

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

LUCIANE TASCA HAUSMANN

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA  
EM PACIENTES COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Florianópolis  
2022

LUCIANE TASCA HAUSMANN

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA  
EM PACIENTES COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jussara Kasuko Palmeiro

Florianópolis  
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Hausmann, Luciane

Transplante de Microbiota Fecal como Estratégia  
Terapêutica em Pacientes com Neoplasias Hematológicas /  
Luciane Hausmann ; orientadora, Jussara Palmeiro, 2022.  
48 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Microbiota na Homeostase do Organismo.  
3. Microbiota Saudável e Sistema Imunológico Funcional. 4.  
Procedimento do Transplante de Microbiota Fecal. I.  
Palmeiro, Jussara. II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

LUCIANE TASCA HAUSMANN

Transplante de microbiota fecal como estratégia terapêutica em pacientes com neoplasias hematológicas

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 16 de março de 2022.

---

Profª Dra Liliete Canes Souza Cordeiro  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Profª Dra. Jussara Kasuko Palmeiro  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Profª Dra. Beatriz Garcia Mendes Borba  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Profª Dra. Cleonice Maria Michelin  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por todas as oportunidades que me foram dadas. Fui abençoada em toda essa caminhada, e trilhei um caminho que levarei sempre nas minhas melhores memórias.

Aos meus queridos pais, grandes incentivadores, que nunca mediram esforços para me apoiar. Ao meu pai, Luciano, que inúmeras vezes me levou e buscou na faculdade, preocupado se eu iria pegar chuva ou se estava muito cansada. A minha mãe, Alciane, que me deu a grande oportunidade de trabalhar com ela, para que eu adquirisse experiência, mesmo antes de iniciar a graduação. Sempre me espelhei nela como pessoa e como profissional que admiro! Tantas vezes vocês fizeram por mim o que jamais outras pessoas fariam, e para isso não tenho palavras. Obrigada por serem a base de tudo!

A minha irmã Elisa, que sempre me animou com seu senso de humor. Obrigada por todas as vezes que me escutaste, quando eu precisei desabafar. Sem ti eu não seria tão completa como ser humano. Desde pequena, sempre tive e sempre terei um zelo imensurável por ti.

Aos meus amados avós, Alceu, Carmen, Nilton e Sulemi, que sempre apoiaram meus sonhos, oferecendo ajuda para qualquer necessidade minha. Obrigada por me tratarem com tanto carinho. Vocês são grandes inspirações para mim.

Aos professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso. Obrigada por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram o meu aprendizado. Em especial a professora Jussara, por ter aceitado ser minha orientadora e por ter contribuído tanto para o meu trabalho. Foi um período de muita dedicação, e com certeza o aprendizado superou minhas expectativas.

A minha companheira fiel de curso, Amanda, que compartilhou comigo momentos bons e ruins, angústias e comemorações. Somos e sempre seremos uma dupla, porque nos completamos e tudo que fazemos. Tenho orgulho de olhar para trás e lembrar do quanto nos esforçamos para chegar aqui hoje. E fica a saudade da nossa rotina diária juntas! Espero que venham muitas coisas boas pela frente para nós. Tenho certeza de que vais te tornar uma farmacêutica exemplar.

A todos os meus amigos e amigas que estiveram do meu lado ao longo de todo esse período, principalmente aos que estudaram comigo no Colégio Catarinense.

Sem vocês eu não teria levado tudo de uma forma tão leve. Obrigada por sempre estarem ao meu lado, por me apoiarem e por me fazerem companhia quase todo final de semana!

*Não, nossa ciência não é uma ilusão. Ilusão seria imaginar que aquilo que a ciência não nos pode dar, podemos conseguir em outro lugar (FREUD, 1927/1974, p.71).*

## RESUMO

Nos últimos anos, a onco-hematologia, área que abrange as doenças malignas do sangue, vem se tornando alvo de pesquisas avançadas e novas descobertas. Isso tem ocorrido em função da procura por melhorias na qualidade de vida, permitindo aos pacientes que ampliem o tempo de remissão dessas doenças. Pesquisas envolvendo o estudo da microbiota intestinal têm revelado importantes achados quando se fala em câncer e imunologia. Já se sabe que determinadas espécies de microrganismos tem efeitos distintos na imunidade, podendo inclusive estimular a produção de células T. As microbiotas podem sofrer modificações desde o nascimento até o fim da vida, e estas alterações têm sido envolvidas no controle de possíveis danos ao DNA do hospedeiro. Através deste ciclo, os chamados “onco-microrganismos são capazes de danificar o material genético do hospedeiro, gerando possíveis mutações que podem impulsionar o desenvolvimento de câncer. Além disso, a própria disbiose, condição de alteração da composição e /ou função da microbiota, pode estimular algumas vias carcinogênicas. Nesse contexto, este trabalho teve como proposta revisar sobre o uso do transplante de microbiota fecal (TMF) como estratégia terapêutica auxiliar em pacientes com neoplasias hematológicas. Essa estratégia é realizada a partir da administração no paciente de uma suspensão de fezes processada, analisada e preparada a partir de um indivíduo saudável, visando restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal e alcançar um benefício terapêutico. Estudos têm demonstrado, inclusive, que o TMF pode auxiliar na melhora de resposta a uma terapia recentemente introduzida no universo das neoplasias: os inibidores de checkpoint imunológicos (ICI). Na literatura há múltiplos relatos de casos que descrevem diferentes protocolos, vias de administração e respostas variáveis do paciente. Pesquisas recentes têm mostrado que o TMF pode ser uma boa opção para amenizar efeitos adversos e melhorar a eficácia de tratamentos já utilizados em onco-hematologia. Dessa forma, o uso do TMF tem ganhado destaque em pacientes com neoplasias hematológicas, tanto para prevenir quanto para tratar.

**Palavras-chave:** Microbiota, Malignidades Hematológicas, TMF, Carcinogênese.

## ABSTRACT

In recent years, the area covering malignant diseases of recent years, to come to be the target of advanced research and new discoveries. This was due to the search for improvements in quality of life, allowing patients to extend the time of remission of these diseases. Research on the study of the gut microbiota has revealed important findings when talking about cancer and cancer. It is already known that certain species have different effects on life, and can even stimulate the production of cells that can cause damage to life, and these changes can be affected in the control of cells at birth. make host. From this cycle, the so-called "organisms" are able to customize the material of the host, generating the feeder they produced or the developmental development. In addition, dysbiosis itself, a condition of alteration in the composition and/or function of the microbiota, can stimulate some carcinogenic pathways. In this context, this study aimed to review the use of fecal microbiota transplantation (FMT) as an auxiliary therapeutic strategy in patients with hematological malignancies. This strategy is carried out from the administration to the patient of an individual process modification, and prepared from a healthy process, restoring the balance of the intestinal microbiota and achieving a therapeutic benefit. Demonstrated studies can even help improve the response to a recent therapy in the universe of neoplasms: immunological checkpoint inhibitors (ICI). In the literature there are case protocols that describe different routes of administration and variable patient responses. Recent research has shown that FMT, a good option to alleviate adverse effects, can be a preventive treatment measure already used in oncohematology. Thus, the use of FMT has gained prominence in patients with hematological malignancies, both to prevent and to treat.

**Keywords:** Microbiota, Hematological Malignancies, TMF, Carcinogenesis.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AT	Ataxia-Telangiectasia
ATB	Antibiótico
BFT	Toxina de <i>Bacteroides fragilis</i>
BMP	Proteínas Morfogenéticas Ósseas
CTLA-4	Proteína Associada a Linfócitos T Citotóxicos 4
DCA	Ácido Desoxicólico
FDA	Food and Drug Administration
GVHD	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
ICBs	Bloqueadores de Checkpoint Imunológicos
ICIs	Inibidores de Checkpoint Imunológicos
H <sub>2</sub> S	Sulfeto de Hidrogênio
IFN	Interferon Gama
IL	Interleucina
JNKC	Jun N-terminal cinase
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LPS	Lipopolissacarídeo
MALT	Linfoma de Tecido Linfóide Associado à Mucosa
MAMPs	Padrões Moleculares Associados à Microrganismos
NSCLC	Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas
PD-1	Proteína de Morte Celular Programada 1
PD-L1	Ligante de Morte Celular Programada 1
RNA <sub>r</sub>	Ácido Ribonucleico Ribossomal
RNS	Espécies Reativas de Nitrogênio
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
R-TMF	Respondedores ao TMF
NR-TMF	Não Respondedores ao TMF
TCTH	Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNF	Alfa Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRLs	Receptores do Tipo Toll

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Microbiota e carcinogênese.....	23
Figura 2 – Exaustão das células T e a ocorrência de tumores.....	25
Figura 3 – Relação entre disbiose e efeitos na microbiota .....	27
Figura 4 – Melhora da imunoterapia de câncer com a modulação intestinal a partir do TMF .....	30
Figura 5 – Ilustração esquemática do processo do TMF .....	31

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resumo das características dos estudos incluídos .....	45
Quadro 2 - Critérios de inclusão e exclusão de doadores de fezes para o TMF .....	29
Quadro 3 – Efeitos adversos do TMF .....	32
Quadro 4 – Efeitos da microbiota em antineoplásicos .....	36

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	17
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	18
3.1 Objetivo geral .....	20
3.2 Objetivos específicos.....	20
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	19
4.1 Critérios de inclusão e exclusão de publicações .....	21
<b>5 RESULTADOS</b> .....	22
5.1 A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA NA HOMEOSTASE DO ORGANISMO E SURGIMENTO DE TUMOR .....	21
5.2 COMUNICAÇÃO DA MICROBIOTA COM O SISTEMA IMUNE .....	24
5.3 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: COMO É REALIZADO?.....	28
5.4 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL COMO TRATAMENTO AUXILIAR NAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS .....	32
<b>DISCUSSÃO</b> .....	32
<b>CONCLUSÃO</b> .....	40
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	41
APÊNDICE I .....	45

## 1. INTRODUÇÃO

O termo microbiota refere-se a uma comunidade ecológica de microrganismos comensais, simbióticos e patogênicos que colonizam vários sítios do corpo humano, como pele, cavidade oral, trato geniturinário e trato gastrintestinal (PETERSON et al., 2009; CUI et al., 2013). Estima-se que no corpo humano de uma pessoa de 70 kg existem aproximadamente  $3,8 \times 10^{13}$  células bacterianas e  $3,0 \times 10^{13}$  células humanas. Isso significa que a massa total de bactérias é de cerca 0,2 kg (ANTUSHEVICH, 2020).

A composição da microbiota intestinal pode ser impactada por muitos fatores, incluindo a forma de parto, fonte de nutrientes após o nascimento, anatomia intestinal, local de residência, saúde humana, hábitos, uso de medicamentos, dieta, idade e sexo (ANTUSHEVICH, 2020). Os antimicrobianos são os medicamentos mais relevantes que afetam a composição da microbiota intestinal, reduzindo cerca de um terço dos táxons bacterianos em três dias. Outros medicamentos, como antimetabólitos, antipsicóticos e bloqueadores dos canais de cálcio, também podem afetar a microbiota humana (HERRANZ et al.,2021). As bactérias que compõem a microbiota intestinal dos mamíferos pertencem principalmente a quatro filos: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria. Ao todo, esses filos representam mais de 95% do total de bactérias na microbiota de mamíferos, independentemente da espécie animal (HERRANZ et al.,2021).

A microbiota humana desempenha uma ampla gama de funções fisiológicas que vão desde funções metabólicas à sinalização neurológica e maturação de células imunológicas, além de afetar a hematopoese e influenciar na eficácia da quimioterapia, danificando as células cancerosas e impedindo que se multipliquem (SONG et al., 2020; SJ et al., 2004). Além das bactérias que afetam a eficácia da terapia em pacientes com neoplasias hematológicas, a própria microbiota é influenciada por quimioterápicos e antimicrobianos (HERRANZ et al.,2021).

