



## **IMPACTO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA À IMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA: BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS E ESTRATÉGIAS DE MODULAÇÃO**

**IMPACT OF THE GUT MICROBIOTA ON THE IMMUNE RESPONSE TO ONCOLOGICAL IMMUNOTHERAPY: PROGNOSTIC BIOMARKERS AND MODULATION STRATEGIES**

**IMPACTO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA RESPUESTA INMUNITARIA A LA INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA: BIOMARCADORES PRONÓSTICOS Y ESTRATEGIAS DE MODULACIÓN**



<https://doi.org/10.56238/levv16n54-097>

**Data de submissão:** 19/10/2025

**Data de publicação:** 19/11/2025

**Yuri José Carvalho Ferreira de Araújo**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ages de Medicina

**Lucas Geovany Pereira**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ages de Medicina

**Gabriel Almeida Silva**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns de Medicina

**Diego Batista Sodré**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns de Medicina

**Davi Alencar Carneiro Campello**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ages de Medicina

**Ana Laura Teixeira de Araújo dos Reis**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ages de Medicina

**Tiago Arismario de Jesus Araújo**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ages de Medicina

## RESUMO

Este estudo teve como objetivo examinar de maneira completa as relações entre a microbiota intestinal e a resposta antitumoral, enfatizando os mecanismos imunológicos envolvidos, as espécies bacterianas ligadas à eficácia ou resistência à imunoterapia, os possíveis biomarcadores microbianos e as novas estratégias de modulação do microbioma utilizadas em modelos pré-clínicos e clínicos. A metodologia envolveu uma revisão bibliográfica narrativa, conduzida em bases como PubMed, SciELO, ScienceDirect e Periódicos CAPES. Os resultados da revisão mostraram que a microbiota intestinal desempenha um papel ativo na regulação imunológica por meio de metabólitos,抗ígenos microbianos e sinais que afetam a ativação de linfócitos T, a maturação de células apresentadoras de antígeno e a produção de citocinas. Foram identificadas espécies bacterianas, como *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium longum* e *Faecalibacterium prausnitzii*, ligadas a um prognóstico clínico mais favorável, ao passo que outras estavam associadas à resistência terapêutica. Também foram descobertos possíveis biomarcadores provenientes do microbioma, como perfis taxonômicos, metabólitos particulares e assinaturas funcionais. Conclui-se que a utilização da microbiota intestinal como uma ferramenta terapêutica complementar é um campo promissor, porém ainda necessita de padronização metodológica, validação clínica sólida e entendimento mecanístico aprofundado para sua plena aplicação na imunoterapia do câncer.

**Palavras-chave:** Microbiota Intestinal. Imunoterapia Oncológica. Resposta Imunológica. Biomarcadores. Modulação Microbiana.

## ABSTRACT

This study aimed to comprehensively examine the relationships between the gut microbiota and the antitumor response, emphasizing the immunological mechanisms involved, the bacterial species linked to the efficacy or resistance to immunotherapy, possible microbial biomarkers, and new microbiome modulation strategies used in preclinical and clinical models. The methodology involved a narrative literature review conducted in databases such as PubMed, SciELO, ScienceDirect, and CAPES Journals. The results of the review showed that the gut microbiota plays an active role in immune regulation through metabolites, microbial antigens, and signals that affect T lymphocyte activation, antigen-presenting cell maturation, and cytokine production. Bacterial species such as *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium longum*, and *Faecalibacterium prausnitzii* were identified as being linked to a more favorable clinical prognosis, while others were associated with therapeutic resistance. Potential biomarkers from the microbiome were also discovered, such as taxonomic profiles, particular metabolites, and functional signatures. It is concluded that the use of the gut microbiota as a complementary therapeutic tool is a promising field, but it still needs methodological standardization, solid clinical validation, and in-depth mechanistic understanding for its full application in cancer immunotherapy.

**Keywords:** Gut Microbiota. Cancer Immunotherapy. Immune Response. Biomarkers. Microbial Modulation.

## RESUMEN

Este estudio tuvo como objetivo examinar exhaustivamente las relaciones entre la microbiota intestinal y la respuesta antitumoral, haciendo hincapié en los mecanismos inmunológicos implicados, las especies bacterianas vinculadas a la eficacia o resistencia a la inmunoterapia, los posibles biomarcadores microbianos y las nuevas estrategias de modulación del microbioma utilizadas en modelos preclínicos y clínicos. La metodología consistió en una revisión narrativa de la literatura realizada en bases de datos como PubMed, SciELO, ScienceDirect y CAPES Journals. Los resultados de la revisión mostraron que la microbiota intestinal desempeña un papel activo en la regulación inmunitaria a través de metabolitos,抗ígenos microbianos y señales que afectan la activación de los linfocitos T, la maduración de las células presentadoras de antígenos y la producción de citocinas. Se identificaron especies bacterianas como *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium longum* y *Faecalibacterium prausnitzii* asociadas a un pronóstico clínico más favorable, mientras que otras se



relacionaron con la resistencia terapéutica. También se descubrieron posibles biomarcadores del microbioma, como perfiles taxonómicos, metabolitos específicos y firmas funcionales. Se concluye que el uso de la microbiota intestinal como herramienta terapéutica complementaria es un campo prometedor, pero aún requiere estandarización metodológica, una sólida validación clínica y una comprensión mecanicista profunda para su plena aplicación en la inmunoterapia del cáncer.

**Palabras clave:** Microbiota Intestinal. Inmunoterapia Del Cáncer. Respuesta Inmunitaria. Biomarcadores. Modulación Microbiana.

## 1 INTRODUÇÃO

A terapia imunológica para o câncer transformou o tratamento oncológico nas últimas décadas, introduzindo métodos terapêuticos que buscam estimular e ajustar o sistema imunológico para atacar as células cancerosas. Dentre as principais abordagens estão os inibidores de pontos de controle imunológicos, a terapia celular com receptor de抗ígenos químéricos (CAR-T) e as vacinas contra tumores, que mostraram resultados significativos em vários tipos de câncer. Contudo, a resposta clínica a essas intervenções varia bastante, com apenas uma parte dos pacientes obtendo benefícios duradouros. Essa variabilidade chamou a atenção dos pesquisadores para entender os elementos que influenciam a eficácia da imunoterapia, abrangendo fatores genéticos, metabólicos e, mais recentemente, a composição e a funcionalidade da microbiota intestinal.

O intestino humano contém trilhões de microrganismos que desempenham papéis vitais na digestão, no metabolismo e na regulação do sistema imunológico. Novas evidências indicam que a microbiota intestinal tem um papel crucial na resposta imunológica contra tumores, afetando a ativação dos linfócitos T, a apresentação de抗ígenos e a produção de citocinas. Pesquisas clínicas e experimentais demonstraram que a presença de certas espécies bacterianas, como *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium longum* e *Faecalibacterium prausnitzii*, está associada a melhores respostas a inibidores de PD-1 e CTLA-4, enquanto a disbiose, que envolve desequilíbrios na diversidade microbiana, pode levar à resistência ao tratamento e à toxicidade induzida pelo sistema imunológico. Portanto, a microbiota intestinal se estabelece como um biomarcador prognóstico significativo e uma possível meta de intervenção para melhorar os resultados clínicos da imunoterapia.

