



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

Trabalho submetido por
João Rodolfo Caniço Montez
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

Trabalho submetido por
João Rodolfo Caniço Montez
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Jorge Fonseca

Novembro de 2018

AGRADECIMENTOS

Um especial agradecimento á Direcção do Instituto Universitário Egas Moniz e Professor Doutor José Martins dos Santos.

Um especial agradecimento a toda minha família e amigos, por serem os meus pilares durante o meu percurso académico.

A minha mãe que com grande esforço sempre me ajudou em tudo o que precisei durante todos estes anos. Aos meus avós, padrinho, madrinha e tios, que sempre estiveram presentes durante o meu percurso académico.

A todos os meus amigos que me acompanharam durante anos de percurso académico, um especial agradecimento do fundo do coração ao João Pedro Nogueira, Luis Galvão, Rui Tomás, Milene Lopes, Aurora Ferreira; Sofia Maças, Fernando Henriques, Mário Leopoldino, João Barros, Diogo Martins, Tiago Pires, Carlota Neto, Jessica Freitas, Luisa Rito, Marta Guia, Filipa Henriques, Diogo Gonçalves, Evandro Gameiro, Miguel Sousa, José Serafim, Joana Morgado, Inês Colaço, Rui Tomás, Pedro Carvalho, Pedro Barreto, Tomás Carvalho, Hugo Nogueira, Fabio, Denise, Adjane, Vanessa Miranda, Diogo Correia, Madalena Cruz, Sara Flora da Silva, David Cidade, Afonso Rosa, Gonçalo Cravo, João Lourenço, Leonardo Matos, José Rodrigues, Pedro Policarpo, Doria, Nishrime, Cristelle e a todas as pessoas que de várias maneiras me acompanharam durante estes anos, nunca vos esquecerei.

Um especial agradecimento à Madalena e à Graça por toda a paciência e ajuda que me proporcionaram ao longo destes anos, fico inteiramente agradecido.

A todos os professores que ao longo do meu percurso académico transmitiram todos os seus conhecimentos e contribuíram para a minha formação académica.

Aos docentes do Hospital Santa Maria um especial agradecimento, muito obrigado pelo que me ensinaram e pelos valores que me foram inculcados.

Um agradecimento especial á Professor Doutor Jorge Fonseca, por toda a disponibilidade demonstrada e apoio essencial para a realização da mesma.

Por fim um grande obrigado ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.

RESUMO

O microbiota intestinal refere-se ao conjunto de bactérias alojadas no trato gastrointestinal que interagem de vários mecanismos complexos. A perturbação deste verdadeiro ecossistema está na base de várias doenças entéricas sendo a infeção por *Clostridium difficile* a mais estudada. A modulação dos microbiotas intestinais surge assim como arma terapêutica potencial e tem sido objetivo de numerosos estudos nesse sentido. Entre as várias formas de modulação da microbiota intestinal esta transplantação fecal, uma técnica recente que consiste na introdução de material fecal proveniente de um dador saudável no trato gastrointestinal do doente. Este procedimento implica uma escolha criteriosa do dador, colheita e manipulação adequadas de material fecal, preparação do recetor e administração do conteúdo preparado. Esta revisão foca se sobretudo na modulação do microbiota pela transplantação fecal, com especial enfoque na forma como exerce o seu efeito, nos campos de aplicação da técnica e em todo o procedimento que a transplantação implica, sem esquecer os efeitos adversos e riscos que comporta. E também uma perspetiva da evolução futura da transplantação fecal.

Palavra-chave: transplantação fecal, transplante de microbiota, microbioma, clostridium difficile

ABSTRACT

The intestinal microbiota refers to the bacteria present in the gastrointestinal tract that interact through several complex mechanisms. The disruption of this truly ecosystem is the basis of many enteric diseases of which the infection by *Clostridium difficile* the most studied. Therefore, the modulation of intestinal microbiota emerges as a potential therapeutic weapon and has been the subject of many studies. Fecal transplantation is one way amongst others to modulate the intestinal microbiota, a recent technique involving the introduction of fecal material from the gastrointestinal tract of a healthy donor to the tract of the patient. This procedure involves a careful selection of the donor, collection and handling of fecal material, preparation of the recipient and administration of the content previously prepared. This review focuses mostly in the modulation of the microbiota by the fecal transplantation with special regardon how exerts its effects, the fields of application of this technique and the whole procedure involved in the transplantation, without forgetting its adverse effects and its risks. The expected evolution of the fecal transplantation is also mentioned.

Keywords: fecal transplantation; microbiota transplantation; microbiome; *Clostridium difficile*.

ÍNDICE

1. Introdução	9
2. Breve Nota Histórica	11
3. Importância dos microbiomas intestinais	13
4. Formas de modulação dos microbiomas intestinais	16
4.1 Antibióticos	16
4.2 Pré-bióticos	19
4.3 Probióticos	19
4.4 Transplante de microbiotas fecais	21
5. Microbioma pré /pós transplante	22
6. Campos de aplicação	24
6.1 infecção por Clostridium difficile	24
6.2 Doença inflamatória do intestino	27
6.3 Síndrome do intestino irritável	30
6.4 Cancro colorretal	31
6.5 Obesidade e síndrome metabólica	32
7. Considerações gerais	34
7.1 Técnica do transplante	34
7.2 Rastreio do dador	35
7.2.1 Questionário inicial	36
7.2.2 Exames Laboratoriais	39
7.4 Colheita e preparação de material fecal	44
7.5 Preparação do receptor e administração do material fecal	45
7.6 Efeitos Adversos	47
7.7 Follow up pós- transplante	48

7.8 Riscos da técnica	49
8. Perspetivas Futuras	50
9. Conclusão	54
10. Bibliografia.....	56

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de exclusão da transplantação fecal.....	37
Tabela 2 - Protocolo sugerido para investigar possíveis dadores	40

Lista de abreviaturas

ICD – infecção por *Clostridium difficile*

CMV – citomegalovirus

DII /IBS – Doença inflamatória intestinal

MRSA – staphylococcus aureus metilina resistentes

SII – síndrome do intestino irritável

TMF – transplante de microbiota fecal

FDA – Food and drug administration

TNF – Factor de necrose tumoral

HDL – Lipoproteína de alta densidade

1. Introdução

A microbiota intestinal constitui um aparelho nobre na manutenção da homeostase corporal. Todos os processos que lá ocorrem, sejam de ordem metabólica, imunológica ou inflamatória, são de importância vital. Todas as funções gastrointestinais implicam uma interação com a grande comunidade bacteriana que se encontra alojada ao longo de todo o trato. O conjunto das comunidades bacterianas presentes no microbiota intestinal apresenta um perfil sujeito a variações ao longo do tempo que é denominado microbioma intestinal. (Filip, Tzaneva, & Dumitrascu, 2017) (Kho & Lal, 2018)

A evidência da importância de um microbioma estável é hoje inequívoca. Muitos estudos suportam a ideia de que determinadas espécies bacterianas presentes no trato digestivo têm potencial patogênico, enquanto outras são protetoras, impedindo a colonização pelas anteriores através de vários mecanismos recentemente descobertos. A alteração do microbiota intestinal pode ser considerada adaptativa, e está dependente de vários fatores entre os quais a dieta. (Kho & Lal, 2018)

A modulação do microbioma com efeito terapêutico é mundialmente utilizada pela comunidade médica, através da prescrição antibiótica. A utilização destes fármacos implica sempre um novo re-equilíbrio em função do espectro de ação. Esta dinâmica pode proporcionar o crescimento de algumas espécies patogênicas, até então apenas existentes em quantidades inofensivas. (Filip et al., 2017)

Estudam-se hoje novas terapêuticas de modulação do microbiota intestinal, entre as quais a transplantação fecal ou transplantação de microbiota fecal. Este método implica a transferência da comunidade bacteriana intestinal de um dador saudável previamente estudado, para um recetor que possui um desequilíbrio no seu microbioma intestinal. (Moore, 2018)

Um número crescente de doenças tem sido associado à destabilização da microbiota intestinal. A infeção por *Clostridium difficile* (CDI) tem sido a mais estudada no âmbito da transplantação e será, assim, a principal patologia abordada ao longo desta revisão. Representa hoje a principal causa de infeção associada a cuidados de saúde, ultrapassando a infeção por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes (MRSA). Também a doença inflamatória intestinal (DII) tem sido objeto de estudo, na síndrome do intestino irritável (SII), no cancro colorectal, na obesidade e síndrome

metabólica, pelo que também merecerão menção proporcional. Muito atrás seguem outras patologias que não se limitam ao trato digestivo mas que não reúnem consenso científico e sobre as quais existem ainda muito poucos estudos.(Wei et al., 2015)(Kho & Lal, 2018)

A transplantação fecal está associada a riscos, particularmente a transmissão de agentes infecciosos. Um dos objetivos deste trabalho é a elaboração de um processo de seleção e rastreio de dador, com base nos estudos existentes até à data atual, tendo em vista a minimização deste risco. Um segundo objetivo passa pela uniformização da técnica de colheita e preparação, duas etapas com impacto na eficácia do método.(Wang et al., 2018)

2. Breve Nota Histórica

A história do transplante de microbiota fecal remonta ao século 4, onde o material fecal humano era chamado de sopa amarela e era utilizado em pacientes que apresentam como sintomatologia diarreia. (Wang et al., 2018)(Gagliardi et al., 2018)

Em meados do século XVI, a técnica era definida como uma suspensão fresca ou fermentadas aplicada em pacientes com distúrbios gastrointestinais, incluindo diarreia, constipação e dor abdominal. (Wang et al., 2018)

No séc. XVII a transplantação fecal começou a ser utilizada na medicina veterinária por via oral e rectal, mais tarde denominada de “transfaunação”. (L. Brandt, endoscopy, & 2013, [s.d.]

