



PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO

PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA: A REVIEW

PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE: UNA REVISIÓN

Ana Savia Cardoso Brito¹, Gildeanni Iasmim Alves Vieira², Alessandra Souza dos Santos³, Aroldo Mazur Barbosa da Silva⁴

e565340

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i6.5340>

PUBLICADO: 06/2024

RESUMO

O mieloma múltiplo (MM) é a segunda neoplasia hematológica mais comum, caracterizada pela proliferação descontrolada de células plasmáticas, resultando em complicações como anemia, lesões ósseas e insuficiência renal. Estudos sugerem que a microbiota intestinal pode influenciar a progressão do MM e a resposta ao tratamento. Nesse contexto, os probióticos, conhecidos por seus benefícios à saúde intestinal, apresentam potencial terapêutico para o tratamento do MM, melhorando a microbiota e a resposta imunológica. Dessa forma, objetivou-se realizar uma revisão sistemática através do *Methodi Ordinatio* sobre o potencial uso de probióticos no tratamento do mieloma múltiplo. As buscas foram feitas no mês de abril de 2024, nas bases de dados: *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*. Não foram empregados intervalos temporais. A busca resultou em um total de 104 publicações dos quais 2 atenderam aos critérios de seleção. As publicações datam de 2018 e 2024. O maior valor *InOrd* foi alcançado pelo periódico *Cell Metabolism*, enquanto a revista *Probiotics and Antimicrobial Proteins* apresentou o maior número de citações. Ambas revistas apresentaram alto fator de impacto. Evidências preliminares sugerem que os probióticos podem desencadear efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios, melhorando a condição geral dos pacientes. Estudos indicam que o desequilíbrio da microbiota intestinal pode influenciar a progressão da doença e a eficácia do tratamento, sublinhando a necessidade de mais investigações neste campo. Portanto, para solidificar essas descobertas e estabelecer diretrizes claras, são necessários mais ensaios clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças oncohematológicas. Microbioma intestinal. Microbiologia.

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is the second most common hematologic neoplasm, characterized by the uncontrolled proliferation of plasma cells, resulting in complications such as anemia, bone lesions, and renal failure. Studies suggest that the gut microbiota may influence the progression of MM and the response to treatment. In this context, probiotics, known for their benefits to gut health, present therapeutic potential for MM treatment, improving both the microbiota and immune response. Thus, the aim was to conduct a systematic review using the Methodi Ordinatio on the potential use of probiotics in the treatment of multiple myeloma. Searches were conducted in April 2024 in the databases: Embase, Scopus, and Web of Science, without temporal limits. The search yielded a total of 104 publications, of which 2 met the selection criteria. The publications date from 2018 and 2024. The highest InOrd value was achieved by the journal Cell Metabolism, while the journal Probiotics and Antimicrobial Proteins had the highest number of citations. Both journals had a high impact factor. Preliminary evidence suggests that probiotics may trigger immunomodulatory and anti-inflammatory

¹ Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU, São Paulo, São Paulo, Brasil.

² Mestranda em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAr, Parnaíba, Piauí, Brasil. Graduada em Licenciatura Plena em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Piauí - UFPI.

³ Mestranda em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAr, Parnaíba, Piauí, Brasil. Especialista em Biodiversidade e Conservação pela Universidade Estadual do Piauí - UESPI. Graduada em Licenciatura Plena em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Piauí - UFPI.

⁴ Docente do curso de Biomedicina pela Faculdade Estácio de Sá, Carapicuíba, São Paulo, Brasil. Especialista em Docência do Ensino Superior com Ênfase em Sistema de Saúde pela Faculdade Venda Nova do Imigrante - FAVENI. Especialista em Imagenologia pela Universidade Nove de Julho, UNINOVE. Graduado em Biomedicina pela Inaci Associação de Ensino, IAE.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO
Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

effects, improving the overall condition of patients. Studies indicate that imbalances in the gut microbiota may influence disease progression and treatment efficacy, underscoring the need for further research in this field. Therefore, to solidify these findings and establish clear guidelines, more clinical trials are needed.

KEYWORDS: *Oncohematological diseases. Intestinal microbiome. Microbiology.*

RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más común, caracterizada por la proliferación descontrolada de células plasmáticas, lo que resulta en complicaciones como anemia, lesiones óseas e insuficiencia renal. Estudios sugieren que la microbiota intestinal puede influir en la progresión del MM y en la respuesta al tratamiento. En este contexto, los probióticos, conocidos por sus beneficios para la salud intestinal, presentan potencial terapéutico para el tratamiento del MM, mejorando la microbiota y la respuesta inmunológica. Por lo tanto, el objetivo fue realizar una revisión sistemática a través del Methodi Ordinatio sobre el potencial uso de probióticos en el tratamiento del mieloma múltiple. Las búsquedas se realizaron en el mes de abril de 2024 en las bases de datos: Embase, Scopus y Web of Science. No se emplearon intervalos temporales. La búsqueda resultó en un total de 104 publicaciones, de las cuales 2 cumplieron con los criterios de selección. Las publicaciones datan de 2018 y 2024. El mayor valor InOrd fue alcanzado por la revista Cell Metabolism, mientras que la revista Probiotics and Antimicrobial Proteins presentó el mayor número de citas. Ambas revistas mostraron un alto factor de impacto. Evidencias preliminares sugieren que los prebióticos pueden desencadenar efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, mejorando la condición general de los pacientes. Estudios indican que el desequilibrio de la microbiota intestinal puede influir en la progresión de la enfermedad y en la eficacia del tratamiento, subrayando la necesidad de más investigaciones en este campo. Por lo tanto, para solidificar estos hallazgos y establecer directrices claras, se requieren más ensayos clínicos.

