, para serem dissolvidas na boca e depois engolidas.  Desde o primeiro dia de RT até 1 semana após o fim do tratamento.	Os doentes do grupo de controlo receberam colutório de bicarbonato de sódio pelo menos três vezes por dia desde o primeiro dia de RT até ao final do tratamento.	Não se registou diferença estatisticamente significativa na incidência de mucosite orofaríngea de grau 3 e 4 entre os grupos de intervenção e de controlo (40,6% vs. 41,6%, respetivamente, $p=0,974$ ). A incidência de dor, disfagia, perda de peso corporal e qualidade de vida não foram diferentes entre o grupo de intervenção e o grupo de controlo.

Autor e ano de publicação	Tipo de estudo	País ou Instituição	Características da população estudada	Nº de participantes	Intervenção	Comparação	Resultados
Sharma et al, 2012 <sup>16</sup>	Ensaio clínico randomizado	Índia	Pacientes com um diagnóstico confirmado de Carcinoma de células escamosas da cabeça e do pescoço, estadio II-IV, elegíveis para receber quimiorradioterapia	N= 188  Grupo intervenção N= 93  Grupo placebo N= 95	Foram administradas pastilhas de <i>L. brevis CD2</i> que continham pelo menos 2 mil milhões de células viáveis de <i>L. brevis CD2</i> como ingrediente ativo.  A dose diária era de 6 pastilhas por dia, 1 pastilha a cada 2-3 horas para ser dissolvida na boca e depois engolida, a partir do primeiro dia de quimioterapia e radioterapia, e até 1 semana após a última administração de QRT.	As pastilhas de placebo continham uma mistura dos açúcares e sais utilizados como excipientes na formulação ativa.  Mesma dose que o grupo de intervenção.	A proporção de doentes com mucosite de grau 3 ou 4 foi menor no grupo de <i>L. brevis</i> do que no grupo do placebo (52% vs. 77%), enquanto as proporções com mucosite de grau 1 e 2 foram semelhantes (19% vs.15%), e a proporção de pacientes que não desenvolveram mucosite oral foi maior no grupo de <i>L. brevis</i> (28% vs. 7%). (P < .001).  O tempo médio para a resolução ou cura da mucosite foi de 43 dias em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa

Autor e ano de publicação	Tipo de estudo	País ou Instituição	Características da população estudada	Nº de participantes	Intervenção	Comparação	Resultados
Limaye et al, 2013 <sup>17</sup>	Ensaio clínico randomizado controlado cego	Estados Unidos	Pacientes de ambos os géneros diagnosticados com carcinoma de cabeça e pescoço que desenvolveram mucosite oral durante o tratamento com quimioterapia.	N= 19 Grupo intervenção N= 14 Grupo placebo N= 5	Colutório AG013, composto por uma estirpe recombinante de <i>L. lactis</i> concebida para segregar o protetor da mucosa hTFF1.  Foram avaliados esquemas de dosagem de 15 ml de colutório por 1, 3 ou 6 vezes por dia em concentrações de ( $2 \times 10^{11}$ , $6 \times 10^{11}$ e $1.2 \times 10^{12}$ ) UFC por dia, respetivamente.  A mucosite oral foi avaliada diariamente a partir do 2º ciclo de quimioterapia, do dia 1 ao dia 14.	Os pacientes do grupo placebo receberam um colutório placebo com o mesmo aspeto e sabor que o colutório da intervenção.  Cada dose foi preparada através da mistura de 3 componentes diferentes: Medicamento AG013 ou placebo, componentes auxiliares líquidos e componentes auxiliares sólidos.	A maioria dos indivíduos registou mucosite oral (duração média de 7 dias) durante a fase de tratamento ativo. Os indivíduos que receberam AG013 tiveram uma redução de 35% na percentagem média de dias com MO em comparação com o placebo.  29% dos indivíduos que receberam AG013 tiveram 0 ou 1 dia de mucosite oral ulcerativa, enquanto todos os indivíduos que receberam placebo tiveram pelo menos 2 dias de MO.

