
**TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM PACIENTES COM INFECÇÃO POR
*CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

**FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH *CLOSTRIDIUM
DIFFICILE* INFECTION**

Mikaelly adriani Costa Coelho Catarini¹

Diego Lima Petenuci²

Claudia Maria Correia e Silva³

RESUMO

A microbiota intestinal é composta por vários microrganismos, essa combinação proporciona uma grande defesa para o organismo humano. Alterações nessa microbiota podem acarretar várias doenças intestinais, entre elas a colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*, um bacilo gram positivo que é transmitido via fecal-oral, acarretando sintomas como diarreia e perda da função de barreira das células epiteliais do intestino, ocorrendo uma cascata inflamatória, tendo a necessidade de tratamento com antimicrobianos, muitas vezes de amplo espectro. Devido à resistência aos antimicrobianos, uma estratégia de tratamento é o transplante de microbiota fecal (TMF), que consiste em transplantar as bactérias do trato intestinal de pessoas saudáveis, para pacientes com infecções bacterianas no intestino, com o objetivo de restaurar a microbiota natural. Tal método é indicado para recorrências de infecção por *Clostridium difficile* (ICD). O TMF vem sendo bastante discutido e reconhecido por influenciar em vários aspectos, tanto como social e terapêutico, pois apresenta um importante papel na manutenção do nosso organismo.

184

Palavras-chave: Transplante. Microbiota. Intestino. *Clostridium difficile*.

ABSTRACT

The intestinal microbiota is composed of several microorganisms, this combination provides a great defense for the human organism. Changes in this microbiota can lead to various intestinal diseases, including pseudomembranous colitis caused by *Clostridium difficile*, a gram positive bacillus that is transmitted via the fecal-oral route,

¹ Discente. Faculdade de Farmácia. Universidade Filadélfia. Londrina. PR. (e-mail: mikaellycoelho1995@gmail.com).

² Docente. Faculdade de Farmácia. Universidade Filadélfia. Londrina. PR. (e-mail: diego.petenuci@unifil.br).

³ Docente. Faculdade de Farmácia. Universidade Filadélfia. Londrina. PR. (e-mail: claudia.silva@unifil.br).

causing symptoms such as diarrhea and loss of the intestinal epithelial cell barrier function, resulting in a cascade inflammatory, requiring treatment with antimicrobials, often of a broad spectrum. Due to resistance to antimicrobials, a treatment strategy is fecal microbiota transplant (TMF), which consists of transplanting bacteria from the intestinal tract of healthy people, to patients with bacterial infections in the intestine, in order to restore the natural microbiota. Such a method is indicated for recurrences of infection with *Clostridium difficile* (ICD). TMF has been widely discussed and recognized for influencing in several aspects, both social and therapeutic, as it plays an important role in the maintenance of our organism.

Keywords: Transplant. Microbiota. Intestine. *Clostridium difficile*.

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal humana é uma importante defesa da mucosa do intestino. Quando há alguma alteração nesta região torna-se o intestino vulnerável e propenso a patogenias (FERREIRA, 2013). Por outro lado, quando em equilíbrio, esta microbiota impede que os microrganismos potencialmente patogênicos presentes exerçam seus efeitos e se proliferem. (BESERRA, 2014).

Clostridium difficile é um bacilo gram-positivo anaeróbico que faz parte da microbiota intestinal humana, foi descoberto em 1935 e seu nome está relacionado as dificuldades de obter sua cultura (MESSIAS *et al.*, 2018). Os principais fatores de virulência são as suas toxinas: enterotoxina A e citotoxina B, elas podem provocar lesões graves do endotélio e mucosa intestinal provocando diarréia, megacólon tóxico, perfuração colônica, colite pseudomembranosa, septicemia e podendo levar a morte (FERREIRA, 2013).

A colite pseudomembranosa é uma infecção causada na maioria das vezes por *Clostridium difficile* favorecida pelo uso de antimicrobianos podendo levar a morte (SILVA *et al.*, 2012). A sua morbidade e mortalidade relacionado ao *Clostridium difficile*, tem aumentado principalmente nos idosos e crianças e está associada com o aumento do uso de antimicrobianos (MESSIAS *et al.*, 2018).