PALABRAS CLAVE: *Enfermedades oncohematológicas. Microbioma intestinal. Microbiología.*

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna e incurável das células plasmáticas, sendo a segunda neoplasia hematológica mais comum, após o linfoma não-Hodgkin, contribuindo com cerca de 1% de todos os casos de câncer e resultando em aproximadamente 2% das mortes por esta doença no mundo (Salema; Carvalho, 2019; Cowan *et al.*, 2022). A origem do MM está associada à descontrolada proliferação monoclonal de células plasmáticas, levando à alta produção de imunoglobulinas monoclonais e resultando em uma série de mudanças, como anemia, lesões nos ossos, infecções, hipercalcemia e insuficiência renal, entre outras complicações (Brigle; Rogers, 2017; Gonçalves *et al.*, 2023). O comprometimento ósseo, devido às lesões líticas, é um dos principais problemas do mieloma múltiplo, causando desconforto intenso e dores que afetam significativamente a qualidade de vida (Torres *et al.*, 2022).

O MM costuma ser antecedido por duas condições assintomáticas potencialmente tratáveis: gamopatia monoclonal de significância indeterminada (GMSI) e MM latente ou assintomático (MMA) (Kyle *et al.*, 2018). A GMSI caracteriza-se pela presença de uma proteína monoclonal (ou proteína M) no sangue, produzida por plasmócitos anormais na medula óssea, sem causar sinais ou sintomas de danos a órgãos, enquanto a MMA refere-se a uma maior quantidade de proteína monoclonal e plasmócitos clonais na medula óssea, o que aumenta o risco de progressão para uma forma ativa e



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO
Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

sintomática (Landgren *et al.*, 2018). Acredita-se que a microbiota tenha um papel significativo na progressão de MMA para MM (Brevi *et al.*, 2020). Diversos estudos, clínicos e pré-clínicos, ressaltaram a importância da microbiota intestinal na resposta dos pacientes com MM às terapias (Ahmed *et al.*, 2020; Brevi *et al.*, 2022). Microrganismos oportunistas, como *Klebsiella* e *Streptococcus*, que atuam na reciclagem do nitrogênio, são favorecidos na flora intestinal de pacientes com mieloma múltiplo (Jian *et al.*, 2020). Dessa forma, considera-se que mudanças na flora intestinal impactam na evolução da doença, na eficácia do tratamento e nas suas possíveis toxicidades e, nesse contexto, o uso de probióticos surge como uma abordagem promissora (Brevi *et al.*, 2022).

Probióticos são microrganismos vivos que, quando ingeridos em quantidades apropriadas, proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro (Hill *et al.*, 2014). A utilização de probióticos apresenta um efeito positivo no microbioma do intestino humano (Chuluck *et al.*, 2023). Sua principal vantagem está relacionada ao impacto no desenvolvimento da microbiota intestinal, assegurando um equilíbrio adequado entre as bactérias benéficas, essenciais para o funcionamento saudável do corpo, e os agentes patogênicos (Bedada *et al.*, 2020). Os efeitos benéficos dos probióticos contribuem para a recuperação, em casos de desequilíbrio, e para a manutenção da homeostase intestinal (Figueiredo *et al.*, 2020). Na dieta humana, podem ser encontrados em variados alimentos, como vegetais em conserva e produtos lácteos fermentados (Sanders; Marco, 2010).

Além disso, os probióticos têm sido estudados por seus efeitos benéficos na prevenção e tratamento de variados tipos de câncer (Lu *et al.*, 2021). Sua atuação como agente anticancerígeno pode ser explicada por vários mecanismos biológicos, como a ligação, degradação e inibição dos agentes mutagênicos, evitando que os procarcinógenos se convertam em carcinógenos nocivos e altamente reativos; diminuição do pH intestinal através de ácidos graxos de cadeia curta produzidos ao metabolizar os carboidratos não digeríveis; bem como a regulação e fortalecimento da resposta imunológica do corpo por meio da liberação de moléculas anti-inflamatórias (Raman *et al.*, 2013).

No entanto, até o momento, não existem pesquisas que tenham sintetizado as evidências sobre o consumo de probióticos para a prevenção ou tratamento do MM. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática através do *Methodi Ordinatio* sobre o potencial uso de probióticos no tratamento do mieloma múltiplo.

MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, do tipo qualitativa e descritiva, realizada através da análise de artigos experimentais. As buscas foram feitas no mês de abril de 2024, nas bases de dados: *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*. Usou-se o descritor: "*Multiple myeloma*" AND *Probiotic*, na língua inglesa, sem delimitação temporal para as publicações indexadas. Para selecionar os estudos, extrair os dados e analisar os resultados, foi utilizado o gerenciador de referências *Parsifal* (<https://parsif.al/>). A ferramenta auxiliou no gerenciamento dos dados bibliográficos e na exclusão dos artigos duplicados. Os dados foram triados por dois



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO
Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

avaliadores independentes para evitar a inclusão de estudos fora do escopo e de estudos secundários (revisão, livros, capítulos de livros e resumos). Foram incluídos estudos experimentais e artigos completos com acesso disponível para leitura na íntegra. Após realizar as etapas de identificação, seleção e elegibilidade, foi feito o download dos artigos, seguida da leitura completa e análise sistemática.

Foi aplicada a metodologia *Methodi Ordinatio*, para identificar, selecionar e classificar os artigos através do número de citações e mensurar a ordem de relevância dos artigos pelo índice *InOrdinatio (InOrdî)* (Pagani; Maurício; Resende, 2015; 2017). O índice *InOrdinatio*, expresso pela Equação 1. Onde, IF (*Impact Factor*) corresponde ao fator de impacto do periódico; α (*alpha*) é um fator de ponderação que varia de 1 a 10, sendo que 1 prioriza artigos mais antigos e 10 os mais recentes a serem atribuídos pelo pesquisador; *Ano da Pesquisa*, ano da realização da pesquisa bibliográfica (2023); *Ano da Publicação*, o ano da publicação da pesquisa em análise; e ΣCi (*Citation*): número de vezes que o artigo foi citado.

Equação 1:

$$InOrdinatio = \left(\frac{IF}{1000}\right) + \alpha \times [10 - (Ano da Pesquisa - Ano da Publicação)] + (\Sigma Ci)$$

O qualis dos periódicos foi avaliado para o período do quadriênio de 2017 a 2020, disponível na Plataforma Sucupira (<https://sucupira.capes.gov.br>). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e a leitura na íntegra, os dados foram tratados no *Google Planilhas*. O resultado das buscas foi representado conforme o fluxograma do PRISMA (2022).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

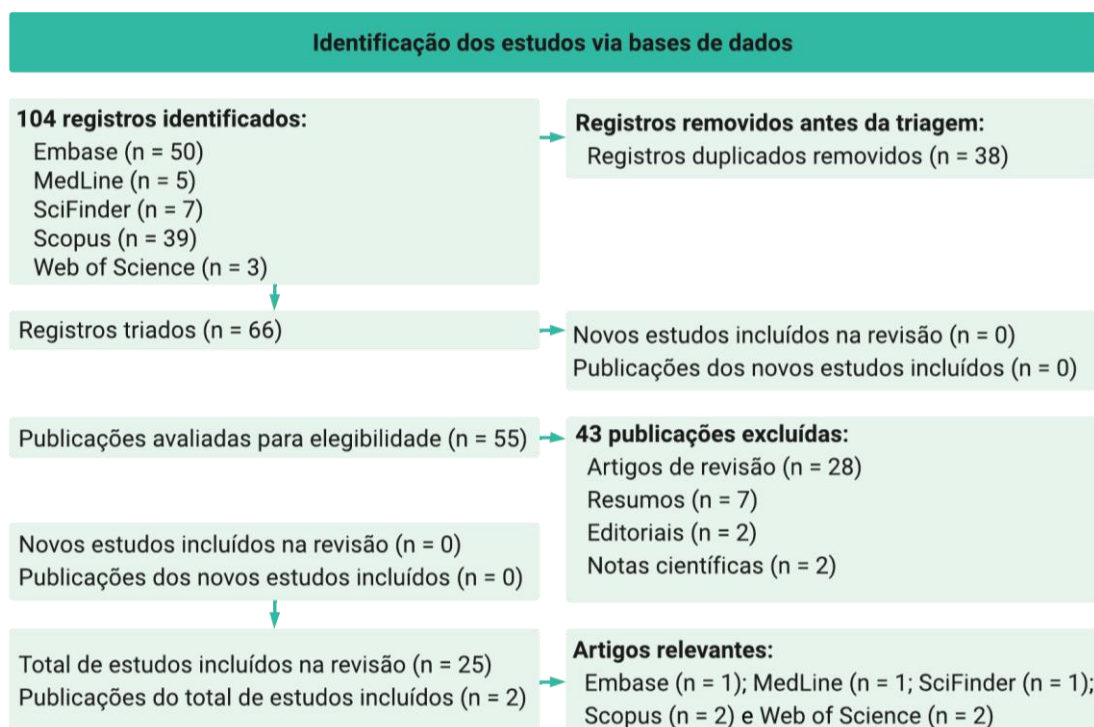
Foram obtidos um total de 104 artigos, dos quais 38 encontravam-se duplicados. O maior índice de publicações ocorreu na base *Embase* (n = 50). As bases *Scopus* e *Web of Science* apresentaram mais artigos relevantes (n = 2 cada). Após a leitura completa, restaram oito artigos elegíveis para obtenção dos resultados a partir dos critérios de inclusão (Figura 1).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO
Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

Figura 1- Diagrama PRISMA do fluxo do estudo e número de artigos indexados nas bases de dados, usando o descritor "*Multiple myeloma*" AND *Probiotic*.