Autor e ano de publicação	Tipo de estudo	País ou Instituição	Características da população estudada	Nº de participantes	Intervenção	Comparação	Resultados
Jiang et al, 2019 <sup>18</sup>	Ensaio clínico randomizado controlado duplo cego	China	Pacientes de ambos os géneros com idades entre 18 e 70 anos com diagnóstico patológico recente de carcinoma nasofaríngeo localmente avançado sem metástases e que estavam a ser submetidos a quimiorradioterapia.	N= 93  Grupo intervenção N= 58  Grupo placebo N= 35	Combinação probiótica que continha <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus lactis e Enterococcus faecium</i> .  Fornecido desde o início até ao fim do tratamento durante um máximo de 7 semanas (3 cápsulas 2 vezes por dia).	Placebo de forma e cor idênticas às da combinação probiótica.  Fornecido desde o início até ao fim do tratamento durante um máximo de 7 semanas (3 cápsulas 2 vezes por dia).	A combinação de probióticos reduziu a incidência de mucosite oral de grau 2 (54,2% vs. 21,8%) e grau 3 (45,71% vs. 15,63%) em comparação com o grupo placebo.  A combinação de probióticos aumentou o número de células T CD4 <sup>+</sup> (76,59% vs. 52,85%), células T CD8 <sup>+</sup> (62,94% vs. 29,76%), e células T CD3 <sup>+</sup> (69,72% vs. 45,49%). (P < 0,5) após o tratamento de QRT.

Autor e ano de publicação	Tipo de estudo	País ou Instituição	Características da população estudada	Nº de participantes	Intervenção	Comparação	Resultados
Peng et al, 2024 <sup>19</sup>	Ensaio clínico randomizado	China	Pacientes de ambos os géneros com diagnóstico patológico de tumores malignos não-metastáticos da cabeça e pescoço, com idades entre 18 e 80 anos e submetidos a radioterapia definitiva adjuvante pós-operatória numa dose de 60-72 Gy com ou sem quimioterapia concomitante.	N= 143  Grupo intervenção N= 71  Grupo placebo N= 72	Pastilhas SsK12 (NOW Foods, EUA) que continham pelo menos $1 \times 10^9$ UFC de <i>Streptococcus salivarius</i> K12 viáveis como ingrediente ativo.  Os pacientes foram instruídos a chupar as pastilhas SsK12, 3x/dia, durante todo o período de investigação.	As pastilhas placebo continham açúcar e amido como excipientes na formulação ativa.  Os pacientes foram instruídos a chupar as pastilhas placebo 3x/dia, durante todo o período de investigação.	A incidência de Mucosite Oral Severa (MOS) de grau 3-4, foi significativamente reduzida nos pacientes que receberam as pastilhas SsK12 em comparação com os que receberam placebo (36,6% vs. 54,2%; (P= 0,0351).  A duração da MOS no grupo SsK12 foi significativamente mais curta do que no grupo placebo (média de 8 a 9 dias vs. 18,3 dias) (P =0,0084)  A incidência de mucosite oral de grau 4 foi significativamente menor no grupo SsK12 em relação ao grupo placebo (2,8% vs. 15,3%);( P = 0,0169).



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE





## 5. DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, investigamos a eficácia de probióticos na melhoria da mucosite oral, sua duração e melhoria da imunidade em pacientes submetidos a tratamento do cancro da cabeça e pescoço com radioterapia e/ou quimioterapia.

Os probióticos usados nos estudos incluídos nesta revisão sistemática foram: *L. plantarum*, *B. animalis*, *B. lactis*, *L. rhamnosus* e *L. acidophilus* (Xia et al)<sup>13</sup>, *Bacillus clausii* (Mirza et al)<sup>14</sup>, *Lactobacillus brevis* CD2 (Sanctis et al)<sup>15</sup> e (Sharma et al)<sup>16</sup>, *Lactococcus lactis* (Limaye et al)<sup>17</sup>, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus lactis* e *Enterococcus faecium* (Jiang et al)<sup>18</sup>, e *Streptococcus salivarius* (Peng et al)<sup>19</sup>.