A disbiose microbiana intestinal, alteração na composição ou função da microbiota, pode induzir carcinoma ou promover o processo de câncer ativando a via tumorigênica, induzindo inflamação e danificando o DNA do hospedeiro (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017; CHEN et al.,2018). O desequilíbrio da microbiota intestinal pode levar à hipermetilação dos genes, o que gera lesões pré-cancerosas, como

lesões anormais de recesso (XU et al., 2021). É importante ressaltar que a própria disbiose microbiana instiga respostas imunológicas desreguladas por meio de vários mecanismos que atuam na suscetibilidade, iniciação e propagação da doença (RUFF; GREILING; KRIEGEL, 2020). A microbiota intestinal tem sido estudada em detalhes na última década e os dados gerais sugerem o grande impacto dos microrganismos intestinais na carcinogênese, proliferação do câncer e resposta à terapêutica anticâncer. Portanto, a modulação da microbiota intestinal é um campo de pesquisa interessante e importante que provavelmente será usado como complemento às terapias existentes, seja para aumentar a eficácia dos tratamentos ou para diminuir os efeitos colaterais do tratamento com antineoplásicos (HERRANZ et al., 2021).

As comunidades de microrganismos, seus metabólitos e componentes não são apenas indispensáveis para a homeostase imunológica, mas também influenciam a suscetibilidade do hospedeiro a muitas doenças e distúrbios mediados pelo sistema imune (ROOKS; GARRETT, 2016). O intestino desempenha um papel crítico no sistema imunológico do corpo, e os microrganismos intestinais podem gerar através dele (XU et al., 2021). Durante a última década, evidências têm demonstrado que a microbiota intestinal tem associação com várias doenças humanas, como inflamatórias, autoimunes, metabólicas, neoplásicas e neurodegenerativas (SHI; ZHANG, 2021).

Os microrganismos desempenham um papel fundamental tanto no treinamento do sistema imunológico quanto em sua sintonia funcional, estabelecendo uma relação simbiótica e agindo assim como adjuvantes do sistema imunológico (BELKAID; HARRISON, 2017). O impacto dos microrganismos nas respostas imunes do hospedeiro não se limita às interfaces da mucosa, mas se estende aos compartimentos sistêmicos (KHOSRAVI et al., 2014).

Segundo um estudo realizado por Severyn e colaboradores, há um interesse crescente em relação à composição e alteração da microbiota em doenças hematológicas e suas terapias (SEVERYN et al., 2019). A microbiota pode impactar o desenvolvimento de células mielóides derivadas do saco vitelino e das células-tronco (BALMER et al., 2014; KHOSRAVI et al., 2014) e a quantidade do *pool* de células mielóides da medula óssea se correlaciona com a complexidade da microbiota intestinal (BALMER et al., 2014).

As neoplasias hematológicas, incluindo mieloma múltiplo, linfoma e leucemia, são um grupo heterogêneo de neoplasias que afetam o sangue, a medula óssea e os

linfonodos. Eles se originam do crescimento descontrolado de células hematopoiéticas e linfóides de diferentes estágios de maturação/diferenciação e são responsáveis por 6,5% de todos os cânceres em todo o mundo (HERRANZ et al., 2021).

Há evidências de que a diversidade bacteriana diminui significativamente em leucemias, e este efeito permanece o mesmo após mais de 5 anos de sobrevivida. A diversidade reduzida provavelmente é resultado da profilaxia antimicrobiana e de tratamentos anticâncer, entretanto uma diminuição na diversidade bacteriana também foi relatada em um modelo de camundongo com leucemia, onde nenhum tratamento antimicrobiano ou anticâncer foi realizado (SONG et al., 2020).

Os avanços no tratamento de pacientes com câncer e a maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos das doenças neoplásicas aumentaram a sobrevivida e, conseqüentemente, a demanda de cuidados intensivos nessa população (TORRES; SOARES, 2015). Notavelmente, algumas estratégias levando como referência microrganismos têm sido cada vez mais utilizadas, incluindo o transplante de microbiota fecal (TMF) (JIAN et al., 2020).

A modulação da microbiota via probióticos ou transplante fecal pode estar potencialmente envolvida na redução dos efeitos colaterais da quimioterapia e na eliminação de múltiplas cepas resistentes a medicamentos em pacientes com neoplasias hematológicas (SONG et al., 2020). Ao transplantar microrganismos intestinais saudáveis, a microbiota intestinal dos pacientes pode ser reconstruída, a proporção de células T reguladoras na mucosa do cólon pode ser aumentada e há grande potencial para minimizar os efeitos colaterais da imunoterapia contra o câncer (XU et al., 2021). O TMF é capaz de influenciar na recuperação do sistema imunológico, no crescimento do tumor, na resposta à imunoterapia e na eficácia do tratamento anticâncer (VÉTIZOU; DAILLÈRE; ZITVOGEL, 2016).

O TMF foi descrito pela primeira vez na dinastia Dong Jin, no século IV. Um médico chinês administrou fezes por via oral a pacientes com intoxicação alimentar ou diarreia grave, obtendo resultados eficazes (VINDIGNI; SURAWICZ, 2017). TMF é reconhecido como um método inovador, devido à sua capacidade de alterar a microbiota intestinal dos pacientes receptores (CHEN et al., 2018) para normalizar a composição e obter um benefício terapêutico (WANG et al., 2019). Este método baseia-se na administração de uma suspensão de fezes processada e preparada de um indivíduo saudável, adequada após exames de triagem, a outro paciente com o

objetivo de restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal, por meio da manipulação da microbiota ao portador da doença determinada (GUILLOT, 2019). O processo envolve diversos estágios, podendo haver variações.

Dentre eles, temos: triagem do doador, tipo de doador (conhecido ou não), amostra de fezes (única ou agrupada), doadores (específicos do local ou provenientes do banco de fezes), processamento das fezes, bem como sua quantidade a ser infundida, material fecal (fezes inteiras ou amostra enriquecida), situação do material fecal (fezes frescas, congeladas ou liofilizadas), número de doses da microbiota fecal e método de administração (GUPTA; SAHA; KHANNA, 2020).

As fezes podem ser fornecidas por voluntários saudáveis, um membro familiar ou conhecido. Os doadores de fezes devem estar livres de doenças e passar por uma avaliação médica completa para garantir a melhor saúde; exames de sangue para HIV e vírus de hepatites A, B e C; e testes de fezes para infecções bacterianas, virais e parasitárias (*American Medical Association*, 2017). O TMF pode ser administrado por colonoscopia, enema, tubo nasogástrico ou nasojejunal e gastroscopia. Além disso, pode ser realizado por via oral por meio de uma cápsula liofilizada contendo a matéria fecal. A escolha da via depende da viabilidade do local de realização, da experiência do médico e da segurança oferecida ao paciente (MESSIAS et al., 2018). Com base nas evidências atuais, a reposição da microbiota é, em geral, uma terapia segura; com a maioria dos efeitos adversos sendo menores, raramente associados a graves (GUPTA; SAHA; KHANNA, 2020). Frequentemente, há alguma variação na preparação do TMF entre as instituições onde é realizado. O processo geral é o mesmo, no entanto, envolve a mistura de fezes com um líquido bacteriostático, remoção de partículas e entrega de fezes de um doador ao paciente (VINDIGNI; SURAWICZ, 2017). Este procedimento terapêutico representa uma inovação no campo hematológico com um potencial notável para minimizar os efeitos de tratamentos protocolares como antimicrobianos ou quimioterapia (HERRANZ et al., 2021).

## 2. JUSTIFICATIVA

A investigação da microbiota em pacientes com malignidades hematológicas tem várias implicações importantes (SONG et al., 2020). Evidências acumuladas mostram que a microbiota intestinal impacta o sistema imunológico predominantemente por meio de pequenas moléculas (metabólitos bacterianos e outras moléculas), o que afeta o equilíbrio entre os mecanismos pró e anti-inflamatórios (HERRANZ et al., 2021). Vários estudos que abordam o papel da microbiota intestinal nas propriedades imunomoduladoras de regimes anticâncer, como imunoterapia e quimioterapia, revelam que os microrganismos comensais são necessários para elaborar respostas imunológicas antitumorais completas e eficientes (VÉTIZOU; DAILLÈRE; ZITVOGEL, 2016). Existem vários mecanismos que a microbiota intestinal pode ter ao afetar ambientes tumorais, incluindo o controle da liberação de citocinas, ativação de células dendríticas e estimulação de linfócitos de células T (D'ANGELO; SUDAKARAN; CALLANDER, 2020).

A partir de estudos recentes, têm se estabelecido uma forte relação entre a microbiota, o sistema imunológico e, conseqüentemente, o estado de saúde e doença dos seres humanos. Isso revela aos pesquisadores, cada vez mais, que seria possível, a partir da modulação do microambiente bacteriano de um indivíduo, a prevenção, retardo ou até tratamento auxiliar para neoplasias. De forma mais específica, comprovou-se que determinadas populações de espécies da microbiota são capazes de influenciar de maneira significativa no resultado e eficácia da terapia do câncer, de maneira direta ou indireta. Atualmente, com os avanços tecnológicos e científicos, tem aumentado gradativamente a procura por tratamentos alternativos e/ou auxiliares menos invasivos para pacientes portadores de neoplasias hematológicas, ao considerar que a própria fisiologia da doença combinada com o uso de antineoplásicos resultam em grande variedade de efeitos colaterais e desconfortos. Com isso, o TMF vem se tornando uma opção atrativa e inovadora para tal finalidade. Dessa forma, o presente trabalho tem como proposta revisar a literatura para descrever a influência da microbiota na área da onco-hematologia, detalhando sobre um procedimento terapêutico auxiliar, tendo em vista a premissa de que o TMF representa uma maneira de melhorar a qualidade de vida de pacientes com neoplasias hematológicas, já que abrange uma quantidade muito reduzida de efeitos adversos e malefícios. Além disso, seria uma opção para prevenção, estabilidade ou retardo da doença.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Realizar uma revisão narrativa sobre o uso do transplante de microbiota fecal (TMF) como estratégia terapêutica auxiliar em pacientes com neoplasias hematológicas.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Sintetizar sobre a importância da microbiota e sua influência na manutenção da homeostase no organismo;
2. Relacionar a microbiota saudável com um sistema imunológico funcional;
3. Demonstrar o procedimento completo do TMF, desde a escolha do doador até o transplante para o receptor;
4. Descrever sobre o TMF como tratamento auxiliar seguro, benéfico e alternativo aos pacientes com neoplasias hematológicas.

## 4. METODOLOGIA

Este trabalho se baseou na revisão bibliográfica acerca do TMF, com enfoque no seu uso como tratamento auxiliar para pacientes portadores de neoplasias hematológicas. Foi revisado sobre a microbiota, assim como suas modificações, regulações e importância diante do organismo e a área onco-hematológica. Este trabalho teve caráter teórico, não possuindo parte experimental.

Tendo como base os objetivos definidos, a pesquisa bibliográfica de artigos científicos foi realizada no PubMed, no SciELO Brasil e no Portal de Periódicos da Capes.

A escolha desses portais de conhecimento se deu pelo fato de serem bases de dados prestigiadas com um grande arsenal de artigos científicos recentes de todas as áreas da saúde. As palavras-chave utilizadas para pesquisa, foram: “*Microbiota, Hematologic malignancies, Fecal Microbiota Transplant, Leukemia, Lymphoma, Myeloma, Carcinogenesis, Tumorigenesis, Dysbiosis, Hematologic disease*”.

### 4.1 Critérios de inclusão e exclusão de publicações

Foram incluídos na revisão bibliográfica estudos relacionados com os objetivos específicos propostos, *in vivo e in vitro*, bem como o interesse para o tema, incluindo artigos escritos em inglês, publicados entre 2014 e 2021.