Fonte: Os autores (2024)

As publicações datam de 2018 e 2024. O portfólio final e similaridade dos artigos selecionados nas bases de dados após a leitura, evidenciou que o artigo 1 (Art1) foi indexado em todas as bases científicas (*Embase*; *MedLine*; *Scifinder*; *Scopus* e *Web of Science*). Os periódicos são originários dos Estados Unidos (n = 2). Os valores do *InOrd* evidenciaram que as revistas apresentam alto fator de impacto (estratos: A1 e A3), conforme a classificação do qualis da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). O maior valor *InOrd* foi alcançado pelo periódico *Cell Metabolism* (*InOrd* = 91,029), enquanto a revista *Probiotics and Antimicrobial Proteins* apresentou o maior número de citações (Ci = 18), tabela 1.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO
Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

Tabela 1 – Similaridade dos artigos nas bases de dados (Legenda: Emb = *Embase*; ML = *MedLine*; SciF = *Scifinder*; Scp = *Scopus* e WoS = *Web of Science*) e Classificação dos artigos a partir do número *InOrdinatio* (Legenda: Fi = Fator de Impacto; Ci = Número de citações e *InOrdí* = Índice *InOrdinatio*)

Código	Título/Autoria	Emb	ML	SciF	Scp	WoS	Revista	País	Qualis	Fi	Ci	Ano	<i>InOrdí</i>
Art1	<i>Targeting gut microbial nitrogen recycling and cellular uptake of ammonium to improve bortezomib resistance in Multiple Myeloma</i> (Sulik-Tyszka et al., 2018)						<i>Cell Metabolism</i>	EU	A1	29	1	2024	91,029
Art2	<i>Experience with Saccharomyces boulardii probiotic in oncohaematological patients</i> (Zhu et al., 2024)						<i>Probiotics and Antimicrobial Proteins</i>	EU	A3	4,9	1/8	2018	42,004

Fonte: Os autores (2024)

Preparação probiótica contendo *Saccharomyces boulardii*

Em 1920, Henri Boulard isolou da fruta lichia (*Litchi chinensis* Sonn.) a levedura probiótica *Saccharomyces boulardii* (Agarbaty et al., 2020), após observar que indivíduos que consumiam lichia e chá de mangostão não adquiriam a cólera (McFarland, 2017). *S. cerevisiae* var. *boulardii* é usada na fabricação de pães, produtos de panificação, vinho, chocolate e bioetanol em larga escala (Abid et al., 2022). A levedura é altamente tolerante ao suco gástrico, incluindo pH ácido e sais biliares, atributos que podem inibir o crescimento de bactérias patogênicas (Fu et al., 2023). Possui temperatura ideal de crescimento de 37°C, compatível com a temperatura corporal humana, o que favorece sua colonização no trato intestinal (McFarland, 2017). Isso evidencia seu potencial uso como probiótico devido à sua tolerância ao ambiente gástrico, temperatura ideal de crescimento e



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO
Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

resistência a diferentes estresses, contribuindo para sua eficácia e aplicabilidade em diversas situações (McFarland, 2017; Fu *et al.*, 2023).

A cada ano, milhões de pessoas morrem devido ao aumento de organismos multirresistentes. Para evitar a disseminação da resistência antimicrobiana, a levedura probiótica *S. cerevisiae* var. *boulardii* pode ser uma alternativa ao tratamento de infecções bacterianas e fúngicas. Diversos estudos clínicos e terapêuticos já comprovaram sua maior eficácia contra diferentes doenças gastrointestinais patogênicas. É considerada superior a outras bactérias probióticas por proteger melhor a microbiota intestinal (Saadat *et al.*, 2020). Pode diminuir a incidência de comorbidades ocasionadas pela antibioticoterapia, e quando combinada com outros probióticos, aumenta a eficácia do tratamento, reduzindo a patogenicidade da doença (Ortuño *et al.*, 2002; Sambrani *et al.*, 2021; Abid *et al.*, 2022).

