

Transplante de microbiota fecal e suas repercussões em pacientes com melanoma refratário à terapia anti-PD-1: revisão de escopo

Fecal microbiota transplantation and its repercussions in patients with melanoma refractory to anti-PD-1 therapy: scope review

EDUARDO CERCHI BARBOSA ACCBC-GO¹ ; EDUARDA EMÍLIA CRUZ BUCAR¹ ; GABRIEL RODRIGUES JUBÉ¹ ; LETÍCIA BONFIM SILVEIRA¹ ; NATÁLIA CÂNDIDO DUAILIBE SILVA¹ ; PEDRO CARVALHO CAMPOS FARIA¹ ; PEDRO LUCAS CARNEIRO RAMOS¹ ; VÍTOR RYUITI YAMAMOTO MORAES¹ ; JOÃO ORMINDO BELTRÃO BARROS^{1,2} .

R E S U M O

Introdução: apesar de extremamente eficaz em alguns casos, até 70% dos pacientes com melanoma não respondem aos anti-PD-1/PD-L1 (resistência primária) e muitos dos respondedores, eventualmente, acabam progredindo (resistência secundária). Extensos esforços estão sendo realizados para superar esta resistência através de novas estratégias, sobretudo, visando a modulação da microbiota intestinal. **Objetivo:** avaliar se o transplante de microbiota fecal (TMF), associado à imunoterapia, é benéfico no curso clínico do paciente com melanoma refratário. **Métodos:** trata-se de uma revisão de escopo, baseada em estudos coletados nas plataformas MEDLINE, ScienceDirect, The Cochrane Library, Embase e BMJ Journals; utilizando os descritores: “Antibodies, Monoclonal”; “Drug Resistance, Neoplasm”; “Fecal Microbiota Transplantation”; “Host Microbial Interactions”; “Immunotherapy”; “Melanoma”; e “Microbiota”. Foram incluídos ensaios clínicos, na língua inglesa, com dados relevantes sobre a temática e disponíveis integralmente. Não foi determinado um período de corte temporal, devido à quantidade limitada de evidências sobre o tema. **Resultados:** o cruzamento dos descritores permitiu a identificação de 342 publicações e, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, permitiu a seleção de 4 estudos. A partir das análises, observou-se que grande parte dos estudados superaram a resistência aos inibidores do checkpoint imunológico pós-TMF, com melhor resposta ao tratamento, menor crescimento tumoral e aumento da resposta imunológica benéfica. **Conclusão:** nota-se que o TMF favorece a resposta do melanoma à imunoterapia, traduzido por benefício clínico significativo. Entretanto, novos estudos são necessários para a completa elucidação das bactérias e mecanismos envolvidos, bem como para que haja a translação das novas evidências para a prática assistencial oncológica.

Palavras-chave: Anticorpos Monoclonais. Imunoterapia. Melanoma. Microbiota. Transplante de Microbiota Fecal.

INTRODUÇÃO

O câncer é um estado que envolve interações tanto genéticas quanto epigenéticas, culminando em uma proliferação desordenada, autônoma e incontrolável de células, podendo, eventualmente, migrar-se para estruturas adjacentes. Essa característica migratória de crescimento pertence às neoplasias invasivas, sendo denominadas de “tumores do tipo maligno”. Existem mais de 200 tipos de câncer, cada um com características clínicas e morfológicas específicas, sendo o melanoma o terceiro mais comum e o mais letal entre os cânceres de pele, com estimativa de aumento em 50% de casos novos por ano até 2040, segundo dados da International Agency for Research on Cancer (IARC)^{1,2}.

O melanoma é uma neoplasia proveniente da pele formada a partir da transformação das células

produtoras de melanina – os melanócitos, podendo surgir em pele sem lesões prévias (60-80%) ou com lesões pigmentadas (20-40%), como o nevo melanocítico³. Embora tenha menor incidência quando comparado aos não-melanoma, o melanoma configura-se como a forma mais importante dos tumores de pele, pois cresce e se dissemina mais rapidamente, tem um maior risco de recidiva e um pior prognóstico, com estimativa mundial de sobrevivência em cinco anos de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos em desenvolvimento^{4,5}.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da lesão, destaca-se a herança de pele sensível ao sol (pele tipo I e II de Fitzpatrick – pele, cabelos e olhos claros e suscetibilidade a queimaduras solares). Outros fatores incluem: presença de lesões pigmentadas, como efélides, nevos atípicos ou grande quantidade de nevos

1 - Universidade Evangélica de Goiás, Medicina - Anápolis - GO - Brasil

2 - Hospital Santa Casa de Anápolis, Cancerologia Cirúrgica - Anápolis - GO - Brasil

comuns (mais de 50); exposição solar intermitente; queimaduras solares (sobretudo durante a infância); radiação ultravioleta artificial (p. ex., uso de câmaras de bronzeamento); proximidade da linha do Equador; e melanoma prévio^{6,7}. História familiar positiva tanto para melanoma quanto para múltiplos nevos atípicos também é considerado fator relevante. Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado de aproximadamente 60-90% para essa neoplasia^{8,4}. Além disso, o estado imunológico também parece influenciar no desenvolvimento do melanoma, visto que esta neoplasia é frequente em pacientes imunocomprometidos por transplante de órgão, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), neoplasia hematológica ou uso de imunossupressor⁹.

A suspeita diagnóstica, em geral, baseia-se na identificação de uma nova lesão pigmentada (ab initio) ou de alterações fenotípicas de um nevo melanocítico pré-existente. Durante a avaliação, tem-se mostrado útil o mnemônico "ABCDE", em que: A – assimetria; B – bordas irregulares; C – coloração não uniforme; D – diâmetro >6mm; E – evolução, incluindo crescimento rápido, prurido, ulceração e sangramento. Quanto maior a positividade destes sinais, maior a probabilidade de estar diante de uma lesão maligna característica de melanoma. No entanto, o diagnóstico definitivo é realizado através do exame histopatológico, no qual pode-se identificar o padrão disseminativo superficial (MES), nodular (MN), acral lentiginoso (MAL) ou lentigo maligno (MLM)^{10,11}.

Em termos de prognóstico e tratamento, é fundamental estabelecer o estadiamento de acordo com a fase da doença, conforme o protocolo da American Joint Commission on Cancer (AJCC), que divide os pacientes em quatro grupos distintos. O grupo é definido de acordo com a fase em que o paciente se encontra, em que: estágio I e II, considerada doença clinicamente localizada; estágio III, doença locoregional, incluindo indivíduos com metástases para linfonodos regionais ou em trânsito; e estágio IV, no qual incluem-se os indivíduos com metástase à distância¹².

Após a confirmação histopatológica e o estadiamento da lesão, é estabelecido o tratamento a ser adotado¹³. O manejo terapêutico do melanoma compreende diferentes abordagens, tais como:

intervenção cirúrgica (excisão com margens ampliadas, investigação de linfonodo sentinela, esvaziamento linfático e ressecção de metástases à distância); tratamento adjuvante; terapia sistêmica; e/ou radioterapia¹⁴.