Os antimicrobianos alteram a microbiota intestinal normal, permitindo a colonização de microrganismos patogênicos, como por exemplo os antimicrobianos de amplo espectro, metronidazol, vancomicina, penicilinas associadas a beta lactâmicos e a clindamicina, que são o tratamento de primeira linha, possuindo estes

um largo impacto na microbiota intestinal. O uso indiscriminado desses medicamentos, pode favorecer a multirresistência (CARMO *et al.*, 2015; MESSIAS *et al.*, 2018). Uma alternativa para o impacto causado na microbiota intestinal por *Clostridium difficile* é o transplante de microbiota intestinal, o conceito não é novo, as primeiras publicações que relataram esse assunto datam de 1958, por motivos culturais esse assunto não foi discutido por vários séculos, no entanto, foi retomado em publicações posteriores que indicaram que tal procedimento pode ser realizado por infusão da microbiota fecal, por meio de enemas, colonoscopias ou infusões lentas por sonda nasoenteral, com o paciente acordado (GANC *et al.*, 2015).

O presente artigo tem por objetivo discutir as principais questões sobre o transplante de microbiota fecal em pacientes com infecção por *Clostridium difficile*.

METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica sobre transplante de microbiota fecal em pacientes com infecção por *Clostridium difficile*. Foram consultados materiais obtidos por meio de pesquisa em livros da biblioteca da UNIFIL, pesquisa em dados eletrônicos como SCIELO, MEDLINE, PUBMED, MEDSCAPE, GOOGLE ACADÊMICO BDTD E SCIENCE, textos e artigos especializados na área, dos últimos 10 anos.

186

DESENVOLVIMENTO

Microbiota intestinal

A microbiota intestinal possui uma diversidade imensa, podendo variar em algumas condições, tais como: intervenções alimentares, doenças diarreicas agudas, antibioticoterapia, porém o equilíbrio de bactérias se mantém constante (BESERRA, 2014). A composição definitiva dessa microbiota ocorre em torno dos 2 anos de idade e se mantém constante por toda a vida, apresentando uma diversidade de funções, dentre elas destacam-se: antibacteriana/proteção, imunomoduladora, nutricional e

metabólica (LOZUPONE *et al.*, 2012; GONÇALVES, 2014; PAIXÃO; CASTRO, 2016; SANTOS *et al.*, 2017).

Quanto a função protetora, a microbiota intestinal pode atuar impedindo a invasão de agentes infecciosos ou crescimento de microrganismo com potencial patogênico, formando uma barreira protetora que resiste a colonização de bactérias nocivas (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Já a função imunomoduladora refere-se sobre a proliferação e diferenciação do epitélio intestinal, onde a ativação do sistema imune ocorre por meio da modulação antigênica, que garante que o sistema imune intestinal esteja pronto para ter resposta ativa e de modo adequado a uma invasão por bactérias prejudicial (BESERRA, 2014; PAIXÃO; CASTRO, 2016).

A função metabólica é resultante da atividade bioquímica da microbiota, formação dos ácidos gordos de cadeia curta que são fontes de energia como acetato, propionato e butirato, que são absorvidos no colón, onde cada um desses possuem uma função específica. Também atua no metabolismo de ácidos biliares provenientes do colesterol da dieta convertendo de ácidos biliares primarias a ácidos biliares secundários que podem desencadear efeitos metabólicos protetores (BESERRA, 2014; GOLNÇALVES, 2014).

187

A microbiota humana pode sofrer alterações na sua composição, tanto por fatores ambientais, idade, dieta, estilo de vida do hospedeiro, higiene e terapêutica com antibióticos (HOTA *et al.*, 2017; RAO *et al.*, 2017). Podendo apresentar uma microbiota bem diversificada, contribuindo para a ativação de mecanismos autoimunes, criando assim um ambiente suscetível aos agentes patogênicos como o *Clostridium difficile* (FERREIRA *et al.*, 2013; GOLÇALVES, 2014; BESERRA, 2014; SANTOS *et al.*, 2017).

***Clostridium difficile* e colite pseudomembranosa**

Clostridium difficile foi descrito pela primeira vez em 1935, é um bacilo gram positivo capaz de formar esporos (SILVA JUNIOR, 2012). A sua transmissão ocorre pela via fecal-oral e é responsável pelas manifestações assintomáticas ou a diarreia, podendo levar a morte (CORREIA *et al.*, 2012). Os esporos ingeridos sobrevivem a

acidez gástrica e germinam no intestino se multiplicando, produzindo toxinas patogénicas (A e B) e dando início a perda da função de barreira das células epiteliais, ocorrendo a cascata inflamatória que contribui para as doenças intestinais como a colite pseudomembranosa (SILVA *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2013).

