



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA– UnICEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

Andressa Freitas Gomide de Araújo

Lívia Novaes Teixeira

CORRELAÇÃO ENTRE O *STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS* E PÓLIPOS ADENOMATOSOS

Brasília

2020



Andressa Freitas Gomide de Araújo

Lívia Novaes Teixeira

CORRELAÇÃO ENTRE O *STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS* E PÓLIPOS ADENOMATOSOS

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

Orientação: Professora Mestre Fabíola Fernandes dos Santos Castro

Brasília

2020

RESUMO

O presente estudo visa analisar os dados na literatura sobre a associação entre o *Streptococcus gallolyticus* e pólipos adenomatosos com o objetivo de realizar um levantamento bibliográfico sobre as principais evidências dessa relação e discutir as comprovações existentes sobre o papel da bactéria. Para isso foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa utilizando as bases de dado *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e Base de dados Biomédicos da Elsevier (EMBASE). Os critérios de inclusão foram: estudos originais de periódicos científicos, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais de coorte, caso-controle ou de prevalência, que foram publicados entre 2015 e 2020 e que respondiam à questão norteadora. Foram excluídos estudos qualitativos, editoriais, notícias, capítulos de livros, relatos de caso e pesquisas cujo título ou resumo não abordam diretamente o tema. Assim, 16 artigos foram selecionados, sendo todos na língua inglesa e as informações extraídas de cada um foram organizadas em tabelas para melhor análise metodológica. Apenas 2 artigos não demonstraram associação entre o *Streptococcus gallolyticus* e carcinoma colorretal, enquanto 14 apresentaram uma associação positiva. Apesar da associação demonstrada, ainda não existem evidências suficientes para confirmar se a bactéria está envolvida no início da carcinogênese ou se ela se comporta como uma oportunista do ambiente celular gerado pelo tumor. Para responder essa dúvida novos estudos são necessários visando avaliar o real papel do *Streptococcus galololyticus* em pacientes com pólipos adenomatosos e tumores de cólon e reto.

Palavras-chave: *Streptococcus gallolyticus*. *Streptococcus bovis*. Câncer colorretal. Neoplasias colorretais.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	5	
2- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7	
3- METODOLOGIA.....	14	
4- RESULTADOS	E	DISCUSSÃO
.....	17	
5- CONSIDERAÇÕES FINAIS	25	
REFERÊNCIAS	26	
APÊNDICE	30	
Apêndice A –.....	30	
Apêndice B –.....	30	

INTRODUÇÃO

O *Streptococcus gallolyticus* (Sg) é uma espécie de coco gram-positivo, catalase-negativo, que expressa o antígeno D, classificado assim no grupo D de Lancefield. Esse grupo de bactérias, de fenótipos variados, é conhecido como complexo *S.bovis/S.equinus*, sendo algumas espécies componentes da microbiota intestinal e outras patógenas oportunistas tanto em humanos quanto em animais (PASQUEREAU-KOTULA et al., 2018).

A espécie *S. gallolyticus* é composta pelas subespécies: *Streptococcus gallolyticus macedonicus*, *Streptococcus gallolyticus pasteurianus* e *Streptococcus gallolyticus gallolyticus*, de incidência e importância clínica distintas. (ISENRING et al., 2017). A subespécie *gallolyticus gallolyticus* é documentada como patógeno infeccioso da endocardite e da neoplasia colorretal (PASQUEREAU-KOTULA et al., 2018).

O câncer colorretal (CCR) é a terceira neoplasia maligna mais prevalente no mundo (MARLEY;NAN, 2016). No Brasil, este é o terceiro tipo de câncer mais incidente na população masculina e o segundo mais comum na população feminina (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2017), sendo sua taxa de incidência e mortalidade discrepante nos diversos países, devido à variação geográfica (SCHREUDERS et al., 2015).

A grande maioria dos carcinomas colorretais, 96%, são adenocarcinomas e se originam de células epiteliais da mucosa colorretal. Alguns outros tipos de carcinoma incluem os neuroendócrinos, os de células escamosas, os adenoescamosos, os de células fusiformes e os carcinomas indiferenciados, que juntos representam menos de 10% na prevalência total da neoplasia (FLEMING et al., 2012).

A partir de estudos clínicos e genéticos, foi observado que 90% dos tumores colorretais se desenvolve a partir de pólipos adenomatosos. Pólipos são projeções epiteliais para o lúmen do intestino grosso, sendo classificados como não neoplásicos ou neoplásicos. (DIAS et al., 2007). Os principais representantes dos não neoplásicos são os pólipos hiperplásicos e os inflamatórios, enquanto dos neoplásicos, o principal é o pólipo adenomatoso (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

O desenvolvimento de câncer colorretal é um processo multifatorial que ocorre por muitos anos, resultado de um acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas em proto-oncogenes, genes supressores de tumor e/ou genes reparadores de DNA (PASQUEREAU-KOTULA et al., 2018). Aspectos genéticos como, história familiar, e ambientais (tabaco,

obesidade e dieta), podem iniciar os primeiros passos do início e/ou progressão do CCR (PETERSON, 2015)

A microbiota intestinal tem sido alvo de diversas pesquisas ao redor do mundo, possuindo, potencialmente, um papel-chave na iniciação ou progressão da carcinogênese, por sua grande carga de bactérias (SEARS;GARRETT, 2012). A inflamação intestinal é considerada um grande fator de risco responsável pela etiologia do CCR e um possível mecanismo de como infecções bacterianas podem contribuir para a carcinogênese. Mudanças locais no tecido intestinal podem comprometer a integridade da barreira colônica, e assim algumas bactérias comensais podem, oportunisticamente, infectar o tecido intestinal, possivelmente induzindo respostas imunes (BUTT et al., 2018).

O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento bibliográfico sobre as principais evidências de associação entre o *Streptococcus gallolyticus* e o câncer colorretal e discutir as comprovações existentes sobre o papel da bactéria, além de avaliar a necessidade de novas pesquisas sobre o tema.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O *Streptococcus gallolyticus* é uma espécie de coco gram positivo, catalase-negativo, que expressa o antígeno D, classificado assim no grupo D de Lancefield. Esse grupo de bactérias, de fenótipos variados, é conhecido como complexo *S.bovis/S.equinus*, sendo algumas espécies componentes da microbiota intestinal e outras patógenas oportunistas tanto em humanos quanto em animais (PASQUEREAU-KOTULA et al., 2018).

Rebeca Lancefield definiu a reatividade do antígeno do carboidrato do grupo D entre um grupo de estreptococos beta-hemolíticos, incluindo-os, assim, dentro da classificação de Lancefield. Nos anos subsequentes, estudos revelaram que várias bactérias não-hemolíticas e alfa-hemolíticas de fonte animais e humana também demonstraram essa reatividade, compartilhando características entre si, incluindo o *Streptococcus bovis*, do grupo sorológico dos bovinos (SHATTOCK, 1949). Embora este e outros membros do grupo D fossem de origem animal (como o *S.equinus*), emergiu-se a necessidade do entendimento da distribuição dessas espécies nas infecções humanas, correlacionando-as com doenças importantes, gerando um novo sistema de classificação (DEKKER;LAU, 2016).

Surgiu assim a denominação do complexo *S.bovis-S.equinus*, os quais foram classificados com base em sua capacidade de fermentar o manitol. Cepas que poderiam fermentar manitol foram designadas como biótipo I e as que não puderam como biótipo II. Atualmente, após análises genéticas, definiu-se o mais recente sistema taxonômico, incluindo 7 divisões dentro do grupo dos estreptococos tipo D: *Streptococcus equinus*, *Streptococcus infantarius* subsp. *coli* (biotipo II/1), *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius* (biotipo II/1), *Streptococcus alactolyticus*, *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (biotipo I), *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* (biotipo II/2), and *Streptococcus gallolyticus* subsp. *Macedonicus* (SCHLEGEL et al., 2003). Ainda sim, observa-se debates sobre essa nova nomenclatura, não sendo universalmente aceita (DEKKER;LAU, 2016).

A partir do início dos anos 50, definiu-se os estreptococos do grupo D como uns dos responsáveis pela endocardite infecciosa, havendo, na mesma época, a primeira associação entre carcinoma colorretal e endocardite causada por esses organismos (MCCOY, 1951). Em 1977, Klein et al. (1977) explorou a relação entre colonização gastrointestinal com o *S.bovis* e diversas condições gastrointestinais, incluindo, carcinoma, doença inflamatória intestinal, úlcera péptica, doença diverticular e hemorragia gastrointestinal de etiologias

desconhecidas. A partir de culturas de fezes, esses autores encontraram o *S.bovis* em 56% dos pacientes com carcinoma, sendo este primeiro estudo representando uma correlação de grande proporção.

