

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

LUÍS OTÁVIO AMARANTE FRANCO

**OS EFEITOS DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E TRANSPLANTE DE MICROBIOTA
FECAL NAS ALTERAÇÕES INTESTINAIS INDUZIDAS POR QUIMIOTERÁPICOS**

BRASÍLIA

2021

LUÍS OTÁVIO AMARANTE FRANCO

**OS EFEITOS DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E TRANSPLANTE DE MICROBIOTA
FECAL NAS ALTERAÇÕES INTESTINAIS INDUZIDAS POR QUIMIOTERÁPICOS**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Paulo Roberto Martins Queiroz

BRASÍLIA

2021

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado, primeiramente, a Deus, que sempre me ajudou nas horas mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores, os professores Paulo Roberto e Luciana Ramalho, profissionais exemplares. Agradeço também aos meus colegas de curso Gustavo Santos e Leonardo Lopes, os quais me ajudaram a concluir a pesquisa.

EPÍGRAFE

Aprenda com o ontem. Viva o hoje. Tenha esperança para o amanhã – Albert Einstein

RESUMO

O câncer, caracterizado pelo crescimento descontrolado de células transformadas, é a principal causa de mortalidade em todo mundo. Tal doença possui como um dos principais tratamentos a quimioterapia, a qual acarreta um desequilíbrio da homeostase intestinal, gerando quadros de disbiose e mucosite. Diante disso, medidas terapêuticas podem ser aplicadas como meios preventivos ou corretivos desse desbalanço, em que se inclui o uso de probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal. Este trabalho tem como objetivo compreender a influência dos probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal nas alterações intestinais induzidas por quimioterápicos. Para este trabalho, conduziu-se uma revisão sistemática, com base no protocolo PRISMA, o qual objetiva amplificar a qualidade de revisões sistemáticas. Foram identificados 754 estudos, dos quais 33 foram incluídos nesta revisão. Todos os estudos foram realizados em ratos e foram classificados em baixo risco de viés conforme a ferramenta SYRCLE. A maior parte dos estudos foi conduzida na China (39,3%, n = 13) e o 5-fluorouracil foi o quimioterápico mais utilizado (60,6%, n = 20). O uso de probióticos (81,8%, n = 27) foi o que se mostrou mais eficaz no combate à disbiose e seus sintomas associados, com melhora de quadros diarreicos em todos os estudos que citaram o sintoma. O uso de prebióticos (12,1%; n = 4), por sua vez, não se mostrou eficaz na sua totalidade à restauração da estrutura intestinal, e ineficiente na melhora da perda de peso. O transplante de microbiota fecal (9%; n = 3) se mostrou capaz de corrigir a perturbação da diversidade alfa e beta das espécies da microbiota intestinal induzida por quimioterápicos, assim como atenuar respostas inflamatórias. Conclui-se que o uso dessas terapias possui grande impacto sobre as alterações intestinais acarretadas por quimioterápicos. Faz-se necessário mais pesquisas, principalmente com o uso de prebióticos e transplante de microbiota fecal para que, assim, se possam realizar estudos em humanos e, portanto, futuramente, trazer uma aplicabilidade das técnicas para o cotidiano médico.

Palavras-chave: Disbiose; Agentes Antineoplásicos; Probióticos; Prebióticos; Transplante de Microbiota Fecal.

Figura 1 - Fluxograma de Seleção dos Artigos (página 32)

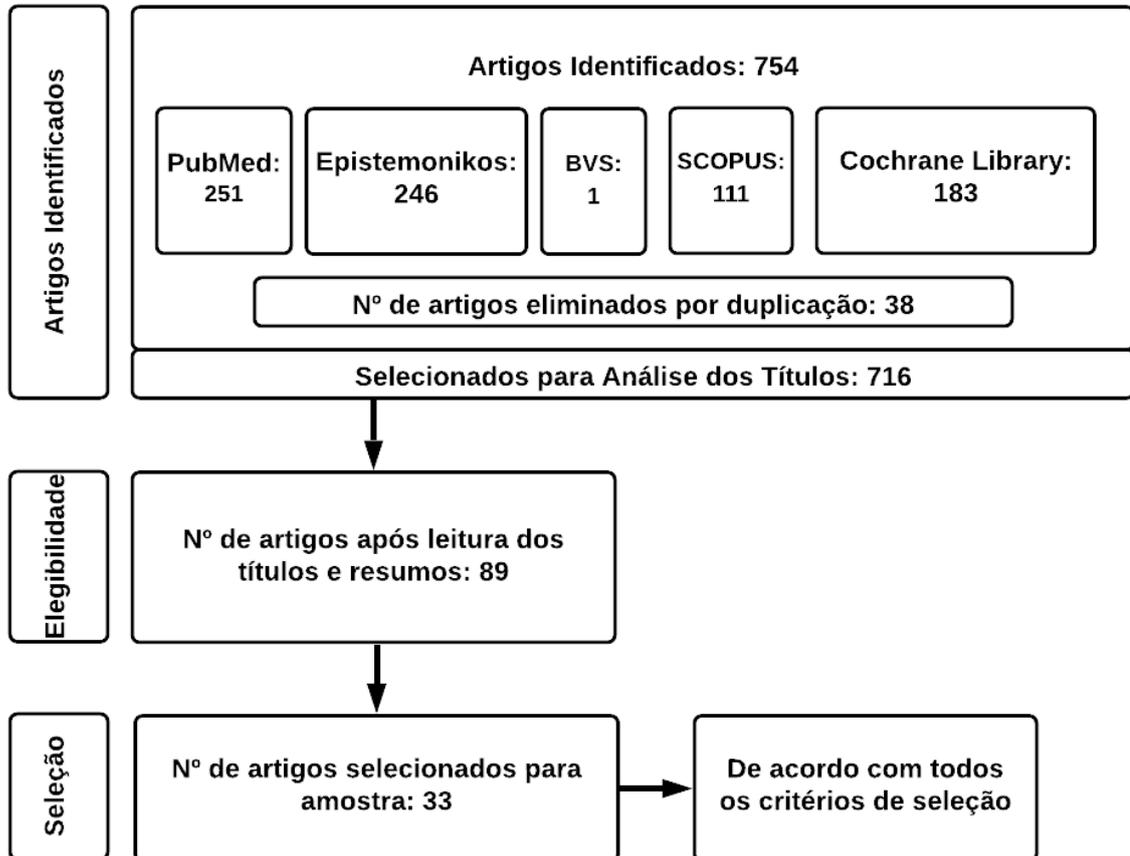


Tabela 1 - Dados dos Artigos Incluídos (página 32)

Autor/Ano	Objetivo	Nº animais	Duração do estudo	Quimioterápico usado	Intervenção utilizada	Conclusão
Tang et al, 2016	Avaliar os efeitos de uma mistura de probióticos, DM # 1, na mucosite intestinal e disbiose de ratos tratados com 5-fluorouracil (5-FU).	N = 28	9 dias	5-fluorouracil	Probióticos: quatro cepas probióticas previamente isoladas: Bifidobacterium breve DM8310, L. acidophilus DM8302, Lactobacillus casei DM8121 e S. thermophilus DM8309.	A administração da mistura de probióticos DM # 1 melhorou uma mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil e uma disbiose em ratos.
Yeung et al, 2015	Investigar os efeitos e segurança do probiótico suplementação na melhora da mucosite intestinal induzida por 5-FU em um modelo de camundongo.	N = 62	5 dias	5-fluorouracil	Probióticos: Lactobacillus casei variedade rhamnosus (Lcr35, Antibiohilus, França) e Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium bifidum (LaBi, Inflan, Itália)	A administração oral de probióticos Lcr35 e LaBi pode melhorar a mucosite intestinal induzida por quimioterapia em um modelo de camundongo.
Mi et al, 2017	Investigar o efeito de Bifidobacterium infantis (B. infantis) na atenuação da gravidade da mucosite intestinal induzida por quimioterapia, regulando os subconjuntos de células T em ratos com câncer colorretal (CRC).	N = 30	11 dias	Oxaliplatina e 5-fluorouracil	Probióticos: Bifidobacterium infantis	B. infantis efetivamente atenua a mucosite intestinal induzida por quimioterapia, diminuindo a resposta Th1 e Th17 e aumentando a resposta CD4 + CD25 + Foxp3 + Tregs.
Yuan et al, 2015	Avaliar os efeitos benéficos de Bifidobacterium infantis em um modelo de rato de mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil.	N = 30	11 dias	5-fluorouracil	Probióticos: Bifidobacterium infantis	O grupo 5-FU + B. infantis demonstrou maior peso corporal e altura das vilosidades, expressão aumentada de PCNA, expressão reduzida de NF-κB e fatores pró-inflamatórios e menor concentração de MPO em comparação com o grupo 5-FU.

