OPEN ACCESS

DOI: 10.53843/bms.v9i13.560

Brazilian Medical Students Journal

REVISÃO NARRATIVA

DOI: 10.53843/bms.v9i13.560

TRANSPLANTE FECAL COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA EM PACIENTES COM CÂNCER GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

FECAL TRANSPLANTATION AS A THERAPEUTIC STRATEGY IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL CANCER: A NARRATIVE REVIEW

Made William Suarta[1*]; *Lara Souza Lemos*[1]; *Aline Gabriele Etur dos Santos*[1]; *Giorgia Bergamasco*[1]; *Michael Rubens Ling Saue Chan*[1].

1. Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Medical Student..

* madesw26@gmail.com

Editor Associado: Maria Victoria

RESUMO

INTRODUÇÃO: O transplante fecal é um procedimento que restaura a microbiota intestinal em pacientes com baixa diversidade microbiana, como os que têm infecção recorrente por *Clostridium difficile*, associado ao câncer colorretal. Ele pode substituir a disbiose intestinal observada em pacientes com essa doença.. **METODOLOGIA**: Trata-se de uma revisão narrativa, utilizando as bases de dados Embase e Pubmed, que avalia o benefício e a eficácia do transplante fecal em pacientes com câncer gastrointestinal. Foram utilizados artigos indexados nas bases de dados *Embase* e *Pubmed*, utilizando os descritores: *"fecal transplant; transplant; intestinal microbiota; neoplasm"*. Foram selecionados 14 artigos em português e inglês, publicados no período entre janeiro de 2010 a dezembro de 2022. **RESULTADO**: O transplante fecal é um tratamento voltado a infecção recorrente por *Clostridium difficile* em pacientes com câncer, com uma taxa de sucesso de cerca de 90%, embora faltem dados de segurança a longo prazo. Também, pode ser utilizado no tratamento de outras condições médicas, como constipação funcional intratável, doenças inflamatórias do intestino e cânceres hematológicos, e pode impedir a proliferação de bactérias resistentes a antibióticos. **DISCUSSÃO**: A alteração da microbiota intestinal pode levar ao câncer colorretal (CCR). Certas espécies bacterianas aumentam o risco de desenvolvimento do CCR, enquanto outras exercem um efeito protetor. O transplante fecal pode ajudar a restaurar a microbiota saudável e reduzir os efeitos negativos da disbiose, como a ativação de vias inflamatórias e pró-carcinogênicas e a genotoxicidade induzida pela microbiota. **CONCLUSÃO**: O transplante fecal é visto como uma terapia potencial para prevenir o desenvolvimento da carcinogênese ou como tratamento, mas ainda faltam estudos

DOI: 10.53843/bms.v9i13.560

clínicos mais aprofundados sobre seu papel terapêutico, possíveis efeitos colaterais e avaliar o impacto das alterações na microbiota intestinal na sobrevivência do paciente e do enxerto.

PALAVRAS-CHAVE: *transplante de microbiota fecal; transplante; microbiota intestinal; neoplasia.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Fecal transplantation is a procedure that restores the intestinal microbiota in patients with low microbial diversity, such as those with recurrent *Clostridium difficile* infection, associated with colorectal cancer. It can replace the intestinal dysbiosis seen in patients with this disease. **METHODOLOGY:** This is a narrative review, using the Embase and Pubmed databases, which evaluates the benefit and effectiveness of fecal transplantation in patients with gastrointestinal cancer. Articles indexed in the Embase and Pubmed databases were used, using the descriptors: "fecal transplant; transplant; intestinal microbiota; neoplasm". 14 articles were selected in Portuguese and English, published in the period between January 2010 and December 2022. **RESULTS:** Fecal transplantation is a treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection in cancer patients, with a success rate of about 90%, although long-term safety data is lacking. It can also be used to treat other medical conditions, such as intractable functional constipation, inflammatory bowel diseases and hematological cancers, and can prevent the proliferation of antibiotic-resistant bacteria. **DISCUSSION:** Alteration of the intestinal microbiota can lead to colorectal cancer (CRC). Certain bacterial species increase the risk of developing the CCR, while others exert a protective effect. Fecal transplantation can help restore healthy microbiota and reduce the negative effects of dysbiosis, such as activation of inflammatory and pro-carcinogenic pathways and microbiota-induced genotoxicity. **CONCLUSION:** Fecal transplantation is seen as a potential therapy to prevent the development of carcinogenesis or as a treatment, but there is still a lack of more in-depth clinical studies on its therapeutic role, possible side effects and evaluating the impact of changes in the intestinal microbiota on patient survival and of the graft.