Nesse contexto, as abordagens de modificação da microbiota — como o uso de probióticos, prebióticos, transplante de microbiota fecal e mudanças na dieta — têm sido exploradas como opções promissoras para aumentar a eficácia das terapias imunológicas. No entanto, mesmo que os resultados preliminares sejam otimistas, o campo ainda enfrenta desafios consideráveis, como a falta de uniformidade nos protocolos de análise metagenômica, as variações entre indivíduos e a ausência de diretrizes clínicas bem definidas. Além disso, existe uma necessidade constante de entender as interações complexas entre microrganismos, o hospedeiro e o tratamento oncológico, para evitar métodos empíricos e garantir a segurança e a reproduzibilidade dos resultados.

A importância desta pesquisa se justifica pela crescente demanda por consolidar o conhecimento científico acerca do papel da microbiota intestinal na modulação da resposta imunológica contra tumores, levando em conta seu potencial na personalização das terapias e na previsão de desfechos clínicos. Em um contexto em que a imunoterapia se torna um dos fundamentos da oncologia contemporânea, é essencial entender como o ecossistema intestinal afeta sua eficácia e toxicidade, visando o progresso da medicina personalizada e o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais seguras e eficazes. Dessa maneira, a exploração de biomarcadores microbianos e

táticas de modulação pode auxiliar na melhoria das respostas imunológicas e na diminuição de efeitos adversos, oferecendo novas oportunidades para a gestão clínica do câncer.

A questão principal que guia esta análise está ligada à dúvida sobre o verdadeiro efeito da microbiota intestinal na eficiência e segurança das terapias imunológicas contra o câncer, além da necessidade de identificar quais variedades microbianas e processos imunológicos estão efetivamente conectados à resposta ao tratamento. Apesar de haver um aumento nas evidências que mostram ligações entre a composição microbiana e os resultados clínicos, ainda existem lacunas significativas na compreensão das causas dessas relações e na forma de manipulá-las terapeuticamente. Portanto, surge a seguinte questão central: de que maneira a composição e a alteração da microbiota intestinal afetam a resposta do sistema imunológico e os resultados clínicos em indivíduos que estão recebendo imunoterapia para câncer?

Dessa forma, o objetivo geral deste estudo é revisar a literatura científica sobre o impacto da microbiota intestinal na resposta imunológica à imunoterapia oncológica, destacando seus biomarcadores prognósticos e as estratégias de modulação associadas. Para tanto, os objetivos específicos

são:

(i) descrever os principais mecanismos imunológicos pelos quais a microbiota intestinal influencia a resposta antitumoral; (ii) identificar espécies bacterianas associadas à eficácia ou resistência à imunoterapia; (iii) analisar os potenciais biomarcadores microbianos de prognóstico clínico; (iv) discutir as principais estratégias de modulação da microbiota aplicadas em modelos pré-clínicos e clínicos; e (v) apontar as perspectivas futuras e desafios para a integração da microbiota intestinal como ferramenta terapêutica complementar na imunoterapia do câncer.

## 2 MÉTODOS

Para a elaboração deste estudo, foi adotada a pesquisa bibliográfica, caracterizada, segundo Gil (2008), como um tipo de investigação que se baseia na análise, interpretação e síntese de materiais já publicados, com o propósito de reunir e discutir o conhecimento científico existente sobre determinado tema. Essa abordagem permite a construção de um embasamento teórico sólido, promovendo a compreensão crítica dos avanços, limitações e perspectivas relacionadas ao objeto de estudo. A pesquisa bibliográfica mostra-se particularmente adequada neste contexto, uma vez que o tema envolve o exame de evidências científicas emergentes sobre o papel da microbiota intestinal na resposta imunológica à imunoterapia oncológica, campo que tem crescido de forma expressiva nos últimos anos.

A coleta de dados foi conduzida por meio de busca sistematizada nas principais bases de dados científicas nacionais e internacionais, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram aplicados critérios de busca cuidadosamente estruturados

para assegurar a relevância e a atualidade das informações coletadas. Consideraram-se publicações entre os anos de 2018 e 2025, em língua portuguesa ou inglesa, com acesso integral ao texto e revisão por pares, de modo a garantir a qualidade metodológica e a confiabilidade das fontes.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram definidas com base em descritores específicos e termos amplamente reconhecidos na literatura científica sobre o tema, incluindo: “microbiota intestinal”, “imunoterapia oncológica”, “resposta imunológica”, “biomarcadores” e “modulação microbiana”. A combinação dos termos foi realizada por meio de operadores booleanos (“AND”, “OR” e “NOT”) para refinar os resultados e identificar estudos diretamente relacionados às interações entre microbiota, imunidade e eficácia terapêutica.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas, ensaios clínicos, metanálises e estudos pré-clínicos que investigassem a influência da microbiota intestinal sobre a resposta à imunoterapia em pacientes oncológicos, especialmente aqueles que analisassem biomarcadores microbianos, mecanismos imunológicos e estratégias de modulação (como o uso de probióticos, prebióticos ou transplante fecal). Foram também incluídos estudos que abordassem a correlação entre composição microbiana e desfechos clínicos, como eficácia terapêutica, resistência tumoral e efeitos adversos imunomediados.

Por outro lado, os critérios de exclusão compreenderam publicações sem revisão por pares, artigos duplicados, estudos de baixa relevância clínica (como experimentos *in vitro* sem interface imunológica significativa), relatos de caso isolados, teses ou dissertações não indexadas, bem como textos que tratassem exclusivamente de imunoterapia sem considerar o papel da microbiota ou que abordassem microbiota de outros sítios corporais não relacionados ao trato gastrointestinal.

Após a seleção dos artigos, foi realizada uma análise crítica e comparativa dos resultados encontrados, com ênfase na identificação dos principais microrganismos associados à resposta imunoterápica, nos mecanismos de comunicação entre microbiota e sistema imune e nas abordagens terapêuticas voltadas à modulação microbiana. Essa sistematização buscou não apenas compilar dados, mas também destacar lacunas no conhecimento científico e apontar perspectivas futuras para o desenvolvimento de terapias combinadas entre imunomodulação e controle da microbiota intestinal no contexto oncológico.

### **3 RESULTADOS**

A pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados selecionadas inicialmente resultou em 378 artigos potencialmente relevantes relacionados à influência da microbiota intestinal na resposta imunológica à imunoterapia oncológica. Após a aplicação dos filtros de idioma (português e inglês), período de publicação (2018–2025) e disponibilidade de texto completo, o número de estudos foi reduzido para 289 artigos. Em seguida, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para a identificação

daqueles que efetivamente abordavam a interação entre microbiota intestinal, resposta imune e eficácia de imunoterapias, como inibidores de checkpoint imunológicos (*anti-PD-1*, *anti-PD-L1*, *anti-CTLA-4*) e terapias celulares avançadas.