A microbiota intestinal atua como um órgão, devido a necessidade de interações simbióticas com o trato digestório sob supervisão do sistema imunológico. Qualquer desbalanço desse sistema pode modificar essas relações. Diversas alterações da microbiota no CCR são exploradas na literatura, o que sugere um importante papel da disbiose na carcinogênese. Algumas espécies suspeitas são *Streptococcus gallolyticus*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium septicum*, *Fusobacterium* spp e *Escherichia coli* (GAGNIÈRE et al., 2016). No entanto, *Streptococcus gallolyticus* subsp. *Gallolyticus* é um dos poucos patógenos oportunistas clinicamente relacionados com câncer (BOLEIJ;TJALSMA, 2013; CHAND et al., 2016).

Em indivíduos hígidos, o transporte fecal do *S.gallolyticus* é geralmente baixo (0-10%), aumentando de 3 a 5 vezes em pacientes com neoplasia colorretal e doença inflamatória intestinal (BOLEIJ;TJALSMA, 2013). O DNA do *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* foi detectado em 49% do tecido tumoral e 36% do tecido não tumoral em pacientes com neoplasia colorretal. Além disso, apenas 2 de 50 tecidos do cólon em estudos apresentaram *S.gallolyticus gallolyticus* em pessoas saudáveis (ABDULAMIR, et al., 2010).

A neoplasia colorretal é a proliferação anormal de células do intestino grosso (cólon) e reto, sendo o terceiro câncer mais prevalente no mundo e a neoplasia mais comum do trato gastrointestinal (CAMPOS et al., 2017). As regiões Sul e Sudeste apresentam maior incidência do CCR do que as regiões Norte e Nordeste (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2017). Em relação à mortalidade, no Brasil, o CCR representa a quinta causa de óbitos para ambos os sexos.

Observa-se que mais de 90% dos casos sejam diagnosticados em pessoas acima de 50 anos de idade, porém, nas últimas décadas, vem sendo observada uma crescente entre adolescentes e adultos jovens. (DAVIS et al., 2011). Segundo o SEER 2000-2008 (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) houve um aumento de 10% na incidência do CCR abaixo dos 50 anos, em contraste com uma redução de 20% na população acima dessa faixa etária (MEYER et al., 2010).

Os sintomas mais prevalentes são alterações do hábito intestinal e emagrecimento, seguidos de dor abdominal, hematoquezia e anemia (DRUMOND, 2003). Pacientes com

idade inferior a 40 anos apresentam geralmente sintomatologia rica, geralmente com doença avançada ao diagnóstico, diminuindo a possibilidade de cura (NETO et al., 2006).

O cólon é a porção central do intestino grosso, sendo um tubo muscular de aproximadamente 1,5 metros de comprimento e 5 cm de diâmetro. É dividido em 4 partes. O cólon ascendente é a primeira subdivisão após o intestino delgado, iniciando-se no ceco e seguindo até as proximidades hepáticas. Inicia-se então o cólon transversal que cruza o corpo do lado direito ao lado esquerdo, até as regiões próximas ao baço. Essas duas partes iniciais são denominadas em conjunto como cólon proximal. Em seguida vem o cólon descendente, por todo o lado esquerdo do corpo. Por fim, a parte mais distal é o cólon sigmóide, com formato de S, que se prolonga até o reto (MOORE, 2014).

O câncer colorretal usualmente se desenvolve a partir de um crescimento benigno celular, o pólipo, que pode surgir no cólon ou reto, crescendo lentamente. Aproximadamente 50% dos pólipos localiza-se no reto, e a outra metade se distribui por outras partes do cólon (LYRA et al., 2005). Essas lesões polipoides são classificadas em neoplásicas, representadas por pólipos adenomatosos, e em não neoplásicas, onde se destacam os hiperplásicos, os juvenis e os inflamatórios. (KUMAR et al., 2005).

Os adenomas são lesões neoplásicas originadas de células glandulares produtoras de muco, podendo ser planas, sésseis, subpediculadas e pediculadas. Podem ser classificadas histologicamente como: tubulares, vilosos e tubulovilosos. Os tubulares são constituídos por mais de 75% de glândulas de padrão tubular, enquanto os vilosos são compostos por mais de 50% de glândulas de padrão viloso e os tubulovilosos que representam uma mistura dos dois primeiros (KUMAR et al., 2005). Embora qualquer adenoma tenha o potencial proliferativo para se tornar uma neoplasia, menos de 10% progridem para câncer invasivo. A porcentagem de transformação é de 0,25% por ano, o que permite um longo período para detecção precoce, otimizando o tratamento e melhorando o prognóstico. (RISIO, 2010).

Recomenda-se o rastreamento para o câncer colorretal por meio de pesquisa de sangue oculto nas fezes, colonoscopia ou sigmoidoscopia em adultos entre 50 e 75 anos. O exame de sangue oculto nas fezes é a principal estratégia por ser não invasivo, ser de fácil realização e possuir baixo custo, sendo o intervalo ideal para rastreio anual ou bienal. Apesar das vantagens, esse teste possui um valor preditivo positivo baixo, sugerindo que até 80% dos positivos possam ser falsos-positivos. Assim, recomenda-se que, após resultado positivo, seja realizada colonoscopia. No Brasil, entretanto, não se considera viável e custo-efetiva a

implantação de programas populacionais de rastreio, sendo recomendado que a estratégia de diagnóstico precoce abrange educação populacional e profissional e acesso imediato aos procedimentos de diagnóstico de casos suspeitos (BRASIL, 2010).

Após o diagnóstico de neoplasia, é necessário delimitar o estágio de evolução em que o câncer se encontra, elaborando assim a melhor conduta terapêutica e permitindo uma análise prognóstica. O sistema mais utilizado para o estadiamento é o “tumor, linfonodos, metástase” ou TNM que se baseia em 3 informações básicas que quando agrupadas em combinações pré-estabelecidas delimitam estágios que variam de I a IV. (BRASIL, 2004)

O “T” é a análise do tumor primário, dependendo do seu grau de invasão da mucosa, da lâmina própria e de outros órgãos. É denominado TX quando o tumor não pode ser avaliado, T0 quando não há evidências de tumor primário, Tis quando há carcinoma *in-situ*, ou seja, sem invasão da lâmina própria, T1 quando invade a lâmina própria, T2 sendo o tumor que invade a muscular própria (T2a) ou a subserosa (T2b), T3 representado pelo tumor que penetra a serosa não invadindo estruturas adjacentes e, por fim, T4, quando há invasão de estruturas adjacentes.(BRASIL, 2004)

O “N” é a avaliação de acometimento de linfonodos regionais. NX é usado quando o linfonodo não pode ser avaliado, N0 quando há ausência de acometimento de linfonodos regionais, N1 refere-se a metástase de 1 a 6 linfonodos regionais, N2 é a metástase de 7 a 15 linfonodos regionais e N3 representa o acometimento de mais de 15 linfonodos regionais. (BRASIL, 2004). A dissecação de linfonodos no cólon ou reto é feita recortando-se o tecido adiposo pericolônico em fatias finas e buscando o LN inicialmente por visão direta e por percepção tátil, palpando-se o tecido adiposo. Métodos químicos de clareamento de gorduras têm sido propostos para melhorar a dissecação de LN (XAVIER et al., 2008).Por fim, o “M” representa metástases a distância sendo MX quando essa presença não pode ser avaliada, M0 quando não há metástase e M1 quando há metástase.