Foram excluídos deste estudo, artigos científicos que envolveram aspectos de pesquisa que não incluíssem o uso do TMF na área de onco-hematologia e artigos com temas específicos não relacionados aos objetivos específicos.

## 5. RESULTADOS

Após a busca nos bancos de dados foram analisados 34 resultados a partir de uma triagem. Após realizada a triagem, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão de publicações, chegando a um total de 13 artigos finais. A triagem foi realizada conforme as palavras-chave pré-determinadas para a busca:

(i) No Pubmed: “microbiota hematologic malignancies” (68 resultados); “FMT hematologic malignancies” (12 resultados); “FMT leukemia” (18 resultados); “FMT Lymphoma” (9 resultados); “FMT Myeloma” (2 resultados); “Microbiota carcinogenesis” (1142 resultados); “dysbiosis hematologic disease” (90 resultados); “microbiota tumorigenesis” (1336 resultados).

(ii) No SciELO Brasil: “microbiota hematologic malignancies” (0 resultados); “FMT hematologic malignancies” (0 resultados); “FMT leukemia” (0 resultados); “FMT Lymphoma” (0 resultados); “FMT Myeloma” (0 resultados); “Microbiota carcinogenesis” (1 resultados); “dysbiosis hematologic disease” (0 resultados); “microbiota tumorigenesis” (0 resultados).

(iii) No Portal de Periódicos da Capes: “microbiota hematologic malignancies” (805 resultados); “FMT hematologic malignancies” (119 resultados); “FMT leukemia” (491 resultados); “FMT Lymphoma” (410 resultados); “FMT Myeloma” (116 resultados); “Microbiota carcinogenesis” (9044 resultados); “dysbiosis hematologic disease” (376 resultados); “microbiota tumorigenesis” (5268 resultados).

Após seguir os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas um total de 13 publicações sumarizadas no Quadro 1 que encontra-se em Apêndice I. A maioria dos estudos encontrados foi excluída por não tratar do tema da forma desejada, incluindo temas distantes do proposto.

## 5.1 A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA NA HOMEOSTASE DO ORGANISMO E SURGIMENTO DE TUMOR

Jia-YiXu e colaboradores (2021) ressaltam a relevância da influência de alguns fatores na microbiota, como estilo de vida, nutrição, dieta, fatores genéticos, fatores externos e uso de medicamentos (com destaque para os antibióticos). Partindo deste princípio, a composição da microbiota é de extrema importância para a saúde do hospedeiro, já que seus microrganismos podem originar tumores a partir da formação de genes oncológicos resultantes de mutações relacionadas à danos no DNA. Além disso, a microbiota pode influenciar nas vias de resposta do sistema imunológico ou até alterar a composição intestinal para impulsionar o desenvolvimento de tumores. Dessa forma, fica claro que a prevenção do início de tumores pode ser colocada em prática a partir de bons hábitos e qualidade de vida no geral (XU et al., 2021).

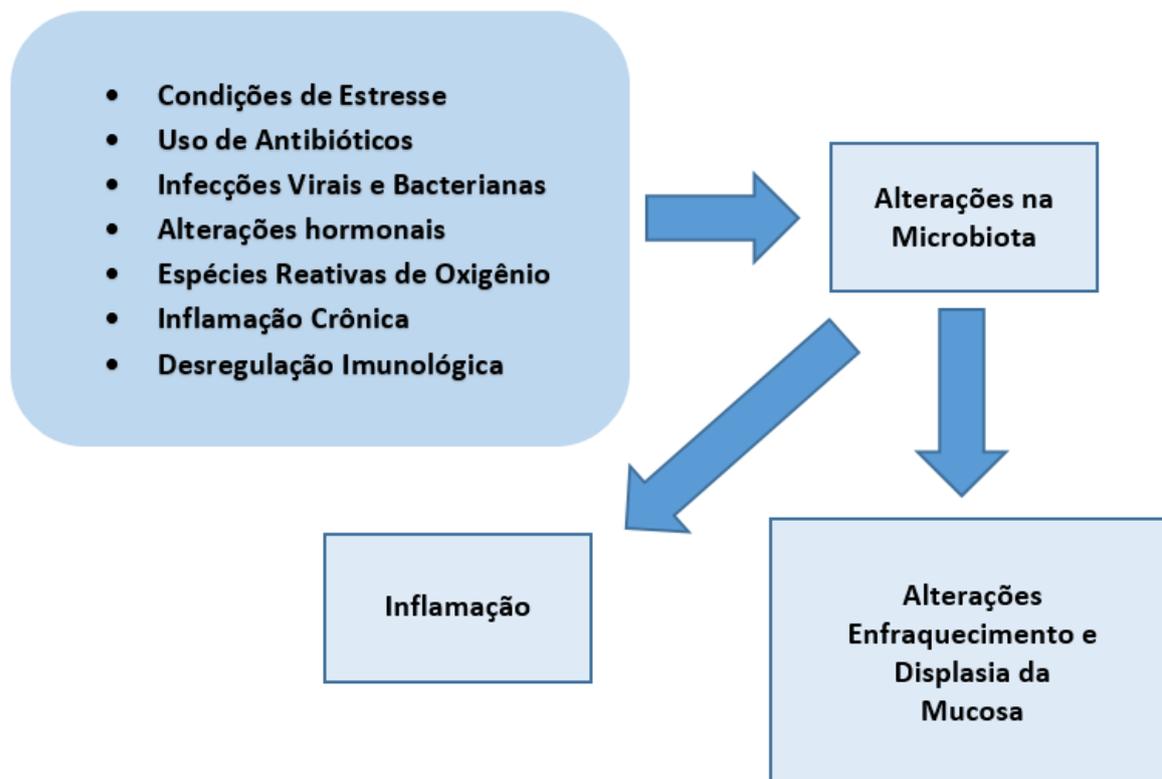
De acordo com Zhou e colegas (2021), o trato gastrointestinal não é apenas um importante local de digestão e absorção, mas também o maior sistema imunológico órgão do corpo, abrigando 60-80% das células imunes gerais do hospedeiro, bem como estruturas que mantêm a homeostase imune na presença de desafio bacteriano. Isso acaba trazendo também um desafio constante, por conta da alta carga microbiana. As bactérias possuem um impacto imunorregulatório na imunidade sistêmica ao câncer, enquanto o câncer, da mesma forma, modula a composição bacteriana intestinal, que regula o microambiente tumoral (TME), contribuindo para a inibição imune (ZHOU; ZHOU; FANG, 2021).

Segundo Christopher R. D'Angelo e colaboradores (2020), diversos fatores estão relacionados diretamente com o processo de saúde e doença de um indivíduo, mas quando se trata de microbiota, há a influência de biomarcadores específicos, da composição das espécies e da produção de metabólitos. A partir disso, podem ser analisadas as diversidades alfa e beta. A diversidade alfa refere-se à construção do microbioma, relacionando o número de espécies existentes, assim como sua forma de distribuição e uniformidade. Já a diversidade beta revela quão diferentes são as espécies de acordo com seu sítio, de forma a compará-las. Dessa forma, os autores mencionam que existem diversos mecanismos com que a microbiota intestinal pode afetar o equilíbrio do hospedeiro, incluindo o processamento de micronutrientes, ativação direta do sistema imunológico via receptores de reconhecimento padrão, estimulação de células dendríticas e ativação independente do hospedeiro. Por isso,

a forte ligação das malignidades hematológicas com o sistema imunológico reforça a influência da microbiota entre hospedeiro, doença e terapia (D'ANGELO; SUDAKARAN; CALLANDER, 2020).

Já Allegra e colaboradores (2019) relatam sobre a existência de “onco microrganismos”, organismos capazes de danificar o DNA e afetar os processos celulares do hospedeiro. A partir disso, ocorrem as mutações, seguidas do possível desenvolvimento de tumores. Outro possível mecanismo de geração de tumores é descrito a partir das toxinas geradas por bactérias, ou ainda proteínas bacterianas que promovem sinalizações controladoras de vias de crescimento celular. Os autores relatam também sobre a indução de fatores pró-cancerígenos a partir de produtos metabólicos, os quais interferem na oxidação e estabilidade do material genético do hospedeiro, aumentando as chances do desenvolvimento de câncer, como visto na Figura 1. Da mesma forma, o catabolismo de proteínas provenientes da dieta humana pode levar a atividades intestinais produtoras de elementos nitrogenados, causadores de danos ao DNA através da alquilação (ALLEGRA, 2019).

Figura 1 – Microbiota e carcinogênese



Legenda: Microbiota e carcinogênese. Reações metabólicas, dieta e algumas outras condições podem desencadear alterações na microbiota, as quais levam à indução da expansão de tumores. Estas condições podem gerar fatores pré-cancerígenos capazes de promover o crescimento do câncer. Esta exposição leva à instabilidade do DNA, aumentando as chances de desenvolvimento de tumores. Fonte: Adaptada de Allegra et al., 2019.

De acordo com Garrett (2015), a microbiota pode influenciar, positiva ou negativamente no câncer através de três principais mecanismos: (i) alterando o equilíbrio da proliferação e morte da célula hospedeira, (ii) orientando a função do sistema imunológico, e (iii) influenciando o metabolismo de fatores produzidos pelo hospedeiro, alimentos ingeridos e produtos farmacêuticos. Ao desenvolver mecanismos de sobrevivência, muitas bactérias acabam por eliminar toxinas que afetam o DNA do hospedeiro. Quando os danos atingem o limite de reparo, ocorre morte celular ou mutação genética, o que contribui para a carcinogênese. Além disso, os microrganismos podem apresentar proteínas indutoras das vias de tumores, como por exemplo a via de sinalização Wnt/ $\beta$ -catenina, responsável pelo crescimento das células e adulterada em muitos casos de câncer (GARRETT, 2015).

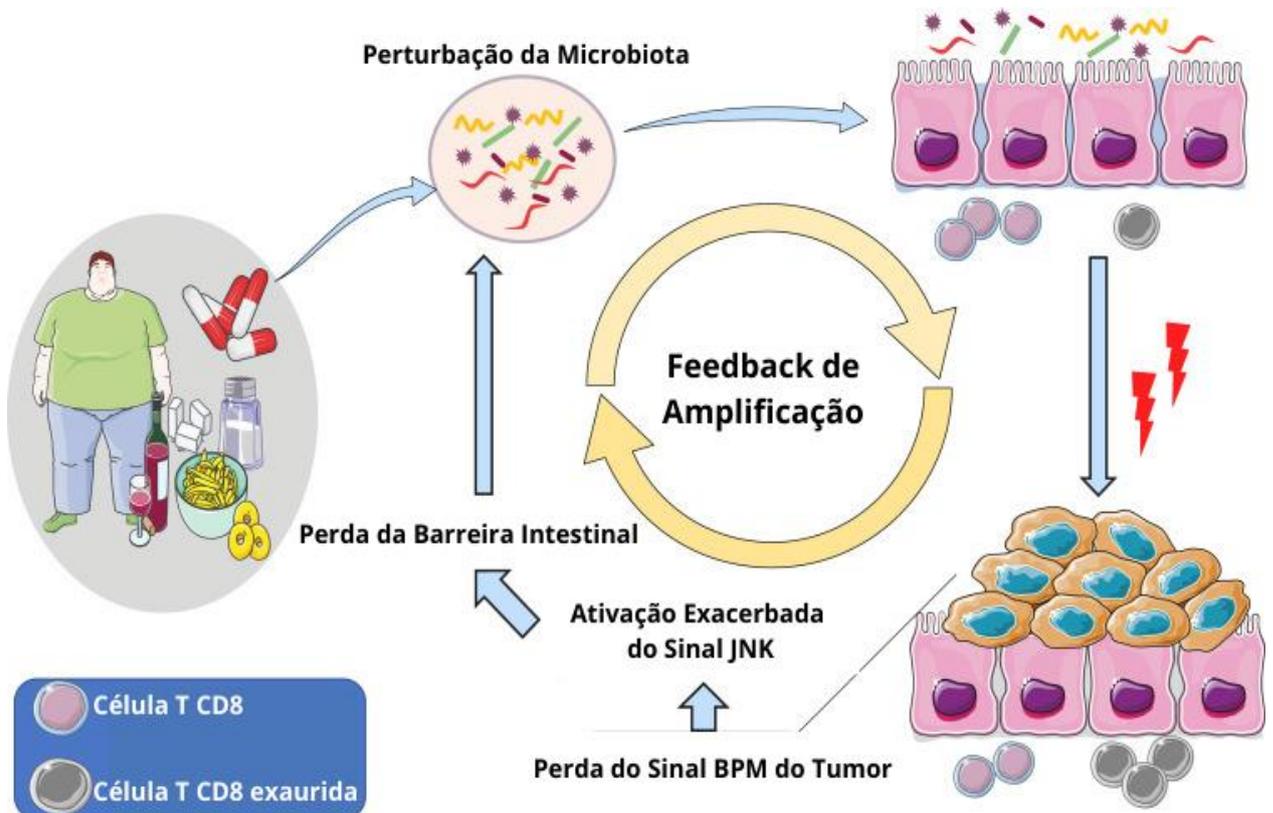
Como relatado por Lopez e colaboradores (2021), os microrganismos estão envolvidos em cerca de 15 a 20% das causas de todos os tipos de câncer, podendo causar a iniciação, promoção e/ou progressão de um tumor. A iniciação envolve