Entre 2011 e 2013, ocorreram 32.000 hospitalizações de pacientes oncohematológicos, na Polônia (incluindo 196 transplantes de células-tronco). Foram analisadas 2.270 doses de *S. boulardii* administradas e 2.816 culturas micológicas, sendo 772 positivas (27,4%). Destas, 52 (6,7%) indicaram colonização do trato digestivo por *Saccharomyces* spp. com MM. Dos pacientes colonizados, a média de internação foi de 1.683 dias, com 416 culturas microbiológicas realizadas. Seis hemoculturas foram positivas para fungos das espécies de *Candida* (*C. glabrata*, n = 2, *C. albicans*, n = 1, *C. krusei*, n = 1, *C. tropicalis*, n = 1 e *C. parapsilosis*, n = 1). Devido à colonização por *Clostridium difficile* ou pela ocorrência ou não de diarreia (10 de 23), diariamente foram administrados probióticos na dose de 250 mg contendo *S. boulardii*. Não houve hemocultura positiva para espécies de *Saccharomyces* sp., não sendo observados casos de sepse fúngica por essa espécie após a administração. Os resultados encorajam novas pesquisas sobre o uso seguro e a eficácia de probióticos em pacientes oncohematológicos, incluindo aqueles com diarreia pós-quimioterapia, colonização por *C. difficile* ou bactérias multirresistentes, neutropenia e receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (Sulik-Tyszka *et al.*, 2018).

A administração de *S. boulardii* tem sido recomendada como regulador da microbiota intestinal, em casos de diarreia desencadeadas por antibioticoterapia (Waitzberg *et al.*, 2024) ou no tratamento de alguns tipos de câncer de linhas celulares de carcinoma da mama humano de células MCF-7 e MCF-7/MX, não resistentes a medicamentos e multirresistentes, respectivamente (Pakbin *et al.*, 2022) e câncer de cólon humano HT-29 (Abbasi *et al.*, 2023). O hidrogel encapsulado de *S. boulardii* atua como antibiofilme de revestimento de tubos endotraqueais para inibir a adesão de *Candida albicans* (Wei *et al.*, 2023). Induz a diminuição dos sintomas da asma alérgica através da restauração da microbiota intestinal e a homeostase metabólica pela regulação positiva de METTL3 (metiltransferase tipo 3) de maneira dependente de m6A (metilação do RNA da N6-metiladenosina) em camundongos machos (Liu *et al.*, 2024).

É necessário realizar estudos mais abrangentes, sobre os efeitos probióticos de *S. cerevisiae* para obter resultados mais confiáveis e combater o câncer. Embora já existam terapias eficazes com probióticos de levedura para outras doenças, ainda é preciso encontrar a dosagem correta e a



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO
Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

viabilidade desses probióticos. Isso exigirá mais estudos clínicos bem planejados para identificar os benefícios dos probióticos, suas propriedades específicas e sua segurança. Além disso, é importante aumentar a meia-vida dos produtos probióticos, protegê-los contra as secreções gastrointestinais e melhorar sua aderência ao epitélio gastrointestinal. A biotecnologia aplicada à genética, pode auxiliar no descobrimento de novas cepas de leveduras potenciais. A combinação de várias cepas probióticas pode aumentar a eficácia dos tratamentos anticâncer (Sambrani *et al.*, 2021). Isso pode levar ao uso de alimentos e suplementos funcionais como probióticos como uma estratégia nutricional para prevenir a metástase diversos tipos de malignidades hematológicas (Escamilla; Lane; Maitin, 2012).

Redução da resistência aos medicamentos do MM

A resistência aos medicamentos, responsável por 90% das mortes por MM, representa um grande desafio no tratamento da doença. Novas abordagens combinando drogas imunomoduladoras de segunda geração com terapia por anticorpos ou novos agentes direcionados à maquinaria de proteólise independente do proteassoma podem ser a solução para superar essa resistência e melhorar a sobrevida dos pacientes. No entanto, a validação da eficácia e segurança dessas abordagens depende de ensaios clínicos bem desenhados (Zhou; Chng, 2019; Davis; Sherbenou, 2021; Brevi *et al.*, 2022).

A falta de biomarcadores prospectivos para prever a resistência aos medicamentos é outro desafio, e o rastreamento de mutações na subunidade $\beta 5$ do proteassoma (PSMB5) durante o diagnóstico, tratamento e acompanhamento pode ser útil na monitorização da resistência aos inibidores do proteassoma. A tecnologia de sequenciamento unicelular também se mostra promissora no rastreamento da evolução clonal e na caracterização de subclones de MM com detalhes sem precedentes (Zhou; Chng, 2019). Essas novas ferramentas, são uma oportunidade para vencer a resistência aos medicamentos e melhorar significativamente o prognóstico dos pacientes de neoplasias hematológicas como o MM (Zhou; Chng, 2019; Brevi *et al.*, 2022).

As bactérias recicladoras de nitrogênio são responsáveis pela acelerada proliferação de células MM, sendo as mais frequentes em pacientes com MM no início do diagnóstico. A frequência de *Citrobacter freundii* está relacionada à indução da resistência ao bortezomibe e à reincidência de MM. A bactéria induziu a produção e acúmulo de Nitrogênio (NH_4^+). Ao expressar desaminases, estes processos resultaram na progressão acelerada do MM e induziram a recaída. O NH_4^+ , estabilizou o NEK2 e provocou a resistência ao fármaco de primeira, o Bortezomibe, (PS-341, BTZ). Pois desencadeou o aumento da acetilação e redução da ubiquitinação de NEK2 (Sulik-Tyszka *et al.*, 2018).