KEYWORDS: fecal microbiota transplantation; transplant; intestinal microbiota; neoplasm.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) consiste em um grupo heterogêneo de doenças malignas que afeta o cólon e o reto, o qual ocasiona transformações nas células da microbiota intestinal e pode desenvolver lesões benignas que eventualmente evoluem para estágios mais avançados e malignos. A metástase para outros órgãos é muito frequente quando a doença se encontra em um estágio mais avançado, como no estágio IV, sendo o fígado, pulmão, cérebro e peritônio os órgãos mais afetados. Aproximadamente 10% de todos os cânceres diagnosticados anualmente é o CCR e ele representa o quarto câncer mais mortal do mundo, com aproximadamente 1 milhão de mortes por ano[1,2,3]. O CCR surge devido a uma combinação de vários fatores, incluindo aspectos genéticos, epigenéticos e ambientais, como o consumo de alimentos cancerígenos, inatividade física e tabagismo, os quais desempenham o papel mais importante no desenvolvimento e progressão do CCR [6] .

Acredita-se que mutações na microbiota estão associadas à ocorrência da carcinogênese, em que várias espécies bacterianas foram descritas para a geração de neoplasias, como a *Salmonella typhi e Helicobacter spp* no câncer do trato biliar e o *Streptococcus bovis* no CCR. A principal evidência do mecanismo da disbiose intestinal no câncer é o desenvolvimento da inflamação crônica por genotoxinas[2], em que as bactérias podem produzir ou possuir proteínas que promovem a divisão da β-catenina da E-caderina, ativando a via de sinalização da β-catenina vinculada à carcinogênese. Além das doenças gastrintestinais, elas podem gerar adversidades metabólicas e autoimunes, distúrbios alérgicos, infecciosos e neuropsíquicos [5,6,7].

O aumento da diversidade bacteriana no intestino, como a presença de *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus anaerobius e Bacteroides fragilis enterotoxigênicos*, foi identificado como um fator que contribui para a carcinogênese colorretal, por meio da indução da proliferação tumoral, promoção de inflamação, danos ao DNA e proteção do tumor contra a resposta imunológica. Por outro lado, foi identificada uma redução de bactérias benéficas normais em pacientes com CCR, como probióticos, incluindo espécies de *Lachnospiraceae, Bifidobacterium animalis e Streptococcus thermophilus*, o que sugere a hipótese de que essas bactérias possam ter efeito protetor com relação à progressão do CCR[8].

DOI: 10.53843/bms.v9i13.560

A modificação da composição da microbiota intestinal é uma estratégia emergente para tratar enfermidades relacionadas à disbiose intestinal, principalmente evidenciada em pacientes que apresentam CCR. Possíveis vias para manipular a comunidade bacteriana do intestino incluem alterações na alimentação, administração de probióticos e prebióticos, uso de antibióticos específicos e realização de transplante de microbiota fecal (TMF) [6]. Este é um procedimento com o intuito de restaurar a microbiota intestinal por meio da substituição de um microbioma com baixa diversidade microbiana por um abundante e matizado proveniente de um doador saudável. Pesquisas clínicas mostraram resultados satisfatórios no tratamento da infecção recorrente por *Clostridium difficile* (rCDI), já que o TMF restaura as comunidades de Firmicutes e Bacteroidetes, predominantes na microbiota intestinal saudável, e atenua a Proteobacteria, a fim de beneficiar a competição de rCDI para desfavorecer o ambiente de nutrientes e impedir o sustento e crescimento da dominância bacteriana [2,3,5].

No presente momento, o TMF é reconhecido como um procedimento médico válido para tratar infecções recorrentes por rCDI, de acordo com as diretrizes de 2013, com eficácia clínica de cerca de 90%. Ademais, dados reunidos sugerem que o transplante fecal pode ser vantajoso na abordagem de enfermidades inflamatórias intestinais e de constipação funcional intratável[6]. Atualmente, os avanços nos métodos de pesquisa com relação ao microbioma intestinal podem permitir a utilização do TMF em pacientes com neoplasias malignas do trato gastrointestinal, bem como explorar essa técnica como um possível agente terapêutico.