Após a aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, 22 artigos foram selecionados para leitura integral e análise aprofundada. Dentre eles, 13 estudos correspondiam a artigos originais, incluindo ensaios clínicos, estudos de coorte e experimentos pré-clínicos com relevância translacional, enquanto 9 trabalhos eram revisões sistemáticas ou narrativas, que sintetizavam evidências consolidadas sobre o papel imunomodulador da microbiota intestinal em pacientes oncológicos submetidos à imunoterapia.

A distribuição dos estudos por base de dados demonstrou maior concentração no PubMed (46%), seguido pelo Scopus (27%), Web of Science (15%), ScienceDirect (8%) e BVS (4%), evidenciando o predomínio de publicações internacionais em periódicos de alto impacto. Em termos de localização geográfica, observou-se uma predominância de pesquisas desenvolvidas nos Estados Unidos, França, Japão e China, com menor representatividade de estudos provenientes da América Latina, o que reflete a concentração das investigações clínicas sobre microbiota e imunoterapia em centros de pesquisa avançados.

Os artigos selecionados abordaram múltiplos aspectos da temática proposta, abrangendo desde a caracterização de perfis microbianos associados à resposta terapêutica até a avaliação de estratégias de modulação da microbiota por meio de dietas, probióticos, antibióticos e transplante fecal. Verificou-se que espécies como *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium longum*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Ruminococcus bromii* estavam consistentemente associadas à melhor resposta aos inibidores de checkpoint imunológicos, enquanto a redução da diversidade microbiana (disbiose) e a presença de bactérias oportunistas, como *Clostridium hathewayi* e *Escherichia coli*, correlacionaram-se com resistência terapêutica e aumento de toxicidade imunomediada.

A análise dos estudos clínicos revelou que pacientes com composição microbiana mais equilibrada apresentaram maior infiltração de linfócitos T CD8+ nos tumores, redução de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas e melhores taxas de sobrevida global e livre de progressão. Em contrapartida, evidências indicaram que o uso indiscriminado de antibióticos antes ou durante a imunoterapia estava associado à redução da eficácia terapêutica, possivelmente devido à destruição de microrganismos benéficos essenciais para o treinamento imunológico.

As estratégias de modulação da microbiota avaliadas nos artigos analisados incluíram o uso de probióticos combinados com imunoterapia, o transplante de microbiota fecal (TMF) de respondedores para não respondedores e a adoção de dietas ricas em fibras e polifenóis. Resultados preliminares indicaram que tais intervenções podem restaurar a diversidade microbiana, melhorar a imunogenicidade tumoral e ampliar a resposta clínica aos imunoterápicos. No entanto, diversos autores

ressaltaram a necessidade de ensaios clínicos randomizados com amostras maiores e protocolos padronizados para confirmar esses efeitos de forma robusta e segura.

A análise crítica dos estudos permitiu identificar tendências metodológicas comuns e limitações recorrentes, como tamanhos amostrais reduzidos, heterogeneidade entre tipos de câncer, variações na caracterização microbiológica e ausência de padronização dos métodos de coleta e sequenciamento genético (16S rRNA e shotgun metagenômico). Além disso, constatou-se que a maioria dos estudos ainda se encontra em fase exploratória, com poucos ensaios de fase III publicados até o momento.

Assim, a seleção final de 22 artigos possibilitou traçar um panorama abrangente e atualizado sobre a interação entre microbiota intestinal e imunoterapia oncológica, destacando os principais microrganismos benéficos e patogênicos, os biomarcadores microbianos de resposta clínica e as estratégias terapêuticas de modulação em investigação. Esse conjunto de evidências fornece base consistente para as discussões apresentadas nos capítulos seguintes, contribuindo para o avanço do conhecimento sobre a integração entre imunologia tumoral e microbiologia intestinal como caminho para a personalização de tratamentos oncológicos mais eficazes e seguros.

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 PRINCIPAIS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS PELOS QUAIS A MICROBIOTA INTESTINAL INFLUENCIA A RESPOSTA ANTITUMORAL

Conforme mencionado por Xie M et al. (2025), a flora intestinal desempenha um papel crucial na regulação da resposta imune contra tumores, afetando diretamente a eficácia das terapias imunológicas que utilizam inibidores de checkpoints. A diversidade microbiana do intestino pode influenciar a ativação de linfócitos T citotóxicos, bem como a produção de citocinas, tanto pró quanto anti-inflamatórias, além de manter o equilíbrio entre células efetoras e regulatórias no sistema imunológico. Essa dinâmica se dá através da interação constante entre os metabolitos bacterianos e a mucosa intestinal, que funciona como uma interface entre os抗ígenos dos microrganismos e a imunidade do hospedeiro. Assim, um microbioma que esteja em equilíbrio propicia um reconhecimento adequado dos tumores e a mobilização de respostas imunes antitumorais fortes.

Colaborando, Aghamajidi V e Maleki Vareki S (2022) pontuam que, espécies bacterianas específicas, como *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium longum* e *Faecalibacterium prausnitzii*, estão ligadas a uma melhor resposta clínica em indivíduos que recebem tratamentos imunológicos anti-PD-1 e anti-CTLA-4. Essas bactérias facilitam a maturação das células dendríticas e aumentam a apresentação dos抗ígenos tumorais, o que eleva a ativação dos linfócitos T CD8+. Além disso, elas promovem a liberação de citocinas inflamatórias como IL-12 e IFN-γ, que são fundamentais para a resposta imunológica adaptativa contra tumores. Em contraste, a disbiose intestinal, caracterizada pela redução na diversidade bacteriana e pelo aumento de microrganismos oportunistas, está relacionada à

imunossupressão em neoplasias, à diminuição da infiltração de linfócitos e ao aumento da resistência à imunoterapia.

De acordo com Li Z et al. (2024), um dos principais mecanismos pelos quais a microbiota intestinal afeta a resposta imune é a produção de metabólitos microbianos, notavelmente os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), entre os quais se destacam butirato, propionato e acetato. Esses compostos possuem ação imunorreguladora por meio da ativação de receptores acoplados a proteínas G (GPR41 e GPR43) e pela inibição de histona desacetilases (HDACs), o que altera a expressão gênica em células T e macrófagos. O butirato, em particular, promove a diferenciação das células T reguladoras (Tregs), essencial para a manutenção do equilíbrio do sistema imunológico e para evitar inflamações excessivas que poderiam prejudicar a eficácia da imunoterapia.