Em casos de melanoma cutâneo irresssecável, metastático ou com altas taxas de recidiva (estádio III e IV), terapias específicas devem ser consideradas, como a imunoterapia com inibidores do checkpoint imunológico (ICIs). Atualmente, os fármacos mais utilizados neste tratamento são os anticorpos monoclonais (mAbs) humanizados anti-PD-1 (pembrolizumab e nivolumab) e anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab e durvalumab), que agem inibindo a atividade da proteína de morte celular programada-1 (PD-1)^{15,16}. Estes fármacos ligam-se ao receptor PD-1, um receptor imunológico presente na superfície das células tumorais, impedindo a interação do receptor com ligantes específicos (PD-L1 e PD-L2). O bloqueio da cascata de sinalização da via PD-1 inibe a regulação negativa do sistema imune, revertendo a supressão de células T e culminando na resposta anti-tumoral¹⁷.

Os anti-PD-1/PD-L1 demonstraram eficácia superior e um perfil de toxicidade mais favorável que outros mAbs, como o ipilimumab, um inibidor de antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), também muito utilizado na abordagem terapêutica do melanoma^{18,19}. No entanto, apesar de extremamente eficaz em alguns casos, até 70% dos pacientes não respondem ao bloqueio de PD-1 (resistência primária) e muitos dos que respondem, eventualmente, acabam progredindo (resistência secundária). Logo, atualmente busca-se compreender em detalhes sobre os mecanismos subjacentes à resistência, visando elucidar biomarcadores que potencialmente possam ajudar na identificação dos respondedores, bem como encontrar novas estratégias que possam aliviar a resistência anti-PD-1/PD-L1²⁰⁻²⁴.

Em busca de avanços na medicina, pesquisadores retomaram uma prática chinesa datada do século IV, durante a dinastia Dong Jin, conhecida como transplante de microbiota fecal (TMF). Esta prática consiste na transferência do material fecal de um doador saudável para um receptor doente, visando repovoar o intestino deste. Apesar de muito antigo, o TMF foi cientificamente relatado pela primeira vez em 1958, época em que foi utilizado com sucesso no tratamento de quatro pacientes

com colite pseudomembranosa²⁵⁻²⁷. Mesmo diante da aparente eficácia, apenas nos últimos dez anos o TMF começou a ser largamente estudado, tendo se mostrado benéfico principalmente quando associado à outras terapêuticas, em diversas patologias, inclusive em cânceres como o gástrico, colorretal, hepatocelular, pancreático, mamário, pulmonar e melanoma²⁸⁻³³.

Sendo assim, devido ao histórico favorável já preexistente, o presente estudo tem como objetivo avaliar se a terapia combinada TMF-ICI impacta de forma positiva no curso clínico do paciente com melanoma refratário à imunoterapia isolada, representando uma potencial etapa durante o processo terapêutico desta neoplasia.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, de natureza exploratória em literatura na modalidade de revisão de escopo, que é um método de pesquisa que possibilita identificar e analisar um conjunto de evidências científicas, a fim de obter um entendimento confiável acerca de uma particular temática de estudo. Este método possibilita a síntese do estado do conhecimento de uma determinada área, bem como aponta lacunas que precisam ser preenchidas com a realização de novas pesquisas. Por conseguinte, acarreta suporte para a tomada de decisão e melhoria da prática clínica.

Utilizou-se a estratégia de construção Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)³⁴, por meio das seguintes etapas: (i) identificação do tema; (ii) formulação da questão de pesquisa; (iii) coleta de artigos através da busca em plataformas eletrônicas; (iv) elegibilidade dos estudos com aplicação de critérios de inclusão e exclusão; (v) avaliação da qualidade das evidências; (vi) elaboração do instrumento de coleta com as informações a serem extraídas; (vii) análise, interpretação, síntese e discussão dos dados; e (viii) apresentação dos resultados obtidos. O protocolo final foi registrado, prospectivamente, por meio da plataforma Open Science Framework.

A questão de pesquisa foi formulada com base na estratégia PICO (Population/População; Intervention/Intervenção; Control/Controle; Outcome/Desfecho)³⁵,

em que: População - pacientes com melanoma refratário à imunoterapia com ICIs; Intervenção - TMF + ICI; Controle - ICIs em monoterapia; Desfecho - benefício clínico. Desta forma, formulou-se a seguinte questão norteadora: "A terapia combinada TMF-ICI tem impacto positivo no curso clínico do paciente com melanoma refratário?". Para responder a tal questionamento, foi executada uma ampla busca, visando minimizar vieses de publicação, nas seguintes bases de dados, por ordem de consulta: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE); ScienceDirect; The Cochrane Library; Excerpta Medica Database (EMBASE); BMJ Journals. Durante a busca, foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Antibodies, Monoclonal"; "Drug Resistance, Neoplasm"; "Fecal Microbiota Transplantation"; "Host Microbial Interactions"; "Immunotherapy"; "Melanoma"; e "Microbiota".

Os critérios de inclusão dos estudos foram: ensaios clínicos com dados relevantes sobre a aplicação da terapia TMF-ICI em pacientes com melanoma; pesquisas redigidas apenas na língua inglesa e artigos com o texto disponível na íntegra. Foram excluídos artigos fora da relevância temática e estudos não clínicos, incluindo pesquisas em modelos animais e in vitro, bem como publicadas no formato de cartas ao editor, diretrizes, livros, revisões de literatura, dissertações e relatos de caso. Não foi determinado um período de corte temporal durante a seleção dos estudos, devido à quantidade limitada de evidências sobre o tema.

RESULTADOS

A combinação dos termos de busca resultou na identificação de 342 publicações. Após a remoção das duplicatas (n=27), 315 referências foram submetidas à triagem, com a análise dos títulos e resumos, das quais 302 foram excluídas pelos revisores. Os 13 estudos remanescentes foram lidos na íntegra, por dois examinadores independentes, para a aplicação dos critérios de elegibilidade, culminando na inclusão final de 4 ensaios que cumpriram estes critérios. Os estudos selecionados foram publicados entre 2019 e 2021.

Após a condução das etapas de identificação, triagem e elegibilidade dos artigos, pôde-se estratificar

e reunir as principais evidências relacionadas à aplicação da terapia combinada TMF-ICI em pacientes com melanoma. Os estudos extraídos de cada uma das bases de dados foram pautados em uma planilha única, estruturada no software Microsoft Excel 16.0, com o objetivo de detectar as citações repetidas entre

as plataformas, formar a lista de estudos e avaliar a elegibilidade.

Os resultados dos ensaios clínicos que investigaram o impacto do TMF na eficácia do inibidor do checkpoint imunológico estão sintetizados na próxima tabela (Tabela 1).

Tabela 1 - Ensaios clínicos selecionados sobre a aplicação do TMF associado à ICI em pacientes com melanoma refratário.