As bactérias recicladoras, como as dos gêneros *Klebsiella* e *Streptococcus*, estão fortemente relacionadas com as interações metabólicas entre os micróbios e o microbioma do hospedeiro. A progressão do MM resulta do acúmulo de nitrogênio ureico. Ratos 5TGM1, que receberam uma dieta deficiente em glutamina, apresentaram uma lentidão no avanço do MM (Jian *et al.*, 2020). A



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO
Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

glutamina é um aminoácido livre, não essencial, sintetizada por todos os tecidos do organismo humano. É composta por carbono (41,09%), oxigênio (32,84%), nitrogênio (19,17%) e hidrogênio (6,90%) (Curi, 2000; Rogero; Tirapegui, 2003; Moreira, 2007). Este aminoácido está presente em abundância no plasma e no tecido muscular (Rowbottom; Keast; Morton, 1996). Desempenha algumas funções como na proliferação e desenvolvimento de células, principalmente do sistema imune, regulação ácido-básico e de carbono para a gliconeogênese, transporte da amônia entre os tecidos (Rogero; Tirapegui, 2003; Newsholme, 2003). Ao realizar o transplante fecal com *Klebsiella pneumoniae*, foi relatada a aceleração no desenvolvimento da oncohematologia. Isso ocorre quando a L-glutamina entregue ao hospedeiro é sintetizada pela ureia ultra-hidrolisada (Jian *et al.*, 2020).

Observou-se que *C. butyricum* reduziu significativamente a abundância de *C. freundii* em ratos nutridos com uma suplementação probiótica. Os comprimidos contendo *Clostridium butyricum*, *Bacillus mesentericus* e *Streptococcus faecalis*, na dosagem de 200 mg, foram dissolvidos em água esterilizada (3 mL), seguida da colonização (200 µL/ratos). Houve uma notável redução na resistência ao fármaco BTZ em células de MM em ratos, resultando da inibição da ingestão de NH⁴⁺ pela furosemida sódica (Sulik-Tyszka *et al.*, 2018).

O princípio e avanço de diversas patologias hematológicas malignas estão intimamente relacionados com a proliferação de micróbios intestinais. São influenciados por mecanismos diretos, em que ao entrar na corrente sanguínea, os micróbios ativam os sinais da citocina de regulação, a Interleucina-6 (IL-6) no hospedeiro, promovendo a progressão do tumor hematológico (Meisel *et al.*, 2018) e indiretos, que envolve a reprogramação do metabolismo e a ativação do sistema imunológico. Estes micróbios alteram as concentrações de plasma de glicose e a metabolização de aminoácidos, resultando no crescimento do tumor (Ye *et al.*, 2018; Jian *et al.*, 2020; Xia *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2020).

Vários fatores podem contribuir para o surgimento desses tumores, incluindo genética, ambiente, dieta e microbioma. No entanto, esses fatores também podem afetar os micróbios intestinais, resultando em diferenças entre os pacientes com tumores (Zhu *et al.*, 2023). No contexto do mieloma múltiplo (MM), a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na modulação da imunidade do câncer e nos resultados do tratamento (Lu *et al.*, 2021).

Implicações clínicas e perspectivas futuras

A tumorigênese do Mieloma Múltiplo pode ser afetada pela disbiose no microbioma intestinal, que pode prejudicar o desenvolvimento de tumores no mieloma múltiplo. Isso interfere nas reações ao tratamento e nos efeitos colaterais, experimentadas por pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas. Os probióticos podem mudar a composição da microbiota intestinal. Portanto, a exploração do uso de probióticos no tratamento de MM pode ser uma escolha potencialmente promissora para reequilibrar o microbioma intestinal, para aprimorar a eficácia do tratamento e reduzir a toxicidade decorrente dele.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO
Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

O diagnóstico precoce é crucial, e o tratamento individualizado com essas terapias pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Embora pareçam estar interligados, a relação entre a microbiota intestinal e o uso de formulações probióticas para tratar a tumorigênese ainda não está clara. As investigações sobre o microbioma intestinal relacionados às malignidades hematológicas e a falta de resultados universais ainda são escassas. Compreender o estágio da doença e os perfis genéticos que influenciam a resposta à terapia, é essencial para o tratamento personalizado. Determinar a dose, frequência, duração ideais e possíveis efeitos colaterais, do uso de probióticos no tratamento para alcançar respostas ideais em pacientes com MM é uma área crucial para investigações futuras.