Assim, com a análise dessas três variáveis, determina-se o estadiamento do tumor. O estágio 0, ou carcinoma in situ, é composto pelas variáveis Tis, N0 e M0. No estágio 1 o tumor ultrapassou a lâmina própria ou atingiu a camada muscular, sem penetrar fora do cólon ou reto. Pode ser composto pelas variáveis T1 ou T2 associadas a N0 e M0. O estágio 2 subdivide-se em letra A e letra B. O 2A é assim denominado quando há variável T3, N0 e M0 enquanto o estágio 2B é composto por T4, N0 e M0. (LANGE, 2004)

O estágio 3 também subdivide-se em letras A, B e C, e representa o início do acometimento de linfonodos regionais. No 3A, o câncer não ultrapassou a parede do cólon, mas alcançou os gânglios linfáticos regionais. Pode ser composto pelas variáveis T1 ou T2 associados a N1 e M0. No 3B, além de atingir os linfonodos, a neoplasia ultrapassa as paredes do cólon, sendo então relacionada às variáveis T3 ou T4 juntamente com N1 e M0. O 3C, por sua vez, relaciona-se com T3 ou T4, N2 e M0, ou seja, múltiplos linfonodos foram acometidos e o câncer já alcança outros tecidos adjacentes. Por fim, o quarto estágio é caracterizado por surgimento de metástase em outros órgão ou tecidos não adjacentes ao cólon, sendo relacionado a T3 ou T4, N1 ou N2 e M1 (LANGE, 2004). A alta incidência do CCR e a diferença nos resultados do tratamento, de acordo com o estágio da doença, justificam os esforços para detecção precoce e de seu rastreamento em população considerada de risco para a doença.

Dentro dos mecanismos moleculares da carcinogênese colorretal, existe a hipótese de que a ativação de uma via chamada Wnt é importante para o início de um adenoma, necessitando de outras mutações para o que este progrida e se transforme em um carcinoma. Tal via utiliza uma proteína da família das cateninas, chamada de beta-catenina, para regular a adesão célula-célula e a transcrição genética (BOURROUL et al., 2016). A sinalização Wnt, dessa forma, age por meio de tal proteína, modulando diversos processos de sinalização celular, como proliferação, sobrevivência, apoptose, diferenciação e adesão celular. As mutações e a superexpressão de beta-catenina estão associadas a várias neoplasias, incluindo carcinoma hepatocelular, carcinoma colorretal, câncer de pulmão, tumores malignos da mama e do ovário e carcinomas do endométrio (BOURROUL et al., 2016).

O excesso da beta-catenina no citoplasma é incorporado em um complexo de várias unidades, que inclui o APC (*adenomatous polyposis coli*). No cólon, mutações isoladas no gene da APC são suficientes para gerar uma vantagem de crescimento seletivo de células, promovendo expansão clonal, perdendo seu local de ligação na destruição do complexo da beta-catenina, o que leva a um aumento da sua expressão. Dessa forma, diversos estudos sugerem que uma ativação anormal da sinalização de Wnt após essa perda da APC seja um dos principais fatores de desenvolvimento do adenoma colorretal (BOURROUL et al., 2016).

Os ácidos biliares influenciam no ambiente intestinal por controlar e manter a microbiota comensal, mantendo a integridade da barreira e modulando o sistema

imunológico. Altos níveis de ácidos biliares secundários atuam na arquitetura e na função do epitélio colônico por meio de mecanismos como: lesão oxidativa do DNA, inflamação, ativação do NF- κ B e estimulação da proliferação de células (JIA et al., 2017).

O ácido biliar primário e o ácido quenodesoxicólico são sintetizados pelo colesterol no hepatócito do fígado e assim secretados pelo sistema hepatobiliar. Após uma refeição, os ácidos biliares são liberados no duodeno para emulsificar a gordura, formando micelas. No lúmen do intestino são desconjugados por hidrolases e a maioria do ácido biliar é reabsorvido por difusão passiva. O resto do ácido biliar entra no cólon, onde passa por biotransformação mediada por colônias de bactérias, transformando-se em ácido biliar secundário, sendo os dominantes chamados de ácido deoxicólico e ácido litocólico. Assim, os ácidos biliares secundários são excretados nas fezes e parcialmente reabsorvidos durante o trânsito intestinal (OCVIRK;O'KEEFE, 2016).

Atualmente, a dieta rica em gorduras é considerada um possível fator de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal. Recentes observações epidemiológicas e estudos experimentais sugerem que tal fato está correlacionado com a excreção fecal de ácidos biliares e um aumento na incidência de CCR (OCVIRK;O'KEEFE, 2016). Uma série de estudos demonstrou que africanos rurais saudáveis, os quais raramente desenvolvem CCR (menos que 5:100,000) possuem uma concentração menor de ácidos biliares primários e secundários, quando comparado com americanos africanos saudáveis, os quais possuem um maior risco de CCR no Estados Unidos. Tal fato relaciona-se com 2-3 vezes menor consumo de gordura na dieta, sendo confirmado após a introdução de uma dieta rica em gordura por 2 semanas, aumentando a concentração de ácidos biliares fecais (OU, 2013).

Estreptococos patogênicos devem-se anexar a células específicas do hospedeiro para promover a infecção. Esse processo é mediado por fatores de adesão na superfície da bactéria, determinando o tropismo do patógeno a certos tecidos que possuem receptores (SORIANI e TELFORD, 2010). Além disso, a associação entre infecção por Sgg e neoplasia colorretal sugere que o patógeno necessita de um epitélio fragmentado ao longo da parede do intestino. Estudos in vitro mostram que essas bactérias não são capazes de invadir as células epiteliais do intestino, mas translocar-se ao longo de uma monocamada através de um mecanismo paracelular eficiente (BOLEIJ;TJALSMA, 2013).

No CCR, ocorre uma redução da função da barreira entre as células, aumentando a permeabilidade das tight junctions. Além disso, o patógeno é capaz de formar biofilmes de

colágeno tipo 1 e 5, uma das explicações para sua alta associação com endocardite. Essa habilidade de ligar-se ao colágeno está relacionado ao locus Pil1 do *S.galloyticus galloyticus* que codifica as proteínas de adesão. Esse locus não está presente em genomas de cepas de *S.galloyticus macedonicus* e *S.infantarius infantarius*, sugerindo uma relação maior dessa subespécie com a neoplasia (BOLEIJ;TJALSMA, 2013).

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, sendo esta um instrumento da Prática Baseada em Evidências (PBE) que busca sintetizar o conhecimento com a inclusão de diversos métodos, incorporando dados da literatura teórica e empírica (SOUZA et al., 2010). Além disso, analisa pesquisas relevantes que podem auxiliar na tomada de decisão e aprimoramento da prática clínica, sintetizando diversos estudos e buscando conclusões gerais sobre um determinado assunto (MENDES et al., 2008).

Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa:

Nessa etapa de desenvolvimento do estudo, a questão norteadora selecionada foi: quais são as evidências científicas atuais sobre a associação entre o *Streptococcus gallolyticus* e o câncer colorretal?

Busca na literatura, definindo critérios de inclusão e exclusão dos estudos, organização e síntese de informações:

Essa etapa foi realizada na forma online, durante o período de um ano (2019-2020), utilizando os descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH): *streptococcus gallolyticus*; *streptococcus bovis*; câncer colorretal; neoplasias colorretais; colorectal cancer; colorectal neoplasm. Para cada item, adicionou-se os operadores booleanos AND e OR.

A pesquisa utilizou as seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e Base de dados Biomédicos da Elsevier (EMBASE).

Os critérios de inclusão foram: estudos originais de periódicos científicos, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais de coorte, caso-controle ou de prevalência, que foram publicados entre 2015 e 2020 e que respondiam à questão norteadora. Procurou-se estudos na língua portuguesa e inglesa. Foram excluídos estudos qualitativos, editoriais, notícias, capítulos de livros, relatos de caso e pesquisas cujo o título ou resumo não abordam diretamente o tema, como por exemplo, artigos sobre o Sg e o câncer colorretal associado à endocardite, uma vez que tal relação já está bem estabelecida pela comunidade

científica. As informações extraídas de cada artigo foram organizadas por meio de tabelas para facilitar a seleção dos estudos.

Análise crítica dos artigos:

Consiste em uma análise detalhada e crítica de cada artigo, avaliando suas qualidades e limitações, listando diversos fatores que chamam atenção durante a leitura dos estudos. Além disso, investiga-se a questão principal do estudo, sua metodologia, número de participantes e principais hipóteses frente aos resultados.

Foram utilizados dois instrumentos que avaliam a qualidade metodológica, buscando escolher a melhor evidência possível. O primeiro é descrito como uma hierarquia das evidências, incluindo os seguintes níveis: (1) Meta-análises de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; (2) estudos individuais com delineamento experimental; (3) estudos quase-experimentais; (4) estudos descritivos (não-experimentais) ou qualitativos; (5) relatos de caso ou de experiência (6) evidências baseadas em opiniões de especialistas.