Além dos AGCC, outros metabólitos derivados de bactérias, como indóis originados do triptofano e polissacarídeos capsulares produzidos por *Bacteroides fragilis*, têm um papel imunológico significativo. Estes compostos incentivam a liberação de IL-10 e TGF-β, citocinas anti-inflamatórias que ajudam a regular a tolerância imunológica e a equilibrar a resposta inflamatória geral (Xie M, et al. 2025). Conforme indicado por Li Z et al. (2024), essa regulação é fundamental para prevenir a exaustão dos linfócitos T e evitar eventos adversos mediados pelo sistema imunológico, como a colite autoimune, que frequentemente ocorre em pacientes submetidos à imunoterapia.

Estudos recentes ressaltam também a relevância da interação entre a microbiota intestinal e o eixo que conecta o intestino ao sistema imunológico, fato que ocorre por meio de mecanismos neurais e hormonais. Conforme evidenciado por Yan J et al. (2024), os sinais provenientes de micróbios podem ativar o eixo intestinal e a medula óssea, promovendo a produção de monócitos e neutrófilos com características pró-inflamatórias, além de aumentar a vigilância imunológica contra tumores. Simultaneamente, os microrganismos que habitam o intestino influenciam o metabolismo da bile e o ciclo do triptofano, o que afeta a acessibilidade de intermediários bioativos, como o ácido quinurênico, que impactam diretamente na polarização de macrófagos do tipo M1/M2 e na atividade de células T auxiliares.

Outro mecanismo que tem sido amplamente estudado envolve o recrutamento e a ativação de células efetoras que combatem tumores. De acordo com Souza DS et al. (2025), a presença de certos tipos de bactérias comensais pode aumentar a infiltração de células T CD8+ nos tumores, além de intensificar a liberação de citocinas inflamatórias no ambiente tumoral, o que favorece a eliminação de células cancerígenas. Além disso, uma microbiota bem equilibrada é importante para fortalecer as junções epiteliais intestinais, prevenindo a translocação de bactérias para a corrente sanguínea e evitando inflamações crônicas que podem prejudicar a homeostase do sistema imunológico.

Por outro lado, a disbiose, que muitas vezes é provocada pelo uso de antibióticos de amplo espectro, compromete a resposta imunológica ao diminuir a diversidade de microrganismos benéficos

e favorecer o crescimento de bactérias patológicas. Essa alteração no ecossistema intestinal resulta na diminuição da produção de ácidos graxos de cadeia curta, modifica a sinalização das células dendríticas e induz um estado de imunossupressão em todo o corpo. Como apontado por Aghamajidi V e Maleki Vareki S (2022), pacientes que utilizam antibióticos nas semanas que precedem o início da imunoterapia apresentam taxas de resposta clínica e sobrevida global menores, evidenciando a relevância da integridade da microbioma para o sucesso das terapias.

Apesar dos progressos feitos, entender por completo os mecanismos de comunicação entre a microbiota e o sistema imunológico continua sendo um grande desafio. Xie M et al. (2025) observam que investigações em metagenômica e metabolômica têm sido empregadas para descobrir biomarcadores microbianos que possam prever a resposta à imunoterapia, o que possibilita a personalização dos tratamentos de acordo com o perfil microbiológico de cada indivíduo. Estudos recentes indicam que integrar a imunoterapia a estratégias de modulação da microbiota, como o uso de probióticos, prebióticos e transplante de fezes, pode melhorar as respostas contra o câncer e minimizar os efeitos colaterais. Portanto, torna-se claro que a microbiota intestinal funciona como um adjuvante imunológico natural, com a capacidade de impactar significativamente a eficácia dos tratamentos imunoterápicos oncológicos através de diversos mecanismos moleculares, celulares e metabólicos. Compreender esses processos é fundamental para desenvolver estratégias de tratamento personalizadas que combinem a gestão microbiana com a oncologia de precisão, aumentando a resposta antitumoral e ampliando o número de pacientes que podem se beneficiar das atuais terapias imunológicas.

#### 4.2 ESPÉCIES BACTERIANAS ASSOCIADAS À EFICÁCIA OU RESISTÊNCIA À IMUNOTERAPIA

Diversas pesquisas recentes revelaram que a variedade da microbiota intestinal tem um impacto direto sobre a eficácia ou resistência à imunoterapia contra tumores, especialmente em relação ao bloqueio de pontos de controle imunológicos como PD-1, PD-L1 e CTLA-4. Conforme mencionado por Xie M et al. (2025), pacientes que apresentaram níveis elevados de *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii* em sua microbiota intestinal mostraram respostas consideravelmente mais positivas à imunoterapia utilizando anti-PD-1. Essas bactérias parecem facilitar uma ativação mais forte de linfócitos T citotóxicos e uma modulação favorável do microambiente tumoral, o que leva a uma maior infiltração de células imunológicas efetivas. Adicionalmente, foi constatado que a administração oral de *A. muciniphila* em modelos animais restaurou a sensibilidade à imunoterapia em espécimes que antes eram resistentes, corroborando o papel fundamental dessas bactérias na eficácia do tratamento.

Por outro lado, Kiousi DE et al. (2023) identificaram que a presença de *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* e *Enterococcus faecium* estava vinculada a melhores taxas de resposta clínica e sobrevida sem progressão em pacientes com melanoma que receberam terapia com inibidores de pontos de verificação. Estes microrganismos parecem aumentar a função das células dendríticas, estimulando uma maturação e apresentação de抗ígenos mais eficazes, o que intensifica a ativação das células T CD8+ direcionadas ao tumor. Em contrapartida, uma microbiota dominada por espécies potencialmente nocivas, como *Escherichia coli* e *Clostridium difficile*, tem mostrado estar relacionada à resistência ao tratamento, possivelmente devido ao desencadeamento de um estado inflamatório sistêmico crônico e descontrolado, que prejudica a imunovigilância contra tumores.

Além das bactérias benéficas conhecidas, novas descobertas sugerem que a relação entre Firmicutes e Bacteroidetes também afeta a resposta à imunoterapia. Segundo Zhang M et al. (2023), indivíduos com maior proporção de *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae* demonstraram respostas superiores à terapia anti-PD-1, enquanto uma predominância de *Bacteroides fragilis* e *Bacteroides thetaiotaomicron* foi associada à resistência. Curiosamente, *B. fragilis* pode ter efeitos variados dependendo do contexto imunológico: em certas situações, sua presença pode incentivar respostas imunes contra tumores através da ativação de células T reguladoras e da produção de interleucina-12 (IL-12), enquanto em outros casos pode criar um ambiente imune supressor, dependendo da diversidade geral da microbiota e do estado metabólico do hospedeiro.

Pesquisas mais recentes também indicam que os metabólitos gerados por certas bactérias são fatores determinantes na resposta ao tratamento. *Faecalibacterium prausnitzii* e *Eubacterium rectale*, por exemplo, produz ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que influenciam a diferenciação de linfócitos T reguladores e mantêm a integridade do epitélio intestinal, contribuindo para um ambiente imunológico mais equilibrado e responsivo à imunoterapia (Cheng MY et al. 2020). Em contraste, a redução desses produtores de butirato e o aumento de microrganismos pró-inflamatórios como *Prevotella copri* e *Fusobacterium nucleatum*, têm sido associados à pior resposta clínica e maior toxicidade relacionada ao tratamento (Xie M et al. 2025).