Tipo de imunoterapia associada ao TMF	Tipo de câncer	Número de pacientes estudados	Número de pacientes com maior eficácia (%)	Resposta ao TMF nos pacientes com maior eficácia	Referência
Anti-PD-1	Melanoma metastático	5	3 (60%)	Aumento da infiltração de células T CD8+ funcionais; aumento de APCs (CD68+) no intestino e no tumor; resistência à imunoterapia superada	Youngster et al. (2019) ³⁶
Anti-PD-1	Melanoma metastático	2	2 (100%)	Aumento de células T CD39+ e CD8+ funcionais; diminuição de células T PD1+, T CD38+ e T CD8+ disfuncionais; resistência à imunoterapia superada	Maleki et al. (2020) ³⁷
Anti-PD-1	Melanoma metastático	15	6 (40%)	Maior número de células T CD8+ funcionais; diminuição de células mieloides produtoras de IL-8; resistência à imunoterapia superada	Davar et al. (2021) ³⁸
Anti-PD-1	Melanoma metastático	10	3 (30%)	Aumento da infiltração de células T CD8+ funcionais; aumento de APCs (CD68+) no intestino e no tumor; resistência à imunoterapia superada	Baruch et al. (2021) ³⁹

APCs: *antigen-presenting cells*. Fonte: Autores (2023).

DISCUSSÃO

Via PD-1/PD-L1 como alvo-terapêutico

A PD-1 é uma proteína da superfamília CD28, caracterizada por gerar sinais negativos ao se ligar às proteínas PD-L1 e PD-L2. Tanto a PD-1 quanto seus ligantes são amplamente expressos em diferentes tipos celulares (células B, células T CD4+ e T CD8+, células natural killer e células dendríticas) e, fisiologicamente, possuem a função de limitar a ativação e a proliferação das células T, bem como de promover a tolerância imunológica aos antígenos próprios (self), prevenindo reações auto-inflamatórias e a autoimunidade no hospedeiro saudável^{40,41}.

No entanto, após a exposição e reconhecimento contínuo de antígenos tumorais, as células T efetoras

específicas contra o tumor induzem o aumento da expressão de PD-1 e secretam interferon-gama (IFN- γ) – sinalizador químico que induz a expressão de B7-H1 (PD-L1) em células neoplásicas. A interação PD-1/PD-L1 suprime intensamente a ativação da célula T, interrompendo sua atividade anti-tumoral. Essa interrupção da resposta anti-neoplásica das células T, relacionada ao fenótipo de anergia ou “exaustão”, representa uma forma de imunocomprometimento local que permite que os tumores escapem da vigilância imunológica^{42,43}.

O bloqueio da via PD-1/PD-L1 (Figura 1) é considerado um dos principais alvos da imunoterapia contra o câncer, com fármacos já aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), como o pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab e cemiplimab^{24,44-47}. A próxima tabela (Tabela 2) destaca cada fármaco com suas respectivas indicações e seus principais efeitos adversos.

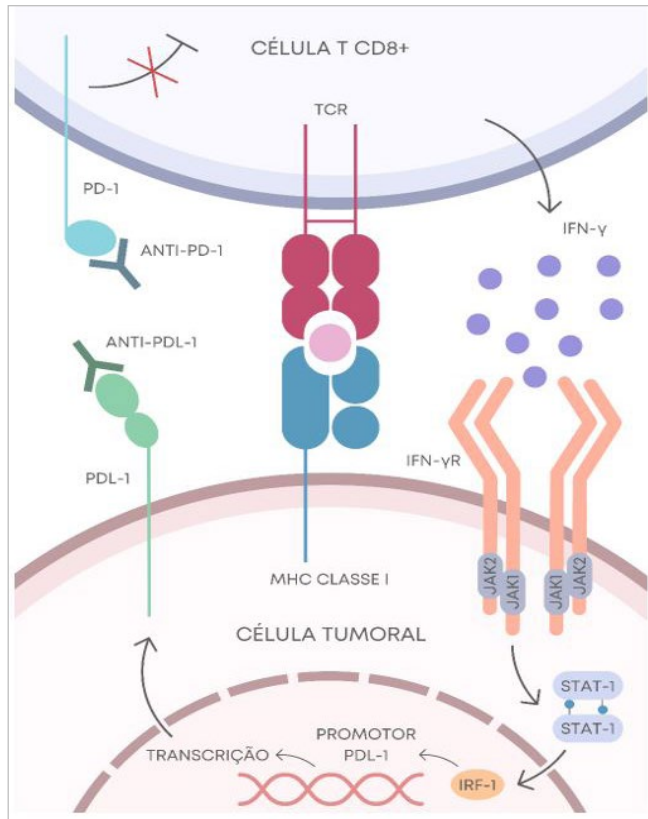


Figura 1. Mecanismo de bloqueio da via PD-1/PD-L1. A célula T CD8+ é ativada após reconhecer o antígeno tumoral apresentado pelo MHC classe I. Após sua ativação, a célula T CD8+ libera IFN- γ , que se liga ao seu receptor (IFN- γ R). A partir desta ligação, a célula tumoral é induzida a expressar PD-L1, que se liga à proteína PD-1, desencadeando efeito inibitório contra as células T CD8+. O anti-PD-1 ou anti-PDL-1 impede a interação entre PD-1 e PD-L1, suprimindo a ação inibitória contra as células T CD8+ e aumentando, assim, a atividade anti-tumoral. PD-1, programmed cell death 1; anti-PD-1, anticorpo PD-1; PDL-1, programmed-death ligand 1; anti-PDL-1, anticorpo PDL-1; TCR, T cell receptor; MHC, major histocompatibility complex; IFN- γ ; interferon- γ ; IFN- γ R, IFN- γ receptor; JAK1, janus kinase 1; JAK2, janus kinase 2; STAT-1, signal transducer and activator of transcription 1; IRF-1, interferon regulatory factor 1. Fonte: Adaptado de Lei et al. (2020)²⁴.

No entanto, dados clínicos da terapia anti-PD-1/PD-L1 mostram taxas consideráveis de resposta limitada, em que um grande grupo de pacientes sofreu resistência primária, não respondendo à terapia, e parte dos respondedores desenvolveram resistência adquirida ao longo do tratamento⁴³. Extensos esforços estão sendo realizados para superar esta resistência à terapia, sobretudo na abordagem do melanoma²⁰⁻²⁴.

Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal, anteriormente referida como flora, é uma mistura dinâmica de

microrganismos, cuja composição varia ao longo do trato gastrointestinal (TGI). O TGI hospeda o maior número e a maior diversidade de coleções bacterianas que colonizam o organismo humano. Estima-se que sua população microbiana alcance a ordem de 10^{11} a 10^{12} UFC/mL de conteúdo intestinal, com cerca de 700 diferentes espécies de microrganismos, sendo a maioria de bactérias. Entretanto, ainda que as bactérias possam ser encontradas em todo TGI, o maior número reside no cólon^{56,57}.