alterações genéticas, a promoção engloba a proliferação e acúmulo de células pré-neoplásicas e a progressão corresponde à expansão e espalhamento do tumor (LOPEZ; BLEICH; ARTHUR, 2021).

## 5.2 COMUNICAÇÃO DA MICROBIOTA COM O SISTEMA IMUNE

Jia-YiXu e colaboradores (2021) mencionaram sobre a importância dos microrganismos quando se fala na linhagem celular imunológica, já que são capazes de estimular em excesso as células T CD8, originando inflamação crônica e exaustão das células T, o que pode afetar o desenvolvimento de tumores. Como apresentado na Figura 2, após um desequilíbrio da microbiota e ao perder o sinal de BMP (Proteínas Morfogenéticas Ósseas - membro da família dos fatores de crescimento), o tumor ativa de forma anormal a via de sinalização JNK (reguladora do processo de autodestruição celular), gerando uma destruição da barreira intestinal e consequentemente a tornando vulnerável. Dessa forma, se inicia um ciclo entre estas ocorrências, impulsionando cada vez mais a via do tumor e a desregulação da microbiota. Uma maneira encontrada para retardar o tumor está ligada à participação dos microrganismos na conversão de ácido biliar primário em secundário. Uma vez que o ácido biliar primário é presente em maior quantidade quando comparado ao secundário, as células NKT hepáticas se ativam mais fortemente e produzem interferon-gama ao entrar em contato com as células cancerígenas, inibindo o crescimento do tumor (XU et al., 2021).

Figura 2 – Exaustão das células T e a ocorrência de tumores



Legenda: Exaustão das células T e a ocorrência de tumores. A partir de uma perturbação da microbiota e ao se esgotarem, as células T podem influenciar o desenvolvimento de tumores. Em seguida, as células tumorais perdem o sinal BPM (Proteínas Morfogenéticas Ósseas), a via JNK (c-Jun N-terminal cinase) é ativada de maneira anormal e a flora intestinal fica prejudicada. Dessa forma, o tumor é cada vez mais impulsionado, gerando um *feedback* de amplificação. Fonte: Adaptado de Xu et al., 2021.

Allegra e colaboradores (2019) relatam que a microbiota pode tanto influenciar como ser influenciada pelo sistema imunológico, estabelecendo ainda uma correspondência entre uma microbiota frágil e um sistema imunológico debilitado e suscetível a infecções e processos inflamatórios. Segundo os autores, há experimentos em animais que demonstram ação direta da microbiota nos receptores *toll-like* (proteínas transmembranas que desempenham papel importante na detecção e reconhecimento de patógenos microbianos, bem como na geração de sinais para a produção de proteínas e citocinas pró inflamatórias), na diferenciação de células T e células apresentadoras de antígeno, na produção de anticorpos e na manutenção da imunidade sistêmica. O LPS (lipopolissacarídeo), um elemento microbiano, pode levar à ativação do fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), o qual controla o desenvolvimento e inflamação do tumor. Este mesmo elemento (LPS) também é capaz de acelerar a proliferação celular através da via de sinalização JNK. O artigo também menciona que a administração de algumas bactérias específicas em ratos livres de germes provocou

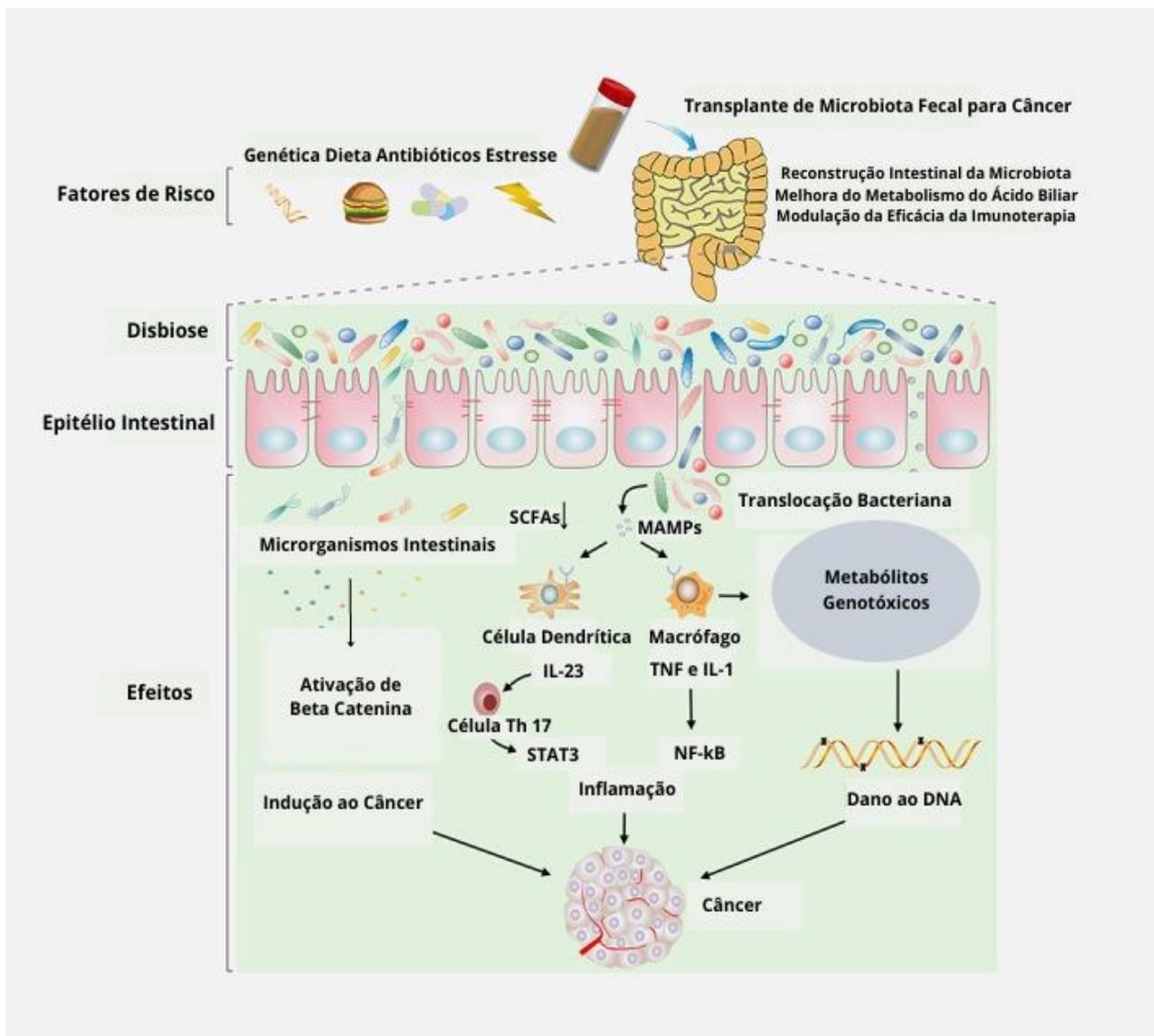
alterações no sistema imunológico dos animais. Bactérias filamentosas segmentadas resultaram na maior produção de interferon-gama, interleucina-10 (IL-10) e IL-17,54 enquanto *Sphingomonas yanoikuyae* levou a uma modificação das células do sistema imunológico. *Bacterioides fragilis* levou à uma resposta necessária para o desenvolvimento do tumor em animais, além de que *Bifidobacterium longum* e *Bacterioides thetaiotaomicron* causaram um aumento na produção de interferon-gama (ALLEGRA, 2019).

A partir de modelos animais, Yamamoto e colaboradores (2014) relatam que as células do sistema imune e suas atividades podem ser afetadas por diversas populações de microrganismos. Bactérias filamentosas segmentadas, quando inoculadas em camundongos causaram interferências na atividade das células T provocando uma série de respostas, incluindo aumentos em IL-10, IL-17 e IFN-gama (interferon gama). *Bacterioides fragilis* pode induzir uma resposta Th17 em camundongos, via fundamental para a tumorigênese Já *Sphingomonas yanoikuyae* foi capaz de transformar a população das células imunes, e *B. thetaiotaomicron*, *B. longum*, ou ambos colaboraram para a progressão das vias associadas a TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral Alfa) e IFN-gama. Dessa forma, os autores reforçam a ligação entre a microbiota e o sistema imunológico, podendo modificar ou interferir no aparecimento de tumores. Da mesma maneira, o contrário também se mostra válido, isso porque algumas bactérias podem auxiliar positivamente na prevenção do câncer (YAMAMOTO; SCHIESTL, 2014).

Chen e colaboradores (2018) demonstram que os microrganismos estão envolvidos no metabolismo do câncer através de diversos sítios, reconstruindo a microbiota, beneficiando o metabolismo de ácidos biliares e auxiliando na eficácia do tratamento. Isso porque a disbiose é capaz de ativar a via do tumor através da promoção de inflamação e danos ao DNA do hospedeiro, como visto na Figura 3. Além disso, as bactérias produzem alguns metabólitos específicos que podem desencadear a ativação da  $\beta$ -catenina e contribuir para a tumorigênese. Entre eles temos: toxina FadA de *Fusobacterium nucleatum*, proteína CagA de *Helicobacter pylori*, proteína AvrA de *S. enterica* e BFT (Toxina de *Bacterioides fragilis*). Outra maneira indireta das bactérias para danificar o DNA é através de poliaminas, DCA (ácido desoxicólico), ROS (espécies reativas de oxigênio), RNS (espécies reativas de nitrogênio) e H<sub>2</sub>S (sulfeto de hidrogênio). A disbiose leva à sinalização de MAMPs (Padrões Moleculares Associados à Microrganismos), os quais ativam TLRs em macrófagos e células

dendríticas. Dessa forma, há a expressão, IL-23, TNF e IL-1, conhecidos por serem fatores inflamatórios que promovem a carcinogênese (CHEN et al., 2018).