O segundo instrumento empregado foi o *Critical Appraisal Skills Programme - CASP* adaptado, o qual disponibiliza um *check-list* com pontuação em 10 itens: 1) objetivo claro e justificado; 2) adequação da metodologia; 3) apresentação e discussão dos procedimentos teóricos e metodológicos; 4) seleção adequada da amostra; 5) coleta de dados detalhada; 6) relação entre pesquisador e pesquisados; 7) aspectos éticos preservados; 8) Fundamentação e rigor na análise de dados; 9) apresentação e discussão dos resultados e 10) contribuições, limitações e indicações de novas questões de pesquisa. Utiliza-se um sistema de pontuação de 0 a 10 pontuando 1 para cada item, permitindo classificar o estudo como boa qualidade metodológica e viés reduzido (nível A - 6 a 10 pontos) ou qualidade metodológica satisfatória, porém com tendência a viés (nível B - mínimo de 5 pontos). Preferiu-se utilizar os artigos classificados como A.

Os artigos selecionados foram submetidos ao instrumento para extração de dados, conforme apêndice 01. As informações de cada trabalho estão detalhadas no apêndice 02.

Interpretação dos resultados obtidos e apresentação da revisão:

Após a análise dos artigos, foram abordados os principais achados da literatura atual a partir de suas hipóteses e conclusões. As informações encontradas foram detalhadas, baseando-se em suas metodologias. Utilizou-se quadros para identificar as principais

diferenças entre os artigos, reunindo e sintetizando as evidências atuais entre a comunidade científica mundial.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo, foram utilizados 16 artigos, sendo todos na língua inglesa. Não foi possível encontrar nenhum estudo brasileiro que atendesse ao tema ou que se adequasse aos critérios de inclusão. O número de artigos encontrados em cada base de dados está detalhado na Figura 1 e na Tabela 1. Observa-se também que há repetição dos artigos entre as plataformas, sendo necessário excluir as duplicações na contagem final.

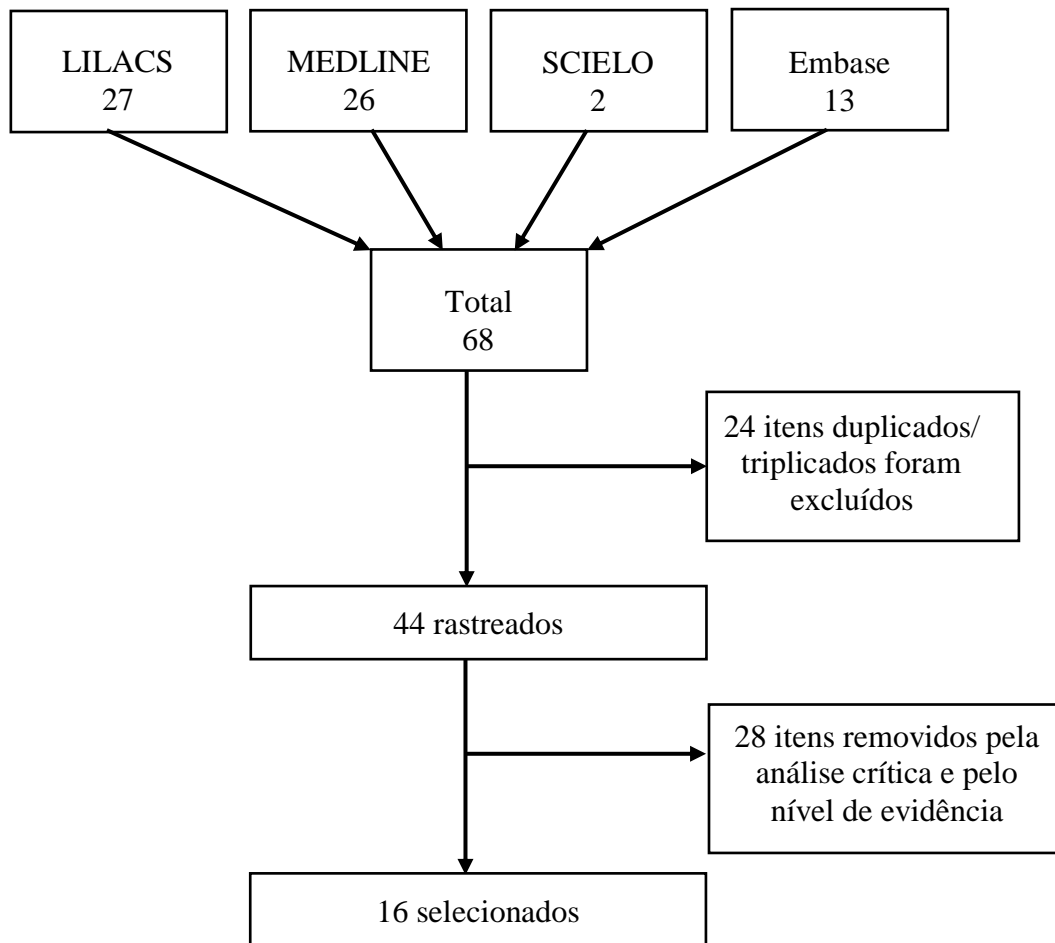
Observou-se que a maioria dos artigos eram do tipo caso-controle, sendo todos publicados em periódicos científicos renomados. Foi possível identificar que alguns autores foram responsáveis por múltiplos estudos sobre o tema, utilizando diferentes metodologias, participando também como co-autores de outros. Assim, observa-se uma variedade pequena de pesquisadores sobre a temática, uma vez que as metodologias utilizadas são complexas e o tema ainda é discutível.

Apenas 2 artigos não obtiveram resultados que indicariam uma associação entre o Sg e o carcinoma colorretal, enquanto 14 encontraram resultados positivos, porém todos ainda ambíguos em relação ao real papel do *Streptococcus gallolyticus* na neoplasia.

Tabela 1 – Relação dos artigos selecionados conforme base de dados.

Base de dados	Encontrados	Excluídos	Selecionados
Scielo	2	2	0
MEDLINE	26	17	9
Embase	13	10	3
LILACS	27	20	7

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos.



A infecção pelo *Streptococcus gallolyticus* tem sido 7 vezes mais associada ao CCR quando comparado com infecções causadas por outras espécies, indicando a existência de um mecanismo específico da bactéria em causar a associação patógeno-câncer. Estudos recentes, por meio de experimentos *in vitro*, demonstram que o Sg promove proliferação de células colorretais dependente do contato direto da bactéria com células colorretais (KUMAR et al., 2017). No entanto, outros estudos concluem que específicas condições no intestino, causadas pelo câncer, favorece a colonização da bactéria (AYMERIC et al., 2017).

Estudo publicado pela Academia Nacional de Ciências do Estados Unidos busca compreender a relação da excreção de ácidos biliares com o Sg. Propõe-se a existência de bacteriocinas, secretadas por estreptococos, capazes de exercer atividade antimicrobiana e que, por métodos experimentais, são fortemente aumentadas em um ambiente rico em ácidos biliares (AYMERIC et al., 2017). Essa atividade antimicrobiana é capaz, *in vivo*, de

atingir bactérias da microbiota normal do intestino, como a *E.faecalis*, permitindo a colonização bem-sucedida da *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* no trato intestinal murino. Concluiu-se, portanto, que a ativação da via Wnt e um aumento de ácidos biliares secundários promovem um ambiente favorável para essa colonização, sendo assim um patógeno oportunista que se beneficia desse ambiente oncogênico, se disseminando sistemicamente (AYMERIC et al., 2017).

O papel da bactéria *Streptococcus gallolyticus* no início ou no processo da carcinogênese ainda encontra-se discutível entre a sociedade científica. Em um estudo publicado na revista *PLOS Pathogens*, examinou-se o efeito geral da Sg no desenvolvimento e na proliferação de células examinando uma variedade de linhagens, incluindo do pulmão, de células epiteliais do rim e células do cólon, utilizando cepas específicas para a posterior contagem de células. Após 24 e 48 horas de incubação, encontrou-se, na presença de cepas de Sg, mais células viáveis em linhagens de células do cólon do que na ausência dessas bactérias. Além disso, não foi observado nenhum aumento do número de células em outras linhagens, sobretudo nas de pulmão e fígado (KUMAR et al., 2017).

Além do maior número de células, observou-se uma maior porcentagem de células na fase S, maior nível de PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular), de B-catenina, de c-Myc e de ciclina D1 quando comparado com células com menor número de bactérias (KUMAR et al., 2017). Como a sinalização Wnt beta-catenina possui um importante papel na regulação da proliferação e destino da célula, é possível que Sg tenha como um dos alvos essa via, regulando positivamente a sua expressão. O estudo conclui que a progressão do tumor pelo Sg depende de um contexto celular, específicos fatores bacterianos, contato direto com células colorretais e da sinalização da beta-catenina. No entanto, apesar desses resultados demonstrarem um efeito direto da Sg em células do cólon, os autores concluem que é necessário maior esclarecimento sobre o assunto (KUMAR et al., 2017).