A colite pseudomembranosa é uma doença progressiva. Quando ela ocorre por *Clostridium difficile* a mucosa do intestino fica esbranquiçada e com placas, podendo ocorrer erupções superficiais, sendo uma das infeções mais incidentes adquiridas no hospital, com morbidade e mortalidade significativas, sobretudo entre os indivíduos idosos hospitalizado (FERREIRA *et al.*, 2013; GANC *et al.*, 2015; PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Transplante de microbiota intestinal

Devido as dificuldades enfrentadas por pacientes que estejam colonizados e/ou infectados por microrganismos resistentes a antimicrobianos, é possível realizar o TMF que é definido como, o método pelo qual bactérias do trato gastrointestinal de pessoas saudáveis são inseridas em pacientes com infeções bacterianas no intestino, por meio de sondas nasogástricos, nasoduodenal, endoscopia, colonoscopia, enema ou cápsula oral, com o objetivo de restaurar a microbiota natural. Essa terapia é mais indicada em infeções persistentes, em especial as causadas por *Clostridium difficile* (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

O primeiro relato clínico de TMF foi em 1958, utilizado para tratar pacientes com colite pseudomembranosa (MESSIAS *et al.*, 2018).

No Brasil, TMF é pouco conhecido, seu primeiro procedimento foi realizado em 2013 por Arnaldo Ganc e sua equipe do Hospital Albert Einstein, em São Paulo, para o tratamento de um paciente de 82 anos com insuficiência renal crônica e diarreia causada por *Clostridium difficile* durante mais de 4 meses. O procedimento foi realizado via endoscópica e transcorreu sem intercorrências, com a resolução dos sintomas 24 horas após o tratamento (GANC *et al.*, 2015).

Em 2017, o Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais criou o primeiro banco de fezes do país (CIPRIANI, 2017).

O transplante é realizado por meio de introdução de material fecal do doador que geralmente é um membro da família, que não tenha utilizado antimicrobiano nos últimos 6 meses. Antes da realização do TMF é realizada uma pesquisa por patógenos em sangue e fezes do doador, como, sorologias para vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite A, B e C, pesquisas e sorologias para *Salmonella*, *Shigella*; pesquisa para *Campylobacter*, ovos e parasitas, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Helicobacter pylori* e *Clostridium difficile*, enquanto outros são opcionais de acordo com áreas geográficas, condições clínicas dos receptores e histórico médico dos doadores. Adicionalmente, preenche-se um questionário de triagem que apresentam informações de realização de tatuagem ou piercing recentes, uso de drogas ilícitas, múltiplos parceiros sexuais, histórico de viagens recente em áreas com alto risco de infecções entéricas ou incidência de bactérias resistentes para determinar a adequação dos doadores (PAREDES *et al.*, 2014; MESSIAS *et al.*, 2018; TIBURCIO *et al.*, 2016; SUNKARA *et al.*, 2018). Posteriormente passa-se pelo procedimento de coleta de fezes do doador utilizando-se um kit de coleta estéril fornecido previamente. As fezes coletadas podem ser usadas imediatamente ou congeladas para uso posterior (SUNKARA *et al.*, 2018).

189

De acordo com Sunkara *et al.*, (2018) em muitos protocolos, pelo menos 30 a 50 g de fezes recém-produzidas são suficientes para o transplante de microbiota fecal. Contudo, o peso das fezes não é uma medida precisa da quantidade de microbiota, pois pode variar entre os doadores. Uma vez coletadas, as fezes são diluídas em um volume de solução salina estéril de três a cinco vezes maior que o material fecal inicial. Além de salina, outros solventes têm sido utilizados, como água, iogurte e leite. Entretanto, se é preferível a solução salina para preservar os microrganismos. Após a homogeneização, a preparação é filtrada (por exemplo, gaze ou filtro), pois partículas com mais de 2 mm de largura não são permitidas para impedir qualquer obstrução do tubo de infusão durante o transplante. A solução é então infundida diretamente no trato gastrointestinal ou retal, como também pode posteriormente ser submetida à centrifugação para obter um sedimento composto por bactérias a ser colocado em cápsulas de gelatina para administração oral.

As fezes já preparadas são infundidas durante as primeiras 48 horas de internamento do paciente e o mesmo deve estar em jejum nas 6 horas anteriores ao

transplante. Quando este é administrado por enema ou colonoscopia, recomenda-se que o pacientes não evacue por pelo menos 30 a 40 minutos, mas preferencialmente por mais de 4 horas. Para garantir que o paciente não evacue pode ser administrado 1 a 2 comprimidos de loperamida que é um fármaco que reduz a motilidade intestinal e, deste modo, auxiliar na retenção do material transplantado, imediatamente após o procedimento e 6 horas depois. Quando administrado por sonda nasogástrica, deve administrar-se ao paciente um inibidor da bomba de prótons na noite anterior e na manhã do procedimento (CÊRCA, 2018).