Figura 3 – Relação entre disbiose e efeitos na microbiota



Legenda: Relação entre disbiose e efeitos na microbiota. Existem diversos fatores de risco e questões influentes para a composição de uma microbiota saudável. O risco da disbiose está relacionado a diversos fatores inflamatórios que influenciam pontualmente nas vias de tumores. Dessa forma, o TMF pode ser uma opção para a reconstrução da população de microrganismos, promovendo um ambiente saudável e preventivo para o desenvolvimento de câncer. Ao se expor a fatores de risco, o organismo fica sujeito à disbiose, a qual leva a ocorrência de várias vias de sinalização. Estas vias acabam influenciando no desenvolvimento de tumores. Fonte Adaptada: Chen et al. (2018).

Segundo Baruch e colegas (2021), a composição da microbiota interfere na resposta dos inibidores de checkpoint imunológicos (ICIs), parte fundamental na resposta da imunoterapia do câncer. Dessa forma, é possível que haja uma

composição mais “favorável” a estas respostas, já que em condições normais, os checkpoints imunológicos funcionam como sinais negativos para regular respostas inflamatórias que se seguem à ativação das células T. Atualpa e Machado (2020) destacam que a inibição de PD-1 (checkpoint imunológico), tem sucesso no tratamento de linfomas com recaída (BARUCH; GAGLANI; WARGO, 2021).

### 5.3 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: COMO É REALIZADO?

Quando se pensa em seleção de doadores viáveis, Chen e colegas (2018) mencionam que o melhor tipo de doador é aquele sem qualquer parentesco com o paciente, vindo de um banco de fezes, sendo selecionado de acordo com um protocolo específico. No Quadro 2, é possível analisar, a partir de critérios de inclusão e exclusão, quais seriam os doadores ideais. O congelamento da matéria fecal apresenta vantagens de manejo, porém deve ser avaliado com cautela, pois parece reduzir a diversidade dos microrganismos presentes. A melhor via de administração ainda não foi definitivamente comprovada, mas se sabe que a via oral tem maior aceitação por parte dos pacientes.

Quadro 2 - Critérios de inclusão e exclusão de doadores de fezes para o TMF

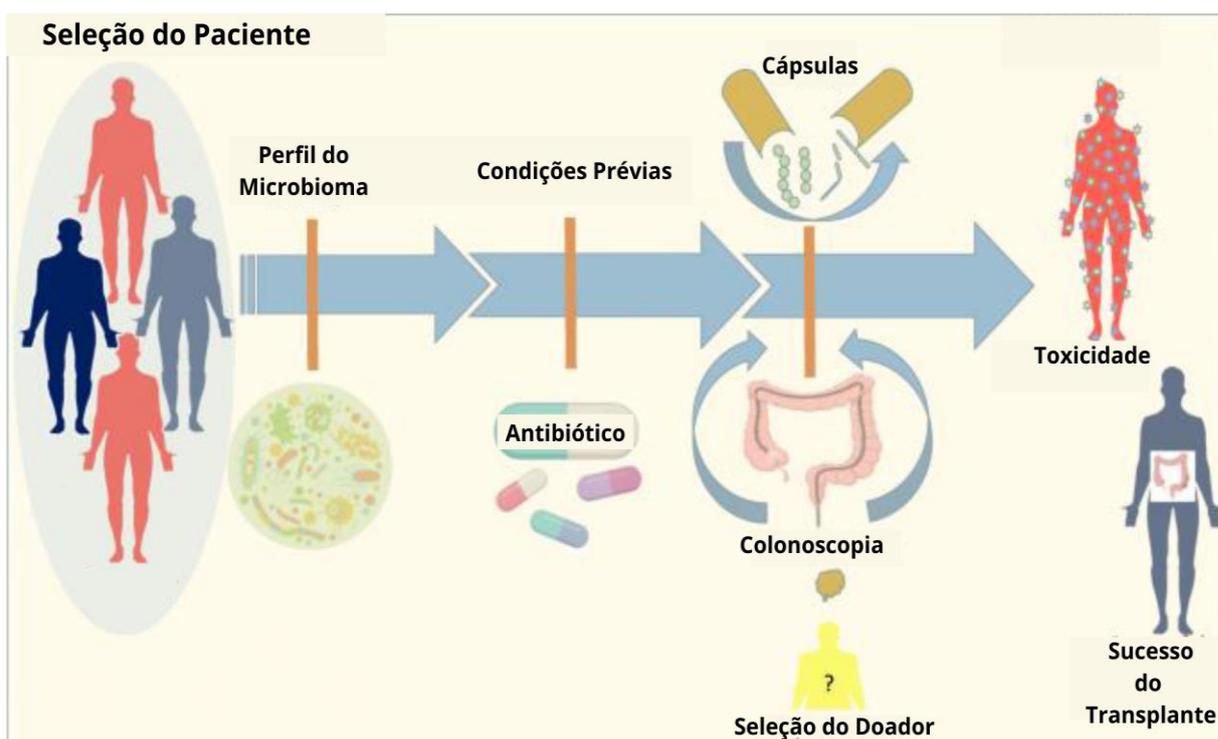
<b>Critérios de inclusão de doadores</b>	Idade entre 18 e 65 anos;
	Sem histórico de doença gastrointestinal;
	Ausência de comorbidades expressivas;
	Não uso de medicamentos que possam interferir na viabilidade das fezes nos últimos 3 meses (antimicrobianos e probióticos).
<b>Critérios de exclusão de doadores</b>	<u>Risco de agente infeccioso</u> : Infecção conhecida por HIV, hepatite B ou C; Exposição consentida ao vírus do HIV ou hepatites nos últimos 12 meses; Comportamento sexual de risco; Uso de drogas ilícitas; Tatuagem ou piercing nos últimos 6 meses; Doença transmissível atual conhecida (infecção do trato respiratório, por exemplo); Viagem nos últimos 6 meses para locais onde doenças diarreicas são endêmicas.
	<u>Comorbidades gastrointestinais</u> : Histórico de doença inflamatória intestinal; Síndrome do intestino irritável atual, constipação ou diarreia crônica ou outras doenças gastrointestinais intrínsecas; Histórico de malignidade gastrointestinal; Histórico de cirurgia gastrointestinal importante (colectomia parcial, por exemplo).
	<u>Fatores que possam afetar a composição da microbiota</u> : Uso de antimicrobianos ou probióticos nos últimos 3 meses; Uso de medicamentos imunossupressivos; Uso de antineoplásicos; Membros da família com infecção gastrointestinal ativa.
	<u>Outras condições</u> : Doença autoimune; Doença atópica (asma moderada ou grave, por exemplo); Síndrome metabólica, obesidade ou desnutrição; Síndrome de dor crônica ou distúrbios neurológicos; Histórico de doença maligna ou terapia oncológica em andamento.

Legenda: Critérios de inclusão e exclusão de doadores de fezes para o TMF. Critérios para admitir ou não um indivíduo como doador adequado para o TMF. Fonte: Adaptado de Wang et al. (2021)

Wang e colaboradores (2019) destacam a relevância da análise minuciosa do doador. Para isso, é realizada uma entrevista para avaliar qualquer situação que possa causar prejuízo ao paciente receptor. Também são estabelecidos protocolos de triagem, e o doador deve realizar exames de sangue e fezes quatro semanas antes da doação. São realizados testes para Citomegalovírus, Vírus Epstein-Barr, Hepatite

A/B/C/E, Sífilis, HIV-1 e HIV-2, *Entamoeba histolytica*, Hemograma completo com diferencial, Proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação, Albumina, Ureia/creatinina/eletrólitos, Aminotransferases/bilirrubina/gama-glutamilttransferase/fosfatase alcalina, Anticorpos do vírus T-linfotrópico humano tipos I e II, Reação em cadeia da polimerase da toxina de *Clostridioides difficile*, Microscopia/cultura/sensibilidade fecal com cultura bacteriana de rotina para patógenos entéricos, Antígeno fecal de *Giardia*, Antígeno fecal de *Cryptosporidium*, Ovos fecais/cistos/parasitas (incluindo *Blastocystis hominis* e *Dientamoeba fragilis*), Imunoensaio enzimático de norovírus/rotavírus, Calprotectina e Exame de sangue oculto. O doador ideal é o ponto-chave do TMF, e então, a partir daí, é possível que se obtenha o sucesso do transplante, como observado na Figura 4.

Figura 4 – Melhora da imunoterapia de câncer com a modulação intestinal a partir do TMF

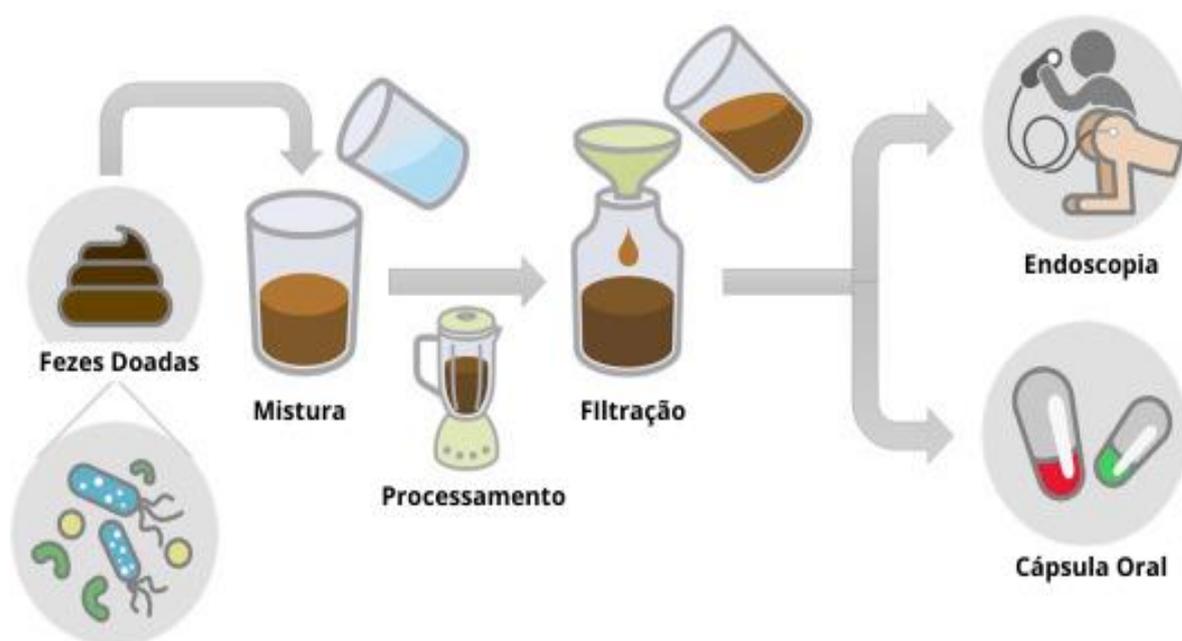


Legenda: Melhora da imunoterapia de câncer com a modulação intestinal a partir do TMF (Transplante de Microbiota Fecal). O doador é o ponto chave do TMF, por isso, deve ser feita sua análise a partir de exames de triagem e entrevista. Após isso, é realizada a administração do conteúdo fecal no paciente receptor via colonoscopia ou pílulas. Dessa forma se procura obter um benefício terapêutico ao paciente em tratamento. Fonte Adaptada: McQuade et al. (2020).

Após ser selecionado o doador de acordo com os critérios expostos, é realizado o processamento da matéria fecal. As fezes frescas precisam ser processadas em até 6 horas, onde cerca de 50g do material é misturado com 150 mL de cloreto de sódio

estéril, o conteúdo é filtrado e então ocorre a administração no paciente. No caso dos bancos de fezes, o material fecal fica armazenado a -80 graus, devidamente identificado, e deve ser descongelado em banho-maria a 37 graus, não excedendo o limite de 6 horas de processamento. A atual administração de material fecal inclui a via gastrointestinal superior [via esofagogastroduodenoscopia (EGD), sonda nasogástrica, nasojejunal ou nasoduodenal], via gastrointestinal inferior (via colonoscopia ou enema de retenção), e cápsula oral. O procedimento é brevemente exemplificado na Figura 5 (WANG et al., 2019).