Ying et al, 2020	Investigar o efeito protetor de polissacarídeos cultivados de <i>Cordyceps sinensis</i> (CSP) na imunossupressão da mucosa intestinal induzida por ciclofosfamida (Cy) e disbiose microbiana em camundongos.	N = 48	11 dias	Ciclofosfamida	Prebióticos: polissacarídeos cultivados de <i>Cordyceps sinensis</i> (CSP)	CSP estimulou a secreção de citocinas (IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-13, IL-6, IL-17, IL-10, TGF- β 3, TNF- α , IL-2, IL-21) e produção de fatores de transcrição (T-bet, GATA-3, ROR γ t, Foxp3). TLRs (TLR-2, TLR-4, TLR-6) e proteínas-chave da via NF- κ B (p -I κ B- α , NF- κ B p65) também foram regulados positivamente após a administração de CSP.
Tang et al, 2014	Investigar o efeito protetor dos polissacarídeos da dieta na disfunção da microflora intestinal induzida pela quimioterapia.	N = 50	26 dias	Ciclofosfamida	Prebióticos: polissacarídeos da tinta de <i>Ommastrephes bartramii</i> (OBP)	Sugere que a OBP dietética pode proteger a composição da microflora intestinal para reduzir os distúrbios da mucosa do intestino delgado causados pelo tratamento quimioterápico.
Wang et al, 2013	Os autores investigaram os efeitos do <i>Streptococcus thermophilus</i> TH-4 (TH-4) em um modelo de rato de mucosite induzida pela droga quimioterápica antraciclina, doxorrubicina.	N = 32	8 dias	doxorrubicina	Probióticos: <i>Streptococcus thermophilus</i> TH-4	A melhoria mínima da mucosite induzida por doxorrubicina por TH-4 suporta a teoria de que a produção de folato como um mecanismo provável de ação do TH-4 contra a mucosite induzida por metotrexato.
Wang et al, 2017	Avaliar os efeitos dos sobrenadantes (SN) derivados de Fp e EcN em células intestinais tratadas com 5-fluorouracil (5-FU) e em um modelo de rato de mucosite.	N = 48	8 dias nos ratos e 24 dias nas células in vitro	5-fluorouracil	Probióticos: Sobrenadantes de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (Fp) e <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (EcN)	Sugere um mecanismo de inibição do crescimento da ação do Fp SN nas células epiteliais transformadas que pode ser mediado por efeitos nas junções apertadas. Fatores derivados de Fp SN e EcN SN podem ter um papel na redução da gravidade da mucosite intestinal.

Chang et al, 2020	Investigar o efeito do transplante de microbiota fecal em lesões de mucosa induzida pela FOLFOX (5-fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina).	N = 60	30 dias		Transplante de microbiota fecal de ratos	FMT pode melhorar com segurança a inflamação, proteger o epitélio mantendo a integridade epitelial intestinal e reduzir a gravidade da mucosite após o tratamento com FOLFOX. Os possíveis mecanismos podem envolver a via de sinalização TLR-MyD88-NF-κB da microbiota intestinal em camundongos com células de carcinoma colorretal implantadas. FMT pode melhorar a taxa de sobrevivência de camundongos tratados com quimioterapia
Bastard et al, 2018	Avaliar a eficácia do FMT para reverter a disbiose intestinal induzida por antibióticos e quimioterapia em um modelo de camundongo.	N = 23	16 dias	5-fluorouracil e ampicilina (antibiótico)	Transplante de microbiota fecal de ratos	A FMT pode ser útil na prevenção de inflamação intestinal aguda e disfunção da barreira mucosa ao receber antibióticos e quimioterapia.
Levit et al, 2018	Avaliar duas cepas produtoras de folato, Streptococcus (Strep.) Thermophilus CRL 808 e Strep. thermophilus CRL 415 contra mucosite induzida quimicamente em camundongos.	N = 25	6 dias	5-fluorouracil	Probióticos: Streptococcus thermophilus CRL 808 e Streptococcus thermophilus CRL 415	A administração de Strep.thermophilus CRL 808 produtor de folato tem o potencial de prevenir a mucosite intestinal induzida por 5-FU em camundongos
Carvalho et al, 2018	Caracterizar os efeitos de ambas as cepas de Lactococcus no microbioma intestinal de camundongos por meio de uma abordagem metagenômica de sequenciamento do gene 16S rRNA.	N = 72	14 dias	5-fluorouracil	Probióticos: Lactococcus lactis NZ9000 ou uma cepa recombinante que expressa um peptídeo antimicrobiano envolvido na homeostase intestinal humana, a proteína associada à pancreatite (PAP)	Foi demonstrado que ambas as cepas de Lactococcus foram capazes de evitar que nichos específicos fossem ocupados por microrganismos com potenciais implicações no prognóstico da mucosite.

Barroso et al, 2021	Investigar o efeito terapêutico / protetor e imunomodulador do recombinante <i>Lactobacillus delbrueckii</i> CIDCA 133 (pExu: hsp65) sobre os efeitos nocivos do 5-FU no epitélio intestinal.	N = 32	13 dias	5-fluorouracil	Probióticos: <i>Lactobacillus delbrueckii</i> CIDCA 133 (pExu:hsp65)	O consumo do probiótico recombinante <i>L. delbrueckii</i> CIDCA 133 (pExu: hsp65) pode ser uma excelente alternativa para melhorar o dano intestinal causado pelo 5-FU em um modelo de camundongo.
Meng et al, 2019	Explorar a capacidade de melhoria da imunidade intestinal pela intervenção de <i>L. plantarum</i> KLDS1.0318 e se tal tratamento levaria à restauração da função intestinal prejudicada em camundongos tratados com CTX.	N = 90	20 dias	Ciclofosfamida	Probióticos: <i>Lactobacillus plantarum</i> KLDS1.0318	a administração oral de <i>L. plantarum</i> KLDS1.0318 normalizou os parâmetros alterados pelas toxicidades induzidas por CTX, fortalecendo a saúde intestinal pela regulação do equilíbrio Th1 / Th2, melhorando a morfologia intestinal e melhorando os perfis da microbiota intestinal e do metabolismo.
Xie et al, 2016	Examinar os efeitos de <i>Lactobacillus plantarum</i> NCU116 na lesão da mucosa intestinal de camundongos, distúrbios do metabolismo e distúrbios da microbiota do cólon induzidos por CTX e elucidar o mecanismo responsável por seus efeitos protetores.	N = 60	20 dias	Ciclofosfamida	Probióticos: <i>Lactobacillus plantarum</i> NCU116	A administração de NCU116 teve efeitos semelhantes ao <i>Bifidobacterium</i> BB12 na melhoria da morfologia intestinal, distúrbios metabólicos (aumento dos níveis de SCFA e redução dos níveis de amônia) e microbiota intestinal.
Perales-Puchalt et al, 2018	Descrever como a terapia com cisplatina altera a microbiota intestinal e que a restauração da microbiota pré-quimioterapia por gavagem fecal acelera a cura intestinal após dano intestinal associado à cisplatina.	N = ?	23 dias	Cisplatina	Transplante de microbiota fecal e Probióticos: <i>Ruminococcus gnavus</i>	As fezes podem ser coletadas na pré-quimioterapia para autotransplante fecal e reconstituição da microbiota após tratamento com cisplatina. O transplante fecal pode, portanto, tornar-se uma abordagem viável e segura no tratamento de danos intestinais associados à quimioterapia.

Yeung et al, 2020	Investigar as mudanças potenciais do tratamento com 5-FU e as modulações dos probióticos na microbiota intestinal em um modelo de camundongo.	N = 12	5 dias	5-fluorouracil	Probióticos: Lactobacillus casei variedade rhamnosus (Lcr) e Lactobacillus reuteri DSM 17938 (BG).	A microbiota intestinal de camundongos submetidos à quimioterapia exibiu uma alteração distinta na composição bacteriana. O probiótico modulou a abundância e a diversidade da microbiota intestinal.
Oh et al, 2017	avaliar o efeito do extrato de folha de amoreira (ME) fermentado com Lactobacillus acidophilus A4 (A4) na mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil (5-FU) em um modelo de rato.	N = 48	10 dias	5-fluorouracil	Probióticos: extrato de folha de amoreira (ME) fermentado com Lactobacillus acidophilus A4 (A4)	O FME teve o maior efeito protetor na mucosite induzida por 5-FU em ratos.
Trindade et al, 2017	testar se a administração oral de uma preparação simbiótica (Simbioflora®) contendo Lactobacillus paracasei, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium lactis mais frutooligossacarídeo poderia ajudar a controlar a inflamação da mucosa na mucosite experimental induzida por 5-fluorouracil (5-FU).	N = 36	13 dias	5-fluorouracil	Probióticos: (Simbioflora®) preparação contendo Lactobacillus paracasei, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium lactis mais frutooligossacarídeo	a administração de simbiótico pode diminuir o dano à mucosa causado pela mucosite.
Tooley et al, 2011	avaliar os efeitos do Streptococcus thermophilus TH-4 no dano do intestino delgado e na progressão do tumor em ratos portadores de tumor com mucosite induzida experimentalmente.	N = 36	14 dias	Metotrexate	Probióticos: Streptococcus thermophilus TH-4	O tratamento com TH-4 não resultou em progressão do tumor ($p > 0,05$), mas não conseguiu aliviar os índices de mucosite.
Yazbeck et al, 2019	investigar os prebióticos fruto-oligossacarídeo (FOS), galacto-oligossacarídeo (GOS) e mananoligossacarídeo (MOS) por seu potencial para aliviar danos intestinais em ratos.	N = 64	15 dias	5-fluorouracil	Prebióticos: fruto-oligossacarídeo (FOS), galacto-oligossacarídeo (GOS) e mananoligossacarídeo (MOS)	FOS, GOS e MOS têm efeitos diferenciais na modificação da patologia do intestino delgado e perfis de SCFA em ratos com mucosa do intestino delgado saudável e danificada.