O TMF também pode ser realizado por cápsula oral como mencionado anteriormente utilizando o sedimento que é suspenso para obter uma concentração de trabalho de 0,5 g/ml e congelado rapidamente em seringas de volume de 5 ou 10 ml. Então as cápsulas de hipromelose, resistentes ao ácido gástrico, preenchidas com 0,4 ml de material fecal e colocadas na cápsula de hipromelose resistente ao ácido e depois aninhadas dentro da cápsula de gelatina. As fezes recém preparadas devem ser entregues preferencialmente dentro de 6 horas após a emissão; caso contrário, a preparação deve ser descartada (SUNKARA *et al.*, 2018; CÊRCA, 2018).

190

O uso de material fresco pode ter algumas limitações: como o custo da técnica, a disponibilidade dos doadores e o tempo associado à triagem. Recentemente, a abordagem do transplante de microbiota fecal usando materiais congelados foi desenvolvida e preencheu essas lacunas. De fato, o material congelado oferece um conjunto maior de amostras de fezes, permitindo a disponibilidade de fezes sob demanda e a seleção da melhor correspondência entre doadores e receptores. Semelhante às amostras frescas, a preparação de fezes congeladas consiste na diluição e homogeneização da amostra. Antes do congelamento, deve-se adicionar glicerol a uma concentração final de 10% para proteger as células microbianas dos danos induzidos pelo congelamento. Embora a otimização da temperatura de armazenamento ainda esteja em debate, é preferível mantê-la a -80 ° C, porque algumas enzimas ainda estão ativas a -20 ° C (SUNKARA *et al.*, 2018; CÊRCA, 2018).

Indicações para o transplante de microbiota fecal

Para que seja indicado o TMF, o paciente deve apresentar: recorrente ICD caracterizada por 3 ou mais episódios de quadros leves a moderados e tratamento sem resposta à vancomicina por 6 a 8 semanas ou 2 episódios de ICD com necessidade de hospitalização associada a morbidade significativa; ICD moderada sem resposta a terapia padrão por pelo menos uma semana ou; ICD grave sem resposta a terapia padrão durante 48 horas (ALLEGRETTI *et al.*, 2018).

Segundo Allegretti *et al.*, (2018), os manuais de procedimentos do *American College of Gastroenterology* e da *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* não recomendam o uso de TMF em pacientes que apresentem apenas um episódio da ICD, pois não há evidência suficiente de que este método seja eficiente no tratamento. Contudo, mais estudos deverão ser realizados para o melhor entendimento dos benefícios desta técnica para essas situações (KHORUTS *et al.*, 2016).

191

Riscos e benefícios do TMF

A principal vantagem do TMF é que, após sua administração, independentemente do método de utilização, observa-se uma rápida normalização do microbiota intestinal, a qual passará a ser semelhante à do doador, gerando resultados, no mínimo 24 horas após o procedimento (KHORUTS *et al.*, 2016). Além da restauração da microbiota, o transplante também restaura comunidades microbianas normais envolvidas no metabolismo secundário de ácido biliar, um processo que é alterado pelo uso de antimicrobianos e suprimido em pacientes com ICD recorrente. A restauração da normalidade das propriedades do ácido biliar no cólon cria um ambiente inibitório para a germinação de esporos de *Clostridium difficile* e seu crescimento (ALLEGRETTI *et al.*, 2018).

Os possíveis efeitos adversos podem ser classificados em curto e longo prazo.

Os efeitos a curto prazo comuns incluem febre leve e sintomas gastrointestinais leves (desconforto abdominal, flatulência, diarreia, constipação e vômito), inchaço e flatulência, que desaparecem em poucas semanas. A via de administração pode ser um fator para os efeitos adversos, no caso de transplante por via nasojejunal pode

ocorrer febre alta e aumento de proteína C reativa e raramente foram relatados pneumonia por aspiração, enquanto perfuração, sangramento e efeitos relacionados à anestesia foram descritos para a colonoscopia. A transmissão de patógenos entéricos através do material doador fecal parece ser rara, considerando o procedimento de triagem pelo qual os doadores são submetidos (SUNKARA *et al.*, 2018).