Figura 5 – Ilustração esquemática do processo do TMF



Legenda: Ilustração esquemática do processo do TMF (Transplante de Microbiota Fecal). Após a seleção do doador, ocorre o processamento do material fecal. É selecionada parte do material, o qual será misturado à solução de cloreto de sódio estéril. A mistura é filtrada, e em seguida é realizada sua administração no paciente. Fonte Adaptada: Wang et al. (2018).

Além disso, os pesquisadores lembram que o paciente deve estar ciente dos possíveis efeitos que o procedimento causa, os quais são citados no Quadro 3, mesmo que não sejam graves, na maioria das ocorrências (WANG et al., 2019).

Quadro 3 – Efeitos adversos do TMF

<b>Efeitos leves</b>	Desconforto abdominal, flatulência, inchaço, diarreia/constipação, náuseas e vômito (particularmente se o TMF for feito via oral), febre transitória
<b>Efeitos moderados</b>	Complicações da endoscopia (perfuração ou sangramento, por exemplo), efeitos adversos da sedação, transmissão de patógenos entéricos, peritonite em paciente em diálise peritoneal, pneumonia, infecção ou sepse, síndrome do intestino irritável.
<b>Efeitos graves</b>	Transmissão de agentes infecciosos não reconhecidos que venham a causar doenças anos depois (HIV ou hepatites, por exemplo), indução a doenças crônicas devido a alterações da microbiota (obesidade, diabetes, câncer e outras)

Legenda: Efeitos adversos do TMF (Transplante de Microbiota Fecal). Exemplificação de possíveis efeitos adversos (na maioria leves) possíveis em pacientes que realizam TMF. Fonte: Adaptado de Wang et al. 2021.

#### 5.4 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL COMO TRATAMENTO AUXILIAR NAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

De acordo com Jia-YiXu e colaboradores (2021), o uso do TMF como tratamento auxiliar de tumores se dá pelo fato da restauração da microbiota, grande influente nessa terapia. A partir de uma microbiota saudável do doador, há um reparo no receptor, aumentando o número de células T e tratando os efeitos colaterais do tratamento do câncer. Além disso, um estudo descobriu que o transplante de microbiota fecal pode auxiliar na melhora de pacientes que não respondem à imunoterapia anti-PD-1 (Proteína de Morte Celular Programada 1 - checkpoint que limita resposta imune mediada por células T) (XU et al., 2021).

Zhou e colaboradores (2021) comentam sobre uma terapia mais recente de tratamento para o câncer, conhecida como ICB (inibidores de checkpoints imunológicos). Dentre os checkpoints imunológicos existentes, os mais importantes incluem a morte celular programada 1 (PD-1)/ligante de morte celular programada 1 (PD-L1) e proteína associada a linfócitos T citotóxicos 4 (CTLA-4), que suprimem a ativação das células T e, assim, diminuem as respostas imunes contra câncer. Infelizmente, cerca de 30% dos pacientes portadores de neoplasias não respondem a

esta terapia, e isso ocorre por dois fatores, fatores intrínsecos ao tumor (status e sinalização oncogênica) ou (ii) fatores extrínsecos ao tumor (fatores metabólicos, ambientais e outros). Dessa forma, o microbioma fecal e/ou intestinal são preditivos de resultados clínicos, prognóstico e respostas à imunoterapia, fazendo com que haja uma alternativa para a melhora do tratamento antineoplásico. Anticorpos direcionados a PD-1 e PD-L1 (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, avelumab, toripalimab, sintilimab e camrelizumab) e bloqueadores de CTLA-4 (ipilimumab), são aprovados pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) para tratar linfoma, melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), câncer de próstata, câncer de bexiga e câncer de rim. Um mecanismo sugerido é de que os microrganismos promovam respostas de células T CD8+ antitumorais durante o tratamento com ICB. Outro mecanismo supõe que os microrganismos influenciam a resposta imune Th1. *B. fragilis* imunogênico ou *Bacteroides thetaiotaomicron* influenciam a imunidade Th1 dependente de IL-12 e estão associados à eficácia anti-CTLA-4. Além disso, a *Akkermansia muciniphila* foi encontrada em vários estudos para influenciar as respostas do ICB modulando a imunidade inata, embora o mecanismo permaneça obscuro. Os autores também mencionam sobre um estudo realizado em camundongos livres de germes, o qual confirmou a modulação microbiana da imunidade antitumoral através de respondedores (R-TMF) e não respondedores (NR-TMF) ao TMF. Em comparação com os camundongos R-FMT, os camundongos NR-FMT tiveram um crescimento tumoral mais rápido e respostas mais pobres à terapia anti-PD-1, o que indicou que a microbiota intestinal pode ser um modulador das respostas às terapias ICB (ZHOU; ZHOU; FANG, 2021).

Pham e colaboradores (2021) mostram que a microbiota é capaz de influenciar da resposta à imunoterapia do câncer, principalmente quando se fala em ICBs (*immune checkpoint blockers*), uma terapia muito utilizada para neoplasias atualmente, surgida na última década. Além disso, a microbiota poderia servir como um biomarcador, identificando pacientes que reagiriam melhor a tal terapia, já que muitos não apresentam resultados (PHAM et al., 2021).

Wang e pesquisadores (2019) relataram um primeiro caso de colite associada a ICB refratária tratada com sucesso com FMT de doadores saudáveis, em dois pacientes com diferentes tumores. Ensaios clínicos combinando FMT e ICB estão em andamento para avaliar seu papel na limitação e toxicidade induzidas por ICB, ou até melhora dos resultados clínicos. Recentemente, dois desses resultados foram

publicados. Estes ensaios de fase I avaliaram a segurança e eficácia do FMT, onde fezes de pacientes que responderam previamente ao ICB foram transferidas para pacientes resistentes a ICB com melanoma metastático. O TMF foi precedido de depleção da microbiota com tratamento ATB (antibiótico). FMT foi então realizado através da via colonoscópica, seguida pela administração de fezes orais cápsulas antes da reindução da terapia anti PD-1. FMT de manutenção com cápsulas de fezes orais foi realizado juntamente com anti PD-1 a cada 14 dias com um total de seis ciclos de tratamento combinados. Nenhum dos 10 pacientes sujeitos ao FMT desenvolveu algum efeito adverso moderado ou grave (WANG et al., 2019).

Para a redução dos efeitos adversos relacionados ao ICB, Zhou e colaboradores (2021) citam sobre uma série de casos de melhora da colite refratária onde o TMF foi utilizado. Entre eles, o caso de dois pacientes que apresentaram uma diminuição significativa nos níveis de células T citotóxicas CD8+ com uma elevação de células T CD4+ foi observada em um paciente, e uma redução de todos os subtipos de células T foi observado no outro paciente. Essa tentativa bem-sucedida forneceu informações sobre a modulação do microbioma intestinal via FMT para melhorar toxicidades associadas ao ICB (ZHOU; ZHOU; FANG, 2021).

McQuade e colaboradores (2020) relatam que a primeira evidência de que a composição da microbiota seria capaz de contribuir na imunoterapia do câncer veio de um trabalho em transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD). A partir dessa informação, os pesquisadores destacam o TMF como a maneira mais direta de modular a microbiota intestinal, onde é realizada a transferência de todo o ecossistema microbiano do doador ao paciente receptor (MCQUADE et al., 2020).

Um estudo de coorte feito por Rajagopala e colaboradores (2016) com 51 participantes fez um comparativo entre a microbiota de pacientes pediátricos e adolescentes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e um irmão saudável. Para isso, foi realizado o sequenciamento do gene 16S RNAr (Ácido Ribonucleico Ribossomal), e as amostras de fezes foram coletadas antes e depois do início da quimioterapia. No geral, percebeu-se que a microbiota dos pacientes é muito menos diversificada quando comparada à de seus parentes. Os principais gêneros de microrganismos menos abundantes nos pacientes foram *Anaerostipes*, *Coprococcus*, *Roseburia* e *Ruminococcus* (RAJAGOPALA et al., 2016).

Wotherspoon e colaboradores (1991) analisaram 450 pacientes com gastrite associada a *H. pylori*, dos quais 125 apresentaram folículos linfoides de mucosa, estruturas relacionadas ao desenvolvimento de linfomas primários no estômago, e, conseqüentemente, aparecimento de linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT). Outros microrganismos, como *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter jejuni* e *Borrelia burgdorferi* também podem contribuir para o desenvolvimento do linfoma. A infecção de *Borrelia burgdorferi* pode estar relacionada ao Linfoma não Hodgkin de células B, conforme também é mencionado no estudo. Além disso, *Chlamydia psittaci* tem sido vista em linfomas MALT e outros vários linfomas não gastrointestinais, enquanto *Streptococcus bovis* foi relacionado com doenças hematopoiéticas, como leucemia mielóide crônica e leucemia linfocítica crônica (WOTHERSPOON, 1991).

Yamamoto e colaboradores (2014) destacam a relevância de pesquisas sobre a relação entre a microbiota e o câncer feitas em animais, já que é possível que eles representem modelos “livres de germes”. Neste caso, isso quer dizer que a composição da microbiota dos camundongos pode ser selecionada, permitindo que se estude a relação de causa e efeito entre as bactérias e seu organismo. Os pesquisadores afirmam ainda que a grande maioria dos casos de linfoma de MALT (cerca de 90%) estão associados a *Helicobacter*, e que sua eliminação representa a remissão em aproximadamente 80% dos casos. A causa do envolvimento desta bactéria no linfoma de MALT foi descoberta através de modelos animais, com base no Postulado de Koch. Além disso, outras bactérias como *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* e *Chlamydia psittaci* também podem estar envolvidas no desenvolvimento de linfoma de MALT e *Streptococcus bovis* tem sido associado com malignidade hematopoiética em humanos (YAMAMOTO; SCHIESTL, 2014).

Yamamoto e colegas (2014) realizaram um estudo com camundongos portadores de ataxia-telangiectasia (AT), doença autoimune comumente associada ao desenvolvimento de linfoma. Foi observado que os animais mais resistentes ao câncer possuíam, especificamente, quantidades maiores de *Lactobacillus johnsonii*. Os pesquisadores relataram ainda que tal bactéria poderia até reduzir a inflamação sistêmica e a genotoxicidade quando administrada via oral ao grupo mais propenso ao câncer (YAMAMOTO; SCHIESTL, 2014).

Segundo Uribe-Herranz e colaboradores (2021), as bactérias também são capazes de influenciar na eficácia e modulação da toxicidade de antineoplásicos utilizados em cânceres hematológicos. Houve redução da toxicidade de

medicamentos como Cladribina, Gencitabina, Etoposídeo e Doxorubicina. Da mesma forma, a microbiota sofre alterações por conta dos antineoplásicos. No caso da ciclofosfamida, houve alteração da composição da microbiota no intestino delgado de camundongos, induzindo a translocação de espécies selecionadas de bactérias Gram-positivas para órgãos linfóides secundários. Tais bactérias estimulam o aparecimento de um grupo específico de células Th17 “patogênicas” e respostas imunes Th1 de memória. A correlação entre os medicamentos e os efeitos da microbiota ficam demonstrados no Quadro 4 (HERRANZ et al., 2021).

Quadro 4 – Efeitos da microbiota em antineoplásicos

<b>Mecanismo</b>	<b>Resultado</b>	<b>Droga(s) Envolvida(s)</b>
Modificação enzimática das drogas	Níveis reduzidos	Cladribina, gencitabina, doxorubicina, idarrubicina, etoposido, mitoxantrona
	Aumento da atividade	Fludarabina, 6-Mercaptopurina
Translocação de bactérias Gram-positivas	Geração de linfócitos Th17 e Th1	Ciclofosfamida
Modulação da genotoxicidade	Redução de danos no DNA e apoptose	Oxaliplatina, cisplatina

Legenda: Efeitos da microbiota em antineoplásicos. Resumo dos efeitos potenciais da microbiota intestinal em agentes anticancerígenos usados em hematologia clínica. Fonte: Herranz et al., 2021.