No íleo, a população bacteriana é representada por 10^7 a 10^8 UFC/mL, sendo composta por anaeróbios facultativos, Enterobactérias e anaeróbios obrigatórios, tais como: *Veilonella*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Bacteroides* e *Lactobacillus*. Por outro lado, no intestino grosso, a população alcança a ordem de 10^{10} e 10^{11} UFC/mL e os gêneros mais frequentemente encontrados são *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus*⁵⁶⁻⁵⁸.

Por via de regra, as bactérias anaeróbias facultativas como *E. coli*, *Enterococcus faecalis* e *E. faecium* são as primeiras a colonizarem o TGI do recém-nascido, devido à elevada taxa de oxigênio que existe inicialmente. À medida que estes microrganismos consomem o gás, o meio se torna mais adequado para as bactérias anaeróbias restritas, como *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e *Clostridium*. A microbiota intestinal, adquirida no período pós-natal é composta por uma vasta diversidade de bactérias e desempenha inúmeras funções no hospedeiro humano⁵⁶.

Entre suas diversas funções, destaca-se a imunológica. A mucosa intestinal humana é a principal interface entre o sistema imune e o ambiente externo. O intestino é considerado o maior órgão imunológico do corpo humano, abrigando cerca de 80% das células deste sistema, sendo responsável, principalmente, pela produção de imunoglobulinas essenciais para a imunidade inata e adaptativa. Além disso, possui a função de estimular o sistema imune, por recrutar células imunológicas e ativar a função de células epiteliais, podendo, então, modular as múltiplas vias de resposta do organismo e a própria progressão tumoral^{56,59-62}.

Além disso, a microbiota intestinal também possui influência na eficácia de inúmeros fármacos.

No que tange aos anti-neoplásicos, uma das primeiras drogas que comprovaram a influência da microbiota intestinal em sua resposta foi a ciclofosfamida. Com o avanço das tecnologias de sequenciamento de alto

rendimento, elencou-se a importância da microbiota intestinal na modulação de drogas quimioterápicas e a procura por novas drogas influenciáveis é agora cada vez mais reconhecida^{63,64}.

Tabela 2 - Aplicações e efeitos adversos das principais imunoterapias anti-PD-1/PD-L1.

Referências	Anticorpo / fármaco	Indicações	EAMs
Garon et al. (2015) ⁴³ Martin-liberal, et al. (2015) ⁴⁸ Ribas et al. (2016) ⁴⁹ Springman et al. (2020) ⁵⁰	Anti-PD-1 Pembrolizumab	Melanoma; CPCNP; CCT; câncer gástrico; LHC; RCC; HNSCC; câncer esofágico; CCR; câncer endometrial; CHC	Fadiga; tosse; náusea; prurido; rash cutâneo; diminuição do apetite; constipação; artralgia; diarréia; infecções
Robert et al. (2015) ⁴⁵ Guo, Zhang, Chen (2017) ⁵¹ Elias et al. (2017) ⁵² Springman et al. (2020) ⁵⁰	Anti-PD-1 Nivolumab	Melanoma; CPCNP; CCT; câncer gástrico; LHC; RCC; HNSCC; câncer esofágico; CHC; MPM	Rash cutâneo; fadiga; dispneia; mialgia; diminuição do apetite; tosse; náusea; constipação
Schmid et al. (2018) ⁴⁶ Elias et al. (2017) ⁵² Tie et al. (2019) ⁵³	Anti-PD-L1 Atezolizumab	Câncer de mama; CPCNP; CCT	Fadiga; diminuição do apetite; dispneia; tosse; náusea; mialgia; constipação; infecção urinária; hipotireoidismo; alopecia
Migden et al. (2018) ⁴⁷ Goodman (2022) ⁵⁴ Sezer et al. (2021) ⁵⁵	Anti-PD-1 Cemiplimab	CBC; CEC	Diarréia; fadiga; náuseas; constipação; calafrios; tosse; diarréia; pirexia; rouquidão; prurido; rash cutâneo; dor lombar

EAMs: efeitos adversos ao medicamento; CPCNP: carcinoma de pulmão de células não pequenas; CCT: carcinoma de células transicionais; LHC: linfoma de Hodgkin clássico; RCC: carcinoma de células renais; HNSCC: câncer de cabeça e pescoço de células escamosas; CCR: câncer colorretal; CHC: carcinoma hepatocelular; MPM: mesotelioma pleural maligno; CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma espinocelular. Fonte: Autores (2023).

Entretanto, sabe-se que a microbiota é extremamente dinâmica, podendo sofrer influências de inúmeros fatores. Por exemplo, a maioria das neoplasias atinge extremos de idade, nos quais a ecologia estrutural do intestino pode ser imatura ou perturbada pela exposição de uma vida inteira de modificadores ambientais⁶⁵. Ademais, estados patológicos ou terapias específicas também podem criar um desequilíbrio na composição, aumentando a influência de bactérias deletérias, bem como reduzindo a eficácia e exacerbando a toxicidade dos anti-neoplásicos. Diante disso, a microbiota intestinal vem sendo pesquisada para o manejo do câncer, com o desenvolvimento de estratégias promissoras, como a modulação do conteúdo de microrganismos intestinais destes doentes²⁸⁻³³.

Transplante de microbiota fecal

O TMF consiste na transferência de uma solução de material fecal de um doador para um receptor, visando

alterar diretamente a composição microbiana do doente e conferir benefícios à sua saúde. O primeiro relato conhecido do uso de fezes como terapia foi descrito por Ge Hong, na China do século IV, para o tratamento de uma variedade de condições, incluindo diarréia^{27,66,67}. No entanto, apenas na década de 50 a prática foi descrita cientificamente por Eiseman et al. (1958)²⁵, via enema fecal, para o tratamento de colite pseudomembranosa, marcando a introdução da TMF na medicina convencional.

Em geral, o processo envolve, inicialmente, a seleção de um doador sem histórico pessoal e familiar de doenças metabólicas, autoimunes e malignas, bem como a triagem de possíveis patógenos. As fezes são, então, preparadas misturando-se com água ou solução salina normal, seguida de uma etapa de filtração para remover qualquer material particulado. A mistura pode ser administrada por sonda nasogástrica, sonda nasojejunal, esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia, enema de retenção ou comprimidos liofilizados. A escolha da via depende da viabilidade do local de realização, da

experiência do médico e da segurança oferecida ao paciente⁶⁸.

A maior parte da experiência clínica com TMF foi derivada do tratamento de infecção recorrente ou refratária por *Clostridium difficile*^{66,68}. Entretanto, estudos recentes elencaram benefícios do transplante principalmente quando associado à outras terapêuticas, em diversas patologias, inclusive em cânceres, como o gástrico, colorretal, hepatocelular, pancreático, mamário, pulmonar e melanoma²⁸⁻³³.