Maioli et al, 2014	avaliar o impacto do probiótico <i>Saccharomyces boulardii</i> em um modelo de mucosite.	N = 28	13 dias	5-fluorouracil	Probióticos: <i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>S. boulardii</i> não foi capaz de prevenir os efeitos da mucosite experimental induzida pelo 5-fluorouracil.
Qiu et al, 2018	avaliar se <i>Se-B. longum</i> pode prevenir a mucosite do intestino delgado induzida por CPT-11	N = 36	27 dias	Irinotecano	Probióticos: <i>Bifidobacterium longum</i> enriquecido com selênio	<i>Se-B. longum</i> é eficaz na prevenção da mucosite do intestino delgado induzida por CPT-11, e o mecanismo de proteção subjacente pode envolver a regulação negativa de TNF- α e IL-1 β , sugerindo que <i>Se-B. longum</i> pode permitir que a quimioterapia seja mais eficiente como uma potencial terapia adjuvante.
Kato et al, 2017	examinar o efeito de <i>Bifidobacterium bifidum</i> G9-1 (BBG9-1) na mucosite intestinal induzida por 5-FU em camundongos.	N = 18	9 dias	5-fluorouracil	Probióticos: <i>Bifidobacterium bifidum</i> G9-1 (BBG9-1)	O BBG9-1 tem um efeito melhorador contra a mucosite intestinal induzida por 5-FU por meio da atenuação das respostas inflamatórias via melhora da disbiose.
Prisciandaro et al, 2011	Investigar <i>Lactobacillus fermentum</i> BR11 e <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 por seu potencial para proteger o intestino delgado em um modelo de mucosite induzida por 5-FU em ratos.	N = 32	9 dias	5-fluorouracil	Probióticos: <i>Lactobacillus fermentum</i> BR11 e <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Os sobrenadantes bacterianos, especialmente EcN, protegem parcialmente o intestino da mucosite induzida por 5-FU.
Carvalho et al, 2021	investigar possíveis efeitos benéficos adicionais dos frutooligossacarídeos e também o mecanismo subjacente dessa ação na barreira intestinal, empregando uma nova modalidade de tratamento: tratamento total com frutooligossacarídeos (suplementação profilática e terapêutica).	N = ?	10 dias	5-fluorouracil	Prebióticos: Frutooligossacarídeos (FOS)	Assim, o tratamento total (suplementação profilática e terapêutica) com FOS foi mais eficaz do que o pré-tratamento sozinho, na redução dos danos induzidos por 5-FU na barreira intestinal.

Levit et al, 2018	avaliar os efeitos desta cepa produtora de riboflavina em um modelo de mucosite murina induzida quimicamente.	N = 25	6 dias	5-fluorouracil	Probióticos: Lactobacillus plantarum CRL 2130	A cepa L. plantarum CRL 2130 com superprodução de riboflavina pode ser útil para prevenir mucosite durante tratamentos de câncer e não afetaria o tratamento primário.
Justino et al, 2015	Avaliar o efeito da administração de L. acidophilus nos resultados inflamatórios e funcionais da mucosite intestinal induzida por 5-FU em camundongos.	N = 24	6 dias	5-fluorouracil	Probióticos: Lactobacillus acidophilus	Lactobacillus acidophilus melhora os aspectos inflamatórios e funcionais da mucosite intestinal induzida por 5-FU.
Bastos et al, 2015	avaliar o efeito na mucosite induzida por irinotecano em modelo de camundongo de pré e pós-tratamento com a levedura S. cerevisiae UFMG A-905, em suas formas viáveis e inativadas.	N = 88	15 dias	Irinotecano	Probióticos: S. cerevisiae UFMG A-905	O Sc-905 protege os animais contra a mucosite induzida pelo irinotecano quando administrado como pós-tratamento com células viáveis, e esse efeito parece estar relacionado à redução do estresse oxidativo e preservação da mucosa intestinal.
Huang et al, 2018	avaliar a segurança da suplementação de probióticos e determinar o efeito probiótico em resposta à mucosite intestinal de 5-FU.	N = 36	5 dias	5-fluorouracil	Probióticos: Lactobacillus casei variedade rhamnosus (Lcr35, Anti-biophilus, França) ou Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium bifidum (LaBi, Inflan, Itália).	probióticos Lcr35 e LaBi não levam à bacteremia, podem melhorar a diarreia e o peso corporal, podem restaurar a profundidade da cripta jejunal e inibir significativamente as citocinas TNF- α , IL-1b, IFN γ , IL-6, IL-4, IL-10 e IL-17.
Wang et al, 2019	investigar o efeito de Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) na disfunção da barreira intestinal induzida por irinotecano e disbiose microbiana intestinal em um modelo de camundongo e nas linhas de células do cólon humano Caco-2.	N = 32	14 dias	Irinotecano	Probióticos: Escherichia coli Nissle 1917	a administração profilática de EcN melhorou a disfunção da barreira intestinal induzida por irinotecano e disfunção microbiana intestinal biose.

Porto et al, 2019	avaliar o efeito do tratamento com <i>S. cerevisiae</i> UFMG A-905 enriquecido com Se em um modelo murino de mucosite induzida por 5-FU.	N = 120	13 dias	5-fluorouracil	Probióticos: <i>S. cerevisiae</i> UFMG A-905 enriquecido com Se	A administração oral de <i>S. cerevisiae</i> UFMG A-905 protegeu camundongos contra a mucosite induzida pelo 5-FU, sendo que esse efeito foi potencializado quando a levedura foi enriquecida com selênio.
Cordeiro et al, 2018	avaliar se o whey protein isolado é uma boa matriz protetora para <i>L. casei</i> BL23 e <i>P. freudenreichii</i> CIRM-BIA 138, contra condições ambientais adversas e investigar o efeito terapêutico da administração de bebida suplementada com whey protein isolado, fermentado por ambas as cepas, na prevenção da mucosite induzida por 5-FU.	N = ?	14 dias	5-fluorouracil	Probióticos: <i>Lactobacillus casei</i> BL23 (<i>L. casei</i> BL23) e <i>Propionibacterium freudenreichii</i> CIRM-BIA138 (<i>P. freudenreichii</i> 138)	As duas bebidas probióticas desenvolvidas foram eficientes na prevenção da mucosite induzida pelo 5-fluorouracil em camundongos BALB / c.

Tabela 2 - Qualidade dos Estudos e Risco de Viés de acordo com o SYRCLE (página 33)

Autor/Ano	Viés de Seleção			Viés de Performance		Viés de Detecção		Viés de Atrito	Viés de Relato	Outras Fontes de Viés
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tang et al, 2016	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Yeung et al, 2015	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Mi et al, 2017	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Yuan et al, 2015	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Ying et al, 2020	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Tang et al, 2014	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Xie et al, 2015	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Wang et al, 2013	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Wang et al, 2017	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Chang et al, 2020	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Bastard et al, 2018	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Levit et al, 2018	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Carvalho et al, 2018	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Barroso et al, 2021	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S

Meng et al, 2019	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Perales-Puchalt et al, 2018	S	N	I	S	I	I	I	S	S	S
Yeung et al, 2020	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Oh et al, 2017	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Trindade et al, 2017	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Tooley et al, 2011	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Yazbeck et al, 2019	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Maioli et al, 2014	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Qiu et al, 2018	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Kato et al, 2017	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Prisciandaro et al, 2011	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Carvalho et al, 2021	S	N	I	S	I	I	I	S	S	S
Levit et al, 2018	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Justino et al, 2015	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Bastos et al, 2015	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Huang et al, 2018	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Wang et al, 2019	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S

Porto et al, 2019	S	S	I	S	I	I	I	S	S	S
Cordeiro et al, 2018	S	N	I	S	I	I	I	S	S	S

Legenda: S = sim (baixo risco); N = não (alto risco) I = incerto (risco incerto)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	21
2.1 Câncer	21
2.2 Quimioterápicos e Disbiose.....	24
2.3 Probióticos, Prebióticos e Transplante de Microbiota Fecal.....	27
3. MÉTODO	28
3.1 Metodologia.....	28
3.2 Qualidade dos Estudos e Risco de Viés.....	30
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
4.1 Identificação e Seleção dos Estudos.....	32
4.2 Características de Estudos Incluídos.....	32
4.3 Avaliação da Qualidade dos Artigos.....	32
4.4 Quimioterápicos Utilizados pelos Artigos	33
4.5 Probióticos	33
4.6 Prebióticos.....	35
4.7 Transplante de Microbiota Fecal.....	36
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

O corpo humano abriga trilhões de microrganismos, incluindo bactérias, vírus e fungos [1,2]. O trato digestivo, especificamente o cólon [3], é o mais densamente colonizado ecossistema microbiano no corpo humano, composto majoritariamente por bactérias anaeróbias obrigatórias [4], as quais são importantes na manutenção da homeostase pela regulação da imunidade, metabolismo, cognição e funções psicológicas [4]. Algumas doenças, assim como seus tratamentos, podem ser responsáveis por alterar esta microbiota intestinal em composição e função durante o seu curso, desregulando o organismo como um todo [5, 6].