Em seu estudo subsequente, Kumar et al. (2018), analisou as diferenças entre cepas de *Streptococcus gallolyticus* na proliferação de células tumorais do cólon. A partir de cepas retiradas do sangue de pacientes com endocardite, observou-se variações em relação ao alvo de adesão na célula hospedeira, colonização do cólon e no desenvolvimento do tumor. Apenas algumas das cepas estudadas foram capazes de gerar proliferação celular no hospedeiro. Além disso, sugeriu que o contato direto entre o Sg e a célula é importante para estimular essa proliferação, devido a presença da interação inicial com um receptor da

célula hospedeira, disparando um sinal que leva aos eventos de proliferação celular. Outro possível mecanismo seria a ancoragem da bactéria na superfície da célula, secretando alguns fatores que podem exercer seu efeito sobre a proliferação de células hospedeiras.

Esses achados sugerem que a atividade do tumor pelo Sg depende de interações específicas entre a bactéria e os receptores do epitélio do cólon, visto que algumas cepas que obtiveram sucesso na proliferação tumoral reagiram diferente entre os camundongos de características distintas. Assim, observa-se a importância da influência genética do hospedeiro para a colonização pelo Sg no tecido do cólon, apontando a necessidade de identificar esses fatores, tanto bacterianos, quanto do hospedeiro, para a compreensão da associação entre a bactéria e a neoplasia colorretal (KUMAR et al., 2018).

Por meio de hemocultura, analisou-se a bacteremia de 13.096 pacientes hospitalizados, os quais não tinham diagnóstico de câncer no período entre 2006 e 2015. Buscou-se encontrar a incidência de CCR após esse período, comparando o grupo exposto e não exposto às bactérias investigadas. Wong et al. (2018), associou uma maior taxa de diagnóstico de câncer colorretal em pacientes com hemoculturas positivas para microorganismos intestinais, entre eles o *B.fragilis* e o *S.gallolyticus*. Concluiu que uma possível perda da barreira de proteção, associada à disbiose intestinal, pode ter causado a entrada dessas bactérias no sangue, corroborando a teoria que microorganismos da microbiota intestinal podem exercer função na carcinogênese. Mesmo com pacientes utilizando antibióticos intravenosos, a bacteremia ainda associou-se com o desenvolvimento do CCR, demonstrando que, apesar da eliminação bacteriana, é possível haver carcinogênese contínua, também estando relacionada à sua multifatorialidade.

A partir da análise da prevalência das bactérias *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e *Streptococcus gallolyticus* (Sg) na saliva de pacientes com câncer colorretal e em um grupo controle, observou-se que a taxa dessas bactérias foi similar entre os grupos (GUVEN et al., 2019). De modo geral, detectou-se um maior número de Fn e Sg comparado ao grupo controle, com 31% de Sg na saliva de pacientes e 27,3% nos controles. No entanto, observou-se uma quantidade menor dessa bactéria em grupos com tumores com positividade para instabilidade microssatélite. A avaliação quantitativa de Fn e Sg nos grupos IMS (+) foi significativamente menor do que o grupo IMS (-). Dentro do grupo de pacientes, a taxa de detecção e a quantidade de Fn, Sg e Pg foram parecidas ao analisar as diferentes localizações do tumor (à direita ou esquerda do cólon) e os estágios tumorais

(estágios I-III e estágio IV). Segundo Guven et al. (2019), esses achados podem colaborar para a compreensão do papel da microbiota no câncer colorretal, além de possibilitar a identificação e o rastreamento de pacientes de alto risco para CCR, contribuindo para a sua possível prevenção.

Bundgaard-Nielsen et al. (2019), testou diretamente a presença das bactérias *S.galloyticus*, *Fusobacterium nucleatum* e *Bacteroides fragilis* no tecido colorretal de pacientes com diagnóstico de câncer colorretal (99 amostras), adenoma (n=96) e doença diverticular (n=104). O principal achado foi a ausência de detecção do *S.galloyticus* em nenhuma amostra de tecido, enquanto o *F.nucleatum* e o *B.fragilis* foram encontrados igualmente tanto no tecido tumoral, quanto no sem alterações. Esses resultados podem ser secundários a diferenças étnicas para a suscetibilidade do *S.galloyticus* e sua colonização da mucosa colorretal, ou até diferenças geográficas da sua distribuição. Dessa forma, o estudo concluiu que o *S.galloyticus* não influenciou no tecido colorretal da população dinamarquesa. Uma das limitações encontrada pelos autores foi o uso do formol, podendo afetar a qualidade do DNA e impossibilitar a detecção de bactérias.

Andres-Franch et al. (2017) em seu trabalho não observou associação significativa entre tecido colorretal tumoral e o Sg. Apenas 6 das 190 amostras (3.2%) apresentaram-se positiva para a bactéria e 0 para amostras de mucosa sem alterações. Os autores afirmam, no entanto, que apesar desses resultados, é possível sugerir algum papel do Sg na carcinogênese e/ou progressão do tumor devido à ausência da bactéria nas amostras de tecido normal. No entanto, a falta de dados clínicos e patológicos no estudo impediu a obtenção de resultados de grande significância estatística.

Diversos estudos atuais buscam compreender a associação entre o Sg e o CCR a partir de evidências sorológicas. Em 2016, Butt et al., apresentou, com significância estatística, a associação entre exposição à antígenos do Sg e câncer colorretal a partir de amostras de soro, utilizando a sorologia multiplex. Essa ferramenta permite a quantificação simultânea de anticorpos contra mais de cem antígenos. Os autores encontraram positividade para as proteínas do pilus do Sg, *Gallo2039*, *Gallo2178* e *Gallo2179*, no grupo com câncer colorretal. As proteínas *Gallo2178* e *Gallo2179* parecem ser responsáveis pela virulência na endocardite infecciosa causada pelo Sg, e também na invasão de tecido colorretal. Os níveis de reatividade do anticorpo nos soros apresentaram padrões individuais, podendo sugerir a

influência das diferentes respostas imunes dos organismos, além da variação na expressão e composição de proteínas do pilus entre diferentes cepas do Sg.

Em trabalhos posteriores, Butt et al. (2017, 2018a, 2018b, 2019), explorou ainda mais essa associação sorológica, expandido seus achados do estudo posterior. Buscou avaliar a resposta de anticorpos contra onze antígenos do Sg, avaliando agora não só a neoplasia colorretal, mas também adenomas em estágio não avançado e adenomas avançados, associado a um grupo controle. Outras 4 proteínas do Sg foram identificadas, as quais além da *Gallo2178* e *Gallo2179*, foram associadas também com o câncer colorretal e sua lesão precursora (adenoma). As proteínas *Gallo0577* e *Gallo1570* não foram associadas com o CCR, sendo que estas não possuem as mesmas ligações de colágeno que as *Gallo2178* e *Gallo2179*, podendo sugerir um menor potencial de invasão tecidual. Além disso, as respostas dos anticorpos podem ser diferentes entre os indivíduos infectados. Essas respostas podem ser direcionadas contra diferentes proteínas que dependem de características específicas do indivíduo, além do Sg infectante potencialmente ser de alguma cepa que expresse grupos de proteínas distintas que são apresentadas ao sistema imunológico (BUTT et al., 2017).

Butt et al. (2018b) avaliou o risco de desenvolver a neoplasia colorretal em 10 anos a partir da coleta de sangue e análise da resposta de anticorpos as proteínas do Sg. O estudo sugeriu um aumento do risco de 40% de desenvolver o CCR em relação a positividade para respostas de anticorpos à proteína *Gallo2178*. Os resultados revelaram um maior risco para casos diagnosticados com menos de 10 anos, sem associação para indivíduos diagnosticados em 10 anos ou mais. Além disso, a associação de resposta a *Gallo2178* com risco de CCR foi maior entre os casos positivos para o autoanticorpo p53, o qual foi utilizado no estudo como marcador de lesão pré-cancerígena. Isso sugere que a infecção pelo Sg no tecido epitelial do intestino necessita de uma lesão precursora inicial, podendo atuar como um intensificador da neoplasia, visto que a carcinogênese já se iniciou.