De acordo com Kiousi DE et al. (2023), a alteração da microbiota intestinal, por meio da utilização de probióticos, prebióticos, mudanças alimentares ou transplante de fezes, tem se revelado uma abordagem promissora para aprimorar a eficácia da imunoterapia. Pesquisas clínicas indicam que a recuperação de bactérias benéficas pode reverter a resistência em pacientes que não respondem ao tratamento, influenciando de maneira positiva a ativação de genes relacionados à resposta imune adaptativa. Portanto, a análise das espécies bacterianas ligadas ao sucesso ou à resistência na imunoterapia é um campo que está crescendo rapidamente, com o potencial de direcionar métodos personalizados que combinem o perfil microbiano do paciente com as técnicas de imunomodulação contra o câncer.

#### 4.3 POTENCIAIS BIOMARCADORES MICROBIANOS DE PROGNÓSTICO CLÍNICO

Nos últimos anos, Yan J et al. (2024) citam que, a identificação de possíveis biomarcadores microbianos com prognóstico clínico tem recebido maior atenção, principalmente por causa do entendimento crescente de que a composição e a funcionalidade da microbiota intestinal têm um impacto direto na resposta imunológica e, por consequência, no desenvolvimento de várias doenças, como câncer, distúrbios metabólicos e patologias inflamatórias sistêmicas. Pesquisas recentes indicam que certas assinaturas microbianas podem atuar como preditores sensíveis e específicos da evolução clínica, contribuindo para a estratificação de risco e para a tomada de decisões terapêuticas. A análise desses biomarcadores considera não só a presença ou ausência de certas espécies bacterianas, mas também seus metabólitos, vias bioquímicas ativadas e padrões de interação com o hospedeiro. Isso possibilita uma compreensão mais abrangente do papel funcional da microbiota no estado de saúde ou doença.

Espécies produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.* e *Eubacterium rectale*, figuram entre os biomarcadores mais promissores de acordo com Lei W et al. (2024). Elas estão fortemente ligadas a um perfil anti-inflamatório e a resultados clínicos mais favoráveis em condições como câncer colorretal, doença inflamatória intestinal e síndromes metabólicas. A diminuição desses microrganismos é vista como um sinal de disbiose severa, inflamação crônica e aumento do risco de progressão tumoral. Isso indica que seu monitoramento pode ser útil para prever resistência terapêutica, particularmente em imunoterapias. Ademais, esses produtores de butirato são fundamentais para manter a integridade epitelial e regular os linfócitos T, o que reforça seu uso como marcadores funcionais do equilíbrio imunológico.

Em contrapartida, Queiroz SMOPA et al. (2024) pontuam que, espécies bacterianas pró-inflamatórias, como *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella copri* e *Escherichia coli enterotoxigênica*, estão ligadas a prognósticos clínicos mais desfavoráveis, indicando um ambiente microbiano que pode ativar vias inflamatórias crônicas e facilitar a evasão do sistema imunológico pelo tumor. *F. nucleatum*, em particular, foi reconhecido como um biomarcador negativo no câncer colorretal, estando associado à resistência à quimioterapia e ao crescimento tumoral elevado por meio da ativação de vias como a NF-κB. Em algumas pesquisas, a presença elevada dessa espécie já é vista como um sinal de agressividade tumoral, evidenciando o uso da caracterização microbiana como um recurso adicional ao diagnóstico clínico convencional.

Metabólitos originados da microbiota, além das espécies bacterianas, têm se destacado como biomarcadores promissores, principalmente por indicarem a atividade funcional das comunidades microbianas. Compostos como butirato, propionato e indóis estão fortemente associados a mecanismos imunológicos protetores e podem atuar como indicadores sensíveis da eficácia terapêutica, especialmente em tratamentos imunomoduladores. Por outro lado, metabólitos nocivos como

lipopolissacarídeos (LPS), aminas biogênicas e compostos resultantes da fermentação proteica estão ligados a condições inflamatórias agravadas, prognósticos negativos e ativação de vias pró-tumorais. Assim, o perfil metabólico microbiano pode ser tão ou mais revelador do que a identificação taxonômica básica (Li Z et al. 2024).

Na oncologia, Zhou Y et al. (2025) citam que, os biomarcadores microbianos têm se mostrado muito importantes para prever a resposta à imunoterapia, principalmente nos tratamentos que utilizam inibidores de *checkpoint* imunológico. Pesquisas indicam que assinaturas com *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium longum* e *Ruminococcaceae* estão ligadas a respostas mais eficazes ao tratamento, ao passo que a predominância de *Bacteroides* e microrganismos oportunistas pode sinalizar resistência. Dessa forma, o perfil microbiano intestinal tem se estabelecido como uma ferramenta preditiva valiosa, possibilitando a personalização de tratamentos antes do início do protocolo clínico, o que aumenta as chances de sucesso terapêutico.

Outra área em crescimento par Li Z et al. (2024) diz respeito à utilização de biomarcadores microbianos para prever o risco de toxicidade decorrente de tratamentos oncológicos. Certas assinaturas bacterianas foram ligadas a uma maior propensão a efeitos colaterais graves, como colite induzida por imunoterapia, hepatotoxicidade e aumento da inflamação sistêmica. Microrganismos como *Bacteroides fragilis* e *Clostridium scindens* vêm sendo investigados como moduladores significativos desses efeitos, afetando a gravidade e a duração das manifestações clínicas. Dessa forma, a detecção antecipada de perfis microbianos de risco pode contribuir para a prevenção, acompanhamento e intervenção terapêutica.

Ademais, a microbiota não se restringe a prever apenas o câncer conforme citado por Khalid AK et al. (2024). Em condições metabólicas como diabetes tipo 2 e obesidade, espécies como *Akkermansia muciniphila* e *Christensenellaceae* se destacam como biomarcadores de proteção metabólica. Por outro lado, o aumento de *Firmicutes* específicos pode sinalizar agravamento da inflamação e resistência à insulina. A análise longitudinal desses perfis tem mostrado valor prognóstico, possibilitando a identificação de pessoas com maior risco de progressão clínica antes do aparecimento de sintomas graves.

No contexto das doenças autoimunes, os biomarcadores microbianos também têm se mostrado fundamentais para antecipar surtos, evolução da doença e resposta ao tratamento. Em casos de artrite reumatoide, esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico, perfis reduzidos de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* geralmente indicam uma desregulação imunológica considerável. Ao mesmo tempo, a presença elevada de *Prevotella copri* está associada a uma maior atividade inflamatória e a um prognóstico pior. Esse entendimento possibilita intervenções específicas para restaurar o equilíbrio microbiano, o que pode ajudar a regular a resposta imunológica (Hemmati MA et al. 2024).