Em 1958, Eiseman e os seus colegas definiam esta técnica como “transfaunação” que significa a transferência de um conteúdo gastrointestinal saudável para um animal doente sendo utilizado na medicina veterinária e na colite pseudomembranosa. Foram realizados em 4 pacientes com colite pseudomembranosa.(Gagliardi et al., 2018) (Wang et al., 2018)(Cao et al., 2018)

Em 2013, houve um estudo que mostrou que esta técnica de infusão de duodenal de fezes doadoras mostrava uma boa eficácia em pacientes no combate da infecção por *Clostridium difficile* recorrente comparativamente a utilização de antibióticos.(Wang et al., 2018)

Atualmente, estima-se que aproximadamente 75% dos casos reportados de transplantação fecal foram utilizados com recurso a colonoscopia ou enema de retenção, enquanto que 25% foram realizados com recurso a sonda nasogástrica ou por gastroduodenoscopia.(Aroniadis & Brandt, 2014)

3. Importância dos microbiomas intestinais

A microbiota intestinal é um ecossistema complexo por vários microrganismos que afeta a saúde, doença humana, processos metabólicos e as vias de transdução.(Yoon & Yoon, 2018)

A microbiota intestinal é constituída por vários filos: Firmicutes que compõe a maioria da microbiota intestinal do ser humano, observado em cerca de 40 a 70%. Estas bactérias são um colectivo composto em estirpes de *Clostridium* e estirpes de *Fusobacterium*. (Heath, 2017)(Basson, Lam, & Cominelli, 2017)(McIlroy, Ianiro, Mukhopadhy, Hansen, & Hold, 2018)

No entanto, os filos de bacteroides tem uma prevalência estimada entre 25%. O microbioma intestinal e as suas aplicações para a saúde evoluíram rapidamente nas últimas décadas. O estudo dos microbiotas intestinais tem um contributo benéfico para o diagnóstico e tratamento das doenças humanas.(Giron & Quigley, 2018) (Heath, 2017)

A colonização primária do intestino começa aquando do nosso nascimento através do cordão umbilical e possivelmente através da placenta como a introdução de vários micróbios de origem materna, introduzindo membros dos géneros *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Propionibacterium*.(Basson et al., 2017)

Os bebés nascem estéreis. Durante esse tempo o corpo torna se colonizado por microorganismos do meio ambiente que é principalmente determinante no que toca a composição do microbioma intestinal. Os bebes recém - nascidos naturalmente adquirem microorganismos diferentes como *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*.(Gorkiewicz & Moschen, 2018)

Ao longo da nossa infância existe uma rápida escalada na microbiota intestinal tornando – se um habitat mais amplo constituído por bactérias, fungos, protistas, vírus e archaea. (Gorkiewicz & Moschen, 2018) (Basson et al., 2017)

Dependendo do habitat, a microbiota intestinal é ocupado por bactérias superiores a 99%, enquanto que os intestinos apresentam quantidades significativas de fungos. A maioria dos microorganismos reside no cólon com estimativas até 10^{13} bactérias.(Gorkiewicz & Moschen, 2018)

O impacto da dieta na microbiota é de crescente interesse na área de gastroenterologia por ser o único componente dietético que pode alterar a diversidade e a composição da microbiota intestinal.(Gagliardi et al., 2018)

A dieta tem um impacto na composição do microbiota. A deficiência de micronutrientes (zinco, vitaminas D e A, folato) pode influenciar a maturação do microbiota intestinal e a sua interação com o hospedeiro, tendo efeitos na adolescência e na vida adulta.(Gagliardi et al., 2018)

A dieta é um fator modificável que necessita de uma abordagem terapêutica para a modulação da microbiota intestinal. Alternativas dietéticas, randomizadas e clinicamente controladas e alimentos ricos em fibras e vegetais garantem alterações microbianas no intestino que apresentam vantagens para a saúde.(Gagliardi et al., 2018)

O termo “microbiota” inclui toda a população de microorganismos que coloniza um local específico enquanto que o termo “microbioma” representa a composição genética do respectivo microbiota. Em média estima-se que exista cerca de 100 trilhões de microorganismos.(Gagliardi et al., 2018)

A microbiota intestinal é estimulada na forma de ácidos gordos de cadeia curta, como o butirato, propionato, acetato e pentanoato, atuando como substratos energéticos para o hospedeiro.(Kho & Lal, 2018)

A relação simbiótica entre o microbiota intestinal e o hospedeiro é regulada por um complexo de interações que são englobadas a nível metabólico, imune e neuro endócrino. Esta resposta é mediada por metabolitos sintetizados na regulação da neuro – imunidade do hospedeiro.

As funções da microbiota intestinal e os seus metabolitos chave estão associados ao bem-estar do hospedeiro. A composição e diversidade do microbioma intestinal usando o gene de RNA ribossomal 16S região hiper-variável foram avaliados num ensaio clínico para avaliar a eficácia dos tratamentos através de antibioterapia e transplante de microbiota fecal.(Kho & Lal, 2018)

As análises de amostras fecais utilizando técnicas de RNA ribossómico e sequenciamento meta - genómico revelaram um enriquecimento significativo no metabolismo de polissacarídeos, aminoácidos, xenobióticos e micronutrientes conferidos pela microbiota intestinal, sugerindo assim uma maior eficiência a nível metabólico. (Kho & Lal, 2018)

Os micronutrientes sintetizados pela microbiota intestinal, como as vitaminas exigem um valor benéfico para os metabolitos do hospedeiro e microbiano. As espécies de bactérias como *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium esculentum*, *Pantoe agglomerans*, *Serratia marcescens* e *Enterococcus faecium* sintetizam anaerobicamente a vitamina K2, que é essencial para diminuir a calcificação vascular, elevando a (HDL) e

baixando os níveis de colesterol total, contribuindo assim para um menor risco de doença coronária e aterosclerose.(Kho & Lal, 2018)

O consumo de antibióticos e produtos dietéticos pode induzir disbiose na microbiota intestinal sendo que o microbioma intestinal também é influenciado por estes mesmos fatores externos. (Kho & Lal, 2018)(Gagliardi et al., 2018)

A microbiota intestinal torna – se mais diversificado com o aparecimento de bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroides. Essas mudanças presentes na composição do intestino do microbiota tem sido associadas não só doenças gastrointestinais como também a doenças metabólicas, doenças autoimunes, alergias e distúrbios neuropsiquiátricos.(Gagliardi et al., 2018)

O efeito positivo do tratamento probiótico, pré-biótico ou simbiótico depende da patologia do indivíduo. Os resultados dos estudos realizados são muito variados e refletem uma diversidade de enorme de estirpes probióticas testadas. Relativamente aos pré-bióticos parecem mostrar boas opções terapêuticas nas doenças gastrointestinais. (Gagliardi et al., 2018)

A microbiota intestinal foi implicada na obesidade e nas doenças cardiovasculares desempenhando um papel importante na regulação do peso corporal e na diabetes tipo 2, embora a evidência seja escassa.(Reijnders et al., 2016)

A microbiota intestinal regula também a extração de energia de carboidratos não digeríveis, determina a integridade da camada epitelial intestinal e influencia a produção e absorção de múltiplas moléculas sinalizadoras envolvidas no metabolismo do hospedeiro.(Reijnders et al., 2016)

A microbiota intestinal foi bem caracterizada em estudos anteriores e observou-se diferenças significativas quando comparado com a microbiota intestinal de várias doenças do trato gastrointestinal incluindo ICD, doença inflamatória intestinal, síndromes funcionais do intestino como é aqui relatado sucintamente.(Heath, 2017)