CONSIDERAÇÕES

A utilização de probióticos no tratamento de MM é uma área promissora, mas ainda emergente. As evidências preliminares sugerem que os prebióticos podem oferecer benefícios imunomoduladores e anti-inflamatórios, além de melhorar a saúde geral dos pacientes. As análises dos estudos revelaram que a disbiose intestinal pode afetar a progressão do MM e a resposta ao tratamento, apontando para a necessidade de mais pesquisas sobre o impacto da microbiota intestinal e a administração de probióticos no manejo do MM. Dessa forma, outros ensaios clínicos são necessários para confirmar esses benefícios e estabelecer diretrizes claras para seu uso.

REFERÊNCIAS

- ABBASI, A. *et al.* Antigenotoxicity and cytotoxic potentials of cell-free supernatants derived from *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* on HT-29 human colon cancer cell lines. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 15, n. 6, p. 1583-1595, 2023.
- ABID, R. *et al.* Probiotic yeast *Saccharomyces*: Back to nature to improve human health. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 444, p. 1-20, 2022.
- AGARBATI, A. *et al.* Potential probiotic yeasts sourced from natural environmental and spontaneous processed foods. **Foods**, v. 9, n. 287, p. 1-25, 2020.
- AHMED, N. *et al.* Influence of gut microbiome on multiple myeloma: friend or foe?. **Journal for Immuno Therapy of Cancer**, v. 8, n. 1, p. 1-3, 2020.
- BEDADA, T. L. *et al.* Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 129, p. 1-10, 2020.
- BREVI, A. *et al.* Much More Than IL-17A: Cytokines of the IL-17 Family Between Microbiota and Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1-19, 2020.
- BREVI, A. *et al.* The Insider: Impact of the Gut Microbiota on Cancer Immunity and Response to Therapies in Multiple Myeloma. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 1-11, 2022.
- BRIGLE, K.; ROGERS, B. Patobiologia e diagnóstico do mieloma múltiplo. *In*: **Seminários em enfermagem oncológica**, p. 225-236, 2017.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO

Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

- CHULUCK, J. B. G. *et al.* A influência da microbiota intestinal na saúde humana: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 16308-16322, 2023.
- COWAN, A. J. *et al.* Diagnóstico e manejo do mieloma múltiplo: uma revisão. **Jama**, v. 5, p. 464-477, 2022.
- CURI, R. **Glutamina**: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. Rio de Janeiro: Sprint, 2000.
- DAVIS, L. N.; SHERBENOU, D. W. Emerging therapeutic strategies to overcome drug resistance in multiple myeloma. **Cancers**, v. 13, n. 7, p. 1-21, 2021.
- ESCAMILLA, J.; LANE, M. A.; MAITIN, V. Cell-free supernatants from probiotic *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease colon cancer cell invasion *in vitro*. **Nutrition and câncer**, v. 64, n. 6, p. 871-878, 2012.
- FIGUEIREDO, M. C. F. *et al.* Efeitos dos probióticos sobre a microbiota intestinal e metabolismo de idosos. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 4, p. 1-16, 2020.
- FU, J. *et al.* Unique probiotic properties and bioactive metabolites of *Saccharomyces boulardii*. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 15, n. 4, p. 967-982, 2023.
- GONÇALVES, M. J. P. *et al.* Conhecendo o Mieloma Múltiplo: uma revisão de literatura. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 18, n. 1, p. 38-43, 2023.
- HILL, C. *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol**, v. 11, p. 506-514, 2014.
- JIAN, X. *et al.* Alterations of gut microbiome accelerate multiple myeloma progression by increasing the relative abundances of nitrogen-recycling bacteria. **Microbiome**, v. 8, p. 1-21, 2020.
- KYLE, R. A. *et al.* Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 3, p. 241-249, 2018.
- LANDGREN, O. *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. **Blood**, v. 113, n. 22, p. 5412-5417, 2018.
- LIU, D. *et al.* *Saccharomyces boulardii* alleviates allergic asthma by restoring gut microbiota and metabolic homeostasis via up-regulation of METTL3 in an m6A-dependent manner. **Immunology Letters**, v. 20, n. 267, p. 1-12, 2024.
- LU, K. *et al.* Probiotics in Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 1-13, 2021.
- MCFARLAND, L. V. Common organisms and probiotics: *Saccharomyces boulardii*. In: **The microbiota in gastrointestinal pathophysiology**. [S. l.]: Academic Press, 2017. p. 145-164.
- MEISEL, M. *et al.* Microbial signals drive pre-leukaemic myeloproliferation in a Tet2-deficient host. **Nature**, v. 557, p. 580-584, 2018.
- MOREIRA, A. *et al.* Nutritional modulation of exercise-induced immunodepression in athletes: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, p. 443-60, 2007.
- NEWSHOLME, P. *et al.* Glutamine and glutamate as vital metabolites. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 36, p. 153-63, 2003.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO
Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

ORTUÑO, J. *et al.* Oral administration of yeast, *Saccharomyces cerevisiae*, enhances the cellular innate immune response of gilthead seabream (*Sparus aurata* L.). **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 48, p. 951-960, 2002.