Em seu estudo mais recente, Butt et al. (2019), buscou avaliar a resposta de anticorpos a flagelina C e sua associação com o CCR, assim como uma potencial interação com anticorpos para proteínas *Gallo2178* e *Gallo2179*. A flagelina C é uma proteína responsável pela motilidade e que está presente em diversas bactérias, como *Salmonella* e *Escherichia Coli* e é identificada pelo sistema imune ao atravessar o epitélio intestinal quando há um distúrbio na barreira do intestino, como na presença de um tumor. Observou-

se uma associação mais forte de CCR com positividade de anticorpos a *Gallo2178* entre os pacientes com maiores respostas à flagelina C. Os autores sugerem que o aumento da permeabilidade intestinal na neoplasia colorretal está relacionado a uma maior resposta imune a certas bactérias intestinais, havendo uma interação complexa de diversas bactérias que invadem o tecido colorretal de forma simultânea ou consecutiva. Enquanto algumas bactérias possam ser indutoras de inflamação, outras podem não ter influência com o desenvolvimento da neoplasia (BUTT et al., 2019).

Um estudo do tipo caso-controle foi realizado no Teerã-Irã por REZASOLTANI et al.(2018), e publicado na *Microbial Pathogenesis*, coletando amostras fecais de 118 pacientes, entre 50 e 80 anos, que seriam submetidos a colonoscopia de rotina. Assim, dividiu-se 31 amostras para o grupo controle, 21 casos de pólipos hiperplásicos, 16 de pólipos serrilhados, 29 de adenomas tubulares e, por fim, 21 de pólipos vilosos. As amostras fecais colhidas foram então analisadas por meio de PCR em tempo real com biomarcadores bacterianos não só para o Sg, mas também para *E. faecalis*, *ETBF*, *F. nucleatum* e *Porphyromonas spp.* e *Lactobacillus spp.*. Em seguida os resultados foram expressos como frequência e porcentagem em gráficos. Como resultado, foi observado que a quantidade bacteriana em pólipos adenomatosos difere do grupo controle, o que não ocorre com pólipos serrilhados. Isso sugere que bactérias intestinais, como o Sg, podem contribuir na fase inicial de carcinogênese colorretal.

Um outro estudo, realizado por OEHMCKLE-HECT et al. (2020), e publicado na revista *Scientific Reports*, buscou associar o papel do Sg na degradação do ácido tânico (AT) com o desenvolvimento do câncer colorretal. Esse ácido é adquirido na dieta humana e pesquisas demonstram sua função citotóxica por necrose e indução da senescência celular em células neoplásicas. Para confirmar essa ação do AT, 8 linhas celulares de carcinoma colorretal foram tratadas com concentrações crescentes do ácido e quantificadas por coloração com violeta de cristal. O resultado foi uma inibição dose dependente > 60% da proliferação tumoral. Para observar a influência do *Streptococcus gallolyticus* nesse processo, o ácido tânico foi incubado com a bactéria e adicionado a diferentes linhagens de células tumorais e comparado com as células que receberam apenas a solução do ácido. Assim observou-se que com a associação do Sg não houve inibição da proliferação celular. Esse resultado sugere um impacto indireto do Sg na carcinogênese de tumores colorretais protegendo as células tumorais do efeito citotóxico do ácido tânico.

MARTINS et al. (2016), publicou no *Jornal de Doenças Infecciosas* um estudo investigando o papel do *Pil 3* na ligação do Sg com a mucosa colônica. Para observar a importância do locus *Pil 3* os pesquisadores construíram um mutante de deleção mostrando que ele está envolvido na fixação do *S. gallolyticus* na mucosa colônica *in vitro*. Em seguida passou-se para análise *in-vivo* usando camundongos. Após a inoculação oral de Sg em camundongos que foram tratados anteriormente com antibiótico de amplo espectro para redução da flora intestinal endógena, foi analisada a localização da bactéria por imunohistoquímica e demonstrado a ligação do Sg na mucosa do cólon dos camundongos por meio do locus *Pil 3*.

Em seu estudo subsequente MARTINS et al. (2015), o pilus 3 se liga ao fibrinogênio, mas não a fibronectina, podendo contribuir para desenvolvimento de infecções endovasculares, levando a endocardite, e a contaminação colônica.

TSAI et al. (2016), realizou uma análise retrospectiva de prontuários no Hospital de Taiwan e, apesar da pouca amostragem e limitações metodológicas, observou que o Sg está associado com adenocarcinoma colorretal, principalmente no sexo feminino. Foram identificados 107 pacientes com bacteremia no período de 2004 a 2014 e submetidos a colonoscopia onde observou-se resultados estatísticos sugestivos da associação.

Considerando a literatura recente sobre a associação do *Streptococcus gallolyticus* e o carcinoma colorretal, observa-se que existe uma correlação estatística significativa, mas novos estudos precisam ser desenvolvidos para analisar se o papel da bactéria se encontra na gênese da neoplasia ou potencializa o seu desenvolvimento, de maneira direta ou indireta.

A grande prevalência do câncer colorretal, sua elevada mortalidade e o bom prognóstico associado ao diagnóstico precoce, refletem a importância da avaliação de novas técnicas que visem a descoberta da neoplasia em estágios iniciais ou ainda durante o desenvolvimento polipóide, quando, muitas vezes, não há sintomatologia. A partir da compreensão da associação entre o *Streptococcus gallolyticus* e a neoplasia, estudos com testes microbiológicos para detecção de micro-organismos específicos podem ganhar espaço para complementar programas de rastreio, possivelmente utilizando a bactéria como um novo marcador, podendo ser complementar ao exame clássico de colonoscopia.

Além disso, diante das diferenças étnicas e geográficas do Sg, é necessário que haja futuros estudos no Brasil, visto que tal investigação ainda é escassa no país. Dessa forma,

haverá um maior entendimento de como a população brasileira possa se comportar nesse contexto, abrindo caminhos para a descoberta precoce da malignidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação entre o *Streptococcus gallolyticus* e pólipos adenomatosos, caracterizando o câncer colorretal, tem sido cada vez mais compreendida pela comunidade científica. No entanto, o seu real papel ainda se encontra obscuro, uma vez que não há consenso entre a literatura quanto a sua função como promotor da carcinogênese ou como patógeno oportunista do ambiente neoplásico. Os diversos trabalhos mostram possíveis mecanismos dessa correlação, buscando compreender tanto aspectos do hospedeiro, quanto da bactéria para o desenvolvimento da neoplasia.

Enquanto alguns trabalhos demonstraram pouca ou nenhuma importância do Sg no câncer, a maioria significativa de estudos apontaram essa correlação, não devendo assim descartar a possibilidade de alguma função da bactéria no câncer colorretal. É importante destacar a necessidade de novos estudos futuros para esse entendimento já que é uma informação com forte impacto na criação futura de meios de diagnóstico precoce dessa neoplasia tão prevalente.

REFERÊNCIAS

- ABDULAMIR, Ahmed S et al. Molecular detection, quantification, and isolation of *Streptococcus gallolyticus* bacteria colonizing colorectal tumors: inflammation-driven potential of carcinogenesis via IL-1, COX-2, and IL-8. **Molecular Cancer**, v. 9, n. 1, p.1-18, 2010.
- ANDRES-FRANCH, Maria et al. *Streptococcus gallolyticus* infection in colorectal cancer and association with biological and clinical factors. **PLoS One**, v. 12, n. 3, 2017.
- AYMERIC, Laetitia et al. Colorectal cancer specific conditions promote *Streptococcus gallolyticus* gut colonization. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 2, p. 283-291, 2018.
- BOLEIJ, Annemarie; TJALSMA, Harold. The itinerary of *Streptococcus gallolyticus* infection in patients with colonic malignant disease. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 8, p. 719-724, 2013.
- BOURROUL, Guilherme Muniz et al. The destruction complex of beta-catenin in colorectal carcinoma and colonic adenoma. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 2, p.135-142, jun. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de Atenção Básica**, 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf> Acesso em: 06, abr. 2018
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos**, 2004. Disponível em <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/tnm2.pdf>> Acesso em: 06 abr, 2018.
- BUNDGAARD-NIELSEN, Caspar et al. The presence of bacteria varies between colorectal adenocarcinomas, precursor lesions and non-malignant tissue. **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 399, 2019.
- BUTT, Julia et al. Association of *S. treptococcus gallolyticus* subspecies *gallolyticus* with colorectal cancer: Serological evidence. **International Journal of Cancer**, v. 138, n. 7, p. 1670-1679, 2016.
- BUTT, Julia et al. Serology of *Streptococcus gallolyticus* subspecies *gallolyticus* and its association with colorectal cancer and precursors. **International journal of cancer**, v. 141, n. 5, p. 897-904, 2017.
- BUTT, Julia et al. Prospective evaluation of antibody response to *Streptococcus gallolyticus* and risk of colorectal cancer. **International journal of cancer**, v. 143, n. 2, p. 245-252, 2018a.
- BUTT, Julia et al. Antibody responses to *Streptococcus gallolyticus* subspecies *gallolyticus* proteins in a large prospective colorectal cancer cohort consortium. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 27, n. 10, p. 1186-1194, 2018b.
- BUTT, Julia et al. Antibody responses to flagellin C and *Streptococcus gallolyticus* pilus proteins in colorectal cancer. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2019.