Influência do TMF na resposta aos anti-PD-1/PD-L1 em camundongos

Diante da evidência de que a microbiota intestinal influenciava a resposta à quimioterápicos^{63,64}, foram realizados ensaios em camundongos com melanoma que, posteriormente, seriam tratados com TMF associado à imunoterapia. No estudo de Sivan et al. (2015)⁶⁹, foram estudados 2 grupos de camundongos C57BL/6, geneticamente semelhantes, oriundos de locais diferentes: o grupo JAX procedia do Jackson Laboratory e o grupo TAC do Taconic Farms, sendo que ambos apresentavam diferenças na composição microbiana intestinal. Inicialmente, células de melanoma foram injetadas nos dois grupos, e, antes de qualquer outra intervenção, foi analisado o crescimento do tumor, o qual foi mais agressivo nos camundongos TAC, em comparação aos JAX. Tais respostas foram explicadas por divergências a nível imunológico: o grupo JAX exibiu uma maior densidade de células T específicas contra o tumor e um maior acúmulo intratumoral de células T CD8+. Após receberem o tratamento com inibidores da via PD-1, observou-se uma eficácia significativamente maior nos camundongos JAX.

Posteriormente, visando estabelecer uma relação causa-efeito, o material fecal de um dos camundongos JAX foi transferido para um TAC, gerando, nestes, uma redução da taxa de crescimento tumoral. Além disso, alguns camundongos TAC foram transplantados com microbiota fecal JAX, associado a um anti-PD-L1, obtendo uma resposta ainda mais eficaz no controle tumoral dos camundongos TAC. A análise do material fecal constatou a predominância de bactérias do gênero *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* e *B.*

adolescentis), que se encontravam quatrocentas vezes mais abundantes nos camundongos JAX. A presença de *Bifidobacterium* foi estritamente relacionada à citotoxicidade imune específica contra o tumor, traduzida por uma regulação exacerbada de genes IFN tipo-I nas células apresentadoras de antígeno (APCs) presentes nos órgãos linfoides periféricos, bem como uma maior taxa de maturação de células dendríticas e aumento da atividade de células T CD8+ efectoras⁶⁹.

A partir do estudo de Sivan et al. (2015)⁶⁹, foram realizadas novas pesquisas, visando elencar as diferenças na constituição da microbiota intestinal entre os portadores responsivos (R) e os não responsivos (NR) à imunoterapia, como o estudo de Frankel et al. (2017)⁷⁰ e de McCulloch et al. (2022)⁷¹. No primeiro, foi utilizado uma técnica de sequenciamento dos componentes intestinais de 39 indivíduos com melanoma metastático, antes de iniciarem a terapia com ICIs (ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab, associados ou em monoterapia). Em geral, todos os R apresentaram uma microbiota enriquecida em *Bacteroides caccae* e *Streptococcus parasanguinis*, em comparação aos NR. Já no segundo estudo, a análise da composição da microbiota de 94 pacientes permitiu a identificação da predominância das seguintes bactérias no grupo R: *Ruminococcus (Mediterraneibacter) torques*, *Blautia (B. producta, B. wexlerae e B. hansenii)*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus (Mediterraneibacter) gnavus* e *Anaerostipes hadrus*. Por outro lado, nos pacientes não responsivos ao anti-PD-1, foi observado predominância de *Prevotella* spp., *Oscillibacter* spp., *Alistipes* spp., e *Sutterellaceae* spp.. Posteriormente, a amostra fecal destes pacientes foram levadas para a análise transcriptômica, sendo identificado, nos NR, um aumento considerável de superóxido dismutase 2 (SOD2), citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e CXCL8) e fatores de transcrição (NFKBIZ, NFKBIA, TNFAIP3 e LITAF).

Visando, mais uma vez, determinar as diferenças na composição microbiana intestinal entre os pacientes responsivos e os não responsivos à imunoterapia, Gopalakrishnan et al. (2018)⁷² evidenciaram que, no grupo R (resposta completa, parcial ou doença estável por pelo menos 6 meses), havia predominância de *Faecalibacterium* (pertencente à família *Ruminococcaceae*, ordem *Clostridiales*),

enquanto no grupo NR (doença progressiva ou estável por menos de 6 meses), havia predomínio de *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Escherichia coli* e *Anaerotruncus colihominis*. Diante dos resultados, foram descritos os possíveis mecanismos pelos quais os padrões de microbiota poderiam influenciar a resposta: nos pacientes R, as bactérias exerciam majoritariamente funções anabólicas e biossíntese de aminoácidos, em contraste aos NR, nos quais observou-se funções predominantemente catabólicas. Além disso, no grupo R, houve uma maior infiltração de células T CD8+ no tumor, bem como uma maior diversidade de células imunológicas. A fim de confirmar esta relação, realizou-se a transferência do material fecal do grupo R para camundongos germ-free, seguido de inoculação de células neoplásicas de melanoma e administração de inibidor PD-1. Após duas semanas, os camundongos transplantados evoluíram com melhor resposta à terapia, menor taxa de crescimento tumoral e microbiota intestinal enriquecida em *Faecalibacterium*. Além disso, apresentaram maior quantidade de T CD8+, condizente aos resultados nos modelos humanos.

Matson et al. (2018)⁷³ avaliaram 42 pacientes portadores de melanoma metastático, dos quais 26 responderam ao tratamento anti-PD-1 e 16 apresentaram progressão da doença. As bactérias mais abundantes entre os pacientes do grupo R foram *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus species*, *Klebsiella pneumoniae*, *Veillonella parvula*, *Parabacterioides merdae*, *Collinsella aerofaciens* e *Enterococcus faecium*, enquanto, entre os pacientes do grupo NR, foram *Roseburia intestinalis* e *Ruminococcus obeum*. Em seguida, o material fecal humano foi transferido para camundongos germ-free, seguido de inoculação de células de melanoma. Foi observado que os camundongos que receberam o material fecal do grupo R apresentaram menor crescimento tumoral e maior infiltração de células T CD8+ efetoras, em comparação aos que receberam a microbiota do grupo NR. A resposta à terapia anti-PD-1 também se mostrou condizente com a resposta dos doadores humanos. Entretanto, houve uma parcela que não apresentou o mesmo padrão intestinal do doador, bem como não houve resposta à terapia. Diante disso, conclui-se que, apesar da maioria dos camundongos mimetizar a resposta do doador, há a

possibilidade de haver padrões diferentes de expansão de determinadas bactérias e, por conseguinte, gerar alterações no fenótipo do receptor.

Influência do TMF na resposta aos anti-PD-1/PD-L1 em humanos

A partir do reconhecimento da influência do transplante fecal, associado à imunoterapia, no curso do melanoma em camundongos, foram realizados ensaios clínicos com resultados promissores. No ensaio conduzido por Davar et al. (2021)³⁸ foi analisado o efeito do TMF em 15 indivíduos com melanoma resistentes à terapia anti-PD-1. Após o transplante, 6 dos 15 pacientes (40%) apresentaram um aumento da diversidade na microbiota intestinal (com predomínio de *Ruminococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* e *Lachnospiraceae*), maior resposta ao anti-PD-1, aumento da ativação de células T CD8+ e diminuição de células mieloides produtoras de IL-8. Logo, foi evidenciado que a resistência à imunoterapia foi superada, visto que estes pacientes, antes não responsivos à terapia anti-PD-1, apresentaram benefício clínico pós-TMF, com redução do tumor e/ou estabilidade da doença a longo prazo. Além disso, o TMF também mostrou modular os níveis de sinalizadores químicos circulantes, uma vez que o grupo R apresentou uma diminuição de múltiplas citocinas associadas à resistência ao anti-PD-1 e um aumento nos biomarcadores associados a uma resposta benéfica ao tratamento. Os pacientes R tiveram uma regulação negativa na IL-8 circulante, bem como nas células mieloides produtoras de IL-8 em tumores, uma citocina que tem sido associada à baixa atividade anti-PD-1 em vários cânceres, como o melanoma.