Assim, o objetivo da revisão é analisar e avaliar o benefício e a eficácia do transplante de microbiota fecal em pacientes com câncer gastrointestinal.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura, com análise qualitativa dos dados feitos dos artigos selecionados. Foram utilizados artigos indexados nas bases de dados *Embase* e *Pubmed*, utilizando os descritores: *"fecal microbiota transplant; transplant; intestinal microbiota; neoplasm"*. Foram selecionados 14 artigos em português e inglês, publicados no período entre janeiro de 2010 a dezembro de 2022.

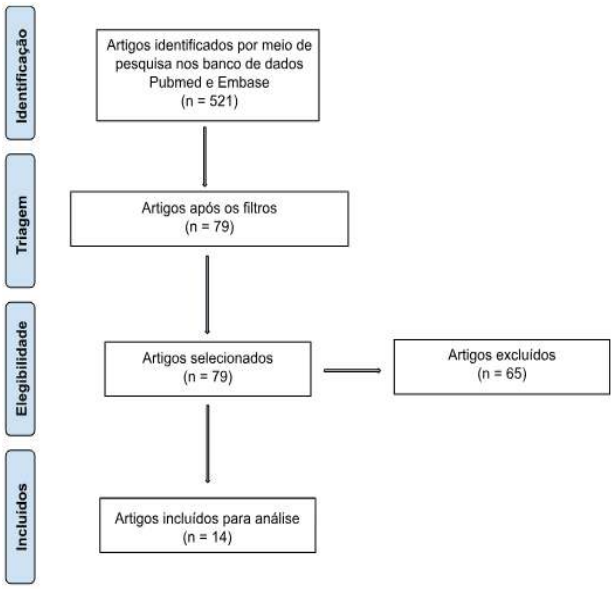
Critérios de inclusão: estudos que envolvem pacientes com câncer gastrointestinal confirmado por exames clínicos e/ou patológicos; estudos de ensaio pré-clínicos e clínicos que avaliam o uso de TMF como intervenção principal ou coadjuvante no tratamento do câncer gastrointestinal; artigos que apresentam resultados clínicos, tais como resposta ao tratamento, sobrevida, qualidade de vida, ou outros desfechos relevantes relacionados ao câncer gastrointestinal; e estudos que foram publicados em revistas científicas revisadas por pares.

Critérios de exclusão: Estudos que não envolvem pacientes com câncer gastrointestinal; estudos que não abordam o uso de transplante fecal como parte do tratamento ou pesquisa relacionada ao câncer gastrointestinal; estudos não publicados, resumos de conferências ou fontes não revisadas por pares; e estudos em idiomas que não podem ser compreendidos ou traduzidos pelos pesquisadores.

Por fim, realizou-se a leitura dos títulos, resumos, resultados e conclusões das publicações e as mesmas foram analisadas criticamente (Fig.1).

FIGURA 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

DOI: 10.53843/bms.v9i13.560



Fonte: Próprios Autores.

RESULTADOS

O uso do TMF em pacientes com câncer gastrointestinal tem sido objeto de investigação em uma variedade de estudos clínicos recentes, de acordo com os resultados apresentados na Tabela 1.

A infecção por *Clostridium difficile* (CDI) é a principal responsável pela diarreia que ocorre em decorrência do uso de antibióticos, o que aumenta o risco de morbidade e mortalidade em pacientes com câncer. Investigações recentes demonstraram que o transplante fecal é efetivo para alcançar a cura clínica de casos recorrentes de infecção por *Clostridium difficile*, com uma taxa de sucesso em torno de 90%. Além de restaurar com sucesso a diversidade microbiana e os metabólitos bacterianos, o transplante fecal também é capaz de regular o metabolismo dos ácidos biliares, constituindo-se em um dos mecanismos para tratar a CDI [6].