A mucosite oral induzida pela radioterapia e quimioterapia é um efeito secundário destas terapias em doentes com cancro, podendo evoluir para um evento ameaçador para a vida do paciente devido à diminuição da ingestão de alimentos e água, levando a uma grande perda de peso e, por vezes, ao abandono do tratamento.<sup>20, 21</sup>

O mecanismo de desenvolvimento das lesões da MO segue quatro fases: uma fase inflamatória/vascular inicial, uma fase epitelial, uma fase ulcerativa/bacteriológica e uma fase de cicatrização. Na fase inflamatória inicial, a quimioterapia leva à libertação de citocinas, principalmente IL-1 e TNF- $\alpha$  a partir do epitélio. A radiação ionizante também provoca a libertação destas citocinas do epitélio e do tecido conjuntivo. Tanto a IL-1 como o TNF- $\alpha$  provocam danos nos tecidos e aumentam a vascularização subepitelial. Na fase epitelial, os medicamentos usados na quimioterapia que são específicos da fase celular, como o metotrexato, o 5-Fluorouracil e a citarabina, afetam a síntese do ADN, ou seja, a fase S do ciclo celular. Clinicamente verifica-se uma atrofia epitelial e um eritema acentuado que conduz à ulceração. A fase ulcerativa é a mais sintomática, ocorre uma semana após o início do tratamento, juntamente com a evidência inicial de neutropenia. A gravidade da neutropenia ocorre geralmente 14 dias após o início da terapêutica. As infeções secundárias são comuns nesta fase pela microbiota oral do doente que é composta por bactérias Gram-negativo juntamente com *Streptococcus hemolíticos*. Nesta fase, a produção de IL-1 e TNF- $\alpha$  e de óxido nítrico também provoca danos nos tecidos.<sup>22</sup>



O estágio final é a fase de cicatrização e fibrose onde começa a recuperação e desaparecimento das úlceras.<sup>22</sup>

A escala da mucosite oral pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é usada para classificar a mucosite oral de acordo com a sua gravidade:

(0- Sem alterações), (1- Dor e eritema), (2- Eritema, úlceras, os doentes podem ainda engolir alimentos sólidos), (3- Úlceras com eritema extenso, os doentes não conseguem engolir alimentos sólidos) e (4- Mucosite que impossibilita a alimentação).<sup>23</sup>

### 5.1 AVALIAÇÃO DA MELHORIA NA GRAVIDADE DA MUCOSITE

No estudo realizado por Xia et al <sup>13</sup>, onde usaram um cocktail probiótico que continha *L. plantarum*, *B. animalis*, *B. lactis*, *L. rhamnosus* e *L. acidophilus*, comparando com o placebo, demonstraram que o uso dos probióticos reduziu significativamente a gravidade da mucosite, onde a incidência de grau 3 nos pacientes que os tomaram foi de 22,2%, enquanto no grupo placebo foi de 32,4%. Em relação à mucosite de grau 4, também mostraram uma redução na incidência, no grupo que tomava probióticos de 2,8%, em comparação com o grupo placebo, de 14,7%, tendo havido também uma maior incidência de pacientes que não desenvolveram mucosite no grupo que usou probióticos, sendo 13,9% em comparação com 0% no grupo placebo.

Estes resultados demonstraram que o uso do cocktail probiótico neste estudo melhorou notavelmente a incidência e gravidade da mucosite.

Em 2022, Mirza et al<sup>14</sup>, que usaram um colutório com cloridrato de benzocaína e bicarbonato de sódio, além de uma suspensão oral de 5 ml com *Bacillus clausii*, e compararam com um grupo placebo que apenas fazia os bochechos com bicarbonato de sódio e cloridrato de benzocaína, mostraram que na mucosite de grau 3, os pacientes do grupo placebo tiveram uma maior incidência (23 pacientes), em comparação com 16 pacientes no grupo de intervenção, o que nos mostra que o uso de probióticos ajuda a evitar a evolução da mucosite para graus graves e potencialmente letais para o paciente. Este estudo, corrobora os dados de Limaye et al 2013, que mostrou que o colutório é bem tolerado pelos pacientes que têm mucosite oral, uma vez que não danifica a mucosa por contacto.