Já os efeitos a longo prazo não apresentam muitos estudos, porém foram apresentados possível transmissão de agentes infecciosos por conta do transplante ou mesmo o desenvolvimento de doenças relacionadas com alterações na microbiota intestinal. Condições como obesidade, diabetes mellitus, aterosclerose, doença inflamatória intestinal, cancro do cólon, doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome do intestino irritável, asma e autismo estão relacionadas com alterações na microbiota intestinal. (SUNKARA *et al.*, 2018). O potencial risco de transmissão de patógenos, como HIV e vírus da hepatite, também não deve ser ignorado. Contudo, até hoje não há relatos na literatura de transmissão de doenças após o transplante. Em um estudo com 77 pacientes, 2 reportaram que após o tratamento seus quadros já existentes de alergia e artrite se tornaram mais severos, fato que reforça a ideia de que a microbiota fecal apresenta funções além do trato gastrointestinal (LO VECCHIO; COHEN, 2014).

192

Um estudo randomizado controlado que compara efeitos adversos num grupo de 16 doentes que realizaram transplante por infusão duodenal com lavagem gástrica com um grupo controle. Dos 16 doentes, 15 apresentaram diarreia, 5 sentiram cólicas abdominais, 3 sofreram de eructação e apenas 1 relatou náuseas. No grupo controle não foram referidos quaisquer efeitos adversos (CAMMAROTA *et al.*, 2015; CÊRCA, 2018).

No estudo de casos de Reigadas *et al.*, (2018), foram avaliados casos entre junho de 2014 a julho de 2017, onde o transplante de microbiota fecal foi administrado por colonoscopia, sonda nasojejunal ou cápsulas orais e todos os doadores de fezes foram rigorosamente selecionados. O transplante foi realizado em 13 pacientes com recorrente infecção por *Clostridium difficile*, com idade média de 75 anos e 76,9% eram do sexo feminino. Seis transplantes foram realizados por sonda nasojejunal, 5 por cápsula oral e 2 por colonoscopia. Não houve eventos adversos relacionados ao

procedimento, exceto bacteremia em um paciente. Durante o acompanhamento, foi observado em um paciente após um mês dos transplantes infecção recorrente por *Clostridium difficile*. A taxa de resolução primária foi de 83,3% e a taxa geral de resolução foi de 91,7%. O transplante por cápsulas alcançou uma taxa de resolução de 100%, colonoscopia 100% e tubo nasojejunal 80,0%.

Outro estudo randomizado de 2016 envolvendo 64 pacientes com infecção recorrente por *Clostridium difficile*, comprovou a resolutividade do TMF (92%) comparativamente à antibioticoterapia com vancomicina (19%) e fidaxomicina (42%). A resposta ao tratamento se dá por diferentes mecanismos, como competição direta do *Clostridium difficile* com a microbiota comensal transplantada, restauração do metabolismo secundário de ácido biliar no colon e reparação da barreira intestinal por estimulação do sistema imune. O prognóstico dependerá das comorbidades, imunossupressão, antibióticos pré-utilizados, cirurgias prévias, da via e número de material fecal. Dados de uma metanálise de 2017 comparando o transplante via trato gastrointestinal baixo e alto, evidenciou que a taxa de falha terapêutica em 3 meses é maior no tratamento via endoscopia digestiva alta (17,9%) do que via colonoscopia (8,5%). Dentre os efeitos adversos descritos, o desconforto abdominal foi a queixa mais comum, com uma incidência menor no transplante via colonoscopia (KUFFNER *et al.*, 2019).

193

Em outro estudo que envolvia a administração de material fecal através da colonoscopia no tratamento da ICD também se constatou um aumento de peso, dor de cabeça, febre, diarreia, náuseas e desconforto abdominal (JIANG *et al.*, 2017).

No estudo que abrangia também a administração de material fecal por colonoscopia, houve relato de febre, dor abdominal, inchaço, náuseas, vômitos, anorexia, diarreia. Um paciente foi hospitalizado com policitemia apresentando sangramento intestinal 4 meses após o transplante (KELLY *et al.*, 2016).

Um estudo de viabilidade preliminar com vinte pacientes (idade média 64,5 anos) realizado de agosto de 2013 até junho de 2014 no Massachusetts General Hospital, em Boston nos Estados Unidos, com pelo menos 3 episódios de ICD leve a moderada e falha em curso de 6 a 8 semanas com vancomicina, ou pelo menos dois episódios ICD grave com necessidade de internação. Voluntários saudáveis foram doadores para produção de cápsulas de TMF, onde foram gerados e armazenados a

-80 °C. Os pacientes receberam 15 cápsulas em 2 dias consecutivos e foram acompanhados por 6 meses. Primeiramente foi avaliado a segurança e resolução clínica da diarreia sem recaídas em 8 semanas. Posteriormente incluíram a melhoria do bem-estar por questionários padronizados e número diários de evacuações. Não foram observados eventos adversos graves, a resolução da diarreia foi atingida em 14 pacientes (70%), após uma única cápsula de TMF. A quantidade diária de evacuações diminuiu de uma média de 5 no dia anterior a administração, para 2 no dia 3 e 1 com 8 semanas (YOUNGSTER *et al.*, 2014).