## 6. DISCUSSÃO

Ainda que tenham ocorrido avanços nas últimas décadas e apesar dos esforços na busca por compreender, prevenir e controlar os diferentes tipos de neoplasias hoje recorrentes, o presente trabalho mostra o quão recentes ainda são as buscas pela inserção do TMF como uma terapia auxiliar no tratamento de neoplasias hematológicas. Durante a busca realizada nesta revisão, foi encontrado um número considerável de artigos referentes ao uso do TMF, porém, muitos deles abrangiam outros tipos de doenças, ou até mesmo, outras neoplasias (que não as hematológicas, como melanoma, por exemplo). Atualmente existem muitas recomendações do uso do transplante como tratamento para doenças gastrointestinais, assim como infecção grave ou recorrente por *Clostridioides difficile* e doença do intestino irritável, por exemplo. Ainda assim, poucos protocolos são estabelecidos, e ainda desconhecidos por muitos profissionais da área da saúde. Esses temas, os quais são os mais efetivos comprovadamente, envolvem a maior parte dos artigos disponíveis atualmente, com altos números de resultados positivos para os pacientes. E mesmo com as pesquisas e estudos na área, ainda não há recomendação por parte dos órgãos de saúde de que seja realizado o Transplante de Microbiota Fecal como coadjuvante no tratamento de neoplasias hematológicas, isso porque ainda não se estabeleceu se as informações são relevantes o suficiente para este avanço. Com isso, todos os dados ainda precisam ser analisados com cautela, para que haja uma análise da situação por completo, visando sempre o melhor para o paciente, e buscando uma relação entre risco e benefício. Ainda se trata de uma terapia muito recente, de certa forma pouco explorada, apesar de suas inúmeras aplicações.

A maioria dos artigos utilizados no presente trabalho não relata explicitamente e de maneira detalhada as aplicações desta terapia inserida nos linfomas, leucemias, mielomas ou outros cânceres hematológicos. Assim, foram selecionados um número relativamente baixo (14) de publicações, onde em muitas delas as informações e dados foram unidos pouco a pouco, procurando estabelecer alguma relação importante entre a microbiota, o sistema imune e a terapia do câncer. De fato, essa relação existe, já que ficou claro que a microbiota tem grande influência, tanto no surgimento de uma neoplasia, quanto na sua progressão e tratamento posterior. Porém, quando foi necessário, as informações dos artigos foram reunidas, em sua

maior parte, fazendo uma espécie de “ponte”, utilizando conhecimentos sobre todos os assuntos, analisando o motivo de estarem relacionados e a consequência deste fato.

Entre a análise feita com os estudos selecionados, percebe-se que a microbiota tem relação fundamental com o sistema imunológico, provocando alterações relevantes, inclusive na área da onco-hematologia. Foi visto que essa relação acontece de diversas formas, como através da promoção de fatores inflamatórios, ativação de vias tumorigênicas, mas, principalmente, se fala em danos causados ao DNA do hospedeiro. Tais danos são capazes de originar mutações, intimamente ligadas com o desenvolvimento do câncer. Além disso, é possível que o tumor entre em progressão a partir dessa mesma influência, seja pelo aumento de fatores pró inflamatórios ou ativação de vias cancerígenas. Existe ainda, a possibilidade de que microrganismos específicos influenciem o desenvolvimento de neoplasias. É o caso de *H. pylori*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter jejuni* e *Borrelia burgdorferi*, contribuintes do linfoma.

Da mesma forma que a microbiota é capaz de gerar um tumor, ela pode servir de grande apoio para eliminá-lo, ou até para reduzir os efeitos tóxicos relativos às suas terapias. Estudos mostram que a restauração da composição da microbiota, a qual pode ser feita através do uso do TMF, provoca o aumento do número de células T, podendo tratar efeitos colaterais do tratamento do câncer. Além disso, a microbiota se tornou alvo na terapia de inibidores de checkpoint imunológicos, descoberta recentemente como um possível tratamento de neoplasias, servindo como regulador de células T e biomarcador para análise de pacientes responsivos a esta terapia.

Para que o tratamento seja efetivo e, principalmente, seguro, é necessário que seja feita uma análise extensa para a seleção de doadores de fezes viáveis. Como foi visto, é possível que o paciente receba as fezes de um indivíduo conhecido ou não, que deverá passar por uma entrevista e alguns testes específicos. Estes exames irão garantir a integridade da saúde do doador, sem que haja qualquer prejuízo para o receptor. São excluídos doadores que estejam fora da faixa etária recomendada, que apresentem doenças gastrointestinais, que apresentem risco de agente contagioso, entre outros. Após ser realizada esta seleção, se segue para a administração do conteúdo fecal. É importante que o paciente seja monitorado durante todo o processo, já que pode haver efeitos adversos. Como foi relatado, a maioria dos pacientes apresenta efeitos leves, como desconforto abdominal e náuseas

## 7. CONCLUSÃO

O TMF é uma técnica de comprovada eficácia, baixo custo quando comparada ao tratamento convencional e com poucos efeitos adversos. Os casos refratários e graves de algumas doenças gastrointestinais são as principais indicações, principalmente quando se fala em infecção recorrente por *Clostridioides difficile*. Porém, é preciso que sejam realizadas mais pesquisas, que demonstrem, de maneira mais profunda e específica, os benefícios desta terapia como auxiliar no tratamento de neoplasias hematológicas. A falta de regulamentação e de protocolos institucionais ocasiona ainda mais insegurança, e é uma barreira que precisa ser ultrapassada. O adequado uso desta técnica só será factível através da divulgação de sua efetividade, conhecimento das vias de administração e aceitação dos profissionais de saúde. A microbiota intestinal pode moldar o sistema imunológico muito além do trato gastrointestinal, e isso é fundamental para compreender seu papel na saúde e na doença. Compreender essa interação nos ajudará a identificar novos alvos no projeto de novas abordagens para tratar malignidades hematológicas.

## REFERÊNCIAS

ALLEGRA et al. Role of the microbiota in hematologic malignancies. **The Netherlands Journal Of Medicine**. Messina, p. 67-80. mar. 2019. Disponível em: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=2084>. Acesso em: 19 nov. 2021.

BARUCH, Erez N.; GAGLANI, Tanmay; WARGO, Jennifer A.. Fecal microbiota transplantation as a mean of overcoming immunotherapy-resistant cancers – hype or hope? *Therapeutic Advances In Medical Oncology*, [S.L.], v. 13, p. 175883592110458, jan. 2021. **SAGE Publications**. <http://dx.doi.org/10.1177/17588359211045853>.

BELKAID, Yasmine; HARRISON, Oliver J.. Homeostatic Immunity and the Microbiota. **Immunity**, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 562-576, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5604871/>. Acesso em: 28 ago. 2021.

BIAN, Shichang; WAN, Hongjuan; LIAO, Xinyan; WANG, Weisheng. Inhibitory Effects of Apigenin on Tumor Carcinogenesis by Altering the Gut Microbiota. **Mediators Of Inflammation**, [S.L.], v. 2020, p. 1-9, 5 out. 2020. Hindawi Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/7141970>. Acesso em: 12 jul. 2021.

CHEN, Danfeng; WU, Jingyi; JIN, Duo Chen; WANG, Bangmao; CAO, Hailong. Fecal microbiota transplantation in cancer management: current status and perspectives. **International Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 145, n. 8, p. 2021-2031, 30 dez. 2018. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32003>. Acesso em: 12 jul. 2021.

D'ANGELO, Christopher R.; SUDAKARAN, Sailendharan; CALLANDER, Natalie S.. Clinical effects and applications of the gut microbiome in hematologic malignancies. **Cancer**, [S.L.], v. 127, n. 5, p. 679-687, 28 dez. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.33400>. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33400>. Acesso em: 02 set. 2021.

GUILLOT, Carlos Castaneda. Transplante de Microbiota Fecal. **Revista Cubana de Pediatria**, Havana, v. 91, n. 3, set. 2019.

GUPTA, Akshita; SAHA, Srishti; KHANNA, Sahil. Therapies to modulate gut microbiota: past, present and future. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 26, n. 8, p. 777-788, 28 fev. 2020. Baishideng Publishing Group Inc.. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i8.777>. Acesso em 15 jul. 2021.

JIAN, Xingxing; ZHU, Yinghong; OUYANG, Jian; WANG, Yihui; LEI, Qian; XIA, Jiliang; GUAN, Yongjun; ZHANG, Jingyu; GUO, Jiaojiao; HE, Yanjuan. Alterations of gut microbiome accelerate multiple myeloma progression by increasing the relative abundances of nitrogen-recycling bacteria. **Microbiome**, [S.L.], v. 8, n. 1, 28 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-020-00854-5>. Acesso em: 15 jul. 2021.

KHOSRAVI, Arya; YÁÑEZ, Alberto; PRICE, Jeremy G.; CHOW, Andrew; MERAD, Miriam; GOODRIDGE, Helen S.; MAZMANIAN, Sarkis K.. Gut Microbiota Promote Hematopoiesis to Control Bacterial Infection. **Cell Host & Microbe**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 374-381, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.006>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4144825/>. Acesso em: 28 ago. 2021.

LOPEZ, Lacey R.; BLEICH, Rachel M.; ARTHUR, Janelle C.. Microbiota Effects on Carcinogenesis: initiation, promotion, and progression. **Annual Review Of Medicine**, [S.L.], v. 72, n. 1, p. 243-261, 27 jan. 2021. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-080719-091604>.

Lord SJ, Ghersi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Thornton C, Simes J. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2004, Issue 4. Art. No.: CD003367. DOI:10.1002/14651858.CD003367.pub2. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003367.pub2/epdf/full>. Acesso em: 27 ago. 2021.

Machado A. dos S. Importância da microbiota intestinal para a saúde humana, enfocando nutrição, probióticos e disbiose. TCC - Especialista em Microbiologia, UFMG, Belo Horizonte, 2008.

MESSIAS, Bruno Amantini; FRANCHI, Bárbara Freitas; PONTES, Pedro Henrique; BARBOSA, Daniel Átila de Andrade Medeiros; VIANA, César Augusto Sanita. Fecal microbiota transplantation in the treatment of Clostridium difficile infection: state of the art and literature review. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [S.L.], v. 45, n. 2, 24 maio 2018. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-6991e-20181609>. Acesso em: 15 jul. 2021.

MCQUADE, Jennifer L.; OLOGUN, Gabriel O.; ARORA, Reetakshi; WARGO, Jennifer A.. Gut Microbiome Modulation Via Fecal Microbiota Transplant to Augment Immunotherapy in Patients with Melanoma or Other Cancers. **Current Oncology Reports**, [S.L.], v. 22, n. 7, 24 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-020-00913-y>.

PASSOS, Maria do Carmo Friche; MORAES-FILHO, Joaquim Prado. INTESTINAL MICROBIOTA IN DIGESTIVE DISEASES. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S.L.], v. 54, n. 3, p. 255-262, 6 jul. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.201700000-31>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/PWWPRDNJMBf74f4YPbrjj5g/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 28 ago. 2021.

PETERSON, Jane *et al.* The NIH Human Microbiome Project. **Genome Research**, [S.L.], v. 19, n. 12, p. 2317-2323, 9 out. 2009. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/gr.096651.109>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2792171/>. Acesso em: 27 ago. 2021.

PHAM, Fiona; MOINARD-BUTOT, Fabien; COUTZAC, Clélia; CHAPUT, Nathalie. Cancer and immunotherapy: a role for microbiota composition. **European Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 155, p. 145-154, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.051>.