Diversos estudos demonstraram a eficácia do TMF no tratamento da infecção por *Clostridium difficile* (CDI), em pacientes com câncer, alcançando taxas de sucesso significativas, em torno de 90%. Além disso, o TMF também mostrou ser seguro e eficaz em pacientes com distúrbios sanguíneos, contribuindo para a erradicação de bactérias resistentes a antibióticos no intestino. A diversidade microbiológica e a restauração da microbiota intestinal após o TMF foram observadas em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Ademais, estudos apontam para a influência do microbioma fecal no tratamento de cânceres, como o câncer colorretal (CCR), com marcadores específicos que demonstram altas taxas de sensibilidade e especificidade. Esses achados destacam o potencial do TMF como uma terapia promissora para melhorar a saúde gastrointestinal e a qualidade de vida de pacientes com câncer, incluindo aqueles em tratamento de quimioterapia e imunocomprometidos, bem como sua relevância no contexto de tratamentos oncológicos inovadores, como a terapia de bloqueio de PD-1/PD-L1.

TABELA 2. Comparação dos principais estudos.

Referências	Ano	População de Estudo	Resultados Principais
Hefazi et al.	2017	Pacientes com câncer (principalmente hematológico) em quimioterapia.	Taxa efetiva de TMF para CDI recorrente de 86% sem reações adversas graves.

DOI: 10.53843/bms.v9i13.560

Eklöf et al.	2017	Pacientes com CCR.	Marcadores individuais para bactérias clbA+ e F. nucleatum são usados para detecção do câncer com alta taxa de especificidade e sensibilidade quando combinados.
Chen et al.	2018	Pacientes imunocomprometidos.	80 pacientes tratados com TMF não apresentaram complicações infecciosas.
Filip et al.	2018	Pacientes com câncer gastrointestinal.	Aproximadamente 85% de sucesso no TMF em comparação com 30% de sucesso com vancomicina no tratamento da CDI.
Taur et al.	2018	Pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT).	Intervenção com auto-TMF aumentou a diversidade microbiana e restaurou a composição da microbiota intestinal após alo-HSCT.
Chong et al.	2020	Indivíduos em geral.	Taxas de sucesso variam de 80% a 100% com colonoscopia e de 77% a 94% com administração nasoduodenal de TMF. Possíveis efeitos colaterais (como problemas físicos decorrentes da inserção das fezes, como a perfuração do cólon durante a colonoscopia, e o sangramento gastrointestinal superior causado pela introdução do tubo nasogástrico), mas geralmente leves.
Kaźmierczak-Siedlecka et al.	2020	Pacientes com distúrbios sanguíneos.	TMF eficaz na erradicação de bactérias resistentes a antibióticos no intestino.
Kang et al.	2021	Pacientes com câncer (efeito anti-PD-1/PD-L1).	Transplante de microbiota fecal teve efeito similar ao tratamento de bloqueio de PD-1 na supressão do crescimento do tumor. Coquetel comercial de Bifidobacterium resultou em supressão significativa do crescimento do tumor, especialmente quando combinado com o tratamento de bloqueio de PD-1.

DISCUSSÃO

O CCR corresponde a segunda causa mais comum de morte por câncer no mundo ocidental e está entre os três tipos de câncer diagnosticados com mais frequência no mundo, uma das principais causas de mortalidade por câncer e é um dos tipos de câncer que apresenta maior quantidade de estudos sobre sua ligação com a microbiota intestinal. Em estudo com camundongos com CCR associados a colite, identificou-se que *B. fragilis* enterotoxigênico induz colite e tumores colônicos por meio de uma resposta inflamatória Th17, e *E. coli* aderente-invasiva também exibe poder carcinogênico. Ainda, foi relatado que houve um aumento significativo de *B. dorei* e *B. massiliensis* de saudável para adenoma avançado, e aumento significativo de *B. massiliensis*, *B. ovatus*, *B. vulgatus* e *E. coli* de adenoma avançado para carcinoma. Esses resultados sugerem papéis análogos desempenhados pelos micróbios intestinais no CCR associado à colite e ao adenoma [9,10,11-12].

A partir do estudo de Andrew Maltez Thomas et al. no qual foram consideradas 413 amostras de pacientes com CCR, 143 de indivíduos com adenoma e 413 amostras de controle (saudáveis), foi concluído que as espécies diferencialmente abundantes foram F. *nucleatum*, *S. Moorei*, *P. asaccharolytica*, *P. micro* e *P. estomatite*. Sendo o *Clostridium symbiosum* testado como um marcador para detecção precoce de CCR. Enquanto que *Gordonibacter pamelaee* e *Bifidobacterium catenulatum* foram associadas ao controle com altos efeitos, consideradas benéficas, são inclusive usadas como probióticos para modulação da microbiota [10].