Noutro estudo realizado por Sharma et al em 2012<sup>16</sup>, onde analisaram a eficácia do *Lactobacillus brevis CD2* (tal como Sanctis et al), usaram pastilhas para chupar que continham o probiótico *Lactobacillus brevis CD2*, no grupo de intervenção e pastilhas com as mesmas características mas com placebo no grupo de controlo e demonstraram que o uso deste probiótico, diminuiu a incidência e a gravidade da mucosite de grau 3 e 4, a qual foi de 52% no grupo que tomava probióticos e de 77% no grupo placebo, o que nos demonstra que o uso deste probiótico está relacionado com a diminuição da ocorrência e gravidade das mucosites graves que podem colocar a vida do paciente em risco. Um resultado importante neste estudo é que houve um maior número de pacientes que não desenvolveram mucosite (grau 0) no grupo que tomava os probióticos (28%), enquanto no grupo placebo apenas 7% dos pacientes estiveram livres de mucosite.

Assim como Sharma et al, noutro estudo, Sanctis et al<sup>15</sup>, avaliaram a eficácia de *Lactobacillus brevis CD2*, usando pastilhas para chupar com este probiótico no grupo de intervenção, mas utilizaram bochechos com bicarbonato de sódio como placebo no grupo de controlo. Ao contrário de Sharma et al, os resultados encontrados neste estudo, não mostraram diferença na incidência de mucosite oral severa entre os pacientes que usaram probióticos e os que usaram bochechos de bicarbonato de sódio (40,6% vs. 41,6%). Estes resultados contradizem os resultados apresentados por Sharma et al, onde demonstraram que o uso de *Lactobacillus brevis CD2* é eficaz no tratamento e prevenção da mucosite. Estas diferenças, podem dever-se ao facto de que, neste estudo, 11 dos 32 pacientes que estavam no grupo de intervenção deixaram de usar as pastilhas com *Lactobacillus brevis* devido ao mau sabor e porque lhes provocavam náuseas, além disso, não foi utilizado um placebo, mas sim bochechos com bicarbonato de sódio para os pacientes do grupo de controlo. O bicarbonato de sódio pode prevenir infeções nos pacientes com mucosite, pois aumenta o pH da mucosa, evitando assim a gravidade da mucosite.

Noutro estudo, Jiang et al<sup>18</sup>, que utilizaram *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus lactis* e *Enterococcus faecium*, demonstraram que houve uma maior incidência de mucosite oral de grau 1 no grupo que tomava os probióticos (51,56%) em comparação com o grupo placebo, que mostrou 0%. No entanto, em mucosites de graus mais elevados, a incidência foi menor

no grupo que tomava a combinação probiótica (Grau 2: 54,29% no grupo placebo vs. 21,88% no grupo de intervenção) e (Grau 3: 45,71% no grupo placebo vs. 15,63% no grupo de intervenção). Estes resultados demonstraram que, embora a combinação probiótica não tenha evitado o aparecimento de mucosite oral, melhorou significativamente a sua gravidade, sendo menos agressiva para o paciente, podendo assim levar a uma recuperação mais rápida e a não obrigar à interrupção do tratamento.

Peng et al, que analisaram o uso de *Streptococcus salivarius* em comparação com placebo, demonstraram que o uso das pastilhas de chupar com este probiótico, reduziu a incidência de mucosites graves de grau 3 ou 4, a qual foi de 36,6% nos pacientes que os usavam e de 54,2% nos pacientes do grupo placebo.

Estes resultados mostram que o uso de *Streptococcus salivarius* ajuda a evitar o aparecimento de mucosites graves que podem pôr em risco a saúde geral e a vida do paciente.