4. Formas de modulação dos microbiomas intestinais

À medida que a nossa compreensão do papel do microbiota na saúde e na doença humana aumenta, também se fazem esforços para prevenir e tratar doenças através da modulação da microbiota intestinal. Existem várias estratégias que estão disponíveis como os antibióticos, probióticos, dieta, prebióticos e o transplante de microbiota fecal.(Giron & Quigley, 2018)(McIlroy et al., 2018)(Reijnders et al., 2016)

A modulação dos microbiomas fecais pode ser efetuada através de probióticos, pré-bióticos, antibióticos e transplante de microbiota fecal.(Camacho-Ortiz et al., 2017)

4.1 Antibióticos

A comunidade microbiota intestinal é composta por espécies comensais, primariamente bactérias pertencentes aos filos Firmicutes e Bacteroidetes, que desempenham um papel crítico na saúde humana, facilitando o metabolismo dos nutrientes e protegendo contra a colonização dos patógenos. (Staley, Kelly, Brandt, Khoruts, & Sadowsky, 2016)

No entanto, o rompimento da comunidade endógena, tipicamente após a administração de certos antibióticos permite a proliferação de patógenos entéricos, incluindo *Clostridium difficile*.(Staley et al., 2016)

A resistência aos antibióticos tornou se um grande problema clínico global com a emergência de organismos resistentes a múltiplos fatores: tais como os *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE); *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (MRSA) e o espectro estendido de beta lactamases. O uso crescente de antibióticos em bactérias resistentes a antibióticos apresenta um sério desafio no tratamento de pacientes com organismos resistentes a múltiplos fármacos. Uma das principais complicações associadas ao seu uso é a infecção por *Clostridium difficile*.(Millan et al., 2016)

Os antibióticos estão associados a um aumento de risco de doenças associadas aos antibióticos de forma a conduzir mudanças do ambiente intestinal que favorecem a proliferação e virulência dos patógenos.(Yoon & Yoon, 2018)

A patogênese causada por antibióticos será uma chave crucial para o tratamento de doenças associadas aos antibióticos, ocorrendo por isso mudanças no ambiente intestinal.(Yoon & Yoon, 2018)

Os antibióticos podem melhorar a sensibilidade a insulina em um pequeno número de indivíduos obesos. Para estudar o papel da microbiota intestinal, randomizaram homens caucasianos obesos entre 35 anos de idade e os 70 anos de idade para administração oral de antibiótico de amplo espectro (amoxicilina) e um antibiótico de vancomicina de espectro estreito durante 7 dias. O resultado foi positivo visto que todos os indivíduos tinham reduzido os níveis de glicose em jejum ou a tolerância diminuída a glicose e eram resistentes a insulina. O tratamento com vancomicina não afeta a insulina específica do tecido como se comprovou neste estudo.(Reijnders et al., 2016)

Além disso, a vancomicina não ultrapassa a barreira gastrointestinal e, portanto, não alcança a circulação. O tratamento antibiótico não altera a permeabilidade do intestino e os marcadores inflamatórios sistêmicos.(Reijnders et al., 2016)

Num ensaio clínico foi estudado o efeito de 7 dias de tratamento com amoxicilina e vancomicina em que se relacionava a permeabilidade do intestino e a translocação relacionada de lipossacarídeos bacterianos (LPS) do lúmen intestinal para a circulação. As pronunciadas alterações microbianas induzidas pela vancomicina não foram acompanhadas por alterações do intestino delgado e na permeabilidade do cólon proximal. (Reijnders et al., 2016)

O LPS, que é liberado por bactérias gram negativas, pode ativar o sistema imunológico aumentando a produção de citocinas inflamatórias que é frequentemente utilizado como um indicador da endotoxina metabólica. No entanto, determinaram adicionalmente as concentrações de interleucina IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF) no plasma. Em consonância com as concentrações de LPS, nenhum desses fatores inflamatórios foi afetado pela vancomicina ou pela amoxicilina.(Reijnders et al., 2016)

O tratamento antibiótico muitas vezes pode aumentar o risco de reinfecção, reduzindo ainda mais a diversidade da microbiota intestinal.(Basson et al., 2017)

Num estudo realizado por várias espécies de bactérias, principalmente por *clostridium scindens* concluiu-se que estas espécies podem desempenhar um papel crítico na manutenção da resistência da ICD. Estes autores mostraram que a restauração do metabolismo secundário dessa espécie inibe a *clostridium difficile*.(Staley et al., 2016)

Os efeitos dos antibióticos no microbiota intestinal foram bem documentados e incluem uma redução na diversidade alfa e na abundância relativa dentro dos bacteroidetes e firmicutes e uma expansão das proteobactérias.(Staley et al., 2016)

Além disso, vários estudos mostraram que as mudanças induzidas por antibióticos no microbioma ocorrem rapidamente, poucos dias após a administração antimicrobiana.

Embora a diversidade alfa tenha mostrado uma rápida recuperação após a antibioterapia, a composição da comunidade permanece alterada, mesmo anos depois da sua toma.(Staley et al., 2016)

A ingestão de múltiplos antibióticos produz efeitos profundos no microbioma intestinal comparado com o tratamento do antibiótico simples.(Ishikawa et al., 2017)

Num estudo realizado utilizando piro sequência para quantificar as mudanças do microbiota, os pacientes receberam clindamicina ou ciprofloxacina verificando -se que a diversidade geral das espécies bacterianas diminuíram aquando da toma dos antibióticos.(Heath, 2017)

Os antibióticos são conhecidos por influenciar o historial de vários distúrbios, incluindo a DII, modulando a microbiota intestinal que por sua vez traz benefícios ou consequências prejudiciais na pratica clinica.(McIlroy et al., 2018)

O metronidazol não demonstrou nenhum benefício na indução de remissão, apesar de alcançar resultados semelhantes aos salicilatos na manutenção da colite ulcerosa leve a moderada. Por outro lado, a rifaxicimina demonstrou ser capaz de melhorar sintomas, mas não na atividade da doença, mas em pacientes com colite ulcerosa grave. (McIlroy et al., 2018)

Uma combinação de diferentes antibióticos (metronidazol, amoxicilina, doxiciclina e vancomicina) alcançaram resultados promissores em crianças com colite ulcerosa moderada.(McIlroy et al., 2018)

Existem antibióticos que contribuem para o desenvolvimento de estirpes de *clostridium difficile* sendo eles a clindamicina, cefalosporinas, penicilinas e fluroquinolonas.(Moore, 2018)

Devido ao facto de a disbiose induzida principalmente por antibióticos na patologia de ICD foi necessário recorrer a uma terapêutica promissora que envolve a restauração da microbiota intestinal, como o transplante de microbiotas fecais.(Kho & Lal, 2018)

4.2 Pré-bióticos

O conceito do uso do pré-bióticos foi introduzido pela primeira vez em 1995. Os pré-bióticos são substâncias que quando tomadas tem efeitos fisiológicos no hospedeiro, estimulando o crescimento e metabolismo de um número limitado de bactérias benéficas (bifidobacterias e acido láctico bactérias).(Gagliardi et al., 2018)

Os pré-bióticos são principalmente moléculas constituídas por fruto-oligossacarídeos (FOS), galacto-oligossacarídeos, lactulose e oligossacarídeos de leite materno. Estas substâncias são frequentemente incluídas em formulações simbióticas contendo bactérias probióticas que promovem o rápido crescimento no ambiente intestinal.(Gagliardi et al., 2018)

Fontes naturais de pré-bióticos incluem frutas, verduras, plantas, incluindo bananas, alho, cebola.(Rodiño-Janeiro, Vicario, Alonso-Cotoner, Pascua-García, & Santos, 2018)

4.3 Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que quando administrados em quantidade suficientes exercem um benefício a saúde. (Basson et al., 2017)(Grat et al., 2017)

Os probióticos são constituídos por acido láctico, bifidobactérias, *Enterococcus*, a levedura *Saccharomyces boulardii*, *Propionibacterias lácteas*, *Bacillus spp* e a estirpe de *Escherichia coli* gram-negativa Nissle 1917.(Gagliardi et al., 2018)

Os probióticos são usados na inflamação; na prevenção da diarreia; no tratamento de infeções do trato gastro intestinal e para tratar cólicas infantis. Um exemplo de probiótico é o *Lactobacillus spp* que apresenta propriedades de activação imunológica.(Gagliardi et al., 2018)