PAGANI, R. N.; KOVALESKI, J. L.; RESENDE, L. M. M. Avanços na composição da Methodi Ordinatio para revisão sistemática de literatura. **Ciência da Informação**, v. 46, n. 2, p. 161-187, 2017.

PAGANI, R. N.; KOVALESKI, J. L.; RESENDE, L. M. M. Methodi Ordinatio: a proposed methodology to select and rank relevant scientific papers encompassing the impact factor, number of citation, and year of publication. **Scientometrics**, v. 105, p. 2109-2135, 2015.

PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pub.**, v. 46, p. 1-12, 2023.

PAKBIN, B. *et al.* Anticancer properties of probiotic *Saccharomyces boulardii* supernatant on human breast cancer cells. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 14, n. 6, p. 1130-1138, 2022.

PARSIFAL. **Perform Systematic Literature Reviews**. [S. l.]: Parsifal, s. d. Disponível em: <https://parsif.al/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

PLATAFORMA SUCUPIRA. **Qualis periódicos 2017-2020**. Brasília: Plataforma Sucupira, s. d. Disponível em: <https://sucupira.capes.gov.br/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

RAMAN, M. *et al.* Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. **Gut microbes**, v. 4, n. 3, p. 181-192, 2013.

ROGERO, M. M.; TIRAPGUI, J. O. Considerações nutricionais e bioquímicas da suplementação de glutamina em atletas: controvérsias e aspectos atuais. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 7, p. 106-117, 2003.

ROWBOTTOM, D. G.; KEAST, D.; MORTON, A. R. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. **Sports Medicine**, v. 21, p. 80-97, 1996.

SAADAT, Y. R. *et al.* Modulatory role of exopolysaccharides of *Kluyveromyces marxianus* and *Pichia kudriavzevii* as probiotic yeasts from dairy products in human colon cancer cells. **Journal of Functional Foods**, v. 64, p. 1-9, 2020.

SALEMA, C. L. Z.; CARVALHO, C. Diagnósticos, tratamentos e prognósticos do mieloma múltiplo. **Revista Ciência e Saúde On-line**, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2019.

SAMBRANI, R. *et al.* Recent advances in the application of probiotic yeasts, particularly *Saccharomyces*, as an adjuvant therapy in the management of cancer with focus on colorectal cancer. **Molecular Biology Reports**, v. 48, n. 1, p. 951-960, 2021.

SANDERS, M. E.; MARCO, M. L. Food Formats for Effective Delivery of Probiotics. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 1, p. 65-85, 2010.

SULIK-TYSZKA, B. *et al.* Experience with *Saccharomyces boulardii* probiotic in oncohaematological patients. **Probiotics and antimicrobial proteins**, v. 10, p. 350-355, 2018.

TORRES, L. L. *et al.* Uma análise acerca das características do Mieloma Múltiplo: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 15, p. 1-6, 2022.

WAITZBERG, D. *et al.* Can the Evidence-Based Use of Probiotics (Notably *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Lactobacillus rhamnosus* GG) Mitigate the Clinical Effects of Antibiotic-Associated Dysbiosis?. **Advances in Therapy**, v. 41, n. 3, p. 901-914, 2024.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO
Ana Savia Cardoso Brito, Gildeanni Iasmim Alves Vieira, Alessandra Souza dos Santos, Aroldo Mazur Barbosa da Silva

WANG, Y. *et al.* Intestinal *Klebsiella pneumoniae* contributes to pneumonia by synthesizing glutamine in multiple myeloma. **Cancers**, v. 14, p. 1-17, 2022.

WEI, Y. *et al.* Antifungal bio-coating of endotracheal tube built by overexpressing the MCP1 gene of *Saccharomyces boulardii* and employing hydrogel as a “house” to antagonize *Candida albicans*. **Biomaterials Research**, v. 27, n. 1, p. 1-16, 2023.

WU, X. *et al.* Phosphoglycerate dehydrogenase promotes proliferation and bortezomib resistance through increasing reduced glutathione synthesis in multiple myeloma. **British Journal of Haematology**, v. 190, p. 52-66, 2020.

XIA, J. *et al.* Blocking glycine utilization inhibits multiple myeloma progression by disrupting glutathione balance. **Nature Communications**, v. 13, p. 1-16, 2022.

YE, H. *et al.* Subversion of Systemic Glucose Metabolism as a Mechanism to Support the Growth of Leukemia Cells. **Cancer Cell**, v. 34, p. 659-673, 2018.

ZHOU, J.; CHNG, W. J. Novel mechanism of drug resistance to proteasome inhibitors in multiple myeloma. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 10, n. 9, p. 1-5, 2019.

ZHU, Y. *et al.* Intestinal microbes and hematological malignancies. **Cancers**, v. 15, n. 8, p. 1-16, 2023.

ZHU, Y. *et al.* Targeting gut microbial nitrogen recycling and cellular uptake of ammonium to improve bortezomib resistance in multiple myeloma. **Cell Metabolism**, v. 36, n. 1, p. 159-175, 2024.