O câncer, caracterizado pelo crescimento descontrolado de células transformadas, é a principal causa de mortalidade em todo mundo [2], tendo crescido 38% em jovens adultos nos últimos anos [7]. Estima-se que, no Brasil, haverá 625 mil casos novos durante triênio de 2020-2022 [8]. Seus fatores de risco podem ser encontrados no meio ambiente, como também podem ser hereditários [9]. Tal doença possui três tipos principais de tratamento: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, com as duas últimas tendo como alvo a divisão celular, impedindo sua proliferação [10].

Esses tratamentos, principalmente a quimioterapia, podem levar a alterações imunológicas e metabólicas, desregulação no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e à disbiose intestinal [11]. Com isso, há consequente desequilíbrio da homeostase intestinal, que tem um papel indispensável no reparo de feridas e fortificação da barreira epitelial desse órgão [12-15].

A mucosite, caracterizada por uma dolorosa inflamação e ulceração da membrana mucosa que reveste o trato intestinal, é um efeito adverso observado em 40% dos pacientes que fazem tratamento quimioterápico, cursando com inchaço abdominal, vômitos, diarreia e constipação [16]. Está relacionada a uma redução na capacidade de metabolizar nucleotídeos, energia e vitaminas, associada a um aumento de proteobactérias e redução de firmicutes e actinobactérias [17,18]. Sua frequência e gravidade estão intimamente relacionadas ao tipo de câncer e à idade do paciente [16].

Diante da evidência científica da disbiose induzida por quimioterápicos, medidas terapêuticas foram estudadas como meios preventivos ou corretivos desse desbalanço. As

opções terapêuticas, entretanto, são limitadas pela exigência de tratamentos para proteger a mucosa e reparar o processo, sem comprometer os efeitos citotóxicos na neoplasia [19], como uso de probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo compreender a influência dos probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal nas alterações intestinais induzidas por quimioterápicos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a disbiose e seus efeitos em animais e humanos submetidos a tratamentos quimioterápicos.

Compreender os mecanismos de ação e uso de probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal.

Correlacionar o uso de probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal em animais e humanos submetidos a tratamentos quimioterápicos com o desenvolvimento de mucosite.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 CÂNCER

O câncer não é uma doença nova, com achados em múmias egípcias que constatarem o seu comprometimento ao homem há mais de 3 mil a.C. [20]. A terminologia neoplasia significa crescimento novo, sendo o termo tumor usado como sinônimo, classificado em benigno ou maligno. Câncer, entretanto, é a denominação genérica utilizada somente para tumores malignos e originou-se devido à capacidade de invadirem os tecidos vizinhos [21], compreendendo um conjunto de mais de 100 doenças [20].

Em 2018, a incidência mundial em homens (9,5 milhões) representou 53% dos casos novos, sendo um pouco maior nas mulheres, com 8,6 milhões (47%) de casos novos. Os tipos de câncer mais frequentes nos homens foram o câncer de pulmão (14,5%), próstata (13,5%),

cólon e reto (10,9%), estômago (7,2%) e fígado (6,3%). Nas mulheres, as maiores incidências foram câncer de mama (24,2%), cólon e reto (9,5%), pulmão (8,4%) e colo do útero (6,6%) [8].

A carcinogênese refere-se ao desenvolvimento de tumores malignos, estudada com base nos fatores e mecanismos a ela relacionados [22]. É um evento relativamente raro pois a célula necessita se sobrepôr a diversas barreiras fisiológicas, com a mais primária sendo os pontos de controle do próprio ciclo celular [23]. Esta pode iniciar-se de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos, com tempo indeterminado, podendo ser necessários muitos anos para que se verifique o aparecimento do tumor. Em ambos os casos, verifica-se a indução de alterações mutagênicas e não-mutagênicas ou epigenéticas nas células [22], como mutações puntiformes, rearranjos cromossômicos (inversões e translocações) e amplificação gênica. Etiologicamente, pode-se classificá-la em oncogênese física, química ou biológica.

A oncogênese física está intimamente relacionada à energia radiante, solar e ionizante. Estas possuem capacidade de induzir mutações como resultado de algum efeito direto da energia radiante ou de efeito indireto intermediado pela produção de radicais livres a partir da água e do oxigênio. As radiações na forma de partículas (como partículas alfa e nêutrons) são mais carcinogênicas do que a retenção eletromagnética (raios X, raios gama) [22].

A oncogênese química é um processo sequencial, dividido em duas fases: iniciação e promoção. A iniciação consiste em um fator iniciador ou carcinogênico que causa dano ou mutação celular. A mutação dos ácidos nucléicos é o fenômeno central da etapa de iniciação da carcinogênese. As células “iniciadas” permanecem latentes até que sobre elas atuem agentes promotores. A promoção, por sua vez, estimula o crescimento da célula que sofreu mutação, e pode acontecer a qualquer momento, após a transformação celular inicial. Os fatores de promoção podem ser agentes químicos, processo inflamatório, hormônios ou fatores que atuam no crescimento celular normal [22].

Por fim quanto à oncogênese biológica, sabe-se que durante a incorporação do material genético viral ao da célula hospedeira, ou mesmo anos após ele, pode haver a inativação de anti-oncogenes celulares pelas proteínas virais ou a ativação de proto-oncogenes humanos ou virais. Diversos estudos demonstram que apenas essas alterações genômicas, isoladamente, não são capazes de induzir a transformação maligna de uma célula. Para que isto aconteça, são necessárias mutações adicionais, muito facilitadas pelas

frequentes mitoses que ocorrem nas células infectadas. Demais agentes biológicos são capazes de desenvolver a carcinogênese, entre eles, o *H. pylori* [22].

O processo se inicia com uma célula sofrendo uma lesão genética não-letal (adquirida ou herdada) e tendo uma expansão clonal. Sabe-se que há 4 grupos de genes reguladores normais que constituem papel alvo na lesão genética: proto-oncogenes reguladores do crescimento, genes reguladores da apoptose, genes envolvidos no reparo do DNA e genes inibidores do crescimento e supressores do tumor [24].

Em 1989, Harold Varnus e Michael Bishop ganharam o Nobel por descobrirem os oncogenes, equivalentes dos proto-oncogenes, responsáveis pelo crescimento e diferenciação normais da célula [24]. A transformação do proto-oncogene em oncogene se dá por alterações na estrutura genética ou na regulação da expressão gênica [24].

Com a lesão gênica, inicia-se a codificação de oncoproteínas, as quais são destituídas de elementos reguladores e independente de sinais externos ou fatores de crescimento. Essas proteínas acabam por ter papel importante na sinalização mitogênica, por proteínas transdutoras de sinais, estimulando a passagem da célula da fase G0 para a fase S como, por exemplo, o gene RAS que apresenta versões modificadas em 15% a 20% dos tumores humanos [25].

Os genes supressores de tumor, por sua vez, agem inibindo ou prevenindo a expressão do fenótipo maligno, regulando, de forma recessiva, o processo de crescimento celular e, em caso de deleções ou mutações em ambos os alelos (Teoria dos 2 Golpes de Knudson), inicia-se um crescimento desenfreado celular [26]. O gene RB foi o primeiro gene supressor de tumor a ser descoberto e é bem descrito na literatura médica [27]. O gene p53, importante regulador da apoptose, está localizado no cromossomo 17p13.1 e é alvo mais comum das alterações genéticas em tumores humanos, estando alterado em mais de 50% dos casos [28].

O ritmo de crescimento neoplásico, relaciona-se ao tipo de tumor e de alguns fatores como suprimento sanguíneo e hormonal. O sistema TNM é a classificação mais usada para estadiamento dos tumores malignos. Preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), esse sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N) e a presença ou ausência de

metástase a distância (M). Esses parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4; N0 a N3; e de M0 a M1, respectivamente [20].

2.2 QUIMIOTERÁPICOS E DISBIOSE

QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, atuando em nível celular, interferindo no processo de crescimento e divisão, contudo sem especificidade, não destruindo seletiva ou exclusivamente as células tumorais [20]. Esta modalidade terapêutica possui seus primeiros registros na década de 40, a partir da manipulação de mostardas nitrogenadas durante a II Guerra Mundial, assim como estudos com compostos antagonistas do ácido fólico. Entretanto, apenas na década de 60 o desenvolvimento e a descoberta de novas drogas de combate ao câncer começaram a apresentar resultados paliativos significativos [29,30].