CAMPOS, Fábio Guilherme C. M. de et al. Incidence of colorectal cancer in young patients. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, n. 2, p.208-215, abr. 2017

CHAND, Gaurav et al. The Association of Streptococcus gallolyticus Subspecies pasteurianus Bacteremia with the Detection of Premalignant and Malignant Colonic Lesions. **Case Reports In Gastrointestinal Medicine**, v. 2016, p.1-4, 31 jul. 2016.

DAVIS, Donald M. et al. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer?. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 213, n. 3, p. 352-361, 2011.

DEKKER, John P.; LAU, Anna F. An Update on the Streptococcus bovis Group: Classification, Identification, and Disease Associations. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 54, n. 7, p.1694-1699, 24 fev. 2016.

DIAS, Ana Paula Telles Pires et al. Câncer Colorretal–Rastreamento, prevenção e controle. **HU Revista**, v. 33, n. 4, p. 125-131, 2007.

DRUMOND, Christiano de Almeida et al. Câncer colorretal em pacientes com idade inferior a 30 anos. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 23, n. 3, p. 147-154, 2003

FLEMING, Matthew et al. Colorectal carcinoma: pathologic aspects. **Journal of gastrointestinal oncology**, v. 3, n. 3, p. 153, 2012.

GAGNIÈRE, Johan. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. **World Journal Of Gastroenterology**, v. 22, n. 2, p.501, 2016.

GUVEN, Deniz Can et al. Analysis of Fusobacterium nucleatum and Streptococcus gallolyticus in saliva of colorectal cancer patients. **Biomarkers in medicine**, v. 13, n. 9, p. 725-735, 2019.

ISENRING, Julia et al. Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus endocarditis isolate interferes with coagulation and activates the contact system. **Virulence**, v. 9, n. 1, p.248-261, 26 dez. 2017.

JIA, Wei et al. Bile acid–microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 15, n. 2, p.111-128, 11 out. 2017.

LYRA, HUMBERTO FENNER et al. Importância da colonoscopia no rastreamento de pólipos e câncer colorretal em pacientes portadores de pólipos retais. **Rev Bras Coloproct**, v. 25, n. 3, p. 226-234, 2005.

MARLEY, Andrew R; NAN, Hongmei. Epidemiology of colorectal cancer. **International Journal Of Molecular Epidemiology And Genetics**, v.7, n.3, p. 105-114. 30 set. 2016.

MARTINS, Mariana et al. The Pil3 pilus of Streptococcus gallolyticus binds to intestinal mucins and to fibrinogen. **Gut Microbes**, v. 7, n. 6, p. 526-532, 2016.

MARTINS, Mariana et al. Streptococcus gallolyticus Pil3 pilus is required for adhesion to colonic mucus and for colonization of mouse distal colon. **The Journal of infectious diseases**, v. 212, n. 10, p. 1646-1655, 2015.

MCCOY, W. C. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma the sigmoid. **Journal of the Medical Association of the State of Alabama**, v. 21, p. 162-165, 1951.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MEYER, Joshua E. et al. Increasing incidence of rectal cancer in patients aged younger than 40 years. **Cancer**, v. 116, n. 18, p. 4354-4359, 2010.

MOORE, Keith L. et al. **Anatomia Orientada para Clínica**. (7ª edição). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

KLEIN, Robert S. et al. Association of Streptococcus bovis with Carcinoma of the Colon. **New England Journal Of Medicine**, v. 297, n. 15, p.800-802, 13 out. 1977.

KUMAR, Ritesh et al. Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus promotes colorectal tumor development. **PLoS pathogens**, v. 13, n. 7, 2017.

KUMAR, Ritesh et al. Variations among Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus strains in connection with colorectal cancer. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2018.

KUMAR, V. et al. **Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

LANGE, V. **Seja um sobrevivente**. Guia de Tratamento do Câncer colorretal. (4ª ed.). Los Angeles: Lange Productions, 2004.

NETO, Joaquim David Carneiro et al. Câncer colorretal: características clínicas e anatomopatológicas em pacientes com idade inferior a 40 anos. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 26, p. 430-435, 2006.

OCVIRK, Soeren; O'KEEFE, Stephen Jd. Influence of Bile Acids on Colorectal Cancer Risk: Potential Mechanisms Mediated by Diet-Gut Microbiota Interactions. **Current Nutrition Reports**, v. 6, n. 4, p.315-322, 3 nov. 2017.

OU, Junhai et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural, v. 98, n. 1, p.111-120, 29 maio 2013.

PASQUEREAU-KOTULA, Ewa et al. Significance of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus Association With Colorectal Cancer. **Frontiers In Microbiology**, v.9, p.614, 3 abr. 2018.

PETERSON, Carrie y. Risk Factors for Colorectal Cancer. **Moj Surgery**, v. 2, n. 2, p. 2-6, 4 abr. 2015.

REZASOLTANI, Sama et al. The association between fecal microbiota and different types of colorectal polyp as precursors of colorectal cancer. **Microbial pathogenesis**, v. 124, p. 244-249, 2018.

RISIO, Mauro. The natural history of adenomas. **Best practice & research Clinical gastroenterology**, v. 24, n. 3, p. 271-280, 2010.

SCHLEGEL, L. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. **International Journal Of Systematic And Evolutionary Microbiology**, v. 53, n. 3, p.631-645, maio 2003.

SCHREUDERS, Eline H. et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. **Gut**, v. 64, n. 10, p. 1637-1649, 2015.

SEARS, Cynthia I.; GARRETT, Wendy s. Microbes, Microbiota, and Colon Cancer. **Cell Host & Microbe**, v. 15, n. 3, p.317-328, mar. 2014.

SHATTOCK, P. M. F. The Streptococci of Group D; the Serological Grouping of *Streptococcus bovis* and Observations on Serologically Refractory Group D Strains. **Journal Of General Microbiology**, v. 3, n. 1, p.80-92, jan. 1949.

SORIANI, Marco; TELFORD, John L. Relevance of pili in pathogenic streptococci pathogenesis and vaccine development. **Future microbiology**, v. 5, n. 5, p. 735-747, 2010.

SONJA, Oehmcke-Hecht et al. *Streptococcus gallolyticus* abrogates anti-carcinogenic properties of tannic acid on low-passage colorectal carcinomas. **Scientific Reports (Nature Publisher Group)**, v. 10, n. 1, 2020.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, MICHELLY Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

TSAI, Cheng-En et al. Associated factors in *Streptococcus bovis* bacteremia and colorectal cancer. **The Kaohsiung journal of medical sciences**, v. 32, n. 4, p. 196-200, 2016.

XAVIER, Rair Geraldo Richard et al. Análise de linfonodos no câncer colorretal: o impacto do uso de uma solução clareadora de gorduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 6, p. 449-457, 2008.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WONG, Hoi Kei; HO, Pak Leung; LEE, Cheuk Kwong. *Streptococcus gallolyticus* Bacteremia and Colorectal Carcinoma. **Gastroenterology**, v. 156, n. 1, p. 291-292, 2019.

APÊNDICE A – Instrumento de síntese de dados

01	Autores	
02	Título	
03	Ano de publicação	
04	Periódico	
05	Objetivo	
06	População do estudo	
07	Metodologia	

APÊNDICE B - Informações sobre os trabalhos selecionados

01	Autores	GUVEN et al.
02	Título	<i>Analysis of Fusobacterium nucleatum and Streptococcus gallolyticus in saliva of colorectal cancer patients</i>
03	Ano de publicação	2019
04	Periódico	<i>Biomarkers in Medicine</i>
05	Objetivo	Avaliar a prevalência das bactérias <i>Fusobacterium nucleatum</i> (Fn), <i>Porphyromonas gingivalis</i> (Pg) e <i>Streptococcus gallolyticus</i> (Sg) em pacientes com CCR.