Outro exemplo de um probiótico que é muito utilizado na prática médica é o *Saccharomyces boulardii* que é uma levedura que é resistente á acidez gástrica. Um estudo recente mostrou que a administração de *Saccharomyces boulardii* durante 4 semanas resultou numa redução significativa do número diário de defecações e diarreia em pacientes com SII. Atualmente, o uso desta levedura realça uma segurança e eficácia em sintomas como a diarreia provocada por certos antibióticos.(Gagliardi et al., 2018)

A administração de probióticos constitui um tratamento adicional para a disbiose, mas a sua eficácia é limitada devido ao facto de as fezes humanas incluírem mais bactérias variadas que os probióticos.(Mizuno et al., 2017)

Um probiótico contendo *Bacillus spp* em combinação com simeticone apresenta uma melhoria clínica em sintomas como a dor e o inchaço como foi relatado neste ensaio randomizado.(Rodiño-Janeiro et al., 2018)

Os probióticos comercialmente disponíveis usados no tratamento da colite ulcerosa incluem espécies de *Lactobacillus spp* e *Bifidobacterium spp* por serem eficazes no tratamento do síndrome do colon irritável, embora os indivíduos e as espécies apresentem benefícios que ainda não são muito conhecidos em sintomas como a dor abdominal, inchaço e flatulência..(Rodiño-Janeiro et al., 2018) (Wei et al., 2016)

A administração de probióticos além de reduzir o risco de infeções também influencia positivamente os marcadores bioquímicos da função e lesão do enxerto refletindo um valor de menores concentrações de bilirrubinas e diminuição mais rápida dos valores das transaminases.(Grat et al., 2017)

Os probióticos apresentam benefícios imunológicos que têm a função de aumentar a produção de imunoglobulina onde apresentam características favoráveis como alterações de PH e produção de bactericidas. (Gagliardi et al., 2018)

Um outro aspeto que tem um carácter revelante nos probióticos é que apresentam propriedades anticancerígenas, exercendo efeitos nas diferentes etapas da carcinogénese. (Gagliardi et al., 2018)

Os probióticos possuem componentes bacterianos com uma estrutura que possui uma atividade biológica e despromovida de efeitos colaterais por parte de bactérias vivas. Existem estudos limitados a modelos animais. (Schmulson & Bashashati, 2018a)

O impacto dos probióticos tem sido de interesse particular visto apresentam uma variedade de propriedades imunomoduladoras como uma melhoria significativa na produção de imunoglobulina A.(Giron & Quigley, 2018)

Os efeitos dos probióticos podem ser revelantes pela capacidade da estirpe bacteriana em reduzir os níveis de proteína C reativa.(Giron & Quigley, 2018)

O uso dos probióticos apresenta um risco potencial de infeção da corrente sanguínea.(Moore, 2018)

Em suma, os probióticos tem como objetivo minimizar a prevalência e a gravidade das doenças infecciosas de forma a reequilibrar toda a microbiota intestinal, reduzindo assim a prescrição de certos antibióticos.(Gagliardi et al., 2018)

4.4 Transplante de microbiotas fecais

O transplante de microbiota fecal consiste na transferência de material fecal de um dador saudável para um dador alvo com o objetivo de aumentar a diversidade de toda a microbiota intestinal.(Filip et al., 2017)

A sua eficácia baseia – se principalmente na restauração da diversidade filogenética e microbiota bacteriana que posteriormente são semelhantes a microbiota intestinal de um individuo saudável.(Zuo et al., 2017)

O transplante de microbiotas fecais tem como objetivo reestabelecer a composição da flora intestinal, restaurar o equilíbrio no metabolismo e estimular a resposta imune celular e humoral da mucosa intestinal.(Moore, 2018)(Pai & Popov, 2017)

O transplante de microbiotas fecais tem sido utilizado para tratar infeções recorrentes e refratárias nomeadamente a *infeção por clostridium difficile*.(Wang et al., 2018b)(Filip et al., 2017)

A indicação não se limita só a *infeção por clostridium difficile*, mas também tem sido objeto de estudo em diversas patologias incluindo assim neuropatia periférica, doença idiopática purpúra trombocitopenia, doença de Parkinson, fibromialgia, fadiga crónica, obesidade, resistência a insulina, síndrome metabólica, autismo, síndrome de Sjogren e artrite reumatóide.(Wang et al., 2018b) (Filip et al., 2017)

5. Microbioma pré /pós transplante

O microbioma humano é composto por genomas coletivos de microbiota que sobrevivem no nosso intestino humano. A nossa microbiota é constituída sobretudo por protozoários, archaeae, vírus e predominante bactérias que estão alojados em diversos locais do nosso corpo humano. Exemplos de habitats que estão ocupados por estes microrganismos incluem a nossa cavidade oral, órgãos genitais, trato respiratório, pele e sistema gastrointestinal. (Kho & Lal, 2018)

Estima – se que a nossa microbiota intestinal tenha entre 10^{13} - 10^{14} células microbianas. Este número é derivado do total de células bacterianas que abrangem o colon, órgão que tem maior número de micróbios, cerca de 3,8 vezes 10^{13} bactérias.(Kho & Lal, 2018)

A microbiota intestinal foi caracterizada por abundâncias atípicas das famílias *Alcaligenaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae* e *Veillonellaceae* que estão associadas a disbiose do intestino e que contêm membros com potencial patogénico.(Gagliardi et al., 2018)

A microbiota intestinal é predominantemente constituído por três filos principais nomeadamente Firmicutes, Bacteroidetes e Actinobacteria.(Basson et al., 2017)(McIlroy et al., 2018)

Uma amostra de fezes foi obtida durante a sigmoidoscopia para analisar a composição da microbiota utilizando uma técnica em que designa sequenciamento do gene 16s rRNA. Foi analisada a diversidade alfa (medida por espécies observadas, índice de Shannon, que revelou uma complexidade extremamente baixa da microbiota intestinal.(Gagliardi et al., 2018)

Em indivíduos saudáveis, os filos predominantes são principalmente constituídos por Firmicutes e Bacteroidetes que representam cerca de 70% de toda a microbiota. (Gagliardi et al., 2018)

Antes da realização da transplantação fecal, a microbiota intestinal dos pacientes mostrou uma alta abundância e diversidade de espécies do filo Firmicutes e Bacteroides, apresentando também um aumento dos membros da proteobacteria, especificamente enterobacterias.(Staley et al., 2016)

Após a transplantação fecal, as espécies do filo Firmicutes mostraram um aumento significativo na abundância das espécies Bacteroides.(Staley et al., 2016)

Os pacientes que receberam TMF mostraram uma elevação da diversidade da microbiota intestinal em comparação com a vancomicina (antibioterapia de espectro estreito). Além disso, depois do TMF verificou-se um aumento nos intestinos de filos Bacteroidetes, Firmicutes e *clostridium cluster IV e XIVa* e uma redução de Proteobactéria.(Staley et al., 2016)

Depois da transplantação fecal, o microbioma intestinal do paciente mostrou uma redução nas Proteobactérias e uma expansão das famílias *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* e *clostridiaceae* no filo Firmicutes assim como as famílias *Bacteroidaceae*, *Rikenellaceae* e *Orfomromonadaceae* no filo bacteroidetes.(Staley et al., 2016)

Apesar da simples reposição de algumas espécies poder restaurar a resistência à colonização por bactérias patogênicas, resta ainda estudar a influência dos restantes componentes das fezes tais como os ácidos biliares, proteínas e bacteriófagos.(van Nood, Speelman, Nieuwdorp, & Keller, 2014)

Num estudo realizado demonstrou-se que a quantidade de ácidos gordos da cadeia curta presente nas fezes após o transplante aumenta os níveis iguais aos dos indivíduos saudáveis, facto que merecera maior atenção da parte dos investigadores.(Gustafsson, Lund-Tønnesen, Berstad, Midtvedt, & Norin, 1998)

Outro estudo demonstrou que os ácidos gordos da cadeia curta produzidos por *Bifidobacterium* comensais atuam no epitélio inibindo a translocação da toxinas do tipo Shiga, produzidas pela *E.coli* 0157:H7.(Fukuda et al., 2011).