## **5.2 AVALIAÇÃO DO TEMPO DE DURAÇÃO DA MUCOSITE**

Relativamente ao tempo de recuperação da mucosite, o melhor tempo foi apresentado no estudo de Limaye et al<sup>17</sup>, onde analisaram o *Lactococcus lactis*, demonstrando que o grupo que usava probióticos teve uma redução da duração da mucosite oral em pelo menos 35% em comparação com o grupo placebo, onde a duração média da MO foi de 7 dias, seguido do estudo realizado por Peng et al<sup>19</sup>, onde utilizaram *Streptococcus salivarius* e demonstraram que no grupo que usava as pastilhas com probióticos, a duração da mucosite foi de 8,9 dias, enquanto no grupo placebo foi de 18,3 dias.

Mirza et al<sup>14</sup>, obtiveram resultados similares, demonstrando que o bochecho com *Bacillus clausii* reduziu o tempo de duração da mucosite, sendo de 12 dias no grupo que usava o bochecho com probióticos em comparação com 14 dias no grupo placebo.

Estes estudos demonstraram de um modo geral que o uso de probióticos reduz notavelmente a duração da mucosite.



Embora no estudo de Sharma et al<sup>16</sup>, a eficácia de *Lactobacillus brevis* CD2 na redução do grau de mucosite tenha sido observada, em termos de tempo de recuperação ou cicatrização da mucosite, não se verificou a mesma eficácia relativamente aos outros estudos pois o tempo médio de recuperação foi de 43 dias em ambos os grupos.

### 5.3 AVALIAÇÃO DO REFORÇO DA IMUNIDADE DO PACIENTE

A radiação ionizante utilizada durante a radioterapia induz quebras no ADN, que desencadeiam a resposta aos danos no genoma das células do hospedeiro afetando a imunidade<sup>24, 25</sup>, o que produz uma quebra das barreiras protetoras naturais e provoca a colonização por microrganismos patogénicos.<sup>26</sup>

Também a alteração da quantidade e qualidade da saliva é um dos fatores patogénicos dos danos causados pela radiação na mucosa oral.<sup>27</sup>

Os danos nas glândulas salivares resultantes da radioterapia limitam a capacidade de combinação das glicoproteínas salivares como a imunoglobulina A, que recobrem a superfície da mucosa oral e reduzem a aderência dos microrganismos pois servem de escudo protetor para as células superficiais da cavidade oral. A ausência da capacidade de proteção das glicoproteínas torna as células epiteliais mais suscetíveis à irritação e infeção agravando a mucosite.<sup>28- 30</sup>

A evidência científica indica que a exposição a probióticos estimula a iniciação de células T e B de memória, a imunidade adaptativa e o sistema imunitário e aumenta o reconhecimento microbiano pelas células imunitárias, o que pode afetar a produção de imunoglobulina A.<sup>31</sup>

As células T (células T CD3<sup>+</sup>) desempenham um papel central na imunidade mediada por células; as células T CD8<sup>+</sup> são importantes na modulação das respostas imunitárias a agentes patogénicos e a células tumorais e na orquestração das respostas imunitárias globais; e as células T CD4<sup>+</sup> desempenham um papel ao matar células cancerígenas, células infetadas ou células danificadas de outras formas.<sup>32, 33</sup>



Xia et al<sup>13</sup>, no seu estudo onde usaram *L. plantarum*, *B. animalis*, *B. lactis*, *L. rhamnosus* e *L. acidophilus*, avaliaram a imunidade dos pacientes, mostrando que o uso de probióticos aumentou as proporções de células T nos pacientes que os tomavam: Células T CD3<sup>+</sup> (75,5% vs. 81%), células T CD4<sup>+</sup> (64,53% vs. 79,53%) e células T CD8<sup>+</sup> (75,59% vs. 62,36%) comparado aos pacientes do grupo placebo.

A diminuição da gravidade da mucosite nos pacientes que tomavam probióticos reportados neste estudo, pode ser devido ao aumento da imunidade produzida pelo uso do cocktail probiótico, que restaurou a disbiose intestinal, o que ajudou a aumentar a imunidade nestes pacientes.

Jiang et al<sup>18</sup>, que usaram *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus lactis* e *Enterococcus faecium*, nos seus resultados, mostraram que o uso de probióticos aumentou o número de células T CD4<sup>+</sup> (76,59% vs. 52,85%), células T CD8<sup>+</sup> (62,94% vs. 29,76%) e células T CD3<sup>+</sup> (69,72% vs. 45,49%), em comparação com os pacientes que usaram placebo.