06	População do estudo	Amostras de saliva de 71 pacientes com CCR e de 77 controles.
07	Metodologia	Estudo caso-controle. Análise de PCR.

01	Autores	ANDRES-FRANCH et al.
02	Título	<i>Streptococcus gallolyticus infection in colorectal cancer and association with biological and clinical factors</i>
03	Ano de publicação	2017
04	Periódico	PLOS ONE
05	Objetivo	Analisar a prevalência de Sg no tecido tumoral e na mucosa normal de pacientes com câncer colorretal
06	População do estudo	190 pacientes com CCR submetidos à cirurgia curativa.
07	Metodologia	Caso-controle. Uso de PCR para identificação do Sg em amostras de tecido tumoral e de mucosa normal

01	Autores	BUTT et al.
02	Título	<i>Association of Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus with colorectal cancer: serological evidence</i>
03	Ano de publicação	2016
04	Periódico	<i>International Journal of Cancer</i>

05	Objetivo	Investigar a associação entre Sgg e o câncer colorretal a partir da análise de anticorpos à proteínas do Sgg.
06	População do estudo	Amostras sorológicas de 576 pacientes com CCR e 576 controles
07	Metodologia	Caso-controle. Uso de sorologia multiplex.

01	Autores	BUTT et al.
02	Título	<i>Serology of Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus and its association with colorectal cancer and precursors</i>
03	Ano de publicação	2017
04	Periódico	<i>International Journal of Cancer</i>
05	Objetivo	Avaliar a resposta de anticorpos à proteínas do Sgg em pacientes com câncer colorretal e lesões precursoras.
06	População do estudo	Pacientes com adenoma em estágio não avançado, adenomas avançados, CCR e grupo controle
07	Metodologia	Caso-controle. Uso da sorologia multiplex.

01	Autores	BUTT et al.
02	Título	<i>Prospective evaluation of antibody response to Streptococcus gallolyticus and risk of colorectal cancer</i>
03	Ano de publicação	2018a

04	Periódico	<i>International Journal of Cancer</i>
05	Objetivo	Investigar a resposta de anticorpos às proteínas do Sgg em amostras de sangue de pacientes com risco de CCR.
06	População do estudo	485 amostras de sangue de pacientes com risco de CCR e 485 amostras de um grupo-controle.
07	Metodologia	Caso-controle e coorte. Uso da sorologia multiplex.

01	Autores	BUTT et al.
02	Título	<i>Antibody responses to Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus proteins in a large prospective colorectal cancer cohort consortium</i>
03	Ano de publicação	2018b
04	Periódico	<i>Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention</i>
05	Objetivo	Analisar a associação entre a resposta de anticorpos ao Sgg e o desenvolvimento de câncer colorretal.
06	População do estudo	4.063 casos de CCR e 4.063 controles
07	Metodologia	Coorte. Sorologia Multiplex com acompanhamento de 10 anos.

01	Autores	Butt et al.
02	Título	<i>Antibody responses to flagelin C and Streptococcus gallolyticus pilus proteins in colorectal cancer</i>

03	Ano de publicação	2019
04	Periódico	<i>Science Reports</i>
05	Objetivo	Avaliar a correlação entre a resposta de anticorpos à flagelina C e à proteínas do <i>Streptococcus gallolyticus</i> e o câncer colorretal.
06	População do estudo	1) 27 amostras de soro de pacientes com CCR em estágio I e II, 12 com adenoma, 27 controles. 2) 26 pacientes com estágio I/II com CCR, 7 com estágio desconhecido, 11 com adenoma e 47 controles.
07	Metodologia	Caso-controle. Uso de ELISA e sorologia multiplex.

01	Autores	AYMERIC et al.
02	Título	<i>Colorectal cancer specific conditions promote Streptococcus gallolyticus gut colonization</i>
03	Ano de publicação	2017
04	Periódico	<i>Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America</i>
05	Objetivo	Investigar a colonização e o comportamento do Sgg em tecido colorretal tumoral e em tecido não tumoral.
06	População do estudo	Cepas de Sgg em camundongos geneticamente propensos ao CCR
07	Metodologia	Caso-controle. Uso de PCR e imunohistoquímica.

01	Autores	WONG et al.
-----------	---------	-------------

02	Título	<i>Streptococcus gallolyticus Bacteremia and Colorectal Carcinoma</i>
03	Ano de publicação	2018
04	Periódico	<i>Gastroenterology</i>
05	Objetivo	Investigar a associação a bacteremia de microorganismos intestinais específicos e a ocorrência de câncer colorretal.
06	População do estudo	Amostras de sangue de 13.096 adultos sem diagnóstico prévio de câncer.
07	Metodologia	Caso-controle. Uso de biópsia para avaliar a incidência de CCR nos expostos e não expostos.

01	Autores	KUMAR et al.
02	Título	<i>Variations among Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus strains in connection with colorectal cancer</i>
03	Ano de publicação	2018
04	Periódico	<i>Scientific Reports</i>
05	Objetivo	Investigar a interação entre diferentes cepas do Sgg no tecido tumoral colorretal.
06	População do estudo	Cepas de Sgg e de bactéria controle em tecido colorretal tumoral.
07	Metodologia	Caso-controle. Realizou-se cultura, Western Blot e RtPCR.

01	Autores	BUNDGAARD-NIELSEN et al.
02	Título	<i>The presence of bacteria varies between colorectal adenocarcinomas, precursor lesions and non-malignant tissue</i>
03	Ano de publicação	2019
04	Periódico	<i>BMC cancer</i>
05	Objetivo	Investigar a presença de bactérias no câncer colorretal e suas lesões precursoras.
06	População do estudo	Amostras de tecido colorretal de pacientes com CCR (tecido tumoral e normal), adenomas ou com doença diverticular.
07	Metodologia	Caso-controle. Uso de PCR

01	Autores	REZASOLTANI et al.,
02	Título	<i>The association between fecal microbiota and different types of colorectal polyp as precursors of colorectal cancer</i>
03	Ano de publicação	2018
04	Periódico	<i>Microbial Pathogenesis</i>
05	Objetivo	Estudar a relação entre as bactérias intestinais alvo e diferentes tipos de pólipos colorretais, localização, tamanho e grau de displasia
06	População do estudo	Cultura fecal de 118 pacientes submetidos a colonoscopia.
07	Metodologia	Caso-controle Uso de PCR;

01	Autores	TSAI et al.
02	Título	<i>Associated factors in Streptococcus bovis bacteremia and colorectal cancer</i>
03	Ano de publicação	2016
04	Periódico	<i>The Kaohsiung Journal of Medicine Sciences</i>
05	Objetivo	Identificar associações entre as características clínicas e o achado de neoplasia colorretal em pacientes com bacteremia por <i>S. bovis</i> submetidos a exame de colonoscopia.
06	População do estudo	Colonoscopia e cultura fecal.
07	Metodologia	Estudo retrospectivo de revisão de prontuários

01	Autores	MARTINS et al.;
02	Título	<i>The Pil3 pilus of Streptococcus gallolyticus binds to intestinal mucins and to fibrinogen</i>
03	Ano de publicação	2016
04	Periódico	<i>Gut Microbes</i>
05	Objetivo	Demonstrar o papel do Pil3A do <i>S. gallolyticus</i> na adesão da bactéria ao cólon
06	População do estudo	Camundongos e cepas de <i>Sgg</i>
07	Metodologia	Ensaio clínico.

01	Autores	MARTINS et al.,
02	Título	<i>Streptococcus gallolyticus Pil3 Pilus Is Required for Adhesion to Colonic Mucus and for Colonization of Mouse Distal Colon</i>
03	Ano de publicação	2016
04	Periódico	<i>The Journal of Infectious Diseases</i>
05	Objetivo	Demonstrar o papel do pilus Pil3 na ligação do Sgg. ao muco colônico
06	População do estudo	In-vitro e camundongos.
07	Metodologia	Mutante Pil3 in vitro. Ensaio clínico.

01	Autores	OEHMCKLE-HECT et al.
02	Título	<i>Streptococcus gallolyticus abrogates anti-carcinogenic properties of tannic acid on low-passage colorectal carcinomas</i>
03	Ano de publicação	2020
04	Periódico	<i>Scientific reports</i>
05	Objetivo	Observar se o Sgg é capaz de proteger as células tumorais do efeito tóxico do ácido tânico e, assim, conduzir a tumorigênese indiretamente
06	População do estudo	Linhas celulares de carcinoma colorretal

07	Metodologia	Caso-controle.
-----------	-------------	----------------