6. Campos de aplicação

6.1 infecção por *clostridium difficile*

Clostridium difficile é um agente de causador de maior parte das infecções nosocomiais. De acordo com os estudos mais recentes acredita-se que os pacientes que estejam internados em meio hospitalar tenham maior risco absoluto de contrair ICD, aumentando neste caso em 10% a mortalidade hospitalar. (Camacho-Ortiz et al., 2017)

O *clostridium difficile* é um anaeróbio gram-positivo que produz toxinas e esporos que está associado aos cuidados de saúde. (Moore, 2018)(Millan et al., 2016)

Fazem parte dos membros da microbiota intestinal normal os Firmicutes. A sua atividade catalítica de toxina da *clostridium difficile A* (TcdA) e toxina da *clostridium difficile B* (TcdB) danificam a integridade do citoesqueleto e da barreira epitelial do cólon induzindo uma resposta inflamatória e morte celular. (Kho & Lal, 2018)

Existem várias bactérias que vivem no trato gastrointestinal visto que são importantes para manter o equilíbrio biológico no intestino. (Moore, 2018)

A flora saudável tem um efeito protetor para prevenir a doença causada pela colonização dos patógenos. (Moore, 2018)

A infecção por *clostridium difficile* é uma das infecções mais associadas aos cuidados de saúde nos Estados Unidos e Canadá tendo aumentado muito nas últimas décadas. (Chai & Lee, 2018)

A ICD tem aumentado em populações com maior risco incluindo pacientes que estejam a fazer quimioterapia e que tenham sido submetidos a um transplante de órgãos sólidos. (Schneider et al., 2018)

Mais de 90% das mortes causadas por *clostridium difficile* ocorrem em pessoas com idades superior a 65 anos. Os médicos precisam de maior vigilância para prevenir a infecção por *clostridium difficile*. (Moore, 2018)

Existem fatores de risco que são muito encontrados nas populações como é exemplo disso pacientes que façam terapêutica com anti-histamínicos H2 e inibidores da bomba de prótons. (Moore, 2018)

O principal fator de risco da *clostridium difficile* é a exposição a antibióticos que perturbam a função do microbiota. (Mills, Rao, & Young, 2018)

A perturbação do microbiota intestinal na ICD deve – se sobretudo também à resposta imune, idade avançada e condições médicas subjacentes. (Hota et al., 2017)

A ICD é classificada de acordo com a sua gravidade em leve, moderada e grave. Os sintomas associados á ICD incluem diarreia, dor abdominal, colite pseudomembranosa, sepsis e morte em muitos casos graves. A resolução da ICD é considerada quando houver um número de fezes inferior a três defecções por dia, ausência de febre e resolução da dor abdominal.(Juul et al., 2018)(Hota et al., 2017) (Camacho-Ortiz et al., 2017) (Moore, 2018)

Os antibióticos são a principal tratamento para ICD primário e recorrente. O padrão atual de cuidados de saúde de ICD envolve sobretudo tratamento antibiótico com metronidazol, vancomicina e fidaxomicina.(Chai & Lee, 2018) (Mills et al., 2018)

A ICD é normalmente tratada com metrodinazol ou vancomicina, mas o risco de recorrência é de cerca de 20-30% dentro de 30 dias após o tratamento inicial e ainda aumenta até 50% após o segundo episódio de ICD. (Millan et al., 2016)(Youngster et al., 2014)

A emergência da estirpe virulenta do organismo (NAP1/ BI/ 027) tem sido associada a taxas mais elevadas de insucesso no tratamento. A fidaxomicina demonstrou reduzir a taxa de recorrência em comparação com a vancomicina, mas o seu uso não foi bem estudado devido ao facto de apresentar um elevado custo.(Youngster et al., 2014)

A vancomicina apresenta melhor sucesso clínico comparativamente com o metronidazol na medida em que os pacientes tinham um regime posológico de 125 mg q.i.b ou metronidazol 250mg q.i.b. A vancomicina por sua vez apresenta melhor espectro de ação no tratamento da ICD leve, moderada e grave. A utilização da vancomicina depende do número de recorrências da infeção. Neste momento, a fidaxomicina é o tratamento de 1º linha na ICD por ter uma eficácia melhor na redução de sintomas como a diarreia em comparação com a vancomicina.(Chai & Lee, 2018)

A fidaxomicina é um antibiótico em que não houve absorção intestinal e demonstrou perturbar menos a microbiota intestinal em relação á vancomicina quando utilizado em ICD recorrente.(Heath, 2017)(Kao et al., 2017)

O metronidazol é apenas utilizado quando existe alguma contraindicação relativamente á vancomicina ou fidaxomicina. O metronidazol pode ser neurotóxico podendo causar encefalopatia ou neuropatia quando administrado durante meses ou anos. Um estudo recente realçou que a administração de material fecal através de colonoscopia é a estratégia que apresenta mais custo-efetividade para ICD recorrente, comparando com a vancomicina e a fidaxomicina.(Chai & Lee, 2018) (Youngster et al., 2014)

A exposição a antibióticos antes e depois da transplantação fecal influenciam negativamente a resolução de ICD em um ensaio clínico.(Camacho-Ortiz et al., 2017)

Num estudo realizado, os genes resistentes aos antibióticos reduziram drasticamente a recorrência a ICD sendo que o TMF eficaz na resolução destes genes de recorrência a ICD.(Millan et al., 2016)

O bezlotumab é um anticorpo monoclonal para imunização passiva de *clostridium difficile* inibindo a ligação da toxina B. Estes dados foram aprovados pela FDA em 2016 para o uso como complemento a antibióticos na infecção por *clostridium difficile*. O toxumab é um anticorpo monoclonal para imunização passiva inibindo a ligação da toxina A. Em combinação com Bezlotumab, demonstrou diminuir a sua recorrência da ICD.(Chai & Lee, 2018) (Kao et al., 2017)

Num estudo, a partir das 12 semanas, a taxa de cura clínica foram de 64% para Beztlomab e 58% em combinação com otoxumab.(Chai & Lee, 2018)

A infecção por *clostridium difficile* tornam se um problema a nível mundial. Desta forma, o tratamento de antibióticos está relacionado com uma taxa considerável de recorrência de infecção por *clostridium difficile* surgindo assim muitas bactérias resistentes a antibióticos. (Juul et al., 2018)

Os resultados sugerem assim que o transplante de microbiota fecal pode ser considerado uma alternativa comparativamente á terapêutica antibiótica na infecção por *clostridium difficile*, devido ao facto de certos antibióticos apresentarem inúmeras resistências.(Juul et al., 2018)

A maior experiência clínica no TMF revela uma elevada sustentação quanto ao tratamento da infecção por *clostridium difficile*.(Wang et al., 2018b)

Num estudo retrospectivo feito com oitenta pacientes no tratamento da infecção por *clostridium difficile* foi observado uma taxa de cura de cerca de 78% após um único transplante de microbiota fecal.(Wang et al., 2018b)

Num outro ensaio clínico os pacientes foram tratados com vancomicina oral por via oral durante 14 dias antes da transplantação fecal onde se notou que tiveram um impacto negativamente na microbiota intestinal, de tal forma que um único transplante fecal não foi suficiente para a reconstituição da flora intestinal. A vancomicina foi descontinuada 48h antes do transplante de fezes, mas estudos demonstram que a mesma continua detetável nas fezes durante 4 a 5 dias.(Hota et al., 2017)

O aumento da prevalência da ICD é uma das consequências da disbiose intestinal e geralmente ocorre após o transplante de células do tronco hematopoéticas.(Webb et al., 2016)

O TMF tem sido amplamente usado em pacientes imunocomprometidos no tratamento de ICD sendo que o uso de fezes e a seleção de um dador pode representar uma solução eficaz e segura a longo prazo.(Webb et al., 2016)

A prevalência de ICD é especialmente alta em idosos e debilitados sendo que o TMF é um tratamento muito eficaz nesta faixa etária sendo que a via preferencial de administração fecal é a colonoscopia.(Friedman-Korn et al., 2018)

Num estudo recente em que os pacientes apresentavam diarreia hospitalar devido ao uso de amplo espectro de antibiótico como a vancomicina sendo um factor causal sobre a possibilidade de enterite por MRSA. O TMF sugere assim uma medida de 1º linha para curar a disbiose por MRSA.(Wei et al., 2015)

O TMF apresenta uma eficácia de cerca de 90 % no tratamento da ICD.(Millan et al., 2016)

6.2 Doença inflamatória do intestino

A colite ulcerosa e a doença de Chron são doenças inflamatórias crônicas do intestino que envolvem a ativação do sistema imune da mucosa como resultado da desregulação das respostas imunes mediadas por células T em relação a bactérias intestinais.(Filip et al., 2017)(Basson et al., 2017)

Embora a doença de Crohn seja mediada sobretudo por células TH1 e a colite ulcerosa seja mediada por células TH2, subgrupos adicionais de células T foram identificados para desempenhar um papel na imunidade da barreira incluindo células T reguladoras e células TH 17.(Jacob et al., 2017)

A redução de células TH1 e a diminuição concomitante de células T regulatórias que relatamos podem refletir uma redução aguda da inflamação consistente com a redução geral nos scores clínicos e endoscópicos da colite ulcerosa.(Jacob et al., 2017)