Considerando os possíveis riscos, é de extrema importância o acompanhamento clínico dos pacientes ao longo de vários anos juntamente com a análise de amostras de doadores e receptores para avaliar a possibilidade de o transplante estar ou não envolvido na patogenia de várias condições e doenças crônicas (SUNKARA *et al.*, 2018; CÊRCA, 2018; NASCIMENTO, 2018).

Contraindicações para o transplante de microbiota fecal

194

Alguns pacientes e médicos veem o TMF como um medicamento natural, contudo considerando o fato de que a transferência de microbiota completa pode modificar o fenótipo do hospedeiro com efeitos desconhecidos a longo prazo, é preferível excluir determinadas categorias de pacientes nas quais o transplante pode piorar sua condição ou até ser fatal. Como por exemplo, pacientes com doença intestinal grave não podem ser submetidos à colonoscopia, enquanto aqueles com imunossupressão grave e cirrose hepática descompensada são excluídos, considerando o risco potencial de transmissão entérica de micróbios das fezes do doador (CÊRCA, 2018).

Perspectivas

De acordo com Hoffmann *et al.*, (2017) a utilização de fezes pré-filtradas por meio de um banco de fezes seria uma melhor opção para TMF para fim de restaurar a flora e interromper o ciclo de recorrência do *Clostridium difficile*.

Em maio de 2013, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, anunciou que pretendia regularizar o material fecal como drogas/substâncias biológicas, exigindo uma aplicação experimental de novos medicamentos e seus protocolos para extensos ensaios clínicos, tal decisão tornou o TMF indisponível para tratamento médico comunitário. A permissão para realizar TMF para o tratamento de ICD foi concedida em casos emergentes, no entanto, o envio de uma declaração de aplicação experimental de novos medicamentos ainda era necessário dentro de 2 semanas do procedimento (HOFFMANN *et al.*, 2017). No mês de julho de 2013, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, decidiu liberalizar a restrição ao FMT, mantendo a regulamentação discricionária (HOFFMANN *et al.*, 2017).

Atualmente, os regulamentos do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos permitem a realização TMF para ICD em pacientes que não respondem à terapia padrão, sem uma declaração de aplicação de medicamento experimental, desde que o médico obtenha consentimento informado adequado (HOFFMANN *et al.*, 2017).

195

Hoffmann *et al.*, (2017) propõem aprimorar o esquema regulatório atual e proposto pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, permitindo assim que os bancos de fezes continuem a fornecer fezes, mas apenas sob um regulamento aprovado.

Nos últimos anos, tem sido avaliado um novo método, não invasivo, para a realização do transplante de microbiota fecal, por meio da administração de cápsulas por via oral. Numa análise realizada por Hirsch *et al.*, (2015) em 19 indivíduos com infecção por *Clostridium difficile* recorrente, verificaram-se resolução da infecção em 13 doentes após uma toma única. Dos indivíduos que não responderam ao tratamento inicial, 4 também resolveram a infecção após subsequente toma, o que se traduz numa resolução cumulativa de 89% (17/19). Tal resultado aproxima-se das percentagens verificadas com os procedimentos de transplante invasivos. (CALDEIRA, 2019).

A microbiota intestinal está sendo cada vez mais reconhecida por desempenhar importantes papéis na manutenção dos nossos organismos, saúde e modulação do gasto de energia, inflamação e resistência a várias doenças, sendo que estamos

perante uma mudança fundamental da maneira como interpretamos a saúde e o tratamento da doença (BRANDT, 2017).

CONCLUSÃO

Por meio da revisão bibliográfica foi possível observar que o profissional da saúde possui uma grande influência na escolha do tratamento de um paciente, caso o profissional prescreva a realização do TMF, possui alta probabilidade de aceitação do paciente.

Embora o transplante de microbiota fecal seja mais simples que outros transplantes de órgãos, ainda existe um preconceito no que diz respeito a técnica, que culmina em baixos números de indicação a diversos pacientes necessitados.

Conclui-se que o TM é um método eficaz, porém são necessários maiores avanços em técnicas microbiológicas para o conhecimento global da microbiota gastrointestinal normal, aprimorando a compreensão do TMF, assim como a realização de mais estudos clínicos investigativos a respeito do tema. Visto que o modo como enxergamos a saúde está mudando, de maneira com que nos faça a recorrer a tratamentos não convencionais.