Resultados semelhantes foram elencados nos estudos de Youngster et al. (2019)³⁶ e Baruch et al. (2021)³⁹, sendo que, em ambos, pós-TMF, houve aumento da infiltração de células T CD8+, bem como de APCs (CD68+) no intestino e no tumor. Ambos examinaram indivíduos com melanoma metastático resistentes à terapia e definiram resistência como a incapacidade de obter uma resposta duradoura à terapia anti-PD-1. No ensaio realizado por Youngster et al. (2019)³⁶, 3 pacientes (60%) superaram a resistência à imunoterapia. Além disso, neste mesmo estudo, foi evidenciado que, pós-TMF, houve um aumento de

bactérias da família *Paraprevotellaceae*, as quais têm sido associadas à responsividade ao tratamento, e diminuição significativa de β -proteobactérias, que têm sido ligadas à resistência ao tratamento. Já no ensaio clínico de fase 1, realizado por Baruch et al. (2021)³⁹, os pacientes foram tratados com vancomicina e neomicina, visando erradicar suas microbiotas nativas, antes de receberem a solução liofilizada de material fecal associada à imunoterapia. A partir disso, foram observadas respostas positivas em 3 indivíduos, sendo 2 respostas parciais e 1 resposta completa. Vale ressaltar, ainda, que os pacientes com maior taxa de resposta apresentaram abundância em *Ruminococcus* (*R. gnavus* e *R. callidus*) e *Bifidobacterium adolescentis*, consideradas favoráveis à imunoterapia, enquanto os com menor taxa de resposta

possuíam microbiota enriquecida em bactérias da família *Clostridiaceae*. Os pesquisadores também evidenciaram um aumento da resposta imunológica benéfica.

No estudo realizado por Maleki et al. (2020)³⁷ dois indivíduos que apresentavam melanoma resistente foram submetidos ao TMF de dois doadores diferentes. Ambos os pacientes apresentaram melhora na taxa de resposta imunológica, com aumento nas populações de células T CD39+ e CD8+, além de uma diminuição nos níveis de células T PD1+, T CD38+ e T CD8+ disfuncionais, sendo que, no paciente número 1 houve, ainda, a estabilização de uma grande lesão cutânea.

Alguns ensaios clínicos visando avaliar a eficácia e a segurança da combinação TMF-ICI estão em andamento (Tabela 3).

Tabela 3 - Ensaios clínicos em andamento com a aplicação da terapia combinada TMF-ICI em pacientes oncológicos (www.clinicaltrials.gov)⁷⁴.

Número NCT	Tipo de câncer	Número de pacientes	Intervenção	Etapa
NCT04521075	Melanoma; CPCNP	50	TMF + Nivolumab	Fase 2
NCT04988841	Melanoma	60	MaaT013 + Ipilimumab + Nivolumab versus placebo + Ipilimumab + Nivolumab	Fase 2
NCT03341143	Melanoma	20	TMF + Pembrolizumab	Fase 2
NCT03772899	Melanoma	20	TMF + Pembrolizumab/Nivolumab	Fase 1
NCT03353402	Melanoma	40	TMF + ICI	Fase 1
NCT04577729	Melanoma	60	TMF alogênico + ICI versus TMF autólogo + ICI	Não aplicável

TMF: transplante de microbiota fecal; ICI, inibidor do check-point imunológico. Fonte: Autores (2023).

Mesmo diante dos resultados promissores da terapia TMF-ICI, ainda existem preocupações sobre sua segurança a longo prazo. Em 2019, foi relatado, em dois ensaios clínicos independentes, que dois pacientes evoluíram com bacteremia por *E. coli* produtora de β -lactamase de espectro estendido, após receber TMF do mesmo doador, levando ao óbito de um dos pacientes⁷⁵. Este estudo levou a FDA a emitir um boletim de segurança alertando sobre o risco de infecção pós-TMF. Além disso, recentemente um estudo de coorte retrospectivo analisou as fezes de doadores. Foi mostrado que 6 dos 66 indivíduos testados (9%) apresentaram positividade para patógenos multirresistentes⁷⁶.

Portanto, a triagem periódica de fezes de doadores deve ser realizada para limitar estritamente a disseminação de organismos que podem levar a eventos adversos, o que é especialmente relevante para pacientes

imunocomprometidos. Investigações clínicas adicionais, que permitem uma melhor compreensão da fonte, do procedimento e do fenótipo, tanto do receptor quanto do doador, são essenciais para o sucesso da terapia combinada ICI-TMF²⁷.

A presente revisão apresentou evidências consistentes a respeito da utilização da terapia TMF-ICI em pacientes com melanoma refratário. Contudo, vale ressaltar suas limitações. Entre elas, destaca-se a escassez de estudos que ofereçam dados relevantes sobre a aplicação do transplante de microbiota fecal associado à imunoterapia em indivíduos acometidos por melanoma. Além disso, os poucos estudos encontrados também apresentaram limitações, sobretudo em razão do tamanho reduzido de suas amostras. Desse modo, ratifica-se a necessidade da condução de novos ensaios clínicos randomizados e controlados, com delineamento

metodológico bem definido, tempo de acompanhamento prolongado, amostra representativa e baixo risco de vieses, de modo a produzir resultados robustos e permitir uma análise mais aprofundada dos benefícios desta terapia alternativa.

CONCLUSÃO

Em suma, com base nos dados evidenciados, nota-se que o TMF exerce um efeito positivo na resposta do melanoma aos ICIs, traduzido por benefício clínico significativo. No entanto, ainda não há um consenso em relação às bactérias específicas que estão associadas a uma resposta superior, apesar de certas espécies pertencerem a grupos filogeneticamente relacionados.

Estas discordâncias podem ser explicadas pela utilização de diferentes técnicas de sequenciamento genômico, bem como por influências geográficas e variações dietéticas.

Além disso, devido a quantidade limitada de literaturas sobre a temática, não é possível determinar o mecanismo exato que explique a causalidade entre a microbiota intestinal e a resposta aos fármacos anti-PD-1/PD-L1. Entretanto, postula-se que estão envolvidos a estimulação de respostas pelas células T contra antígenos microbianos, que, por sua vez, auxiliam a resposta contra o tumor. Diante disso, reitera-se a imprescindibilidade da realização de novos estudos voltados para a completa elucidação das bactérias e dos mecanismos envolvidos, bem como para que haja a translação das novas evidências para a prática assistencial na oncologia.