Este aumento e restauração das células T é crucial para evitar o desenvolvimento de infeções na mucosa afetada pela mucosite oral, o que contribui para evitar mucosites de maior gravidade e uma recuperação mais rápida para o paciente.

Embora as evidências científicas sobre o uso de probióticos para o tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e radioterapia sejam escassas, a maioria dos investigadores demonstraram que o uso de probióticos ajudou não apenas a melhorar a gravidade da mucosite, mas também a reduzir o tempo de duração e aumentar a imunidade do paciente, no entanto, devido à falta de provas científicas, ainda são necessárias mais linhas de investigação sobre este tema para poder tirar conclusões definitivas.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE





## **6. CONCLUSÃO**

Os resultados desta revisão sistemática são bastante sugestivos de um efeito positivo da utilização de probióticos no tratamento e prevenção da mucosite oral, em termos de severidade, tempo de duração e melhoria da imunidade, revelando-se bastante promissores, independentemente da(s) estirpe(s) utilizadas no probiótico, de modo isolado ou em combinação.

As limitações dos estudos incluídos, particularmente no que se refere ao número de participantes, diferentes localizações geográficas e tempo de observação, que geralmente é reduzido, bem como a falta de homogeneidade das estirpes utilizadas, não permitem concluir qual o melhor probiótico para o manuseamento desta condição clínica, já que todos os probióticos se revelaram eficazes.

Apesar do baixo risco de viés geral determinado nos ensaios clínicos randomizados utilizados nesta revisão sistemática, ainda se nota uma falta de robustez da evidência científica para tirar conclusões definitivas, sendo necessária a realização de futuras linhas de pesquisa neste tema, uma vez que uma grande percentagem dos pacientes com cancro de cabeça e pescoço desenvolve mucosite oral devido à quimioterapia e/ou radioterapia e este é um dos grandes problemas que pode influenciar o sucesso do seu tratamento.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci (Basel)*. 2023 Jun 13;11(2):42.
- 2.- Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, et al: NCCN guidelines insights: Head and neck cancers, version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 16:479-490, 2018.
- 3.- Barton MB, Jacob S, Shafiq J, Wong K, Thompson SR, Hanna TP, Delaney GP. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012. *Radiother Oncol* 2014; 112: 140–144.
- 4.- Saloura V, Langerman A, Rudra S, Chin R, Cohen EE. Multidisciplinary care of the patient with head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2013; 22: 179–215.
- 5.- Van der Molen L, van Rossum MA, Burkhead LM, Smeele LE, Hilgers FJ. Functional outcomes and rehabilitation strategies in patients treated with chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 889–900.
- 6.- Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, et al. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004;6:423–31.
- 7.- Zagury-Orly I, Khaouam N, Noujaim J, Desrosiers MY, Maniakas A. The Effect of Radiation and Chemoradiation Therapy on the Head and Neck Mucosal Microbiome: A Review. *Front Oncol*. 2021 Dec 2;11:784457.
- 8.- Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820–31.
- 9.- Hou J, Zheng H, Li P, et al: Distinct shifts in the oral microbiota are associated with the progression and aggravation of mucositis during radiotherapy. *Radiother Oncol* 129:44-51, 2018.
- 10.- Vesty A, Gear K, Biswas K, et al: Oral microbial influences on oral mucositis during radiotherapy treatment of head and neck cancer. *Support Care Cancer* 28:2683-2691, 2020.
- 11.- Zhu XX, Yang XJ, Chao YL, et al: The potential effect of oral microbiota in the prediction of mucositis during radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *EBioMedicine* 18:23-31, 2017.
- 12.- Fallah M, Amin N, Moghadasian MH, Jafarnejad S. Probiotics for the Management of Oral Mucositis: An Interpretive Review of Current Evidence. *Adv Pharm Bull*. 2023 Mar;13(2):269-274.
- 13.- Xia C, Jiang C, Li W, Wei J, Hong H, Li J, Feng L, Wei H, Xin H, Chen T. 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. *Front Immunol*. 2021 Mar 24;12:618150.
- 14.- Mirza MA, Aruna D, Irukulla M. Efficacy of Bacillus clausii UBBC - 07 spores in the amelioration of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. *Cancer Treat Res Commun*. 2022.
- 15.- DE Sanctis V, Belgioia L, Cante D, LA Porta MR, Caspiani O, Guarnaccia R, Argenone A, Muto P, Musio D, DE Felice F, Maurizi F, Bunkhelia F, Ruo Redda MG, Reali A, Valeriani M, Osti MF, Alterio D, Bacigalupo A, Russi EG. Lactobacillus brevis CD2 for Prevention of Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Tumors: A Multicentric Randomized Study. *Anticancer Res*. 2019 Apr;39(4).
- 16.- Sharma A, Rath GK, Chaudhary SP, Thakar A, Mohanti BK, Bahadur S. Lactobacillus brevis CD2 lozenges reduce radiation- and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer*. 2012 Apr;48(6):875-81.
- 17.- Limaye SA, Haddad RI, Cilli F, Sonis ST, Colevas AD, Brennan MT, Hu KS, Murphy BA. Phase 1b, multicenter, single blinded, placebo-controlled, sequential dose escalation study to assess the safety and tolerability of topically applied AG013 in subjects with locally advanced head and neck cancer receiving induction chemotherapy. *Cancer*. 2013 Dec 15;119(24):4268-76.