Em conclusão, a combinação de dados metagenômicos, metabolômicos e imunológicos avança rapidamente para fazer com que os biomarcadores microbianos integrem o arsenal clínico de diagnóstico e prognóstico. Para Zhou Y et al. (2024), a habilidade de antecipar a progressão do tratamento, o risco de complicações e a resposta imunológica sistêmica faz com que essa estratégia seja uma das mais promissoras na medicina personalizada atual. Dessa forma, os possíveis biomarcadores microbianos representam uma nova fronteira na compreensão das doenças humanas, fornecendo suporte sólido para a criação de estratégias terapêuticas mais eficazes, personalizadas e fundamentadas em perfis biológicos amplamente mensuráveis.

#### 4.4 PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS DE MODULAÇÃO DA MICROBIOTA APLICADAS EM MODELOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS

As estratégias mais relevantes para a modulação da microbiota, utilizadas em modelos pré-clínicos e clínicos, têm se mostrado promissoras para melhorar a resposta imunológica, aumentar a eficácia terapêutica e melhorar a evolução clínica de várias doenças, principalmente nos casos oncológicos, metabólicos e autoimunes. Entre essas abordagens, Liu Y et al. (2022) citam que, sobressai-se a utilização de probióticos, que envolve a administração de microrganismos vivos capazes de restabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal e induzir efeitos imunomoduladores positivos. Pesquisas pré-clínicas indicam que cepas específicas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Akkermansia muciniphila* podem melhorar a resposta antitumoral, intensificar a atividade das células T citotóxicas e diminuir processos inflamatórios crônicos. Em modelos clínicos, probióticos têm sido empregados como complemento às terapias tradicionais, demonstrando a habilidade de aumentar a tolerância a tratamentos como quimioterapia e imunoterapia, diminuir efeitos colaterais gastrointestinais e promover um sistema imunológico mais responsável.

Os prebióticos, compostos geralmente formados por fibras alimentares ou oligossacarídeos não digeríveis, são outra estratégia bastante utilizada citada por Ruiz A et al. (2023). Esses compostos estimulam de forma seletiva o crescimento e a atividade de microrganismos benéficos. Prebióticos como inulina, fruooligossacarídeos (FOS) e galactooligossacarídeos (GOS) demonstram alta eficácia em modelos animais, estimulando a produção de metabólitos que modulam o sistema imunológico, como os ácidos graxos de cadeia curta, além de favorecerem espécies bacterianas ligadas à manutenção do equilíbrio imunológico. Em estudos clínicos, os prebióticos foram usados tanto isoladamente quanto em combinação com probióticos, o que resultou em aumento da diversidade microbiana, diminuição de marcadores inflamatórios e aprimoramento da resposta terapêutica em pacientes que passaram por imunoterapia.

Os simbióticos, que combinam probióticos e prebióticos, constituem uma estratégia ainda mais abrangente para Liu T et al. (2022), pois fornecem microrganismos benéficos juntamente com

substratos específicos que asseguram sua sobrevivência e atividade no trato gastrointestinal. Em modelos pré-clínicos, os simbióticos mostraram ser capazes de reverter casos severos de disbiose, restaurar funções epiteliais e aprimorar o perfil metabólico do hospedeiro. Pesquisas clínicas sugerem que os simbióticos podem diminuir de forma significativa as complicações gastrointestinais em pacientes com câncer e melhorar a resposta imunológica antitumoral, especialmente quando usados como terapia complementar aos inibidores de checkpoint imunológico.

O transplante de microbiota fecal (TMF) surge como uma das abordagens mais eficazes e com grande potencial de aplicação, além dessas intervenções nutricionais. Para Zheng D et al. (2020), o TMF envolve a transferência de microbiota intestinal saudável de um doador para um receptor, visando restaurar comunidades microbianas benéficas e ativas funcionalmente. Em estudos com modelos animais, o TMF mostrou ser capaz de restabelecer a diversidade microbiana de forma rápida, diminuir a inflamação sistêmica e potencializar a eficácia de tratamentos antitumorais, mesmo em situações de resistência anterior. Estudos clínicos recentes têm corroborado essas descobertas, indicando que pacientes tratados com TMF associado à imunoterapia apresentam taxas de resposta mais elevadas, menor progressão do tumor e uma melhora significativa na ativação imunológica.

Outra estratégia inovadora segundo Cianci G et al. (2025) é a utilização de pós-bióticos, compostos bioativos resultantes do metabolismo microbiano, que incluem peptídeos, ácidos graxos de cadeia curta, exopolissacarídeos e componentes estruturais, como lipoteicos e frações da parede celular. Ao contrário dos probióticos, os pós-bióticos não necessitam da sobrevivência de bactérias no hospedeiro, o que torna mais fácil sua padronização, estabilidade e segurança, principalmente em grupos vulneráveis. Pesquisas pré-clínicas indicam que os pós-bióticos têm a capacidade de modular importantes vias imunológicas, reforçando as barreiras epiteliais e diminuindo os mediadores inflamatórios. Ensaios clínicos têm investigado sua aplicação para diminuir as toxicidades gastrointestinais causadas pela quimioterapia e para complementar estratégias imunoterapêuticas, apresentando resultados encorajadores.

Além dessas intervenções diretas, Perarson JA et al. (2018) pontuam que, a manipulação dietética é uma estratégia essencial para o remodelamento da microbiota. Pesquisas pré-clínicas indicam que dietas ricas em fibras, alimentos fermentados e compostos bioativos, como polifenóis encontrados em frutas e vegetais, podem modificar de forma positiva o perfil microbiano, elevar a produção de metabólitos benéficos e reforçar as respostas imunes antitumorais. Em pesquisas clínicas, a adoção de padrões alimentares mais saudáveis, como a dieta mediterrânea, tem mostrado estar relacionada a uma maior diversidade microbiana, diminuição da inflamação sistêmica e melhores resultados em pacientes submetidos a terapias imunológicas.

Terapias que utilizam microrganismos geneticamente modificados também vêm ganhando destaque como uma nova estratégia para a modulação da microbiota. Esses microrganismos são

projetados para produzir moléculas específicas, como citocinas, antígenos tumorais ou metabólitos bioativos, que podem ajustar a resposta imunológica de maneira precisa e direcionada. Em modelos pré-clínicos, bactérias alteradas, como *Escherichia coli Nissle* e *Lactococcus lactis*, demonstraram capacidade para provocar respostas antitumorais fortes e equilibradas, além de atuarem como veículos para a entrega de terapias biológicas diretamente no microambiente tumoral. Embora essa área ainda esteja em desenvolvimento, os primeiros ensaios clínicos indicam segurança e potencial terapêutico (Cianci G et al. 2025).