ABSTRACT

Introduction: despite being extremely effective in some cases, up to 70% of patients with melanoma do not respond to anti-PD-1/PD-L1 (primary resistance) and many of the responders eventually progress (secondary resistance). Extensive efforts are being made to overcome this resistance through new strategies, especially aimed at modulating the intestinal microbiota. **Objective:** to assess whether fecal microbiota transplantation (FMT), associated with immunotherapy, is beneficial in the clinical course of patients with refractory melanoma. **Methods:** this is a scope review, based on studies collected on the MEDLINE, ScienceDirect, The Cochrane Library, Embase and BMJ Journals; using the terms: "Antibodies, Monoclonal"; "Drug Resistance, Neoplasm"; "Fecal Microbiota Transplantation"; "Host Microbial Interactions"; "Immunotherapy"; "Melanoma"; and "Microbiota". Clinical trials, in English, with relevant data on the subject and fully available were included. A cut-off period was not determined, due to the limited amount of evidence on the topic. **Results:** crossing the descriptors allowed the identification of 342 publications and, after applying the eligibility criteria, allowed the selection of 4 studies. From the analyses, it was observed that a considerable part of those studied overcame resistance to immune checkpoint inhibitors after FMT, with better response to treatment, less tumor growth and increased beneficial immune response. **Conclusion:** it is noted that FMT favors the response of melanoma to immunotherapy, translated into significant clinical benefit. However, further studies are necessary for the complete elucidation of the bacteria and the mechanisms involved, as well as for the translation of new evidence to oncological care practice.

Keywords: Antibodies, Monoclonal. Immunotherapy. Melanoma. Microbiota. Fecal Microbiota Transplantation.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
2. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):495-503. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160.
3. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2014;383(9919):816-27. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60802-8.
4. Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, Barysch M, Micaletto S, Dummer R, et al. The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(11):87. doi: 10.1007/s11912-018-0732-8.
5. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estatísticas de câncer. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>
6. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The

- association of indoor tanning melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):847-57. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.050.
7. Khan AQ, Travers JB, Kemp MG. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2018;59(5):438-60. doi: 10.1002/em.22176.
 8. Haenssle H, Mograby N, Ngassa A, Buhl T, Emmert S, Schön M, et al. Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas. *JAMA Dermatol*. 2016;152(3):291-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3775.
 9. Kubica A, Brewer J. Melanoma in Immunosuppressed Patients. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):991-1003. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.018.
 10. Antonio JR, Soubhia RMC, D'Avila SCGP, Caldas AC, Trídico LA, Alves FT. Correlation between dermoscopic and histopathological diagnoses of atypical nevi in a dermatology outpatient clinic of the Medical School of São José do Rio Preto, SP. *An Bras Dermatol*. 2013;88(2):199-203. doi: 10.1590/S0365-05962013000200002.
 11. Ahnslide I, Bjelerupp M, Nilsson F, Nielsen K. Validity of ABCD rule of dermoscopy in clinical practice. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(3):367-72. doi: 10.2340/00015555-2239.
 12. Swetter S, Thompson J, Albertini M, Barker C, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(4):364-76. doi: 10.6004/jnccn.2021.0018.
 13. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2375-90. doi: 10.1016/j.ejca.2012.06.013.
 14. Burns D, George J, Aucoin D, Bower J, Burrell S, Gilbert R, et al. The Pathogenesis and Clinical Management of Cutaneous Melanoma: An Evidence-Based Review. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2019;50(3):460-9. doi: 10.1016/j.jmir.2019.05.001.
 15. Schumacher T, Schreiber R. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69-74. doi: 10.1126/science.aaa4971.
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, I. e I. E. Relatório de recomendação no 541 de 2020 - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. 2020. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/10/1123192/relatorio_541_terapiaalvo_melanoma_final_2020.pdf
 17. Pardoll D. Cancer and the Immune System: Basic Concepts and Targets for Intervention. *Semin Oncol*. 2015;42(4):523-38. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.003.
 18. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl Med*. 2017;377(19):1824-35. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.
 19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, T. e I. E. Relatório de recomendação no 391 de 2018 - Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático. 2018. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Ipilimumabe_MelanomaMetastatico_FINAL.pdf
 20. Spranger S, Bao R, Gajewski T. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature*. 2015;523(7559):231-5. doi: 10.1038/nature14404.
 21. Koyama S, Akbay E, Li Y, Herter-Sprrie G, Buczkowski K, Richards W, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun*. 2016;7(1):10501. doi: 10.1038/ncomms10501.
 22. Zhang M, Yang J, Hua W, Li Z, Xu Z, Qian Q. Monitoring checkpoint inhibitors: predictive biomarkers in immunotherapy. *Front Med*. 2019;13(1):32-44. doi: 10.1007/s11684-018-0678-0.
 23. Shergold A, Millar R, Nibbs R. Understanding and overcoming the resistance of cancer to PD-1/PD-L1 blockade. *Pharmacol Res*. 2019;145:104258. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104258.

24. Lei Q, Wang D, Sun K, Wang L, Zhang Y. Resistance Mechanisms of Anti-PD1/PDL1 Therapy in Solid Tumors. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8. doi: 10.3389/fcell.2020.00672.
25. Eiseman B, Silen W, Bascom G, Kauvar A. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958;44:854-9.
26. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):761-7. doi: 10.1038/ajg.2011.482.
27. Wang J, Kuo C, Kuo F, Wang Y, Hsu W, Yu F et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* 2019;118 Suppl 1:S23-S31. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.011.
28. Rossen N. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5359-71. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5359.
29. Wong S, Zhao L, Zhang X, Nakatsu G, Han J, Xu W, et al. Gavage of Fecal Samples From Patients With Colorectal Cancer Promotes Intestinal Carcinogenesis in Germ-Free and Conventional Mice. *Gastroenterology.* 2017;153(6):1621-33. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.022.
30. Ma C, Han M, Heinrich B, Fu Q, Zhang Q, Sandhu M, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science.* 2018;360(6391):eaan5931. doi: 10.1126/science.aan5931.
31. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, Zambirinis C, Kurz E, Mishra A, et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov.* 2018;8(4):403-16. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134.
32. Chen D, Wu J, Jin D, Wang B, Cao H. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. *Int J Cancer.* 2019;145(8):2021-31. doi: 10.1002/ijc.32003.
33. Di Modica M, Gargari G, Regondi V, Bonizzi A, Arioli S, Belmonte B, et al. Gut Microbiota Condition the Therapeutic Efficacy of Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer Res.* 2021;81(8):2195-206. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1659.
34. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 2;169(7):467-73. doi: 10.7326/M18-0850.
35. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child.* 2005;90(8):837-40. doi: 10.1136/adc.2005.071761.
36. Youngster I, Baruch E, Katz L, Lahat A, Brosh-Nissimov T, Schachter J, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Metastatic Melanoma Patients Resistant to Anti-PD-1 Treatment. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(2):S7. doi: 10.1093/ofid/ofz359.014.
37. Maleki S, Lenehan J, Burton J, Silverman M, Parvathy S, El-Hajjar M, et al. P864 Combination of fecal microbiota transplantation from healthy donors with anti-PD1 immunotherapy in treatment-naïve advanced or metastatic melanoma patients. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):A11-A12. doi: 10.1136/LBA2019.17.
38. Davar D, Dzutsev A, McCulloch J, Rodrigues R, Chauvin J, Morrison R et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science.* 2021;371(6529):595-602. doi: 10.1126/science.abf3363.
39. Baruch E, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science.* 2021;371(6529):602-9. doi: 10.1126/science.abb5920.
40. Balar A, Weber J. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(5):551-64. doi: 10.1007/s00262-017-1954-6.
41. Constantinidou A, Alifieris C, Trafalis DT. Targeting Programmed Cell Death -1 (PD-1) and Ligand (PD-L1): A new era in cancer active immunotherapy. *Pharmacol Ther.* 2019;194:84-106. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.008.
42. Wang Y, Ma R, Liu F, Lee S, Zhang L. Modulation of Gut Microbiota: A Novel Paradigm of Enhancing the Efficacy of Programmed Death-1 and Programmed Death Ligand-1 Blockade Therapy. *Front Immunol.*