Além disso, na colite ulcerosa o microbioma intestinal tem sido ligada a uma diminuição de ácidos gordos da cadeia curta (AGCCs), como o butirato e propionato. (Fuentes et al., 2017)

O butirato é predominantemente produzido principalmente por espécies dentro do Firmicutes, que são conhecidos por regular negativamente as respostas pro –

inflamatórias nas células epiteliais intestinais e modular a atividade dos tipos das células.(Fuentes et al., 2017)

A microbiota intestinal em pacientes com DII tem sido caracterizada por uma menor abundância de Firmicutes, mais especificamente *Clostridia*, *Ruminococcaceae* e *Lactobacillus*, bem como a actinobacteria tais como *Bifidobacterium*.(Fuentes et al., 2017)

A microbiota fecal dos pacientes com DII é diferente dos indivíduos saudáveis. Atualmente, o tratamento concentra – se na modulação do sistema imunológico que é limitado por efeitos colaterais e uma falta de eficácia.(Filip et al., 2017)

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória intestinal caracterizada pela excessiva inflamação que leva a destruição do cólon que apresenta sintomas que incluem sintomas como diarreia sanguinolenta, dor abdominal que produzem má qualidade de vida nos pacientes. (Cao et al., 2018)(Pai & Popov, 2017)

Existem cerca de 3 milhões de pessoas que sofrem com esta patologia enquanto ainda continua incerto a etiologia da doença e estão envolvidas alterações imunológicas, genéticas e ambientais.(Cao et al., 2018)(Ishikawa et al., 2017)

Existem estudos que demonstram que as alterações anormais do microbioma nos filos Firmicutes e Bacteroides reduzem a capacidade do ambiente intestinal de patógenos podendo ser revelantes em algumas doenças. Como é do conhecido comum, os pacientes que apresentem historial clínico de doença intestinal inflamatória apresentam maior risco de distúrbio do microbiota fecal. É descrito que a selecção de dadores, o tipo de administração, o tempo que demora a realizar a transplantação fecal, a relação do microbiota com os receptores e dadores não tem uma análise metódica.(Cao et al., 2018)

O score de Mayo foi considerado um sistema mais abrangente em quase todos os aspetos devido ao facto de analisar a frequência das fezes, sangramento rectal, aparência da mucosa da endoscopia, avaliação do médico da atividade da doença. O score apresenta um índice que se avalia de 0 a 12, sendo designado por pontos.(Lewis et al., 2008)

Através de uma análise, foi demonstrado que o score de Mayo diminui significativamente para 5 pontos após a transplantação fecal, em que foi consistente na colite ulcerosa leve a moderada.(Cao et al., 2018)

Um diagnóstico de colite ulcerosa pode ser debilitante na infância. As doenças crónicas podem ter impactos significativos nas crianças e a colite ulcerosa pode afetar o crescimento e o desenvolvimento da infância. (Pai & Popov, 2017)

A imunossupressão em longo prazo é frequentemente necessária e os pacientes pediátricos podem enfrentar taxas mais altas de linfoma e infecção devido a uma maior duração da doença.(Pai & Popov, 2017)

Os efeitos da transplantação fecal e do pré-tratamento com antibióticos nos desfechos da recorrência da colite ulcerosa ainda não estão claros. (Ishikawa et al., 2017)

Num estudo aplicamos uma terapêutica antibiótica combinada para obter os efeitos sinérgicos com a TMF e reduzir a riqueza bacteriana. Este esquema consiste em amoxicilina oral (1500mg/dia), fosfomicina (3000mg/dia) e metrodinazol (750mg/dia) que foi administrada durante 2 semanas até 2 dias antes do TMF. A análise microbiana nos níveis de filo mostrou mudanças dramáticas após a terapia antibiótica combinada seguido da transplantação fecal, particularmente nas bactérias do filo Bacteroidetes. (Ishikawa et al., 2017)

A recuperação de bacteroidetes após a terapia combinada com amoxicilina, fosfomicina e metrodinazol e TMF foi dependente da gravidade endoscópica da colite ulcerosa que foi correlacionada com uma taxa de melhoria clínica. Inesperadamente, os membros Bacteroidetes foram identificados como terapia chave com esta terapia de combinação, de acordo com a taxa de recuperação deste filo após a erradicação do espaço pelo pré-tratamento da (amoxicilina, fosfomicina e metrodinazol). O filo Bacteroidetes é um dos mais abundantes do microbioma intestinal humano e contém predominantemente Bacteroidales.(Ishikawa et al., 2017)

A antibioterapia combinada foi anteriormente eficaz no tratamento de pacientes com recorrência da colite ulcerosa. A fosfomicina é confiável no tratamento de infecções entéricas devido a sua ampla actividade bactericida contra proteobactérias, como *E.coli spp*, *Shigella spp* e *Salmonella spp*. Além disso, a fosfomicina mostra menos efeitos colaterais do que a tetraciclina. Portanto foi escolhido a fosfomicina em vez da tetraciclina. (Ishikawa et al., 2017)

A pectina é um polissacarídeo que pode ser transformado ácidos gordos de cadeia curta por bactérias comensais que é amplamente utilizado em medicina e na indústria alimentar. (Wei et al., 2016)

Num estudo realizado de transplantação fecal apresentou um efeito benéfico a curto prazo para a colite ulcerosa leve a moderada sendo que pectina diminui ainda mais a pontuação do Mayo preservando a diversidade da microbiota intestinal após o TMF, aumentando os efeitos do TMF ao nível da espécie que são essenciais para confirmar se

os bacteroidetes das fezes doadoras realmente colonizam o intestino e proporcionam efeitos terapêuticos melhorados. (Wei et al., 2015)

O score de Mayo, o nível de proteína C reactiva (PCR), a taxa de sedimentação dos eritrócitos (VHS) e os critérios do questionários de doença inflamatória do intestino (IBDQ) foram registrados no momento da inscrição e na 4^o e 12^o semana após o tratamento de transplantação fecal.(Wei et al., 2016)

Num estudo em que o TMF foi administrado por via nasoduodenal inicialmente após 3 semanas houve uma diferença clínica e ausência de sintomas entre os dois grupos de 37 pacientes. Estes resultados diferem das vias de administração, horários de dosagem, dadores de fezes e terapias concomitantes.(Filip et al., 2017)

6.3 Síndrome do intestino irritável

A síndrome do intestino irritável caracteriza se por dores crônicas e recorrentes que apresentam sintomas como prisão de ventre, diarreia, inchaço e dor. A patogénese do síndrome irritável do intestino envolve fatores multifatoriais tem alguma interação entre o microbiota intestinal, sistema imunológico e o eixo cérebro-intestino.(Filip et al., 2017)

O síndrome do intestino irritável é amplamente definida como uma dor abdominal caracterizada por sintomas que têm origem no trato gastrointestinal sendo necessários estudos de sequenciamento genómico em diversos pacientes. O seu diagnóstico é apenas baseado nos sintomas.(Mizuno et al., 2017) (Heath, 2017) (Mizuno et al., 2017)

A disbiose consiste nas alterações no ambiente intestinal que induzem um desequilíbrio composicional no microbioma intestinal.(Mizuno et al., 2017)

No entanto, a disbiose também pode ser induzida por antibióticos para tratar a SII, sendo um problema de relevo. Outro facto que foi mostrado em estudos recentes é que a microbiota intestinal na população japonesa é consideravelmente diferente de outras populações.(Mizuno et al., 2017)

A rifaxamina que é um antibiótico luminal provou ser eficaz no tratamento do síndrome do intestino irritável associado a sintomas como por exemplo a diarreia.(Schmulson & Bashashati, 2018)

A rifaximicina, por sua vez, apresenta melhorias significativas em sintomas como a dor abdominal e inchaço.(Rodiño-Janeiro et al., 2018)

Em geral, os dados sugerem que a rifaximicina é uma opção terapêutica relativamente segura para IBS-D. (Rodiño-Janeiro et al., 2018)

A rifaximicina apresenta múltiplos mecanismos de ação como a mudança ou alteração da resposta imune ao hospedeiro ao nível das citocinas alterando a microbiota intestinal.(Rodiño-Janeiro et al., 2018)

A neomicina também é um antibiótico que é utilizado na SII devido facto de reduzir a carga bacteriana e mudar ligeiramente a composição bacteriana. É relatado que este antibiótico apresenta melhorias em 50% dos sintomas.(Rodiño-Janeiro et al., 2018).

Num estudo realizado que incluía pacientes diagnosticados com IBS com base nos critérios de Roma III receberam material fecal por colonoscopia, mostrou que o TMF para pacientes com SII é um método seguro e eficaz, que melhorou o estado psicológico dos pacientes com SII.(Filip et al., 2017)

Houve diversas tentativas para modular a composição bacteriana intestinal atribuindo um aumento de bactérias benéficas (*Lactobacillus e Bifidobacterias*) associados a uma diminuição de bactérias prejudiciais tais como (*E.coli, clostridium, salmonela, shigella e pseudomona aeruginosa*) com o objetivo de reduzir os sintomas da SII.(Filip et al., 2017)

Num estudo piloto mostrou se que o TMF para pacientes com SII foi conduzido de forma eficaz sendo que 6 dos 10 pacientes apresentaram uma diversidade diminuída da microbiota fecal em pacientes antes do TMF que foi recuperada para o nível do dador após o TMF. A eficácia foi claramente dependente do status do aumento do filo de *Actinobacteria* (especialmente do género *Bifidobacterium*) em fezes do paciente, mas não em mudanças da composição do microbiota fecal antes ou depois do TMF.(Mizuno et al., 2017)

A DII foi uma das doenças mais estudadas, tendo identificado uma forte abundância aumentada de *Enterococcaceae, Pasteurellaceae, Veillonellaceae e Fusobacterium*.(Gorkiewicz & Moschen, 2018)

O TMF é um tratamento eficaz, barato e pode ser a melhor opção para tratar o IBS.(Filip et al., 2017)

6.4 Cancro colorretal

O cancro colorectal representa a quarta causa principal de mortes relacionados em todo o mundo. Espera-se que a carga do cancro colorectal aumente 60% até 2030. O cancro colorectal é um dos marcadores mais claros da transição do cancro e a incidência está aumentando rapidamente.(Gorkiewicz & Moschen, 2018)

Acredita-se que a disbiose tem uma forte ligação entre as bactérias do microbioma e a carcinogénese rectal. Algumas bactérias foram identificadas e suspeitas de desempenhar um papel na carcinogénese do cancro colorectal como *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus bovis*, *Clostridium septicum*, *Helicobacter pylori*, *Enterococcus faecalis*, *E.coli* e *Fusobacterium*.(Filip et al., 2017)

O cancro colorrectal é uma associação de células tumorais, células não neoplásicas que contém um grande número de microrganismos. Tem factores de risco como dieta, gorduras, obesidade, população de países desenvolvidos.(Filip et al., 2017)

Os microrganismos são suspeitos de estar envolvidos em aproximadamente 20% dos cancros, especialmente no cancro colorrectal.(Filip et al., 2017)

Os microrganismos apresentam alguma virulência bacteriana (produção de genotoxina) sendo que os metabolitos microbianos podem influenciar o desenvolvimento do cancro colorectal.(Filip et al., 2017)

Num estudo realizado revelaram que existe uma ligação entre a bactéria *Fusobacterium* e o cancro colorrectal, observação apoiada pelo DNA 16S onde mostrou alta proporção do género de *Fusobacterium*.(Filip et al., 2017)

O uso da técnica de transplantação fecal substitui a disbiose associado ao colorectal tendo o objectivo de restaurar o microbioma intestinal, ajudando a reduzir a ativação das vias inflamatórias. O TMF não foi bem estudado no cancro colorectal sendo por isso uma importante linha de pesquisa num futuro próximo.(Filip et al., 2017)

6.5 Obesidade e síndrome metabólica

A síndrome metabólica é caracterizada como sinais de obesidade natural, HTA, dislipidemia e hiperglicemia que aumento o risco de desenvolver diabetes e doença cardíaca. (Filip et al., 2017)

A obesidade é um fator de risco para a diabetes, hipertensão e síndrome metabólica.(Filip et al., 2017)

Muitos estudos mostraram que o microbiota intestinal é desigual para pessoas magras e obesas, especificamente na proporção de Bacteroides e Firmicutes, principalmente devido a um aumento da proporção de Bacteroides em indivíduos obesos.(Filip et al., 2017)

Em um estudo randomizado, utilizando o TMF de doadores com baixo peso em pacientes com síndrome metabólica aumentou temporariamente a sensibilidade á insulina periférica. Estas mudanças correlacionam se positivamente com o facto de ocorrer um aumento de bactérias produtoras de butirato.(Khanna, 2018)

A cirurgia bariátrica é usada para o tratamento de obesidade mórbida que sustenta substancialmente perda de peso, mas o TMF tem sugerido como novo método de alteração da microbiota intestinal que pode levar a um efeito benéfico.(Filip et al., 2017)

Não existem muitos estudos que avaliam a eficácia no TMF no tratamento da obesidade pelo que se torna necessário num futuro próximo haver mais pesquisa acerca desta patologia.(Filip et al., 2017)

Num estudo randomizado utilizando transplantação fecal com ICD recorrente relataram que uma mulher aumentou 32 quilos em 16 meses após ter recebido material fecal fresco proveniente da filha obesa. A obesidade é apenas uma das muitas condições e doenças associadas a alterações do microbioma intestinal, embora a associação não tenha qualquer efeito causal.(L. J. Brandt, 2017)

O microbiota intestinal é um dos principais fatores que contribuem para obesidade e diabetes tipo 2.(Gorkiewicz & Moschen, 2018)

7. Considerações gerais

Os dadores que realizem esta técnica têm de obedecer a critérios de inclusão tais como ter entre 18 anos e 65 anos; não terem histórico de doenças gastrointestinais; não fazer medicamentos que interferem na viabilidade das fezes tais como antibióticos, antimicrobianos, antifúngicos, antivirais e não terem tomado probióticos nos últimos 3 meses como é referido.(Mizuno et al., 2017)(Wei et al., 2016)

Os dadores que tem critérios de exclusão têm determinados critérios de exclusão tais como ser portadores de HIV; hepatite B; hepatite C; terem consumido drogas ilícitas, terem feito uma tatuagem ou piercing nos últimos 6 meses e não terem alguma doença do trato gastro – respiratório.(Wang et al., 2018)

A ICD tem aumentado em populações com maior risco incluindo pacientes que estejam a fazer quimioterapia e que tenham submetido sido submetidos a transplante de órgãos sólidos.(Heath, 2017)

7.1 Técnica do transplante

A administração do material fecal realiza se através da via gastrointestinal superior utilizando o método de endoscopia digestiva alta ou esofagogastroduodenoscopia; sonda nasogástrica; sonda nasojejunal ou nasoduodenal..(Wang et al., 2018)

A administração da via nasojejunal é bem tolerada visto que reduz o risco de aspiração e melhora a satisfação do paciente em comparação com a via nasogástrica.(Webb et al., 2016)

A via nasojejunal é menos dispendiosa em comparação que a via colonoscopia. Por sua vez a via de administração da colonoscopia acarreta alguns risco como a sedação ou a insuflação intestinal.(Webb et al., 2016)

As vias de administração são a sonda nasogástrica ou nasoduodenal, colonoscopia, enema e capsúlas orais. A via de administração que os pacientes toleram menos é a nasoduodenal.(Wang et al., 2018a)

A colonoscopia permite uma avaliação direta da mucosa do cólon de modo a avaliar a gravidade da doença, podendo o material fecal ser infundido através do íleo, cólon direito, cólon transversal e recto sigmóide.(Friedman-Korn et al., 2018)

Num ensaio clínico realizado pela via de administração da colonoscopia em pacientes com mais de 85 anos na resolução da ICD foi administrado antes do procedimento loperamida com o objectivo de o material fecal ficar retido.(Friedman-Korn et al., 2018)

A colonoscopia mostra ser uma técnica mais invasiva, cara e inconveniente para os pacientes, mas tem a vantagem de identificar diagnósticos alternativos. Por outro lado, a administração através de cápsulas orais pode ser administrada em consultório o que poderia reduzir o tempo de espera e diminuí-lo. O enema é mais eficaz, barato e segura e bem aceite pelos pacientes.(Hota et al., 2017) (Kao et al., 2017)

A administração oral da cápsula oral apresenta parâmetros mais favoráveis em termos de custo-benefício mas o seu uso não é aconselhado em pacientes que tem disfagia e motilidade gastrointestinal. (Wang et al., 2018a)

Dados recentes mostraram que a administração de material fecal através da via de administração oral como a via de administração de colonoscopia tem uma eficácia semelhante. (Wang et al., 2018a)

Em relação aos pacientes que pretendam uma administração de material fecal por via oral é recomendável receberem um inibidor da bomba de prótons na noite anterior ao procedimento e metoclopramida antes do procedimento para prevenir efeitos como náuseas e vômitos.(Friedman-Korn et al., 2018)