196

REFERÊNCIAS

ALLEGRETTI, J. R. KASSAM, Z., OSMAN, M., BUDREE, S., FISCER, M., COLLEEN, R.K. The 5D Framework: A Clinical Primer for Fecal Microbiota Transplantation to Treat *Clostridium difficile* infecto. **Gastrointestinal Endoscopy**, Saint Louis – Missouri, v. 87, n. 1, p. 18-29, 2018.

BESERRA, B. T. S. **Avaliação da microbiota intestinal e sua relação com parâmetros metabólicos em mulheres com obesidade mórbida**. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC. 15 de abr. 2014.

BRANDT, L. J. American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal Microbiota and the Role of Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Treatment of *Clostridium difficile* Infection. **The American Journal of Gastroenterology**, New York – USA, n. 108, v. 2, p. 177-185, 2017.

CALDEIRA, L. F. **Transplante de microbiota fecal: revisão de escopo e meta**

análise. Universidade Estadual do Paraná. Curitiba – PR, 2019.

CAMMAROTA, G., MASUCCI, L., IANIRO, G., BIBBÒ, S., DINOI, G., COSTAMAGNA, G., GASBARRINI, A. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infecto. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford – Inglaterra, v. 41, n. 9, p. 835-843, 2015.

CARMO, J. et al. Leaping Forward in the Treatment of *Clostridium Difficile* Infection: Update in 2015. **Portuguese Journal of Gastroenterology**, Lisboa – Portugal, v. 31, ago. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2341454515001040?via%3Dihub>. Acesso em: 29 de ago. 2019.

CÊRCA, I. D. I. **Transplante de Microbiota Fecal**. Dissertação (Dissertação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto – Portugal, 2018.

CIPRIANI, J. Transplante de fezes será feito pelo Hospital de Clínicas da UFMG. **Jornal do Estado de Minas**, Belo Horizonte - MG, dez. 2017. Disponível em: https://www.em.com.br/app/noticia/gerais/2017/12/02/interna_gerais,921457/transplante-defezes-sera-feito-pelo-hospital-das-clinicas-da-ufmg.shtml. Acesso em: 20 ago. 2020.

CORREIA, L., MONTEIRO, L., ALFARO, T. M., SIMÃO, A., CARVALHO, A., NASCIMENTO, C. J. M. Doença associada ao *Clostridium difficile* – aumento dramático da incidência em doentes internados. Serviço de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra. **Medicina Interna**, Coimbra – PE, v. 19, n. 2, abr./jun. 2012.

FERREIRA, S. C. S. **Colite pseudomembranosa associada aos antibacterianos**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto – Portugal, 2013.

GANC, A. J., GANC, R. L., REIMÃO, S. M., FRISIOLI JUNIOR, A., PASTERNAK, J. Transplante de microbiota fecal por enteroscopia alta para o tratamento da diarreia causada por *Clostridium difficile*. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 2, 2015.

GOLÇALVES, M. A. P. **Microbiota** – implicações na imunidade e no metabolismo. Dissertação (Dissertação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto - Portugal, 2014.

HIRSCH, B. E., Nimit Saraiya, Kaitlin Poeth. Rebecca M Schwartz², Marcia E Epstein¹ and Gerard Honig. Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infecto. **BMC Infectious Diseases**, Londres – Inglaterra, v. 15, p. 191, 2015.

HOFFMANN, D., PALUMBO, F., RAVEL, J., ROWTHORN, V., ROSENVINGE, E. Improving regulation of microbiota transplants. **Science**, New York – USA, 15 dez.

2017. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org>>. Acesso em: 10 de set. 2019.

HOTA, S. S., SALES, V., TOMLINSON, G., SALPETER, M.J., McGEER, A., COBURN, B., GUTTMAN, D., LOE, D., POUTANEN, S. M. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford – Inglaterra, v. 64, n. 3, p.265-271, 2017.

JIANG, Z. D., AJAMI, N. J., PETROSINO, J. F., JUN, G., HANIS, C. L., HOCHMAN, L., ANKOMA-SEY, V., DUPONT, A. W., WONG, M. C., ALEXANDRE, A., KE, S., DUPONT, H. L. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infecto - fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford – Inglaterra, v. 45, n. 7, p.899-908, 2017.

KELLY, C. R., KHORUTS, A., STALEY, C., SADOWSKY, M. J., ABD, M., ALANI, M. BRANDT, L. J. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia – USA, v. 165, n. 9, p. 609. 2016.

KHORUTS, A., SADOWSKY, M. J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. **Nature Reviews: Gastroenterology & Hepatology**, Londres - Inglaterra, v. 12, n. 9, p. 508-516, set. 2016.

198

KUFFNER, M., BICALHO, F., COSTA, L. V. Transplante de microbiota fecal como alternativa no tratamento de infecção por *Clostridium difficile*. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte - MG, v. 29, n. 9, p. 14-20, 2019.

LO VECCHIO, A., COHEN, M. B. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infecto, **Current Opinion in Gastroenterology**. New York – USA, v. 30, n. 1, p. 47–53, 2014.

LOZUPONE, C. A., STOMBAUGH, J. I., GORDON, J. I., JANSSON, J. K., KNIGHT, R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**, Inglaterra, v. 489, p. 220-229, 2012.

MESSIAS, B. A., FRANCHI B. F., PONTES, P. H., BARBOSA, D. A. A. M., VIANA, C. A. S. Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por *Clostridium difficile*: Estado da arte e revisão da literatura. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro – RJ, v. 45, n. 2, 24 de maio. 2018.

NASCIMENTO, M. L. **Riscos e benefícios do transplante de microbiota intestinal**. Como tratamento contra a infecção recorrente por *Clostridium difficile*. Centro Universitário De Brasília Faculdade De Ciências Da Educação E Saúde - Graduação Em Biomedicina, Brasília – DF, 2018.

PAIXÃO, L. A., CASTRO, F. F. S. A colonização da microbiota intestinal e sua

influência na saúde do hospedeiro. **Universidades:** Ciências da Saúde, Brasília – DF, v. 15, n. 1, p. 85-96, jan./jun. 2016.

PAREDES, A. G. G., SANTIAGO, E. R., CASTRO, L. A. Trasplante de microbiota fecal. **Gastroenterología y Hepatología**, Madrid – Espanha, 2014. Disponível em: <http://www.elsevier.es/gastroenterologia>. Acesso em: 02 de set. 2019.

REIGADAS, E., OLMEDO, M., VALERIO, M., CUESTA, S. V., ALCALÁ, M. M., UÑOS, P. BOUZA, E. Transplante de microbiota fecal para infecção recorrente por *Clostridium difficile*: experiência, protocolo e resultados. **Revista Espanola de Quimioterapia**, Madri – Espanha, v. 31, p. 411-418, 12 out. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194865/>. Acesso em: 22 de set. 2019.

Rao, K., YOUNG, V. B., MALANI, P. N. Capsules for Fecal Microbiota Transplantation in Recurrent *Clostridium difficile* Infection. The New Way Forward or a Tough Pill to Swallow? **JAMA**, New York - USA, v. 318, n. 20, nov. 2017.

SANTOS, A. S. et al. **Microbiologia e a Microbiota Humana. Minicurso.** Universidade Federal de Alfenas, Alfenas – MG, 2017.

SILVA, J. D., VELOSO, N., GODINHO, R., ROSA, I., GONÇALVES, L., MEDEIROS, I., VIVEIROS, C. Diarreia associada ao *Clostridium difficile* – Casuística de 8 anos. Departamento de Gastreenterologia, Hospital do Espírito Santo de Évora. **Jornal Português de Gastreenterologia**, Lisboa – Portugal, v. 19, n. 6, 07 nov. 2012

199

SILVA, J. M. **Recentes mudanças da infecção por *Clostridium difficile*.** Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo – SP, 2012.

SUNKARA, T., RAWLA, P., OFOSU, A., GADUPUTI, V. Transplante de microbiota fecal – uma nova fronteira na doença inflamatória intestinal. **Jornal de Pesquisa sobre Inflamação**, Nova York – USA, v. 11, p. 321–328, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6124474/>. Acesso em: 22 de set. 2019.

TIBURCIO, A. Z., RUIZ, H. B., GUZMÁN, H. R. L., ORTIGOZA, M. P. G., SOLARES, E. I., LÓPEZ, F. A. S. Rompiendo paradigmas. Trasplante de microbiota intestinal: reporte preliminar. **Cirurgía y Cirunjanos**, Cidade do México – México, 2016. Disponível em: <http://creativecommons.org/licenses/bync-nd/4.0>. Acesso em: 02 de set. 2019.

YOUNGSTER, I., RUSSELL, G. H., PINDAR, C. B. A., ZIV-BARAN, T., SAUK, J., HOHMANN, E. L. Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection. **JAMA**, New York - USA, v. 312, n. 17, p 1772-1778, 2014.