Atualmente, dentre as terapêuticas antineoplásicas, a quimioterapia é a que possui maior incidência de cura e a que mais aumenta a sobrevida dos portadores de câncer [31]. Pode ser classificada de acordo com a sua estrutura química e função em:

- Agentes alquilantes: capazes de causar alterações nas cadeias do DNA celular, impedindo sua replicação em qualquer fase do ciclo, ou seja, células em repouso ou em processo de divisão ativa [32].
- Agentes antimetabólitos: estruturalmente se assemelham aos metabólitos naturais, essenciais ao funcionamento celular, incorporando-se à célula e transmitindo mensagens errôneas, bloqueando assim a produção de enzimas necessárias à síntese de substâncias fundamentais ou interpondo-se às cadeias do DNA e RNA, especificamente na fase “S” da divisão celular, quando se dá a síntese do DNA [32].
- Antibióticos antitumorais: os agentes resultantes da fermentação de fungos que possuem propriedades citotóxicas, interferindo na síntese de ácidos nucléicos através da intercalação, impedindo a duplicação e separação das cadeias de DNA e RNA nesta fase específica do ciclo celular [32]
- Nitrosuréias: agentes que têm, provavelmente, ação similar à dos agentes alquilantes sendo, contudo, lipossolúveis e passando assim pela barreira hematoliquórica. Algumas atuam em

fases específicas do ciclo celular, outras não, sendo capazes de agredir células tanto em repouso como em processo de divisão ativa [32]

- Alcaloides da vinca: inibidores mitóticos que atuam especificamente sobre células em fase de mitose, impedindo a formação dos microtúbulos, estruturas responsáveis pela polarização dos cromossomos, indispensável no processo de divisão celular [32]

- Miscelânea: agentes antineoplásicos com mecanismos de ação variados, geralmente desconhecidos, diferentes dos descritos anteriormente, com características e toxicidades diversas entre si [32]

- Agentes hormonais: algumas vezes, são utilizados na terapia do câncer com o objetivo de deter o crescimento tumoral. Possui caráter mais paliativo que curativo [32].

Os agentes quimioterápicos também possuem uma segunda classificação, considerando que alguns atuam em fases específicas do ciclo celular e outros não, dividindo-os em:

- Ciclo celular específico: quimioterápicos que agredem células em determinada fase, geralmente de síntese ou mitose, sendo bastante efetivos no tratamento de tumores com grande número de células em processo de divisão ativa e rápida [32].

- Ciclo celular não-específico: são aqueles que agredem as células, independentemente da fase em que se encontrem, atuando sobre a fração proliferativa e não-proliferativa do tumor [32].

DISBIOSE

A microbiota intestinal, considerada um órgão em si e que vive em simbiose com seu hospedeiro, tem um papel fundamental na manutenção da homeostase do trato digestivo, o que inclui a resistência contra potenciais patógenos e estimulação tônica do epitélio intestinal, facilitando a recuperação depois de injúrias intestinais [33,34]. Desempenha papel na digestão de substratos não digeridos pelo organismo, o que acarreta um fornecimento de 10% da demanda energética [35], assim como, na maturação do sistema imune e produção de vitaminas (B e K) [36].

A disbiose, decorrente de uma supressão e perturbação da microbiota, é descrita como uma das complicações de tratamentos antineoplásicos. Propõe-se que não seja apenas os efeitos bacteriostáticos/bactericidas diretos dos agentes quimioterápicos que podem modular a microbiota humana, mas que ações imunossupressoras severas também podem

afetar a regulação imunológica do crescimento bacteriano [37]. Isso acaba por favorecer um crescimento exacerbado de espécies com potencial patogenicidade como *C. difficile*, complicações inflamatórias [36,38] e decréscimo de grupos benéficos, como gênero das Bifidobactérias, Lactobacilos, *Clostridium* cluster IV [39].

Deve-se pontuar, também, que é frequente a associação de quimioterapia a antibióticos, objetivando minimizar o risco de infecções. Isto acaba por potencializar a disbiose, enfatizando-se que a microbiota alterada por antibióticos tende a ser mais difícil de se recuperar ao seu fenótipo original após o fim do tratamento [40,41]. Essa disbiose induzida por tratamentos antineoplásicos pode ser evidenciada, por exemplo, na quimioterapia intensiva antileucêmica [42], com uso de análogos de purina (clofarabina, fludarabina ou cladribina) associados à idarrubicina e citarabina [43] ou combinações baseadas em hipometiladores (decitabina e azacitidina) [44].

Esse desbalanço, por sua vez, (I) Interfere na modulação de ativação de agentes pró inflamatórios, como NFκB e TNFα, e aumenta o estresse oxidativo, por conta de um maior metabolismo de enxofre e nitrogênio; (II) Modifica a permeabilidade intestinal, devido a uma desorganização das proteínas de junção oclusiva; (III) Remodela a camada de muco, resultado de baixa produção de butirato e diminuição no metabolismo da cisteína, prolina e metionina; (IV) Reduz o reparo epitelial; (V) Altera a produção e liberação de moléculas efetoras imunológicas. Essa etiopatogenia favorece o quadro de mucosite, caracterizado por sintomas não específicos, como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia [18].

Além disso, essa disbiose também é capaz de afetar as funções psicológicas e cognitivas. Comportamentos depressivos e ansiosos são frequentes e estão relacionados a uma desregulação de neurotransmissores afetados pela a microbiota, como serotonina (5-HT), dopamina, GABA (ácido gama-aminobutírico) e noradrenalina [45,46]. Aprendizado espacial e memória também são acometidos, tendo em vista que há uma atenuação nos níveis do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), o que reflete em regiões do cérebro que são associadas com funções cognitivas específicas, como o hipocampo [47,48].

2.3 PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

PROBIÓTICOS

Probióticos são bactérias vivas e leveduras e, quando administrados de forma viável e em quantidades adequadas, são benéficos para a saúde humana. Eles geralmente são adicionados a iogurtes ou tomados como suplementos alimentares [49] e possuem propriedades anti-inflamatórias, hipoglicêmicas, insulinoatrópicas, antioxidantes e satietogênicas [50]. Os probióticos podem conter a fisiopatologia da mucosite induzida pela disbiose em muitos níveis, como ativação de vias citoprotetoras, migração de espécies reativas de oxigênio, deslocamento de bactérias patogênicas e manutenção da integridade da barreira intestinal [51].

Estudos já evidenciaram, por exemplo, que pacientes que, após o uso de Fluorouracil para tratamento de câncer colorretal, realizaram suplementação com probióticos, tiveram uma expressiva redução de sintomas gastrointestinais, como diarreia, dor e distensão abdominal [52], por meio da estimulação da taxa de proliferação celular de células epiteliais do intestino, secreção aprimorada de mucinas protetoras, levando à redução da aderência de bactérias enteropatogênicas à parede intestinal, inibição da translocação bacteriana para os tecidos e estimulação da resposta imune local e sistêmica a patógenos [52].

Diante disso, probióticos têm sido usados, não só como uma medida terapêutica, mas também como forma preventiva em pacientes que irão iniciar tratamentos antineoplásicos. Um uso comum tem sido a administração de lactobacilos em pacientes que iniciarão tratamento quimioterápico para neoplasias pélvicas [53].

PREBIÓTICOS

Prebióticos, por sua vez, são definidos como carboidratos não-digeríveis que estimulam o crescimento e/ou a atividade de um grupo de bactérias no cólon intestinal, trazendo benefícios à saúde do indivíduo.

Não há, ainda, amplas evidências científicas quanto ao benefício de seu uso contra os efeitos da quimioterapia em humanos. Estudos em ratos tratados com quimioterapia, entretanto, mostraram que frutooligosacarídeos foram capazes de reduzir, marginalmente,

a atividade da mieloperoxidase, um indicador de infiltração neutrofílica, na parte proximal do intestino delgado [54].

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

Quanto ao seu mecanismo de atuação, o transplante de microbiota fecal aumenta a diversidade microbiana intestinal, fornecendo resistência à colonização contra patógenos invasores; introduz microrganismos "saudáveis" com capacidade metabólica alterada, essencial para manter a integridade epitelial, limitar a permeabilidade intestinal e reduzir a inflamação local e sistêmica; e altera o metabolismo dos ácidos biliares [55,56]. O transplante de microbiota fecal tem evidenciado um significativo sucesso no tratamento de infecções por *Clostridium difficile* e, atualmente, tem-se investigado seu poder terapêutico para outras condições clínicas caracterizadas por alterações da microbiota intestinal e disfunção imunológica, como a síndrome do intestino irritável [57].

Estudos relacionando o transplante de microbiota fecal com a disbiose induzida por quimioterápicos são extremamente inovadores e recentes. Evidências de estudos realizados em camundongos apontam que a realização do transplante de microbiota fecal seguido de administração de antibióticos e quimioterapia preveniu o surgimento da disbiose [58].

Ressalta-se que, nos animais que receberam o transplante de microbiota, não houve aumento significativo nas vias taxonômicas ou funcionais ligadas à inflamação intestinal ou função prejudicada da barreira da mucosa. Evidencia-se, portanto, que o transplante de microbiota fecal pode ser útil no tratamento de complicações decorrentes, não só do câncer, como também do seu tratamento com quimioterápicos [59].

3 MÉTODO

3.1 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão sistemática, com recuperação, seleção e análise crítica de resultados de estudos primários da literatura. Esse estudo seguiu o checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), o qual objetiva amplificar a qualidade de revisões sistemáticas.