Ainda no que tange a composição da microbiota intestinal, certas espécies bacterianas foram identificadas e suspeitas de desempenhar um papel na carcinogênese colorretal, como *Bacteroides fragilis, Streptococcus bovis, Clostridium septicum, Helicobacter pylori, Enterococcus faecalis, Escherichia coli e Fusobacterium spp*. Dessa forma, o equilíbrio comensal da microbiota intestinal é extremamente importante para que ela possa exercer seu papel na saúde do hospedeiro. O enriquecimento de espécies bacterianas no intestino como *Fusobacterium nucleatum, Peptostreptococcus anaerobius e Bacteroides fragilis* enterotoxigênicos, contribuem para a carcinogênese colorretal, induzindo a proliferação tumoral, inflamação e danos ao DNA, protegendo o tumor do ataque imunológico [13, 5,8-11].

DOI: 10.53843/bms.v9i13.560

Em contrapartida à presença de bactérias que induzem a oncogênese do câncer colorretal, há bactérias (especialmente probióticas) como espécies de *Lachnospiraceae, Bifidobacterium animalis e Streptococcus thermophilus*, encontram-se esgotadas em pacientes com CCR. Acredita-se que essas bactérias exercem um efeito protetor contra esse tipo de câncer [8]. O uso de protocolos de transplante fecal poderia substituir a disbiose associada ao CCR e assim restaurar a eubiose em doenças crônicas, ajudando a reduzir a ativação de vias inflamatórias, proliferativas e pró-carcinogênicas e a genotoxicidade induzida pela microbiota [14,12].

Maximizar a eficácia da terapia imuno-oncológica e ainda minimizar os eventos adversos relacionados ao sistema imunológico são obstáculos a serem superados para que se potencialize o benefício da terapia imuno-oncológica no CCR. Sob esta perspectiva, o microbioma intestinal pode vir a intensificar a taxa de eficácia da imunoterapia ao auxiliar na superação da resistência, prevenir ou auxiliar no tratamento dos eventos adversos relacionados ao sistema imune[3]. Ademais, o estudo de Taur, et al. pode concluir que é mais seguro realizar o auto transplante de microbiota fecal do que o transplante de microbiota fecal heterólogo [14].

Kang, YB et al. analisaram as evidências que a associação entre os inibidores do ponto de controle imunológico e o transplante da microbiota fecal pode ser benéfica, as quais podem servir como uma nova linha de tratamento contra os cânceres [15]. Mas, mesmo que o transplante fecal não tenha sido tão bem estudado no CCR, futuros estudos de transplante representam um próximo passo importante nesta linha de pesquisa [5].

É relevante enfatizar que o sucesso do TMF varia de acordo com o método de instalação das fezes e com a quantidade de tratamentos com TMF. DeFilipp et al., realizou um estudo comparativo com diversos tipos de pesquisas relacionadas com TMF e CDI e nele, foi possível analisar a diferença das vias de administração utilizadas, sendo que em dois estudos foi por cápsula oral, dois por tubo nasoduodenal, um por via nasoduodenal e três por colonoscopia. Foi observado que as taxas de sucesso na população geral ocorriam com TMF administrados por colonoscopia, variando de 80% a 100% [2,7].

Ou seja, a TMF busca ser estabilizada como alternativa potencial à terapia padrão de múltiplas doenças, de modo a, resumidamente, utilizar de microorganismos intestinais nativos de um doador saudável visando a restauração da microbiota intestinal de um indivíduo doente. Sua ocorrência foi documentada pela primeira vez em humanos no ano de 1958. Apesar da TMI poder ser, sob circunstâncias específicas, um tratamento útil para restauração da microbiota intestinal, ainda não é amplamente adotada como ferramenta terapêutica, principalmente devido a preocupações com segurança e aceitabilidade. Apesar disso, o procedimento vem sendo crescentemente realizado em pacientes em todo o mundo. Os protocolos de TMF podem variar em relação à quantidade de fezes de doadores usadas, preparação dos receptores, métodos de infusão de fezes de doadores e medição dos resultados[16].