Finalmente, a combinação de estratégias de modulação da microbiota com abordagens de medicina personalizada tem permitido intervenções mais eficientes e adaptadas ao perfil microbiano único de cada paciente. De acordo com Liu Y et al. (2022), a combinação de análises metagenômicas, metabolômicas e imunológicas possibilita a identificação de padrões que direcionam a utilização apropriada de probióticos, prebióticos, TMF e dietas terapêuticas. Em contextos clínicos, essa estratégia personalizada tem gerado maior eficácia no tratamento, redução na ocorrência de efeitos colaterais e respostas antitumorais mais consistentes. Assim, as estratégias para a modulação da microbiota constituem um pilar fundamental para a inovação terapêutica atual, ligando os progressos em microbiologia, imunologia e oncologia translacional.

#### 4.5 PERSPECTIVAS FUTURAS E DESAFIOS PARA INTEGRAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COMO FERRAMENTA TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR NA IMUNOTERAPIA DO CÂNCER

O debate acerca do futuro da integração da microbiota intestinal na imunoterapia do câncer destaca um campo em rápida evolução, movido pelo aumento da compreensão das interações complexas entre microrganismos, sistema imunológico e respostas antitumorais. Para Li Z et al. (2024), pesquisas recentes indicam que a composição microbiana influencia diretamente a eficácia de tratamentos como inibidores de checkpoints imunológicos, vacinas terapêuticas e terapias celulares, colocando o microbioma como um alvo possível para melhorar as respostas clínicas. Nesse contexto, as projeções futuras indicam uma medicina cada vez mais personalizada, em que perfis microbianos individuais poderão atuar como biomarcadores para prever a eficácia terapêutica e escolher intervenções adjuvantes específicas. A consolidação dessa abordagem tem o potencial de mudar o paradigma atual da oncologia, movendo parte da atenção da característica tumoral isolada para um modelo mais integrativo, que vê o organismo como um ecossistema interdependente.

Entretanto, para que essa integração seja totalmente eficaz, é fundamental progredir na padronização das metodologias de análise da microbiota intestinal. Segundo Sun J et al. (2025), um dos principais obstáculos à reproduzibilidade dos resultados é a variabilidade nas técnicas de coleta, processamento, sequenciamento e bioinformática, o que dificulta a comparação entre estudos e a

validação de microrganismos essenciais para intervenções clínicas. As previsões sugerem que a criação de protocolos padronizados, combinada com plataformas de análise mais robustas e interoperáveis, será crucial para estabelecer a microbiota como um elemento confiável na tomada de decisões terapêuticas. Sem esse progresso, a aplicação dos resultados laboratoriais na prática clínica continuará sendo restringida por inconsistências técnicas e diagnósticos imprecisos.

Outro desafio importante para Silva CAC et al. (2025) é entender a relação de causa e efeito entre a microbiota e a resposta ao tratamento imunoterapêutico. Apesar de vários estudos observacionais terem encontrado correlações entre certos perfis microbianos e maior sobrevida ou melhor resposta a terapias imunológicas, ainda é desafiador estabelecer relações causais diretas. A microbiota atua como um sistema dinâmico e de múltiplos fatores, sendo afetada por alimentação, medicamentos, condições de saúde prévias, idade e contexto genético, o que torna difícil determinar o efeito exclusivo de um microrganismo específico. Pesquisas futuras precisarão se concentrar em estudos longitudinais, experimentos controlados e modelos humanizados para elucidar os mecanismos biológicos, identificando as vias metabólicas e imunológicas essenciais para a modulação da resposta ao tratamento.

Os avanços promissores na engenharia de microrganismos também fazem parte das perspectivas tecnológicas, possibilitando a criação de probióticos geneticamente modificados de nova geração, que podem modular vias imunológicas específicas ou secretar compostos bioativos que potencializam a ação de imunoterápicos. Esses microrganismos sintéticos podem funcionar como transportadores de citocinas, peptídeos imunomoduladores ou moléculas sinalizadoras, expandindo as opções terapêuticas disponíveis e diminuindo os efeitos colaterais sistêmicos. No entanto, antes de integrar essas tecnologias aos protocolos clínicos, é necessário discutir amplamente as questões bioéticas, regulatórias e de segurança, principalmente no que diz respeito ao risco de disseminação ambiental, transferência horizontal de genes e possíveis efeitos a longo prazo (Rowaiyer A et al. 2024).

A viabilidade clínica da modulação da microbiota como terapia complementar também estará sujeita à superação de obstáculos ligados à variabilidade entre indivíduos. Para Silva CAC et al. (2025), cada paciente tem um ecossistema microbiano exclusivo, que é muito sensível a alterações ambientais e fisiológicas, tornando difícil o desenvolvimento de intervenções universais. Dessa forma, é provável que o futuro do campo siga em direção a estratégias altamente personalizadas, como transplante de microbiota intestinal direcionado, probióticos sob medida e dietas moduladoras específicas para o tipo de tumor e perfil imunológico de cada pessoa. Esse modelo exigirá sistemas sofisticados de estratificação de pacientes e algoritmos preditivos fundamentados em inteligência artificial, os quais poderão combinar informações clínicas, genéticas, imunológicas e microbianas.

Outro ponto crucial para Sun J et al. (2025), diz respeito à necessidade de estudos clínicos de grande porte que comprovem a eficácia e segurança das intervenções fundamentadas na microbiota. A

maior parte dos resultados disponíveis é oriunda de pesquisas pré-clínicas ou ensaios com amostras reduzidas, o que restringe a generalização para populações diversas. Ensaios randomizados, multicêntricos e controlados serão essenciais para definir diretrizes terapêuticas, detectar possíveis riscos e confirmar a microbiota como uma ferramenta complementar reconhecida pela comunidade científica e regulatória. Ademais, será preciso incluir análises econômicas para avaliar custos, acessibilidade e efeitos no sistema de saúde, assegurando que essas estratégias possam ser implementadas de maneira justa.

As projeções futuras também incluem o entendimento da interação tripartite entre microbiota, metabolismo e imunoterapia. De acordo com Zheng D et al. (2020), a produção de metabólitos bioativos, como ácidos graxos de cadeia curta, poliaminas e derivados do triptofano, pode afetar diretamente as respostas imunológicas e a habilidade do corpo de combater tumores. O estudo mais detalhado desses mecanismos possibilitará a criação de intervenções que atuem tanto na composição microbiana quanto em suas funções metabólicas, expandindo as opções terapêuticas disponíveis. Essa estratégia funcional provavelmente se tornará um dos principais métodos para aumentar a eficácia das imunoterapias, diminuindo os efeitos colaterais e expandindo o número de pacientes responsivos.

Finalmente, a incorporação da microbiota intestinal à imunoterapia oncológica apresenta desafios estruturais ligados à capacitação profissional e à adequação dos serviços de saúde. Para Rowaiyer J et al. (2024), a incorporação de análises microbianas ao processo diagnóstico regular demandará treinamento das equipes, investimento em tecnologias de laboratório e revisão dos protocolos clínicos. Ademais, será imprescindível promover a interdisciplinaridade, unindo especialistas em oncologia, microbiologia, imunologia, nutrição e bioinformática para o desenvolvimento de estratégias integradas. Portanto, mesmo diante dos obstáculos técnicos e conceituais, as projeções futuras sugerem que o progresso na ciência do microbioma tem o potencial de transformar a maneira como entendemos e tratamos o câncer, colocando a microbiota intestinal como um componente fundamental para terapias mais eficazes, seguras e personalizadas.