- 18.- Jiang C, Wang H, Xia C, Dong Q, Chen E, Qiu Y, Su Y, Xie H, Zeng L, Kuang J, Ao F, Gong X, Li J, Chen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2019 Apr 1;125(7).
- 19.- Peng X, Li Z, Pei Y, Zheng S, Liu J, Wang J, Li R, Xu X. *Streptococcus salivarius* K12 Alleviates Oral Mucositis in Patients Undergoing Radiotherapy for Malignant Head and Neck Tumors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Apr 20;42(12).
- 20.- Muanza TM, Cotrim AP, McAuliffe M, Sowers AL, Baum BJ, Cook JA, et al. Evaluation of radiation-induced oral mucositis by optical coherence tomography. *Clin Cancer Res* (2005) 11(14):5121–7.
- 21.- Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* (2001) 51(5):290–315.
- 22.- Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* (1998) 34(1):39–43.
- 23.- World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization, 1979
- 24.- Mavragani, I.V.; Nikitaki, Z.; Kalospyros, S.A.; Georgakilas, A.G. Ionizing Radiation and Complex DNA Damage: From Prediction to Detection Challenges and Biological Significance. *Cancers* 2019.
- 25.-Huang, R.X.; Zhou, P.K. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2020.
- 26.- Jahraus CD, Schemera BP, Ramos M, Powell C, Faircloth J, Brawner WR. Rifaximin diminishes neutropenia following potentially lethal whole-body radiation. *Exp Biol Med*. 2010;235:900-905.
- 27.- Dodd MJ. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs*. 2003;26:222-229.
28. - Eggermont AM, Maio M, Robert C. Immune checkpoint inhibitors in melanoma provide the cornerstones for curative therapies. *Semin Oncol*. 2015;42:429-435.
- 29.- Topalian SL, Wolchok JD, Chan TA, et al. Immunotherapy: the path to win the war on cancer? *Cell*. 2015;161:185-186.
- 30.- Hoos A. Development of immuno-oncology drugs—from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:235-247.
- 31.- Thomas S, Izard J, Walsh E, et al. The host microbiome regulates and maintains human health: a primer and perspective for non-microbiologists. *Cancer Res*. 2017;77:1783-1812.
32. - Haabeth OA, Tveita AA, Fauskanger M, et al. How do CD4(+) T cells detect and eliminate tumor cells that either lack or express MHC class II molecules? *Front Immunol*. 2014.
- 33- Hivroz C, Chemin K, Turret M, Bohineust A. Crosstalk between T lymphocytes and dendritic cells. *Crit Rev Immunol*. 2012.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE