



## Avaliação da eficácia do transplante de microbiota fecal no tratamento de infecção primária e recorrente por *Clostridioides difficile*

Evaluation of the efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of primary and recurrent *Clostridioides difficile* infection

Evaluación de la eficacia del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de la infección primaria y recorrente por *Clostridioides difficile*

Lorena Barros Couto<sup>1</sup>, Camila Barros Couto<sup>2</sup>, Ângela Lippaus Perugini<sup>3</sup>, Mariana Lippaus Sória Perugini<sup>3</sup>, Merielle Nascimento Cunha Reis<sup>4</sup>, Maria Clara Périco Perez<sup>5</sup>, Ana Elisa Nunes da Rocha Dias<sup>6</sup>, Vanessa Sá Magalhães e Barros<sup>7</sup>, Luciana do Nascimento Silva<sup>8</sup>, Neidejany de Assunção do Sacramento<sup>9</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a eficácia do transplante de microbiota fecal (TMF) no tratamento de infecções primárias e recorrentes por *Clostridioides difficile* em pacientes adultos. **Métodos:** Esta revisão integrativa incluiu uma busca na base de dados PubMed Central (PMC), resultando em 584 artigos identificados usando termos MeSH e operadores booleanos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 23 artigos foram selecionados. **Resultados:** Os estudos indicam que o transplante de microbiota fecal (TMF) é promissor no tratamento de infecções por *Clostridioides difficile* (CD), reduzindo patógenos e envolvendo a resposta imunológica. Além disso, diferentes formas de TMF, como cápsula e congelado, demonstraram eficácia, embora a padronização da formulação seja ainda um desafio. Outros aspectos abordados incluem as possíveis consequências do transplante fecal, como alterações na microbiota e implicações cardiometabólicas. **Considerações Finais:** A pesquisa aponta o transplante de microbiota fecal (TMF) como tratamento eficaz e seguro para a infecção por *Clostridioides difficile* (ICD), superando métodos convencionais. Contudo, há lacunas no entendimento dos mecanismos do TMF e preocupações com possíveis associações ao infarto agudo do miocárdio (IAM). Pesquisas contínuas são cruciais, visto que o TMF promete solucionar a ICD recorrente, beneficiando a qualidade de vida dos pacientes e diminuindo custos.

**Palavras-chave:** Transplante de Microbiota fecal, *Clostridioides difficile*, infecções por *Clostridium*.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of fecal microbiota transplantation (FMT) in the treatment of primary and recurrent *Clostridioides difficile* infections in adult patients. **Methods:** This integrative review included a search of the PubMed Central (PMC) database, resulting in 584 articles identified using MeSH terms and Boolean operators. After applying the inclusion and exclusion criteria, 23 articles were selected. **Results:** The studies indicate that fecal microbiota transplantation (FMT) is promising in the treatment of *Clostridioides difficile* (CD) infections, reducing pathogens and engaging the immune response. In addition, different forms of TMF, such as capsule and frozen, have demonstrated efficacy, although formulation standardization is still a challenge.

<sup>1</sup> Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano - MG.

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC - MG), Betim - MG.

<sup>3</sup> Centro Universitário Max Planck (Unimax), Indaiatuba - SP.

<sup>4</sup> Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte - MG.

<sup>5</sup> Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC - SP), Sorocaba - SP.

<sup>6</sup> Faculdade IMEPAC de Itumbiara (IMEPAC Itumbiara), Itumbiara - GO.

<sup>7</sup> Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), Mossoró - RN.

<sup>8</sup> Faculdade Souza Marques (FSM), Rio de Janeiro - RJ.

<sup>9</sup> Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario - Argentina.

Other aspects addressed include the possible consequences of fecal transplantation, such as changes in the microbiota and cardiometabolic implications. **Final considerations:** The research points to fecal microbiota transplantation (FMT) as an effective and safe treatment for *Clostridioides difficile* infection (CDI), surpassing conventional methods. However, there are gaps in the understanding of the mechanisms of FMT and concerns about possible associations with acute myocardial infarction (AMI). Continued research is crucial, as FMT promises to solve recurrent CDI, benefiting patients' quality of life and reducing costs.

**Keywords:** Fecal microbiota transplant, *Clostridioides difficile*, *Clostridium* infections.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del trasplante de microbiota fecal (TFM) en el tratamiento de infecciones primarias y recurrentes por *Clostridioides difficile* en pacientes adultos. **Métodos:** Esta revisión integradora incluyó una búsqueda en la base de datos PubMed Central (PMC), que dio como resultado 584 artículos identificados mediante términos MeSH y operadores booleanos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 23 artículos. **Resultados:** Los estudios indican que el trasplante de microbiota fecal (TFM) es prometedor en el tratamiento de las infecciones por *Clostridioides difficile* (CD), reduciendo los patógenos y activando la respuesta inmune. Además, distintas formas de TFM, como la cápsula y la congelada, han demostrado su eficacia, aunque la estandarización de la formulación sigue siendo un reto. Otros aspectos abordados son las posibles consecuencias del trasplante fecal, como los cambios en la microbiota y las implicaciones cardiometabólicas. **Consideraciones finales:** La investigación apunta al trasplante de microbiota fecal (TFM) como un tratamiento eficaz y seguro para la infección por *Clostridioides difficile* (ICD), superando a los métodos convencionales. Sin embargo, existen lagunas en la comprensión de los mecanismos del TFM y preocupación por las posibles asociaciones con el infarto agudo de miocardio (IAM). Es crucial seguir investigando, ya que la FMT promete resolver la ICD recurrente, beneficiando la calidad de vida de los pacientes y reduciendo los costes.

**Palabras clave:** Trasplante de Microbiota fecal, *Clostridioides difficile*, infecciones por *Clostridium*.

## INTRODUÇÃO

A infecção por *Clostridioides difficile* (CD) representa uma ameaça crescente à saúde pública, sendo considerada a infecção mais comumente associada aos cuidados de saúde em várias regiões, incluindo os Estados Unidos. O manejo dessa infecção continua sendo uma incógnita clínica, com mais de 450.000 casos relatados apenas nos Estados Unidos, uma incidência refletida globalmente no mundo desenvolvido (KHANNA S, 2021). Segundo Jarmo O, et al. (2020) e Rokkas T, et al. (2019) a infecção por CD geralmente ocorre devido a alterações na microbiota intestinal normal provocadas por antibióticos. Sendo o oitavo microrganismo mais frequentemente referido em infecções relacionadas à assistência à saúde, sua incidência está aumentando na maioria dos países. As terapias de restauração da microbiota, como o transplante de microbiota fecal (TMF), surgiram como um tratamento promissor para a infecção por CD recorrente, apesar das preocupações com a heterogeneidade e eventos adversos (JARMO O, et al., 2020).

A infecção por CD é inicialmente tratada com vancomicina, fidaxomicina ou metronidazol, mas a taxa de recorrência é preocupante, atingindo cerca de 20% após o primeiro episódio e aumentando para 60% após o terceiro (HOCKING L, et al., 2023). A eficácia do TMF em prevenir recorrências é superior a 90%, muito além dos 50% alcançados com tratamentos antibióticos convencionais (KHANNA S, 2021). De acordo com Khanna S (2021) a infecção primária e a recorrente perduram a ser um desafio de saúde com uma quantidade crescente de infecções primárias e recorrentes. As taxas de êxito para prevenção de recorrência de terapias de restauração da microbiota são superiores a 90% em comparação com menos de 50% de prevenção de recorrência com cursos de antibióticos. Estudos indicam que o TMF, quando administrado a pacientes com infecções recorrentes por *C. difficile*, promove a normalização imediata e sustentada da atividade metabólica da microbiota intestinal e da estrutura da comunidade microbiana, conforme observado no doador (KHORUTS A, 2018, WANG JW, et al., 2019). Diante do exposto, torna-se imperativo avaliar a eficácia do TMF no tratamento de infecções primárias e recorrentes por *Clostridioides difficile* em pacientes adultos. Existem desafios associados à classificação, definições de pesquisa, rotas de entrega, tipo de doador e outros aspectos que necessitam de investigação mais aprofundada, para que essa modalidade terapêutica possa ser recomendada como padrão terapêutico de rotina.

## MÉTODOS

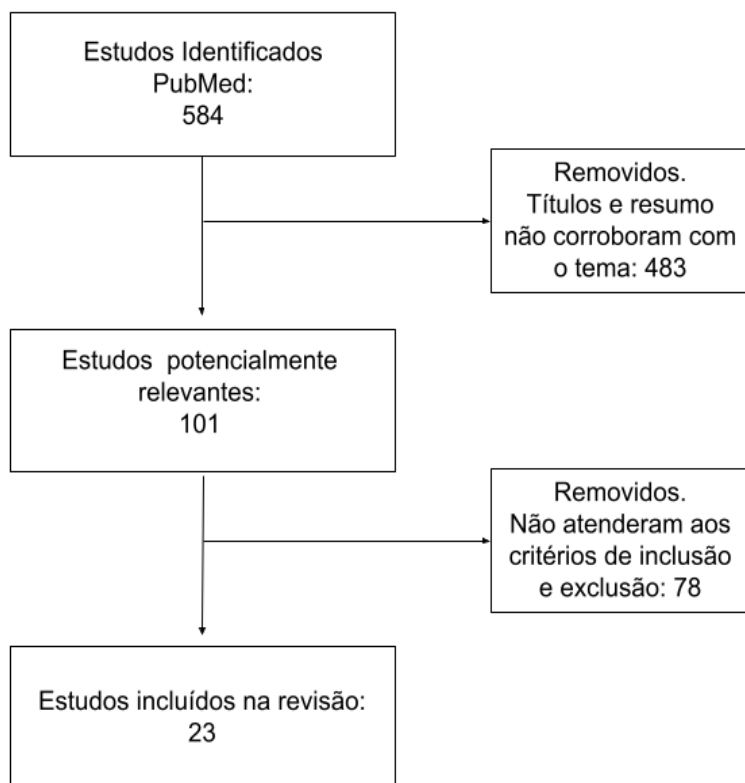
Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO, sigla que representa: população ou problema da pesquisa, variáveis e desfecho. Utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “O transplante de microbiota fecal é eficaz no tratamento de infecções primárias e recorrentes por *Clostridioides difficile* em pacientes adultos?”. Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população ou problema desta pesquisa refere-se a pacientes portadores de infecções primárias ou recorrentes por *Clostridioides difficile*, que foram submetidos ao transplante de microbiota fecal (TMF) e qual foi a eficácia desse tratamento.

As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os descritores em combinação com os termos booleanos “AND” e “OR”: (“Fecal Microbiota Transplantation”[MeSH]) AND (“*Clostridioides difficile*”[MeSH]) OR (“*Clostridium Infections*”[MeSH])). Desta busca foram encontrados 584 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português, espanhol; publicados no período de 2017 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo ensaio clínico, revisão sistemática e meta-análise, revisão bibliográfica e estudo de coorte, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram selecionados um total de 23 artigos para compor o presente estudo.

## RESULTADOS

Após a associação dos descritores utilizados na base pesquisada, foram encontrados um total de 584 artigos na base de dados após a aplicação das estratégias de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 101 artigos, sendo removidos 78 artigos após a leitura e análise inicial. Isso totalizou 23 artigos para análise completa, conforme apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1** - Método de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa no período de 2017 a 2018.



Fonte: Couto LB, et al., 2023.

**Quadro 1** - Síntese dos principais achados sobre a eficácia do TMF no tratamento de infecções primárias e recorrentes por *Clostridioides difficile* em pacientes adultos.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Gut Microbia	ZUO T, et al. (2018).	O tratamento com TMF resultou em uma diminuição significativa na abundância de patógenos em infecção por CD, sendo associado a alterações no viroma e no microbioma bacteriano. Os bacteriófagos podem desempenhar um papel na eficácia de TMF na infecção por CD.
Cells	MONAGHAN TM, et al. (2021)	A análise de 78 características divergentes entre os respondedores e não respondedores podem potencialmente sugerir sinais imunosenescentes no não respondedor e podem ajudar a sustentar os mecanismos que acompanham o TMF bem-sucedido. Os casos fornecem evidência de que extensas interações microbianas do hospedeiro ocorrem após TMF sequencial para infecção severa ou fulminante por infecção por CD e ressaltam o papel da imunossenescência.
Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	HALAWEISH HF, et al. (2022)	Os estudos demonstram que TMF em cápsula (TMFc) é tão eficaz quanto TMF por endoscopia (TMFe) na prevenção de infecção por CD. Mas, a padronização da formulação, dose e tempo de administração para garantir o enxerto ideal da microbiota ainda é um desafio a ser abordado. O TMFc é um método prático para TMF, com eficácia semelhante ao TMFe na resolução de infecções recorrentes por CD.
Journal of Gastroenterology & Hepatology	KHAN MY, et al. (2018)	A análise entre TMF fresco vs. TMF congelado não mostrou diferenças, assim como, a infusão de TMF congelada pela via superior versus a via inferior. TMF é um tratamento promissor para infecção recorrente por CD, que apresenta diferentes formas e vias de administração igualmente eficazes.
Puls ONE	HUI W, et al. (2019)	Grupo de TMF fresco demonstrou taxa de recorrência de diarreia significativamente menor do que o controle. TMF por infusões múltiplas pode efetivamente melhorar a taxa de remissão de diarreia clínica. O uso de TMF fresco foi a melhor modalidade para infecções refratárias ou recorrentes e recaídas CD em comparação com antibioticoterapia ou placebo.
Gut Microbes	WEI S, et al. (2022)	O estudo focou em avaliar como o Transplante de Microbiota Fecal (TMF) afeta a microbiota intestinal e a resposta ao tratamento. As mudanças na microbiota foram específicas aos pacientes tratados com FMT, indicando que ele tem um impacto diferente dos antibióticos. A análise precoce da microbiota após o FMT pode ajudar a prever o sucesso do tratamento.
Gastroenterology	HVAS CL, et al. (2019)	A combinação de resolução clínica e resultados negativos do teste para CD, assim como a resolução clínica sozinha, foram observados majoritariamente em pacientes que receberam TMF, em comparação aos que receberam fidaxomicina e vancomicina. A combinação TMF com vancomicina foi superior aos fármacos baseados nos aspectos de resolução clínica e microbiológica ou resolução clínica isoladamente.
Gastroenterology	MONAGHAN TM, et al. (2021a)	O perfil de miRNA revelou regulação positiva após o TMF em comparação com a triagem. Em análises RT-qPCR de soros e extratos de RNA cecal demonstrou-se a reversão da supressão de determinados miRs pelo TMF. A modulação do microbioma intestinal via TMF induz alterações nos miRs circulantes e do tecido intestinal.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Gastroenterology	OSMAN M, et al. (2022).	Resultados sugerem um perfil de segurança de curto prazo favorável ao TMF. Não houve casos relatados de infecções por organismos multirresistentes após a triagem do TMF. O TMF pode ser um tratamento seguro e eficaz para infecção por CD que não responde à terapia padrão.
New Microbiologica	BRUNO G, et al. (2019).	Após TMF, observou-se uma restauração da composição da microbiota intestinal com um aumento significativo de acetil-putrescina fecal, espermidina, acetato fecal e butirato, uma diminuição da ativação imune dos níveis de células T CD4+ e CD8+ e de LPS. O TMF parece ser útil no tratamento de infecção CD através de impactos na microbiota fecal, nos perfis do metaboloma e na ativação imune.
Gut Microbes	PARK H, et al. (2019).	De 19 pacientes, 12 recuperaram-se totalmente após um único TMF. Doadores de TMF bem-sucedidos apresentaram maior diversidade de bacteriófagos e menor abundância relativa em comparação com os doadores de um TMF inicial com falha. TMFs com maior diversidade de bacteriófagos $\alpha$ foram mais propensos a tratar com sucesso a infecção recorrente por CD.
World Journal of Gastroenterology	SOVERAL LF, et al. (2022).	A eficácia do TMF deve-se a uma combinação de mecanismos biológicos diretos e indiretos contra a <i>C. difficile</i> . Após TMF, tem-se uma modulação da resposta de células T reguladoras, que seriam responsáveis pela normalização da imunidade da mucosa intestinal. Observou-se a habilidade do TMF de restaurar eubiose, sendo uma opção eficaz à resolução de a infecção recorrente por CD.
Surgical Infections	PAKNIKAR R e PEKOW J. (2018)	TMF demonstrou-se eficaz no a infecção recorrente por CD, sendo uma opção eficiente às antibioticoterapias. Achados reforçaram perfil de segurança em vários métodos de administração. O TMF tornou-se uma modalidade eficaz e cada vez mais utilizada para controlar a infecção recorrente por CD.
Cell Host & Microbe	YADEGAR A, et al. (2023)	Após análise tem-se que a compreensão mecanicista de como o TMF funciona na infecção recorrente por CD ainda está incompleta, visto que os componentes causais que se relacionam com a evolução clínica ainda não estão elucidados.
Trend in Molecular Medicine	FRISBEE AL E PETRI WA. (2020)	O TMF é um tratamento eficaz para infecções recorrentes por CD, visto que chega a uma taxa de 90% de cura sem recidiva. Entretanto, evidências mostram que a resposta imune do hospedeiro durante a infecção influencia no sucesso do TMF. Definir um controle de produção do consórcio de comensais, reduzir a competição de CD e identificar microrganismos que aumentem a imunidade do hospedeiro, são aspectos importantes para um maior sucesso do TMF.
Gastrointestinal Liver Disease	URBONAS, T, et al. (2021)	Observou-se a melhora clínica após o primeiro TMF em 80% dos pacientes, atingindo taxa de cura global de 100% após o terceiro TMF. O estudo confirma boas taxas de eficácia de TMF no tratamento de infecção por CD recorrente, aliado ao uso de sonda nasoentérica para evitar possível SAE.
Clinical Infectious Diseases	HOCQUART M, et al. (2018)	O TMF precoce melhorou a sobrevida em casos graves, mas não em casos não graves independente de idade, sexo, comorbidades. O transplante precoce de microbiota fecal reduz drasticamente a mortalidade e deve ser proposto como tratamento de primeira linha para infecção por CD grave.



Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Gastroenterology	SAHA S, et al. (2021)	No seguimento de curto prazo >60% dos pacientes tiveram diarreia e 19%-33% tiveram constipação. Em 1 ano, 9,5% relataram episódios adicionais de infecção por CD. Foi concluído que o TMF é um procedimento seguro com baixo risco de transmissão de infecções
Revista Española Enfermedades Digestivas	PONTE A, et al. (2017)	A cura foi alcançada após um TMF em 88% (22/25) dos casos e após dois ou mais TMF em 8% (2/25) dos casos, resultando em uma taxa de cura geral de 96% (24/25). O procedimento de TMF mostrou ser uma abordagem eficaz e segura para manejo de infecção por CD refratária e recorrente.
Current Opinion in Infectious Diseases	SHIN JH, et al. (2019)	O TMF é o tratamento mais eficaz para prevenção da recorrência de infecção por CD, porém há uma deficiência no desenvolvimento de anticorpos para as toxinas do patógeno, que pode ser causa de recorrência. Entretanto, terapias imunológicas podem auxiliar nesse aspecto. A infecção por CD recorrente tem ainda como seu principal tratamento e prevenção a TMF, assim como a terapia antibiótica.
Journal of Clinical Gastroenterology	PERLER BK, et al. (2020)	Dos 528 pacientes tratados com Transplante de Microbiota Fecal (FMT), 207 foram acompanhados por uma média de 34 meses. Cerca de 76% relataram cura duradoura e 10% faleceram, mas sem relação com o FMT. Novas condições médicas surgiram em 51% dos pacientes. O estudo conclui que a maioria teve uma cura de longo prazo.
Clinical Gastroenterology and Hepatology	DAWWAS GK, et al. (2022)	O estudo não encontrou associação significativa entre infecção recorrente por <i>Clostridioides difficile</i> várias doenças, incluindo doença inflamatória intestinal e diabetes. No entanto, observou-se um aumento na incidência de infarto do miocárdio após o Transplante de Microbiota Fecal. A conclusão é que pessoas com infecção recorrente por CD não têm maior risco de doenças cardiometabólicas ou imunomediadas, mas aquelas que passaram por FMT tiveram mais infartos.
Gut Microbes	MARTINEZ-GILI L, et al (2020)	O estudo indica que o Transplante de Microbiota Fecal (FMT) afeta significativamente o perfil metabólico dos pacientes. Isso abre a possibilidade de desenvolver terapias microbianas mais refinadas e sugere a necessidade de mais pesquisas, especialmente à medida que o uso do FMT se expande para outras doenças.

Fonte: Couto LB, et al., 2023.

## DISCUSSÃO

As infecções por *Clostridioides difficile* nos Estados Unidos da América, segundo Khan MY, et al. (2018) estão entre as três principais infecções que ameaçam a saúde pública, com necessidade de assistência médica. Além disso, segundo Paknikar R e Pekow J (2018) gera um custo de cerca de US\$5 bilhões. A infecção por *Clostridioides difficile* emerge como uma das principais etiologias da diarreia nosocomial (HAVAS CL, et al., 2019), estando vinculada a 20-30% dos casos de diarreia relacionados ao uso de antibióticos, um problema hospitalar na América do Norte, Europa, Austrália e cada vez mais em outras áreas do mundo (SHIN JH et al., 2019).

Estudos revelam que as taxas de recorrência da infecção por *Clostridium difficile* variam de 15% a 30%. (PONTE A, et al., 2017). A administração de antibióticos pode induzir um desequilíbrio na flora intestinal, criando um ambiente propício para a proliferação das toxinas do *Clostridium difficile*, o que, por sua vez, perpetua a infecção. A segunda e terceira recorrência, segundo Ponte A, et al (2017), ocorre em 45% e 65% dos casos, respectivamente. Complementando este estudo, Yadegar A, et al. (2023) afirma que após a primeira infecção, ao redor de 20% dos pacientes afetados terão um episódio secundário, e 60% dos pacientes de tais pacientes experimentarão um terceiro episódio.

Para tratar a infecção recorrente por *C. difficile*, tradicionalmente são utilizados regimes prolongados de redução gradual ou pulsos de Vancomicina. No entanto, mesmo com essas abordagens, ainda ocorrem recorrências em até 41,7% dos casos. De acordo com as diretrizes atuais, tanto a fidaxomicina quanto a vancomicina são recomendadas como tratamentos de primeira linha para infecções causadas pela *Clostridioides difficile* (WEI S, et al., 2022). Em casos de infecção severa ou fulminante por *Clostridioides difficile* que não respondem aos antibióticos e não são candidatos viáveis para intervenções cirúrgicas, as alternativas terapêuticas são limitadas, de acordo com Monaghan TM, et al. (2021). No entanto, as taxas de ICDr variam entre 15% e 30%, sendo que tais episódios recorrentes são subsequentemente tratados com ciclos adicionais de antibióticos. Lamentavelmente, até 45% dos pacientes experimentarão uma segunda recorrência e 65% sofrerão uma terceira recorrência de infecção por *C. difficile*.

De acordo com Khan MY, et al. (2018) após a conclusão de um tratamento com antibióticos para o primeiro episódio de infecção por *C. difficile*, cerca de 35% dos pacientes enfrentam a recorrência da doença. Essa taxa de recorrência aumenta para 65% após o tratamento de uma segunda recorrência. Cabendo ainda destacar, em contraponto ao tratamento padrão, que Ponte A, et al. (2017) concluiu que, o transplante de microbiota fecal é uma abordagem eficaz e segura para o tratamento de casos de infecção por *C. difficile* refratária e recorrente, com uma taxa geral de cura de 96% e sem relatos de eventos adversos graves.

A microbiota natural do organismo produz proteção contra patógenos, desencadeando um atraso na restauração do equilíbrio da microbiota comensal protetora, e o uso de antibióticos leva a modificações na composição da microbiota intestinal em diferentes graus (HALAWEISH HF, et al., 2022). Uma investigação conduzida Shin JH et al., 2019 demonstrou que tanto o metronidazol quanto a vancomicina têm o potencial de perturbar a microbiota intestinal. Uma abordagem com rifaximina surgiu como uma alternativa promissora para prevenir a recorrência após tratamento com tais antibióticos, apresentando-se como uma recomendação nas diretrizes mais recentes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América para situações de segunda ou subsequentes recorrências. Porém a alta taxa de resistência à rifaximina suscita certas preocupações quanto ao seu uso eficaz. Para combater a recorrência da infecção por *Clostridium difficile*, são empregados regimes prolongados de redução gradual ou pulsos de vancomicina. Ainda assim, persistem recorrências em até 41,7% dos casos.

O transplante de microbiota fecal (TMF) surgiu como opção terapêutica para o tratamento de infecções recorrentes por *Clostridioides difficile* (ICD). Um estudo de coorte com 5344 pacientes identificou que a taxa de cura clínica – definida como ausência de recorrência após 8 semanas – após TMF, independente da via de administração, foi de 78%. Ainda, definiu que a via de tratamento mais eficaz foi a inferior, através de colonoscopia, sigmoidoscopia ou enema, configurando uma cura de 81% dos doentes (OSMAN M, et al., 2022). Tal procedimento, em suma, envolve a transferência da microbiota intestinal de um doador que esteja

devidamente saudável para um paciente que necessita do transplante, visando restabelecer a diversidade e a função normais com o objetivo de realizar a normalização de sua estrutura e restabelecer a funcionalidade da comunidade microbiana intestinal (HVAS CL, et al., 2019).

Nos Estados Unidos esse procedimento já é amplamente realizado, sendo tradicionalmente feito por meio da administração endoscópica inferior, com a vantagem da aplicação direta no cólon (HALAWEISH HF, et al., 2022). Já na Europa, sua administração é preferencialmente feita por sonda nasogástrica ou nasoduodenal. Estudos comparativos entre ambas as vias de administração não encontraram diferenças significativas nas taxas de cura de ICDr. No entanto, alguns relatos recentes sugerem que a entrega colonoscópica pode ser superior. O transplante de microbiota fecal pode ser feito, também, de forma encapsulada. O processo de preparação da cápsula tem início com a homogeneização do material doador, etapa essencial que normalmente é realizada em solução salina normal.

Um estudo de coorte com 60 pacientes, que também considera cura clínica a ausência de recorrência após 8 semanas, identificou que 80% dos pacientes obteve remissão completa após a primeira administração de TMF. Dos 12 pacientes que persistiram com o quadro, 10 obtiveram cura após a repetição do procedimento (URBONAS T, et al., 2021). Um estudo com 111 pacientes, que compara a mortalidade após 3 meses do diagnóstico de ICD em pacientes submetidos a TMF e pacientes tratados apenas com antibióticos, identificou mortalidade de 12,1% no primeiro grupo e de 42,2% no segundo, sendo quase todas as mortes do segundo grupo relacionado a infecção por CD (DAWWAS G, et al., 2022).

O TMF é considerado seguro, sendo pouco relacionado a eventos adversos graves (EAGs) ou complicações (SAHA S, et al., 2021). Os eventos adversos relacionados mais comuns são fugazes, como náuseas, dor, desconforto e distensão abdominal (URBONAS T, et al., 2021). Segundo Osman M, et al. (2022), somente 194 (36%) que apresentaram EAGs, em coorte com 5344 pacientes, dos quais 6 foram classificados como possivelmente relacionados à TMF e ocorreram em pacientes com imunodepressão grave. Outro estudo onde foram avaliados 60 pacientes, não se identificou diferença na eficácia do transplante de microbiota entre os grupos de imunocompetentes e imunossuprimidos. Apesar disso, o estudo sugere que a eficácia reduzida pode estar associada a comorbidades, infecção grave por ICD, utilização de antibióticos e medicamentos imunossupressores (URBONAS T, et al., 2021). Não foram identificados EAGs definitivamente relacionados à TMF, assim como casos de sepse ou transmissão de doenças infecciosas (OSMAN M, et al., 2022). A possibilidade de transmissão de agentes patogênicos entéricos faz com que seja necessário um acompanhamento a longo prazo após o procedimento (URBONAS T, et al., 2021).

A maioria dos pacientes afetados CD submetidos à TMF apresenta cura sustentada, mesmo quando são submetidos a antibioticoterapia após o transplante. Isso sugere que a terapia é capaz de causar alterações duradouras na microbiota intestinal do receptor, fornecendo proteção contra a ICD (KHORUTS A, 2018; PERLER BK, et al., 2020). Apesar disso, Perler BK, et al. (2020) sugere que a alteração da microbiota intestinal está relacionada a um aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) após a realização de TMF. Hocquart M, et al. (2018) já afirma que o TMF precoce reduz drasticamente a mortalidade e deve ser proposto como tratamento de primeira linha para ICD grave.

O transplante de microbiota fecal é realizado através da transferência e, potencialmente, do enxerto de micróbios intestinais dos doadores saudáveis para o trato intestinal dos receptores, sendo esses os não saudáveis. Essa abordagem terapêutica faz com que seja possível a restauração de uma dada comunidade microbiana intestinal saudável, inibindo o crescimento do *C. difficile* e, também, prevenindo a ocorrência recorrente de infecções. Destacado por Halaweish HF, et al. (2022), no caso de preparações encapsuladas congeladas, é comum adicionar 10% de glicerol à pasta doadora. Por outro lado, quando se trata de preparações liofilizadas, são necessários diferentes lioprotetores para obter uma viscosidade adequada para o encapsulamento. Cabendo destacar ainda que a seleção do material da cápsula depende da necessidade de um local específico de liberação e enxerto. A utilização de cápsulas representa uma opção mais flexível, menos invasiva e mais agradável para a administração de transplante de microbiota fecal, sem comprometer a eficácia clínica. Todas as técnicas já supracitadas são destacadas em estudos, sendo que, enquanto alguns falam sobre transplante por encapsulamento, outros aplicam a colonoscopia ou sonda nasojejunal para o



tratamento, sugerindo que os benefícios ocorrem independentemente do método de aplicação (HALAWEISH HF, et al., 2022).

As vias mais comumente empregadas para a administração do transplante de microbiota fecal no trato gastrointestinal superior são a sonda nasogástrica e a administração endoscópica no estômago ou no intestino delgado proximal. A administração por meio de colonoscopia apresenta a vantagem de permitir a visualização direta do cólon e a entrega precisa da microbiota para a região-alvo, além de possibilitar a administração de maiores quantidades de microbiota. Contudo, tal metodologia está associada a riscos decorrentes do uso de anestesia e da possibilidade de perfuração intestinal. Em contraste, a administração por via gastrointestinal superior requer uma menor quantidade de fezes, porém apresenta um risco mais elevado de ocorrência de eventos adversos, como aspiração, hemorragia e perfuração (HUI W, et al., 2019).

A eficácia do transplante de microbiota fecal no tratamento de ICDr tem sido alta, alcançando cerca de 90%. Nos últimos dez anos, esse tratamento tem progredido no uso de produtos cada vez mais regulamentados e padronizados, que podem ser facilmente incorporados à prática clínica convencional. A abordagem discutida tem o potencial de reestruturar a diversidade da flora intestinal dos pacientes, aprimorando sua função protetora contra o *C. difficile* e suas toxinas, resultando em efeitos terapêuticos benéficos. Avaliações sistemáticas e meta-análises prévias também indicam que o transplante de microbiota fecal possui um impacto significativo no tratamento da ICDr (PERLER BK, et al., 2020).

Para analisar sua eficácia, estudos prévios relataram taxas de sucesso que variaram entre 77% e 94% para o transplante de microbiota fecal por meio da administração no intestino delgado proximal. A entrega desse tratamento no cólon por meio de enema ou colonoscopia também demonstrou uma alta eficácia, sendo que as taxas de sucesso são ainda maiores quando as fezes são introduzidas no cólon proximal. Já nos estudos que investigaram a administração guiada por colonoscopia, a cura clínica foi observada em uma faixa de 80% a 100%. Tendo visto esse tratamento como incomum, no tratamento padrão a taxa de recorrência da infecção por *C. difficile* após o primeiro episódio, com tratamento padrão, varia entre 15% e 30%. No entanto, após a primeira recorrência, essa taxa aumenta para cerca de 50% a 60%.

Em adendo, quando comparado por Khan MY, et al. (2018), o transplante de microbiota fecal teve uma eficácia de 70-75% dos pacientes que passaram por uma única infusão e uma eficácia de 90% nos que passaram por múltiplas infusões, sendo esses dados comparados a pacientes que fizeram uso do tratamento convencional por antibióticos. Além disso, em alguns casos, a administração repetida de antibióticos não produz efeitos benéficos.

Segundo Bruno G, et al. (2019), como as bactérias regulam o metabolismo e a imunidade do hospedeiro funções imunes por seus metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e poliaminas, pode ser possível que a restauração do ecossistema microbiano intestinal induzida pelo TMF afete positivamente as células imunes circulantes. Em adição, Monaghan TM, et al. (2021a) constata que a enzima de processamento de mRNA de células epiteliais intestinais murinas, que secretam miRNAs fecais, demonstrou modular a microbiota intestinal e exacerbar a colite.

Para Park H, et al. (2019), os mecanismos propostos subjacentes à capacidade do TMF de restaurar a diversidade microbiana e tratar efetivamente o ICDr incluem a interação direta entre micróbios doadores e residentes CD, juntamente com a estimulação induzida por micróbios da função imunológica do hospedeiro, competição por nutrientes e inibição de *C. difficile* crescimento por ácidos biliares secundários. Os ácidos biliares ajudam a inibir o crescimento do *C. difficile* (SOVERAL LF, et al., 2022). Frisbee AL e Petri WA. (2020) e Frisbee AL e Petri WA. (2020) constata que esses metabólitos, juntamente com o deslocamento do patógeno que representa menor lesão e conseqüentemente redução de antígenos derivados do patógeno para ativação da imunidade inata e adaptativa, permitem que as células Treg se expandam e aumentem a produção de IL-10. Essa atividade reguladora torna-se fundamental para que diferentes tipos de populações de células imunes e suas citocinas produzidas retornem aos níveis normais amortecendo a inflamação.

Em modelos experimentais, o butirato demonstrou melhorar a função da barreira intestinal e reduzir a inflamação intestinal por meio de um mecanismo que envolve a ativação do fator de transcrição HIF-1. Além

disso, os SCFAs regulam o tamanho e a função do regulador T colônico da população de células em camundongos, que demonstrou diretamente ser um mecanismo protetor contra a colite. SCFAs (incluindo valerato) também são reconhecidos por inibir as histonas desacetilases (HDACs), com a alteração resultante na transcrição de uma variedade de genes com uma rede antiefeito inflamatório no fenótipo imunológico do hospedeiro (MARTINEZ-GILI L, et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção por *Clostridioides difficile* é um desafio em saúde pública devido a custos elevados e recorrências. Tratamentos convencionais, como antibióticos, muitas vezes falham em resolver a infecção duradouramente, levando a recidivas. O transplante de microbiota fecal (TMF) surge como uma estratégia eficaz e segura para tratar a infecção recorrente, superando métodos convencionais e com menos eventos adversos graves. Entretanto, há lacunas no entendimento dos mecanismos que tornam o TMF eficaz, incluindo interações microbianas e imunomodulatórias. Além disso, há preocupações emergentes, como possíveis associações do TMF com infarto agudo do miocárdio e alterações cardiometabólicas, necessitando de mais pesquisa. O TMF, ao ser mais explorado, pode oferecer uma solução duradoura para a infecção, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo custos, com potencial de aplicação em outras condições médicas.

## REFERÊNCIAS

1. BRUNO G, et al. Fecal Microbial Transplantation impact on gut microbiota composition and metabolome, microbial translocation and T-lymphocyte immune activation in recurrent *Clostridium difficile* infection patients. *New Microbiologica*, 2019; 42(4): 221-224.
2. DAWWAS GK, et al. Long-term Outcomes Following Multiply Recurrent *Clostridioides difficile* Infection and Fecal Microbiota Transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2022; 20(4): 806-816.e6.
3. FRISBEE AL e PETRI WA. Considerando o sistema imunológico durante o transplante de microbiota fecal para infecção por *Clostridioides difficile*. *Tendências em medicina molecular*, 2020; 26(5): 496-507.
4. HALAWEISH HF, et al. Encapsulated Fecal Microbiota Transplantation: Development, Efficacy, and Clinical Application. *Frontier Cellular Infection Microbiology*, 2022;12:826114.
5. HOCKING L, et al. Transplante de microbiota fecal para infecções recorrentes por *C. difficile*: desafios e oportunidades de melhoria para a prática clínica e sistemas de saúde. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2023; 57 (5): 549-564.
6. HOCQUART M. Early Fecal Microbiota Transplantation Improves Survival in Severe *Clostridium difficile* Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 2018; 66(5):645-50
7. HUI W, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS One*, 2019; 14(1):e0210016.
8. HVAS CL, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*, 2019; 156(5): 1324-1332
9. JARMO O, et al. Treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. *Ann Med*, 2020; 52 (1-2):12-20.
10. KHAN MY, et al. Comparing fecal microbiota transplantation to standard-of-care treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2018; 30(11):1309-1317.
11. KHANNA S. Microbiota restoration for recurrent *Clostridioides difficile*: Getting one step closer every day! *Journal of Internal Medicine*, 2021; 290(2): 294-309.
12. KHORUTS A. Is fecal microbiota transplantation a temporary patch for treatment of *Clostridium difficile* infection or a new frontier of therapeutics? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2018, 12(5), 435-438

13. MARTINEZ-GILI L, et al. Understanding the mechanisms of efficacy of fecal microbiota transplant in treating recurrent *Clostridioides difficile* infection and beyond: the contribution of gut microbial-derived metabolites. *Gut Microbes*, 2020; 12(1): 1810531.
14. MONAGHAN TM, et al. A multi-factorial observational study on sequential fecal microbiota transplant in patients with medically refractory *Clostridioides difficile* infection. *Cells*, 2021;10(11), 3234.
15. MONAGHAN TM, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection associates with functional alterations in circulating microRNAs. *Gastroenterology*, 2021a; 161(1): 255-270
16. OSMAN M, et al. Effectiveness and Safety of Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridioides Difficile* Infection: Results From a 5344-Patient Cohort Study. *Gastroenterology*, 2022; 163(1): 319-322.
17. PAKNIKAR R e PEKOW J. Transplante de microbiota fecal para o manejo da infecção por *Clostridium difficile*. *Infecções cirúrgicas*, 2018; 19 (8): 785-791.
18. PARK H, et al. The success of fecal microbial transplantation in *Clostridium difficile* infection correlates with bacteriophage relative abundance in the donor: a retrospective cohort study. *Gut Microbes*, 2019; 10(6): 676-687.
19. PERLER BK, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2020; 54(8): 701-706.
20. PONTE A, et al. Fecal microbiota transplantation in refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection: a real-life experience in a non-academic center. *Rev Esp Enferm Dig*, 2018; 110(5), 311-315.
21. ROKKAS T, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials exploring the role of fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection. *United European Gastroenterology Journal* 2019, 7(8), 1051-1063.
22. SAHA S, et al. Long-term Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2021; 160(6), 1961-1969.
23. SHIN JH, et al. Prevention and treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2019;32(5), 482-489.
24. SOVERAL LF, et al. Immunological mechanisms of fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridioides difficile* infection. *World Journal of Gastroenterology*, 2022; 28(33): 4762-4772.
25. URBONAS T. Fecal Microbiome Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: Treatment Efficacy, Short and Long-term Follow-up Results from Consecutive Case Series. *J Gastrointest Liver Dis*, 2021; 30(4):470-476
26. WANG JW, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*, 2019; 118 (1): 23-31.
27. WEI S, et al. Gut microbiota differs between treatment outcomes early after fecal microbiota transplantation against recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Gut Microbes*, 2022; 14(1): 2084306
28. YADEGAR A, et al. Efeitos benéficos do transplante de microbiota fecal na infecção recorrente por *Clostridioides difficile*. *Cell Host & Microbe*, 2023; 31(5): 695-711.
29. ZUO T, et al. Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut*, 2018; 67(4): 634-643.