## 5 CONCLUSÃO

A análise integrada exposta neste estudo demonstra que a microbiota intestinal tem um papel fundamental na interação entre o hospedeiro, sistema imunológico e respostas terapêuticas antitumorais, constituindo-se como um fator essencial para entender a variabilidade clínica observada na imunoterapia. A análise detalhada da literatura revelou que diversas espécies bacterianas podem alterar mecanismos imunológicos essenciais, como a ativação de linfócitos T, maturação de células dendríticas e regulação de citocinas, afetando diretamente a eficácia ou resistência a medicamentos imunoterapêuticos. Esse arcabouço demonstra que o microbioma não é apenas um participante passivo

das dinâmicas fisiológicas, mas um regulador ativo das vias metabólicas e imunológicas que influenciam o prognóstico, a sobrevida e a resposta clínica em vários tipos de câncer.

Ademais, a identificação de possíveis biomarcadores microbianos surge como uma das áreas mais promissoras no campo da oncologia, oferecendo a oportunidade de prever com maior precisão quais pacientes têm maior chance de responder positivamente às terapias imunoterapêuticas. As pesquisas analisadas indicam que assinaturas bacterianas específicas, níveis de metabólitos provenientes do microbioma e perfis funcionais de comunidades microbianas abrem caminho para a criação de ferramentas diagnósticas e prognósticas mais precisas. Entretanto, a diversidade de métodos entre os estudos, a ausência de padronização nas técnicas de sequenciamento e as variações geográficas e dietéticas entre as populações ainda representam desafios consideráveis para a implementação desses biomarcadores na prática clínica.

Do ponto de vista terapêutico, os resultados apresentados sobre estratégias de modulação da microbiota — como probióticos, prebióticos, simbióticos, transplante de microbiota fecal e uso de metabólitos bacterianos purificados — indicam um campo em rápida expansão, impulsionado por evidências pré-clínicas sólidas e aumento no número de ensaios clínicos. Essas estratégias demonstram a possibilidade de converter a microbiota intestinal em um recurso terapêutico complementar, capaz de aumentar as taxas de resposta à imunoterapia, reduzir efeitos colaterais e recuperar a função imunológica em pacientes resistentes. Contudo, mesmo com os progressos, ainda são necessários estudos aprofundados que investiguem aspectos como segurança, durabilidade dos efeitos, padronização das intervenções e seleção apropriada de candidatos para esse tipo de modulação biológica.

Por fim, as perspectivas futuras sugerem que a próxima década será caracterizada pela integração gradual da oncologia, microbiologia e medicina de precisão. A inclusão da microbiota intestinal como um elemento fundamental na tomada de decisão terapêutica requer o desenvolvimento de protocolos padronizados, a validação multicêntrica de biomarcadores e a criação de ecossistemas clínicos que possam monitorar e manipular o microbioma de maneira segura e eficiente. Desse modo, é possível concluir que a microbiota intestinal não só complementa a imunoterapia, mas também representa uma nova fronteira científica com potencial revolucionário para a oncologia moderna. Para que isso aconteça, será necessário que haja uma convergência entre evidências sólidas, regulamentação transparente e inovação tecnológica constante.

## REFERÊNCIAS

- AGHAMAJIDI A, MALEKI VAREKI S. The Effect of the Gut Microbiota on Systemic and Anti-Tumor Immunity and Response to Systemic Therapy against Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 22;14(15):3563.
- CHANG MY, et al. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe? *Gut* 2020;69:1867-1876.
- CIANCI G, et al. Immune Modulation by Microbiota and Its Possible Impact on Polyomavirus Infection. *Pathogens*. 2025; 14(8):747.
- GIL AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2008.
- HEMMATI MA, et al. Using New Technologies to Analyze Gut Microbiota and Predict Cancer Risk. *Cells*. 2024 Dec 1;13(23):1987.
- KHALID AK, et al. Microbial Biomarkers Helpful in Early Detection of Cancer: Prognosis and Suitable Treatment. *Indus Journal of Bioscience Research*. 2024;2(02):903-917.
- KIOUSI DE, et al. The Role of the Gut Microbiome in Cancer Immunotherapy: Current Knowledge and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 31;15(7):2101.
- LEI W, et al. Gut microbiota shapes cancer immunotherapy responses. *npj Biofilms Microbiomes*. 2024;11(143).
- LI Z, et al. Critical role of the gut microbiota in immune responses and cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2024;17(33).
- LI Z, et al. Critical role of the gut microbiota in immune responses and cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2024 May 14;17(1):33.
- LIU Y, et al. Modulation of Gut Microbiota and Immune System by Probiotics, Pre-biotics, and Post-biotics. *Front. Nutr.* 2022;2(1).
- PEARSON JA, et al. Modulation of the immune system by the gut microbiota in the development of type 1 diabetes. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11):2580-2596.
- QUEIROZ SMOPA, et al. A revolução microbiana: O impacto dos microbiomas na modulação do sistema imunológico. *Seven*. 2024;8(1).
- ROWAIYE A, et al. Gut microbiota alteration - Cancer relationships and symbiotic roles in cancer therapies. *The Microbe*. 2024;4(1).
- RUIZ A, et al. Modulation of gut microbiota and intestinal immune response in gilthead seabream (*Sparus aurata*) by dietary bile salt supplementation. *Front. Microbiol*. 2023;(23)1.
- SILVA CAC, et al. O Impacto da Microbiota Intestinal em Oncologia. *Revista Científica Hospital Santa Izabel*. 2025;9(1).
- SOUZA DS, et al. A relação entre microbiota intestinal e saúde do sistema imunológico. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. São Paulo. 2025;9(7).



SUN J, et al. Gut microbiota as a new target for anticancer therapy: from mechanism to means of regulation. *npj Biofilms Microbiomes*. 2025;11(43).

XIE M, et al. The gut microbiota in cancer immunity and immunotherapy. *Cellular & Molecular Immunology*. 2025;22:1012–1031.

YAN J, et al. Gut microbiota as a biomarker and modulator of anti-tumor immunotherapy outcomes. *Front. Immunol.* 2024;27.

ZHANG M, et al. Role of gut microbiome in cancer immunotherapy: from predictive biomarker to therapeutic target. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12(84).

ZHENG D, et al. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020;30(1):492–506.

ZHOU Y, et al. Revealing gut microbiota biomarkers associated with melanoma immunotherapy response and key bacteria-fungi interaction relationships: evidence from metagenomics, machine learning, and SHAP methodology. *Front. Immunol*. 2025;16(16).