Assim como qualquer procedimento, várias limitações quanto ao transplante fecal são observadas. A composição e restauração de uma microbiota favorável não é totalmente restabelecida por conta da heterogeneidade entre os pacientes, doador e receptor, quanto ao seu estilo de vida [15]. Também pode-se observar uma elevada taxa de efeitos adversos pós transplante, e pode incluir síndromes de resposta inflamatória sistêmica potencialmente fatais, transferência inadvertida de patógenos, incluindo os organismos resistentes. Riscos para doenças crônicas, como obesidade e aterosclerose, podem ser considerados e, por isso, torna-se importante a realização de exames complexos para minimizar o risco de se desenvolver essas adversidades em um paciente transplantado [3].

Em relação às limitações para o desenvolvimento do trabalho, não houveram um número considerável de artigos relacionados, excepcionalmente, a respeito do tema proposto, por se tratar de uma técnica que exige um enorme controle dos possíveis vieses do tratamento, como a rejeição da microbiota intestinal pelo transplante fecal e a sobrevida dos microrganismos presentes na amostra fecal. Além disso, houveram dificuldades em correlacionar os estudos entre si e, assim, houve a necessidade de fazer uma análise minuciosa dos artigos.

CONCLUSÃO

A microbiota intestinal faz parte da imunidade inata atuando como uma barreira natural contra agentes invasores e como elemento chave na homeostase do organismo. Nesse sentido, atualmente há evidências que sustentam o TMF como sendo uma terapia em potencial que visa prevenir o desenvolvimento da carcinogênese, bem como auxiliar no seu tratamento. No entanto, são necessários estudos clínicos e pré-clínicos mais abrangentes a fim de elucidar adequadamente a efetividade dessa intervenção como uma alternativa terapêutica, bem como avaliar de forma mais precisa os efeitos colaterais associados. Além

DOI: 10.53843/bms.v9i13.560

disso, é crucial o impacto nas modificações na microbiota intestinal na sobrevida dos pacientes e na viabilidade do enxerto. Assim, a utilização do TMF para auxiliar o tratamento de enfermidades relacionadas à disbioses intestinais, principalmente o CCR, pode ser fundamental para contribuir para a melhora do prognóstico do paciente acometido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os pesquisadores afirmam que não há conflitos de interesse nesta pesquisa.

FINANCIAMENTO

O financiamento deste trabalho foi realizado por meios próprios dos autores

REFERÊNCIAS

1. Poturnajova M, Furielova T, Balintova S, Schmidtova S, Kucerova L, Matuskova M. Molecular features and gene expression signature of metastatic colorectal cancer (Review). Oncology Reports. 2021 Feb 2;45(4).
2. DeFilipp Z, Hohmann E, Jenq RR, Chen YB. Fecal Microbiota Transplantation: Restoring the Injured Microbiome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019 Jan 1;25(1):e17–22.
3. Park R, Umar S, Kasi A. Immunotherapy in Colorectal Cancer: Potential of Fecal Transplant and Microbiota-Augmented Clinical Trials. Current Colorectal Cancer Reports. 2020 Jun 5;16(4):81–8.
4. Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. Oncogene [Internet]. 2020 Jun 1;39(26):4925–43.
5. Filip M, Tzaneva V, Dumitrascu DL. Fecal transplantation: digestive and extradigestive clinical applications. Medicine and Pharmacy Reports. 2018 Jul 24;91(3):259–65.
6. Chen D, Wu J, Jin D, Wang B, Cao H. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. International Journal of Cancer [Internet]. 2019 Oct 15;145(8):2021–31.
7. Chong PP, Koh AY. The gut microbiota in transplant patients. Blood Reviews. 2020 Jan;39:100614.
8. Eklöf V, Löfgren-Burström A, Zingmark C, Edin S, Larsson P, Karling P, et al. Cancer-associated fecal microbial markers in colorectal cancer detection. International Journal of Cancer. 2017 Sep 6;141(12):2528–36.
9. Kaźmierczak-Siedlecka K, Daca A, Fic M, van de Wetering T, Folwarski M, Makarewicz W. Therapeutic methods of gut microbiota modification in colorectal cancer management – fecal microbiota transplantation, prebiotics, probiotics, and synbiotics. Gut Microbes. 2020 May 26;1–
10. Sobhani I, Bergsten E, Couffin S, Amiot A, Nebbad B, Barau C, et al. Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2019 Nov 26;116(48):24285–95.