As revisões sistemáticas buscam responder a uma pergunta de pesquisa claramente formulada a respeito de um problema na área da saúde. Foi escolhida como estrutura do presente estudo por ter etapas bem definidas e ser considerada a evidência científica de maior grandeza.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram desenvolvidos com base no acrônimo PICO, se adequando aos seus respectivos 4 pontos:

- População: Pacientes submetidos a tratamento quimioterápico.
- Intervenção: Uso de probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal.
- Comparação: Comparar com pacientes que apresentaram disbiose decorrente de quimioterapia que não realizaram uso de probióticos, prebióticos e/ou transplante de microbiota fecal.
- Outcome (desfecho): Todos os desfechos possíveis após o uso de probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal nos pacientes do estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- Inclusão: idiomas português, espanhol e inglês; estudos realizados em humanos e animais; publicados entre 2011 e 2021; artigos com assuntos compatíveis aos termos descritos na estratégia de busca.
- Exclusão: Estudos que não se adequam a pergunta da pesquisa; Estudos secundários, teses e dissertações.

FONTES DE ESTUDOS

A busca foi realizada em outubro de 2020, com atualização em março de 2021 nas seguintes bases de dados online: Medline, Epistemonikos, BVS, Cochrane e Scopus.

ESTRATÉGIA DE BUSCA E EXTRAÇÃO DE DADOS

A busca foi realizada com associação dos termos "Dysbiosis", "Mucositis", "Gastroenteritis", "Antineoplastic Agents", "Probiotics", "Fecal Microbiota Transplantation",

“Prebiotic” e seus respectivos sinônimos, associados a operadores booleanos de acordo com a estratégia de busca mais adequada para cada base.

Cada estudo foi avaliado inicialmente por meio do título e resumo por 2 pesquisadores, a partir do sistema Rayyan (rayyan.qcri.org) que permite que o avaliador esteja cego da análise do outro. Em caso de discordâncias, o estudo foi avaliado por um terceiro.

Após análise por título e resumo, foi realizada a leitura completa dos artigos, e exclusão dos que não estavam de acordo com os critérios de inclusão. Dos selecionados, foram extraídos: país do artigo, tipo de estudo, objetivo, população (animais, quantidade e divisão de grupos), quimioterápico usado, tipo e tempo da intervenção utilizada, duração do estudo, conclusão do estudo, presença de diarreia, resposta inflamatória, translocação bacteriana, alterações intestinais, perda de peso, resposta imune/transcrição e alteração na microbiota. Todos os dados obtidos foram extraídos por um pesquisador e revisados por um segundo, utilizando-se o excel spreadsheet.

3.2 QUALIDADE DOS ESTUDOS E RISCO DE VIÉS

De acordo com as recomendações da Cochrane para revisões sistemáticas [60], a qualidade da metodologia dos trabalhos e a presença de vieses nos estudos incluídos foi analisada por dois revisores independentes utilizando o SYRCLE (Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation). Foram avaliados 10 critérios presentes em 6 domínios de viés:

Viés de Seleção:

- 1 - Sequência de alocação: A sequência de alocação foi gerada e aplicada adequadamente;
- 2 - Características de base: Os grupos eram semelhantes no início do estudo ou foram ajustados para fatores de confusão na análise;
- 3 - Ocultamento da alocação: A alocação para os diferentes grupos foi adequadamente ocultada durante o estudo;

Viés de Performance:

- 4 - Alojamento aleatório: Os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento;

5 - Cegamento: Os cuidadores e/ou investigadores ficaram cegos (não foram informados) quanto ao conhecimento de qual intervenção cada animal recebeu durante o experimento;

Viés de Detecção:

6 - Avaliação aleatória do desfecho: Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados;

7 - Cegamento: O pesquisador tinha conhecimento sobre quais animais haviam recebido cada tipo de intervenção na avaliação do desfecho;

Viés de Atrito:

8 - Resultado do desfecho incompleto: Os dados de resultados incompletos foram tratados de forma adequada;

Viés de Relato:

9 - Relato seletivo do desfecho: Os relatórios do estudo estão livres de relatos de resultados seletivos;

Outras Fontes de Viés:

10 - Outras fontes de viés: O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés;

Todos os estudos foram avaliados para cada critério, como “SIM”, o que indica baixo risco de viés, “NÃO”, o que indica alto risco de viés, e “INCERTO”, o que indica risco de viés incerto. Não se recomenda calcular o escore somatório para cada estudo por essa ferramenta.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificados 754 estudos. Após exclusão de 38 duplicatas e análise de título e resumo, um total de 89 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, dos quais 33 foram incluídos nesta revisão. A distribuição dos artigos pode ser vista na **figura 1**.

4.2 CARACTERÍSTICAS DE ESTUDOS INCLUÍDOS

Os artigos mais antigos foram publicados em 2011: 1) Prisciandaro et al., 2011; 2) e Tooley et al., 2011. E os mais recentes em 2020 foram: 1) Chen et al., 2020; 2) Ying et al., 2020; 3) Chang et al., 2020; 4) e Yeung et al., 2020.

A maior parte dos estudos foi conduzida na China (39,3%, n = 13), seguida pelo Brasil (27,2%, n = 9), Austrália (15,1%, n = 5), Estados Unidos (6%, n = 2), Argentina (6%, n = 2), Coreia do Sul (3%, n = 1) e Japão (3%, n = 1). Sendo “n” o número de artigos.

Considerando os 33 artigos selecionados, todos são randomized trials (ou seja, ensaios aleatórios) devido ao alto nível de evidência do desenho do estudo e todos realizados em ratos, com amostras que variaram de 12 a 120 animais. Os estudos mais curtos duraram 5 dias, já os mais longos tiveram uma duração de 30 dias. Suas características podem ser observadas na **tabela 1**.

4.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ARTIGOS

Dos 33 estudos, quanto ao viés de seleção, 3 tiveram alto risco de viés nas características de base e todos na ocultação de alocação, tendo em vista que nenhum descreveu se houve ocultamento na alocação dos grupos caso e controle.

Todos os artigos tiveram risco de viés incerto no cegamento do viés de performance, tendo em vista que nenhum estudo relatou se o pesquisador estava ciente sobre qual intervenção cada animal receberia.

Todos os artigos tiveram risco de viés incerto na avaliação aleatória do desfecho do viés de detecção, visto que nenhum artigo descreveu se a avaliação de desfecho dos animais dos grupos caso e controle foi realizada de forma aleatória.

Todos os artigos tiveram risco de viés incerto no cegamento do viés de detecção, considerando que nenhum dos estudos descreveu se o pesquisador tinha conhecimento sobre quais animais haviam recebido cada tipo de intervenção na avaliação do desfecho.

Todos os artigos podem ser classificados como de baixo risco de viés, visto as atribuições dadas nos demais critérios, conforme demonstrado na **tabela 2**.

4.4 QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS PELOS ARTIGOS

Nos artigos analisados, foram utilizados cerca de 9 quimioterápicos diferentes, incluindo associações, sendo o 5-fluorouracil (5-FU) o mais utilizado (60,6%, n = 20) (Tang et al., 2016; Yeung et al., 2015; Yuan et al., 2015; Wang et al., 2017; Levit et al., 2018; Carvalho et al., 2018; Barroso et al., 2021; Yeung et al., 2020; Oh et al., 2017; Trindade et al., 2017; Yazbeck et al., 2019; Maioli et al., 2014; Kato et al., 2017; Prisciandaro et al., 2011; Carvalho et al., 2021; Levit et al., 2018; Justino et al., 2015; Huang et al., 2018; Porto et al., 2019; Cordeiro et al., 2018), seguido pela ciclofosfamida (12,1%, n = 4) (Ying et al., 2020; Tang et al., 2014; Meng et al., 2019; Xie et al., 2016), o irinotecano (9%, n = 3) (Qiu et al., 2018; Bastos et al., 2015; Wang et al., 2019), a cisplatina (3%, n = 1) (Perales-Puchalt et al., 2018), o metotrexato (3%, n = 1) (Tooley et al., 2011), a doxorrubicina (3%, n = 1) (Wang et al., 2013), a oxaliplatina com 5-fluorouracil (3%, n = 1) (Mi et al., 2017), o 5-fluorouracil com ampicilina (3%, n = 1) (Bastard et al., 2018) e o 5-fluorouracil com leucovorina e oxaliplatina (FOLFOX) (3%, n = 1) (Chang et al., 2020).

4.5 PROBIÓTICOS

Nos estudos selecionados, a intervenção mais utilizada foram os probióticos (81,8%, n = 27) (Tang et al., 2016; Yeung et al., 2015; Mi et al., 2017; Yuan et al., 2015; Wang et al., 2013; Wang et al., 2017; Levit et al., 2018; Carvalho et al., 2018; Barroso et al., 2021; Meng et al., 2019; Xie et al., 2016; Yeung et al., 2020; Oh et al., 2017; Trindade et al., 2017; Tooley et al.,

2011; Maioli et al., 2014; Qiu et al., 2018; Kato et al., 2017; Prisciandaro et al., 2011; Levit et al., 2018; Justino et al., 2015; Bastos et al., 2015; Huang et al., 2018; Wang et al., 2019; Porto et al., 2019; Cordeiro et al., 2018; Perales-Puchalt et al., 2018). Dos artigos que fizeram uso de probióticos, o gênero mais utilizado foi o dos *Lactobacillus* (51,8%; n = 14);

Observou-se atenuação nos quadros diarreicos em todos os estudos que citaram o sintoma (40,7%, n = 11), chegando a atingir excreção de fezes sem alterações com o uso de *Bifidobacterium infantis* (Yuan et al., 2015).