- 2018;9:374. doi: 10.3389/fimmu.2018.00374.
43. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo J, Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*. 2017;168(4):707-23. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
44. Garon E, Rizvi N, Hui R, Leighl N, Balmanoukian A, Eder J, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
45. Robert C, Schachter J, Long G, Arance A, Grob J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
46. Schmid P, Adams S, Rugo H, Schneeweiss A, Barrios C, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-21. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
47. Migden M, Rischin D, Schmults C, Guminski A, Hauschild A, Lewis K, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(4):341-51. doi: 10.1056/NEJMoa1805131.
48. Martin-Liberal J, Kordbacheh T, Larkin J. Safety of pembrolizumab for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):957-64. doi: 10.1517/14740338.2015.1021774.
49. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi F, Wolchok J, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA*. 2016;315(15):1600. doi: 10.1001/jama.2016.4059.
50. Springman S, Trapskin PJ, Hennes A, Vanderloo J. Perioperative Medication Management - Adult/ Pediatric - Inpatient/Ambulatory - Clinical Practice Guideline. UW Health, 2022. Disponível em: <https://www.uwhealth.org/cckm/cpg/medications/Perioperative-Medication-Management-Clinical-Practice-Guideline---August-2022.pdf>
51. Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor. *J Cancer*. 2017;8(3):410-16. doi: 10.7150/jca.17144.
52. Elias A, Kasi P, Stauffer J, Thiel D, Colibaseanu D, Mody K, et al. The Feasibility and Safety of Surgery in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: A Retrospective Study. *Front Oncol*. 2017;7:121. doi: 10.3389/fonc.2017.00121.
53. Tie Y, Yang H, Zhao R, Zheng H, Yang D, Zhao J et al. Safety and efficacy of atezolizumab in the treatment of cancers: a systematic review and pooled-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:523-38. doi: 10.2147/DDDT.S188893.
54. Goodman D. Cemiplimab and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Bench to Bedside. *JPRAS Open*. 2022;33:155-160. doi: 10.1016/j.jptra.2022.06.003.
55. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10274):592-604. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2.
56. Trabulsi L, Alterthum F, Rácz M, Martinez M, Campos L, Gompertz O et al. *Microbiologia*. 6 ed. São Paulo: Atheneu; 2015.
57. Tortora GJ, Funke BR, Case CL, Weber D, Bair WB. *Microbiology: An Introduction, Global Edition*. 13 ed. Pearson Education Limited; 2020.
58. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227-38. doi: 10.1038/nrmicro2974.
59. Lopez A, Hansmannel F, Kokten T, Bronowicki J, Melhem H, Sokol H, et al. Microbiota in digestive cancers: our new partner?. *Carcinogenesis*. 2017;38(12):1157-66. doi: 10.1093/carcin/bgx087.
60. Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, Kroemer G, Gajewski T. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science*. 2018;359(6382):1366-70. doi: 10.1126/science.aar6918.
61. Tilg H, Schmiderer A, Djanani A. Gut microbiome-immune crosstalk affects progression of cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:34. doi: 10.21037/tgh.2018.06.02.
62. Asmar N, Ibrahim T, Rey J. Checkpoint Inhibitors:

- Conquering Cancer with a Little (T)-Help from Our Microbial Friends. *Dig Dis Sci*. 2018;63(9):2177-9. doi: 10.1007/s10620-018-5188.
63. Iida N, Dzutsev A, Stewart C, Smith L, Bouladoux N, Weingarten R, et al. Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment. *Science*. 2013;342(6161):967-70. doi: 10.1126/science.1240527.
64. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Dailière R, Hannani D, et al. The Intestinal Microbiota Modulates the Anticancer Immune Effects of Cyclophosphamide. *Science*. 2013;342(6161):971-6. doi: 10.1126/science.1240537.
65. Claesson M, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;108(1):4586-91. doi: 10.1073/pnas.1000097107.
66. Smits L, Bouter K, de Vos W, Borody T, Nieuwdorp M. Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology*. 2013;145(5):946-53. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.058.
67. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should We Standardize the 1,700-Year-Old Fecal Microbiota Transplantation? *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1755. doi: 10.1038/ajg.2012.251.
68. Dupont HL. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1216-23. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.016.
69. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams J, Aquino-Michaels K, Earley Z, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015;350(6264):1084-9. doi: 10.1126/science.aac4255.
70. Frankel A, Coughlin L, Kim J, Froehlich T, Xie Y, Frenkel E, et al. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia*. 2017;19(10):848-55. doi: 10.1016/j.neo.2017.08.004.
71. McCulloch JA, Davar D, Rodrigues RR, Badger JH, Fang JR, Cole AM et al. Intestinal microbiota signatures of clinical response and immune-related adverse events in melanoma patients treated with anti-PD-1. *Nat Med*. 2022;28(3):545-56. doi: 10.1038/s41591-022-01698-2.
72. Gopalakrishnan V, Spencer C, Nezi L, Reuben A, Andrews M, Karpinets T, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018;359(6371):97-103. doi: 10.1126/science.aan4236.
73. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre M, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 2018;359(6371):104-8. doi: 10.1126/science.aao3290.
74. ClinicalTrials. *Clinicaltrials.gov*. 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov>.
75. DeFilipp Z, Bloom P, Torres Soto M, Mansour M, Sater M, Huntley M, et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2043-50. doi: 10.1056/NEJMoa1910437.
76. Vendrik K, Terveer E, Kuijper E, Nooij S, Boeije-Koppelman E, Sanders I, et al. Periodic screening of donor faeces with a quarantine period to prevent transmission of multidrug-resistant organisms during faecal microbiota transplantation: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):711-21. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30473-4.

Recebido em: 24/10/2022

Aceito para publicação em: 24/02/2023

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Eduardo Cerchi Barbosa

E-mail: eduardo.cerchi27@gmail.com