RAJAGOPALA, Seesandra V.; VASHEE, Sanjay; OLDFIELD, Lauren M.; SUZUKI, Yo; VENTER, J. Craig; TELENTI, Amalio; NELSON, Karen E.. The Human Microbiome and Cancer. **Cancer Prevention Research**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 226-234, 17 jan. 2017. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.capr-16-0249>. Disponível em: <https://cancerpreventionresearch.aacrjournals.org/content/10/4/226.long>. Acesso em: 19 nov. 2021.

REIS, Atualpa Pereira dos; MACHADO, José Augusto Nogueira. Immunotherapy and immune checkpoint inhibitors in cancer. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, [S.L.], v. 4, n. 1, 2020. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200005>.

ROOKS, Michelle G.; GARRETT, Wendy S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 341-352, 27 maio 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.42>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541232/>. Acesso em: 28 ago. 2021.

RUFF, William E.; GREILING, Teri M.; KRIEGEL, Martin A. Host–microbiota interactions in immune-mediated diseases. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 18, n. 9, p. 521-538, 26 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-0367-2>. Acesso em: 28 ago. 2021.

SCHLUTER, Jonas; PELED, Jonathan U.; TAYLOR, Bradford P.; MARKEY, Kate A.; SMITH, Melody; TAUR, Ying; NIEHUS, Rene; STAFFAS, Anna; DAI, Anqi; FONTANA, Emily. The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans. **Nature**, [S.L.], v. 588, n. 7837, p. 303-307, 25 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2971-8>.

SHI, Zhuangzhuang; ZHANG, Mingzhi. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Lymphoid Neoplasms. **Clinical Medicine Insights: Oncology**, [S.L.], v. 15, p. 117955492110241, jan. 2021. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/11795549211024197>. Acesso em: 17 jul. 2021.

SILVA, Hyan Ribeiro da; PINHEIRO NETO, José Chagas; PORTELA, Catarina Lopes; KRETLI, Jemima Silva; ALMEIDA, Denise Coelho de; CARNEIRO, Gabriela Coutinho Amorim; CUNHA, Ionara Rosa Soares da; LIRA, Mateus Sena; CHAVES, André Felipe de Castro Pereira; ALMEIDA, Daniella Farias. Onco-hematologia: perspectivas e avanços. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 8, 4 jul. 2020. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5684>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/5684/4799>. Acesso em: 24 jul. 2021.

SONG, Yajing; HIMMEL, Bryan; ÖHRMALM, Lars; GYARMATI, Peter. The Microbiota in Hematologic Malignancies. **Current Treatment Options In Oncology**, [S.L.], v. 21, n. 1, jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-019-0693-7>. Acesso em: 24 jul. 2021.

TORRES, Viviane Bogado Leite; SOARES, Marcio. Patients with hematological malignancies admitted to intensive care units: new challenges for the intensivists. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [S.L.], v. 27, n. 3, 2015. GN1 Genesis Network. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20150040>. Acesso em: 24 jul. 2021.

URIBE-HERRANZ, Mireia; KLEIN-GONZÁLEZ, Nela; RODRÍGUEZ-LOBATO, Luis Gerardo; JUAN, Manel; LARREA, Carlos Fernández de. Gut Microbiota Influence in Hematological Malignancies: from genesis to cure. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 1026, 20 jan. 2021. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22031026>. Acesso em: 05 ago. 2021.

VÉTIZOU, Marie; DAILLÈRE, Romain; ZITVOGEL, Laurence. Microbiote intestinale et réponses aux thérapies anti-tumorales. **Médecine/Sciences**, [S.L.], v. 32, n. 11, p. 974-982, nov. 2016. EDP Sciences. <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/20163211013>. Disponível em: [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2016/11/medsci20163211p974/medsci20163211p974.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2016/11/medsci20163211p974/medsci20163211p974.html). Acesso em: 09 set. 2021.

VINDIGNI, Stephen M.; SURAWICZ, Christina M.. Fecal Microbiota Transplantation. **Gastroenterology Clinics Of North America**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 171-185, mar. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.012>. Acesso em 05 ago. 2021.

XU, Jia-Yi; LIU, Min-Ting; TAO, Tao; ZHU, Xiao; FEI, Fang-Qin. The role of gut microbiota in tumorigenesis and treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 138, p. 111444, jun. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111444>. Acesso em 12 ago. 2021.

WANG, Jiunn-Wei; KUO, Chao-Hung; KUO, Fu-Chen; WANG, Yao-Kuang; HSU, Wen-Hung; YU, Fang-Jung; HU, Huang-Ming; HSU, Ping-I.; WANG, Jaw-Yuan; WU, Deng-Chyang. Fecal microbiota transplantation: review and update. **Journal Of The Formosan Medical Association**, [S.L.], v. 118, p. 23-31, mar. 2019. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>. Acesso em 12 ago. 2021.

A WOTHERSPOON,. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. **The Lancet**, [S.L.], v. 338, n. 8776, p. 1175-1176, nov. 1991. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92035-z](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)92035-z).

YAMAMOTO, Mitsuko; SCHIESTL, Robert. Lymphoma Caused by Intestinal Microbiota. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 9038-9049, 1 set. 2014. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph110909038>.

ZHOU, Cheng-Bei; ZHOU, Yi-Lu; FANG, Jing-Yuan. Gut Microbiota in Cancer Immune Response and Immunotherapy. **Trends In Cancer**, [S.L.], v. 7, n. 7, p. 647-660, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trecan.2021.01.010>.

## APÊNDICE I

Quadro 1 – Resumo das características dos estudos incluídos

<b>Autor(es)/ Ano</b>	<b>Local</b>	<b>Tipo de Pesquisa</b>	<b>Populaçã o Estudada</b>	<b>Objetivo do estudo</b>	<b>Conclusão</b>
Yamamoto et al. 2014	Estados Unidos	Artigo de Revisão	Modelos animais	Revisar diferentes maneiras que os modelos animais têm sido aplicados para estabelecer uma ligação entre a microbiota intestinal e o linfoma e como os modelos animais têm ajudado a esclarecer os mecanismos do linfoma induzido pela microbiota	Embora haja evidências de que a microbiota afeta a formação de linfomas, particularmente o linfoma de MALT (Linfoma de Tecido Linfóide Associado à Mucosa), existe uma grande lacuna de conhecimento para a qual os modelos animais podem fornecer informações valiosas.
Garrett, 2015	Estados Unidos	Artigo de Revisão	Humanos e modelos animais	Compreender sobre como os microrganismos e a microbiota podem amplificar ou mitigar a carcinogênese, a capacidade de resposta à terapêutica do câncer e as complicações associadas a eles	A microbiota de um hospedeiro pode aumentar, diminuir ou não ter nenhum efeito sobre a suscetibilidade ao câncer
Rajagopala et al. 2017	Estados Unidos	Artigo de Revisão	Humanos e modelos animais	Estudar sobre a ligação entre a influência da microbiota e o sistema imunológico: como é feita esta modulação	A remissão da microbiota diminuiu a expressão de TNF (fator de necrose tumoral), reduziu citocinas pró-inflamatórias e a produção de espécies reativas de oxigênio. Além disso, também mostrou reduzir a estimulação de células Th17 patogênicas.
Chen et al. 2018	China	Artigo de Revisão	Humanos e modelos animais	Investigar sobre como a microbiota intestinal pode modular a eficácia das terapias contra o câncer, especialmente na imunoterapia.	Relatos de casos revelam o potencial do TMF em aliviar vários tipos de câncer ligados à disbiose intestinal e complicações associadas ao tratamento do câncer. Além disso, o TMF pode melhorar a eficácia da imunoterapia contra o câncer, afetando notavelmente resultados clínicos. Contudo, são necessários mais estudos para maiores conclusões a respeito.

Wang et al. 2018	Taiwan	Artigo de Revisão	Humanos e modelos animais	Analisar o processo do TMF como um todo, incluindo a seleção do doador, procedimento de manipulação fecal e administração no paciente receptor.	O TMF é um procedimento seguro e eficiente, porém, deve ser realizado cumprindo todos os cuidados e precauções necessárias, visando sempre a qualidade de vida do paciente receptor. É preciso que sejam realizadas mais pesquisas que identifiquem a microbiota intestinal, definindo sua função, de forma a manipulá-la com mais precisão.
Allegra et al. 2019	Itália	Artigo de Revisão	Humanos e modelos animais	Investigar se o desequilíbrio da microbiota está ligado ao surgimento de câncer hematológico	O microbioma é capaz influenciar as malignidades hematológicas de várias maneiras, inclusive diretamente através de metabólitos e toxinas, ou indiretamente através do sistema imunológico inato e adaptativo
McQuade et al. 2020	Estados Unidos	Artigo de Revisão	Humanos e modelos animais	Revisar evidências emergentes sobre o impacto dos micróbios intestinais na imunidade antitumoral e esforços para traduzir isso em ensaios clínicos	Há evidências de modelos pré-clínicos e estudos de coorte em humanos de que a microbiota intestinal molda a resposta à imunoterapia. O TMF é um método que modula a microbiota intestinal e está atualmente sendo investigado em vários ensaios clínicos no contexto de imunoterapia para aumentar a resposta ou tratar a toxicidade
Xu et al. 2021	China	Artigo de Revisão	Humanos	Analisar o surgimento de tumores a partir de microrganismos específicos, assim como seu diagnóstico e possíveis tratamentos	Os microrganismos intestinais são capazes de influenciar, de maneira direta ou indireta, o desenvolvimento e o tratamento de tumores
Lopez et al. 2021	Estados Unidos	Artigo de Revisão	Humanos e modelos animais	Investigar sobre alguns microrganismos específicos e como podem criar vias de desenvolvimento e ou progressão de tumores	Foi visto que <i>Escherichia coli</i> inicia dano carcinogênico ao DNA, <i>Bacteroides fragilis</i> promove tumorigênese e <i>Fusobacterium nucleatum</i> aumenta a progressão do câncer e pode contribuir para metástases
Baruch et al. 2021	Estados Unidos	Ensaio Clínico	Humanos	Analisar a combinação de TMF e ICB (bloqueadores de checkpoint imunológico) como uma opção de tratamento para câncer	A modulação da microbiota por TMF em combinação com a reindução de ICI (Inibidores de Checkpoint Imunológicos) tem um potencial terapêutico promissor. Porém, há incertezas significativas em relação às características de doadores e pacientes receptores.
Uribe-Herranz et al. 2021	Espanha	Artigo de Revisão	Humanos e modelos animais	Resumir o conhecimento atual sobre o papel da microbiota na modulação do sistema imunológico, seu papel nas malignidades hematológicas e sua influência nas diferentes terapias para essas doenças, incluindo transplante autólogo e	A microbiota intestinal pode moldar o sistema imunológico muito além do trato gastrointestinal e isso é fundamental para compreender seu papel na saúde e na doença.

				alogenico de células-tronco, quimioterapia e células T receptoras de antígenos quiméricos	
Pham et al. 2021	França	Artigo de Revisão	Humanos e modelos animais	Analisar a influência da microbiota intestinal na resposta ao tratamento do câncer, especialmente aos bloqueadores de checkpoint imunológico (ICBs)	Diferentes espécies de bactérias podem ter efeitos opostos sobre o tratamento do câncer. Porém, a diversidade da microbiota intestinal parece estar associada a melhores resultados clínicos.
Zhou et al. 2021	China	Artigo de Revisão	Humanos e modelos animais	Pesquisar sobre a relação entre a microbiota intestinal, a resposta imune ao câncer e a imunoterapia	A microbiota intestinal tem um papel significativo na resposta imune do câncer e na imunoterapia. Portanto, a medicina de precisão da microbiota, incluindo TMF, prebióticos, probióticos, antibióticos e vacinas, tem sido proposta como a aplicação terapêutica microbiana ideal no tratamento do câncer, que representa uma terapia microbiana mais seletiva e segura facilitando a eliminação imunológica de células tumorais