O uso de parte dos quimioterápicos está intimamente associado a uma reação inflamatória exacerbada, com aumento dos níveis de TNF-a, IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 e IFNg (Huang et al., 2018). A atenuação dessa resposta (66,6%; n = 18), acaba por reduzir o infiltrado inflamatório do íleo, acarretando em melhora do dano intestinal (Barroso et al., 2021).

Diretamente associada à reação inflamatória, as respostas imunes podem ser reguladas com o uso de probióticos (33,3%; n = 9). Os linfócitos T CD4+ helper 17 participam da patogênese dos acometimentos intestinais e podem ser regulados com o uso *Bifidobacterium infantis* (Mi et al., 2017). A concentração da mieloperoxidase no jejuno se mostrou diminuída com o uso *Faecalibacterium prausnitzii* (Wang et al., 2017). Por ser uma enzima derivada de leucócitos que catalisa a formação de numerosas espécies reativas oxidantes, seu aumento como o observado com o uso de *Streptococcus thermophilus* (Wang et al., 2013), pode ser um indício não favorável a uma resposta imune controlada.

Quanto à bacteremia, observou-se que o estímulo do sistema imune, por meio de uma diminuição da translocação intestinal de bactérias (14,8%; n = 4), determina menor risco de infecção após atingir a corrente sanguínea (Huang et al., 2018).

O estudo com maior restauração das estruturas intestinais foi o de Wang et al. (2019), o qual, com o uso de *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN), evidenciou uma inibição no aumento da permeabilidade intestinal e diminuição da expressão de claudina-1, componente principal das junções oclusivas. O estudo também relatou uma prevenção contra retardo de vilosidade, distúrbio da camada de células epiteliais e ruptura e perda da arquitetura da cripta. Tais achados demonstram que a administração profilática de EcN é capaz de amenizar a disfunção da barreira intestinal.

O estudo de Barroso et al. (2021), por sua vez, além da restauração dos danos na mucosa, evidenciou que o uso de *Lactobacillus delbrueckii* CIDCA 133 atenua o encurtamento

do intestino delgado, diminui a permeabilidade intestinal e a degeneração de células caliciformes. A intervenção também foi capaz de gerar um up-regulation nas junções estreitas do intestino, podendo ser uma alternativa plausível para melhorar o dano intestinal causado pelo 5-FU.

A melhora na perda de peso (62,9%; n = 17) ocorreu apenas de forma parcial, com perda de 2,3% em comparação com 4% (Wang et al., 2013). Probióticos contendo bactérias de espécies diferentes mas de mesmo gênero, podem ter resultados diferentes, como melhor resultados com *Lactobacillus casei* (variedade rhamnosus) quando comparados a *Lactobacillus acidophilus* (Huang et al., 2018).

A restauração da microbiota pôde ser observada em todos os estudos que analisaram a disbiose (25,9%; n = 7), os quais comprovam a modulação na abundância e a diversidade da microbiota intestinal pelo uso de probióticos (Yeung et al., 2020). O maior aumento observado foi do gênero *Lactobacillus* (14,8%; n = 4) e *Bifidobacterium* (7,4%; n = 2), os quais competem e inibem a proliferação de bactérias patogênicas no intestino (Kato et al., 2017).

4.6 PREBIÓTICOS

O uso de prebióticos foi a segunda intervenção mais utilizada (12,1%; n = 4) (Ying et al., 2020; Tang et al., 2014; Yazbeck et al., 2019; Carvalho et al., 2021), dos quais metade foram de uso terapêutico (50%; n = 2), sendo os demais profilático (25%; n = 1) ou profilático e terapêutico (25%; n = 1). Os frutooligossacarídeos foram os probióticos mais usados (50%; n = 2).

Dentre esses estudos, observou-se regulação da resposta inflamatória (50%; n = 2); A ciclofosfamida demonstrou ter alto papel imunossupressor, com diminuição dos níveis de citocinas como IFN- γ , IL-4, IL-13, IL-6, IL-17, IL-10 e IL-2. Esse efeito, entretanto, pôde ser revertido com o uso de polissacarídeos cultivados de *Cordyceps sinensis*, os quais também regularam positivamente os receptores do tipo Toll (TLR-2, TLR-4, TLR-6) (Ying et al., 2020). Outros quimioterápicos, entretanto, como o 5-fluorouracil, desencadeiam quadro de inflamação que induz à mucosite, quadro amenizado com o uso de frutooligossacarídeos, com manutenção da mieloperoxidase e peroxidase de eosinófilos em níveis fisiológicos (Carvalho et al., 2021).

O uso de quimioterápicos desempenha papel extremamente citotóxico, o que acarreta translocação bacteriana. O uso de probióticos, entretanto, demonstrou amenizar o quadro de bacteremia (50%; n = 2%), diante do uso de polissacarídeos da tinta de *Ommastrephes bartrami* (Tang et al., 2014) e de frutooligossacarídeos (Carvalho et al., 2021).

Os probióticos demonstraram papel de reverter a disbiose induzida pelos quimioterápicos (50%; n = 2%) e, assim, proteger a composição da microbiota intestinal. Os polissacarídeos cultivados de *Cordyceps sinensis* foi capaz de aumentar a abundância de bactérias probióticas, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacteroides*, e diminuir a presença de patogênicas, como *Clostridium* e *Flexispira* (Ying et al., 2020). Polissacarídeos da tinta de *Ommastrephes bartrami*, por sua vez, também ampliaram as Bifidobacterium, porém com diminuição das *Bacteroidetes* (Tang et al, 2014).

Em contrapartida, não se observou melhora na perda de peso em nenhum dos estudos (50%; n = 2%) e a quantidade de estudos que apresentou restauração da estrutura intestinal foi equivalente aos que não houve restauração (25%; n = 1). Essa restauração, com os frutooligossacarídeos, gerou uma melhora parcial na integridade da mucosa, com encurtamento das vilosidades inferiores e maior conservação da arquitetura da cripta (Carvalho et al., 2021).

4.7 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

O uso de transplante de microbiota fecal (9%; n = 3) (Chang et al., 2020; Bastard et al., 2018; Perales-Puchalt et al., 2018) serviu tanto como medida profilática (33,3%; n = 1), como terapêutica (66,6%; n = 2). Pôde-se observar melhora nos quadros diarreicos (50%; n = 1), um dos principais sintomas relacionados à mucosite (Chang et al., 2020). O mesmo estudo demonstrou a capacidade do transplante de microbiota fecal de reverter a diminuição de células caliciformes e zonas de oclusão, assim como, o aumento de células apoptóticas e NF- κ B-positivas e a regulação positiva de receptores toll-like (TLRs), MyD88 e IL-6 sérica. Apesar da composição da microbiota intestinal interrompida também ter sido restaurada por transplante de microbiota fecal, o tratamento não se mostrou eficaz na prevenção de translocação bacteriana (Chang et al, 2020).

Bastard et al. (2018), também demonstrou a correção da disbiose, induzida no estudo pelo 5-FU, em que a perturbação da diversidade alfa e beta das espécies é corrigida pelo FMT, além de poder reduzir o risco de translocação de microrganismos patogênicos.

Perales-Puchalt et al. (2018), por sua vez, observou-se atenuação da resposta inflamatória, por meio da diminuição da IL-6 sérica e redução da mobilização de granulócitos, o que acabou por anular a translocação bacteriana. A restauração da estrutura intestinal foi estabelecida pela produção de mucinas protetoras e mobilização de células mieloides CD11b + para a mucosa intestinal, o que promove a angiogênese e ocasionou uma melhora na perda de peso.

5 **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O uso de probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal, utilizados isoladamente, têm grande impacto sobre as alterações intestinais acarretadas por quimioterápicos, melhorando a disbiose e mucosite. Ademais, é efetiva em outras consequências, como diarreia, resposta inflamatória e imune, translocação bacteriana e perda de peso.

Tais melhorias não se limitam ao tempo em que o paciente está sob terapia, mantendo seu efeito positivo tanto como medida profilática, como terapêutica. Além do uso monoterápico, os probióticos podem ser úteis quando se associa mais de uma espécie de bactéria em sua composição, inclusive de gêneros diferentes.

Faz-se necessário mais pesquisas, principalmente com o uso de prebióticos e transplante de microbiota fecal para que, assim, se possam realizar estudos em humanos e, portanto, futuramente, trazer uma aplicabilidade das técnicas para o cotidiano médico.

REFERÊNCIAS

1. Kumar A, Chordia N. Role of microbes in human health. *Appli Micro Open Access* [Internet]. 2017 [citado 12 de agosto de 2021];03(02).
2. Villéger R, Lopès A, Carrier G, Veziat J, Billard E, Barnich N, et al. Intestinal microbiota: a novel target to improve anti-tumor treatment? *IJMS*. 17 de setembro de 2019;20(18):4584.
3. Smits LP, Bouter KEC, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. novembro de 2013;145(5):946–53.
4. Deleemans JM, Chleilat F, Reimer RA, Henning J-W, Baydoun M, Piedalue K-A, et al. The chemo-gut study: investigating the long-term effects of chemotherapy on gut microbiota, metabolic, immune, psychological and cognitive parameters in young adult Cancer survivors; study protocol. *BMC Cancer*. dezembro de 2019;19(1):1243
5. Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell*. julho de 2017;170(3):548-563.e16.
6. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillere R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*. 22 de novembro de 2013;342(6161):971–6.
7. Burkhamer J, Kriebel D, Clapp R. The increasing toll of adolescent cancer incidence in the US. Lu S-N, organizador. *PLoS ONE*. 24 de fevereiro de 2017;12(2):e0172986.
8. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [citado 2020 Mai 17]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
9. Almeida VL de, Leitão A, Reina L del CB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quím Nova*. fevereiro de 2005;28(1):118–29.
10. Jordan, K. R., Loman, B. R., Bailey, M. T., & Pyter, L. M. (2018). Gut microbiota-immune-brain interactions in chemotherapy-associated behavioral comorbidities. *Cancer*, 124(20), 3990–3999.

11. Bai J, Behera M, Bruner DW. The gut microbiome, symptoms, and targeted interventions in children with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2018;26(2):427–39.
12. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol*. outubro de 2017;15(10):630–8.
13. Owyang C, Wu GD. The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology*. maio de 2014;146(6):1433–6.
14. Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. maio de 2017;17(5):271–85.
15. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest Res*. 2016;14(2):127.
16. Gibson, R. J., & Keefe, D. M. K. (2006). Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. *Supportive Care in Cancer*, 14(9), 890–900.
17. Rashidi A, Kaiser T, Graiziger C, Holtan SG, Rehman TU, Weisdorf DJ, et al. Gut dysbiosis during antileukemia chemotherapy versus allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. abril de 2020;126(7):1434–47.
18. Montassier E, Gastinne T, Vangay P, Al-Ghalith GA, Bruley des Varannes S, Massart S, Moreau P, Potel G, de La Cochetiere MF, Batard E, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):515–28.
19. Kwon Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. *OTT*. abril de 2016;2007.
20. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [citado 2020 Mai 17]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-5-edicao.pdf>
21. Krakhmal NV, Zavyalova MV, Denisov EV, Vtorushin SV, Perelmuter VM. Cancer invasion: patterns and mechanisms. *Acta Naturae*. 15 de junho de 2015;7(2):17–28.
22. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e Ministério da Saúde. Ações de Enfermagem para o Controle do Câncer: Uma proposta de integração ensino-serviço [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2008 [citado 2020 Mai 17]. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//acoes-enfermagem-controle-cancer.pdf>

23. Ward, Laura Sterian. (2002). Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 46(4), 351-360.
24. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplasia. "In": Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Cotran. Patologia – Bases patológicas das doenças. 7a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 281-356.
25. Cox AD, Der CJ. Ras family signaling: therapeutic targeting. Cancer Biol Ther. dezembro de 2002;1(6):599–606.
26. Weinberg RA. Oncogenes, antioncogenes, and the molecular bases of multistep carcinogenesis. Cancer Res. 15 de julho de 1989;49(14):3713–21.
27. Murphy M, Levine AJ. Tumorsuppressor genes. In Mendelsohn J, et al(eds) The molecular Basis of cancer, 2ªed. Philadelphia: WS Saunders, 2001.p 95- 114.
28. Liu MC, Gelmann EP. P53 gene mutations: case study of a clinical marker for solid tumors. Semin Oncol. junho de 2002;29(3):246–57.
29. Bonassa EMA. Enfermagem em quimioterapia. São Paulo: Atheneu, 1992:277.
30. Calabresi P, Chabner BA. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Goodman Gilman A. eds. As bases farmacológicas da terapêutica. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991: 799-840.
31. Andrade M de, Silva SR da. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. Rev Bras Enferm. junho de 2007;60:331–5.
32. Riul S.; Aguillar O. M. Quimioterapia antineoplásica: revisão da literatura. Revista Minera de Enfermagem. Uberaba, v. 3, n. 2, p. 60-67, 1999.
33. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell. julho de 2004;118(2):229–41.
34. Swimm A, Giver CR, DeFilipp Z, Rangaraju S, Sharma A, Ulezko Antonova A, et al. Indoles derived from intestinal microbiota act via type I interferon signaling to limit graft-versus-host disease. Blood. 6 de dezembro de 2018;132(23):2506–19.
35. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. Am J Clin Nutr. fevereiro de 1984;39(2):338–42.

36. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 8 de fevereiro de 2003;361(9356):512–9.
37. Saghafian-Hedengren S, Söderström I, Sverremark-Ekström E, Nilsson A. Insights into defective serological memory after acute lymphoblastic leukaemia treatment: The role of the plasma cell survival niche, memory B-cells and gut microbiota in vaccine responses. *Blood Rev*. janeiro de 2018;32(1):71–80.
38. van Vliet MJ, Tissing WJE, Dun CAJ, Meessen NEL, Kamps WA, de Bont ESJM, et al. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. *Clin Infect Dis*. 15 de julho de 2009;49(2):262–70.
39. Zwieler J, Lassl C, Hippe B, Pointner A, Switzeny OJ, Remely M, et al. Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by taqman-pcr, 454 sequencing and pcr-dgge fingerprinting. *PLOS ONE*. 14 de dezembro de 2011;6(12):e28654.
40. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 de março de 2011;108 Suppl 1:4554–61.
41. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, Mertens AC, Langer EK, Kiffmeyer WR, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 1o de setembro de 2004;22(17):3558–62.
42. Galloway-Peña JR, Smith DP, Sahasrabhojane P, Ajami NJ, Wadsworth WD, Daver NG, et al. The role of the gastrointestinal microbiome in infectious complications during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia: Microbiome Analyses of Patients With AML. *Cancer*. 15 de julho de 2016;122(14):2186–96.
43. Nazha A, Kantarjian H, Ravandi F, Huang X, Choi S, Garcia-Manero G, et al. Clofarabine, idarubicin, and cytarabine (Cia) as frontline therapy for patients ≤60 years with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. novembro de 2013;88(11):961–6.
44. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Novel drugs for older patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. abril de 2015;29(4):760–9.
45. Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain Axis in health and disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2017;46(1):77–89.

46. Anderson SC, Cryan JF, Dinan T. The Psychobiotic revolution: mood, food, and the new science of the gut-brain connection. Washington, DC: National Geographic Partners, LLC; 2017
47. Sarkar A, Harty S, Lehto SM, Moeller AH, Dinan TG, Dunbar RIM, Cryan JF, Burnet PWJ. The microbiome in psychology and cognitive neuroscience. *Trends Cogn Sci.* 2018;22(7):611–36.
48. Vazquez E, Barranco A, Ramirez M, Gruart A, Delgado-Garcia JM, Martinez-Lara E, Blanco S, Martin MJ, Castanys E, Buck R, et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal longterm potentiation and learning capabilities in rodents. *J Nutr Biochem.* 2015;26(5):455–65.
49. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 13 de junho de 2018;361:k2179.
50. Lazar V, Ditu L-M, Pircalabioru GG, Picu A, Petcu L, Cucu N, et al. Gut microbiota, host organism, and diet triologue in diabetes and obesity. *Front Nutr.* 2019;6:21.
51. Scott, A. J., Merrifield, C. A., Younes, J. A., & Pekelharing, E. P. (2018). Pre-, pro- and synbiotics in cancer prevention and treatment-a review of basic and clinical research. *Ecancermedicalsecience*, 12, 869.
52. Osterlund P, Ruotsalainen T, and Korpela R, et al (2007) Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study *Br J Cancer* 97(8) 1028–1034.
53. Lalla RV, Bowen J, and Barasch A, et al (2014) MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy *Cancer* 120(10) 1453–1461.
54. Wang H, Geier MS, Howarth GS. Prebiotics: a potential treatment strategy for the chemotherapy-damaged gut? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 25 de abril de 2016;56(6):946–56.
55. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* setembro de 2012;489(7415):242–9.
56. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jäntti S, Marschall H-U, Bamberg K, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring fxr antagonist. *Cell Metabolism.* fevereiro de 2013;17(2):225–35.
57. Cohen NA, Maharshak N. Novel Indications for Fecal Microbial Transplantation: Update and Review of the Literature. *Digestive Diseases and Sciences.* 2017 May;62(5):1131-1145.

58. Le Bastard Q, Ward T, Sidiropoulos D, Hillmann BM, Chun CL, Sadowsky MJ, et al. Fecal microbiota transplantation reverses antibiotic and chemotherapy-induced gut dysbiosis in mice. *Sci Rep.* dezembro de 2018;8(1):6219.
59. Wardill HR, Secombe KR, Bryant RV, Hazenberg MD, Costello SP. Adjunctive fecal microbiota transplantation in supportive oncology: Emerging indications and considerations in immunocompromised patients. *EBioMedicine.* junho de 2019;44:730–40.
60. Cochrane. Cochrane-REWARD prize - 2017 Award Winner: SYRCLE [acesso em 12 ago 2021]. Disponível em: <https://www.cochrane.org/news/cochrane-reward-prize-2017-award-winner-syrcle>