A transplantação fecal mostrou taxas de eficácia de 80 a 90 % para ausência de sintomas de ICD independentemente da via nasoduodenal, colonoscopia, enema.(Wang et al., 2018a)

7.2 Rastreio do dador

A selecção de doadores de fezes têm de ter certos requisitos como um hemograma normal de enzimas hepáticas e níveis séricos de enzimas hepáticas, bem como não terem tomado certos medicamentos como inibidores da bomba de prótons, antibióticos, medicação imunossupressora e não terem sintomas como diarreia três meses antes da doação do material fecal.(Camacho-Ortiz et al., 2017)

Os próprios pacientes seleccionaram os seus cônjuges ou parentes para poderem participar como candidatos a doadores. (Ishikawa et al., 2017)

Os candidatos a dadores forneceram informações sobre o seu historial médico, doenças actuais, histórico de viagens, comportamento sexual, infecções recentes do tracto gastro intestinal e hábitos de defecação.(Ishikawa et al., 2017)

De forma a garantir todas as condições de segurança foram recolhidas amostras fecais no primeiro dia, no terceiro e no sétimo dia após transplantação fecal que foram analisadas utilizando o sequenciamento do gene 16S rRNA.(Camacho-Ortiz et al., 2017)

Além disso, o surgimento de *Clostridium difficile* estirpe NAPI/BI/027 representa uma modalidade terapêutica no TMF que constitui uma base na reconstituição do microbioma intestinal das comunidades.(Camacho-Ortiz et al., 2017)

A seleção de dadores parece ser um facto muito importante, sendo necessário haver mais pesquisas de forma a garantir a modalidade de entrega ideal do TMF.(Heath, 2017)

7.2.1 Questionário inicial

Antes da realização da técnica de transplantação fecal os pacientes são seleccionados usando um questionário de auto-preenchimento de comportamentos associados ao risco de transmissão de patógenos transmitidos pelo sangue sendo necessário uma avaliação médica.(Hota et al., 2017)

O recrutamento de dadores fecais para o TMF é desafiador mas apenas uma pequena percentagem é aceite como dadores finais.(Paramsothy et al., 2015)

Cada doação de fezes é examinada quanto ao sangue, muco ou alteração da consistência das fezes. Se estas forem detectadas bactérias patogénicas, a doação é descartada.(Paramsothy et al., 2015)

Os dadores dispõem de alguns critérios de inclusão que são relevantes para esta técnica como ter idade superior a 18 anos e não terem estado hospitalizados nos últimos 2 meses.(Wang et al., 2018)

Em relação aos critérios de exclusão relativamente a esta técnica estão dispostos na tabela 1 .

Tabela 1 - Critérios de exclusão da transplantação fecal.

Critérios	Referências
Terapêutica antibiótica nos últimos 3 meses	(Kao et al., 2017) (Jacob et al., 2017) (Bajaj et al., 2017) (Hota et al., 2017) (Ishikawa et al., 2017) (Wei et al., 2016) (Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016) (Youngster et al., 2014)
Factores de risco para a doença de Creutzfeldt Jakob	(Paramsothy et al., 2015)
Comportamentos sexuais de risco	(Camacho-Ortiz et al., 2017) (Paramsothy et al., 2015)
Realização de piercing ou tatuagem nos últimos 3-6 meses	(Paramsothy et al., 2015)
Diarreia crônica	(Kao et al., 2017) (Hota et al., 2017) (Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016)
Doença celíaca	(Kho & Lal, 2018)
Obstipação	(Jacob et al., 2017) (Paramsothy et al., 2015)
Doença inflamatória intestinal	(Camacho-Ortiz et al., 2017) (Kao et al., 2017) (Jacob et al., 2017) (Hota et al., 2017) (Wei et al., 2016) (Webb et al., 2016) (Paramsothy et al., 2015)
Síndrome do intestino irritável	(Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016)

	(Paramsothy et al., 2015)
Pólipos crónicos/ Neoplasia colo rectal	(Kelly et al., 2016) (Paramsothy et al., 2015)
Neoplasia maligna	(Camacho-Ortiz et al., 2017) (Kao et al., 2017)
Tratamentos atual antineoplásico	(Wei et al., 2016)
Obesidade mórbida	(Webb et al., 2016)
Cirrose hepática descompensada	(Mizuno et al., 2017) (Bajaj et al., 2017)
Transplante recente de medula ossea	(Friedman-Korn et al., 2018)
Diabetes mellitus 2	(Camacho-Ortiz et al., 2017)
Síndrome Metabólico	(Kelly et al., 2016)
Atopia	(Kelly et al., 2016)
Síndrome da Fadiga Crônica	(Kelly et al., 2016)
Cirurgia Gastrointestinal major	(Kao et al., 2017) (Hota et al., 2017)
Doença auto-imune sistêmica	(Wei et al., 2016) (Kelly et al., 2016) (Wei et al., 2015)
Gravidez	(Camacho-Ortiz et al., 2017) (Kao et al., 2017) (Mizuno et al., 2017) (Bajaj et al., 2017) (Jacob et al., 2017) (Ishikawa et al., 2017) (Wei et al., 2016) (Youngster et al., 2014)
Admissão na unidade de cuidados intensivos	(Hota et al., 2017) (Ramsauer, König, Sabelhaus, Ockenga, & Otte, 2016)
Cirurgia abdominal	(Camacho-Ortiz et al., 2017) (Jacob et al., 2017)
Amamentação	(Kao et al., 2017)

Uso de imunossupressores	(Friedman-Korn et al., 2018) (Bajaj et al., 2017) (Paramsothy et al., 2015)
Alergia Alimentar	(Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016)

7.2.2 Exames Laboratoriais

Após o questionário, o dador terá de realizar protocolos de triagem que devem ser estabelecidos para reduzir o risco de infeção do dador para o recetor. Os exames de sangue e fezes são realizados dentro de 4 semanas antes da doação. O dador ideal deverá uma pessoa saudável e mais próxima da família. (Wang et al., 2018b)

O uso dos parentes mais próximos tem como objectivo reduzir o stresse psicológico para o paciente visto que podem se sentir desconfortáveis com a utilização de fezes de dadores desconhecidos, especialmente aqueles que recebem TMF pela primeira vez.(Staley et al., 2016)

O potencial doador será submetido a uma colheita de fezes e sangue com o objectivo de avaliar se possui alguns vírus de hepatite (A,B e C), HIV, *Treponema pallidum*, *Clostridium difficile*.(Gagliardi et al., 2018)

Também deve ser avaliado a proteína C reativa para a avaliar se o doador tem algum indicador de inflamação com o objetivo de avaliar de eubiose do ecossistema fecal do dador.(Gagliardi et al., 2018)

A ICD é diagnosticada por estudos laboratoriais e radiográficos, exemplo disso são os testes para toxinas que mede a reações em cadeia da polimerase.(Moore, 2018)(Jiang et al., 2017)

O teste do PCR de fezes foi utilizado para diagnosticar a ICD, embora um novo estudo recente sugeriu que a confiança em testes moleculares altamente sensíveis pode resultar num tratamento ineficaz. O teste do ácido nucleico não distingue pacientes colonizados daqueles que tenham doença assintomática e as fezes podem permanecer positivas no PCR até 30 dias após o tratamento bem-sucedido. Recentemente foi publicado alguns dados que mostram que 25% dos pacientes encaminhados para o TMF não tinham ICD, mas sim um diagnóstico alternativo.(Kelly et al., 2016)

Existem uma variedade de testes usados por *Clostridium difficile*, como exemplo disso é o teste de coprocultura que permite saber que tipo de bactérias patogênicas tem o paciente e a tecnologia de PCR.(Moore, 2018)

O doadores serão submetidos a exames de sangue e fezes para excluir doenças metabólicas, hematológicas, infecciosas e inflamatórias/imunes como é demonstrado na tabela 2.(Friedman-Korn et al., 2018)

Tabela 2 - Protocolo sugerido para investigar possíveis doadores

Amostra	Investigação	Referências
Sanguínea	Contagem de 3 linhas sanguíneas	(Hota et al., 2017) (Webb et al., 2016) (Landy et al., 2011)
	Função Hepática	(Paramsothy et al., 2015) (Landy et al., 2011)
	HIV 1 e HIV 2	(Camacho-Ortiz et al., 2017) (Friedman-Korn et al., 2018) (Jacob et al., 2017) (Ishikawa et al., 2017) (Wei et al., 2016) (Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016) (Millan et al., 2016) (Youngster et al., 2014) (Suskind, Singh, Nielson, & Wahbeh, 2015)
	HTLV I/II	(Wang et al., 2018)
	Hepatite A (IgG e IGM)	(Camacho-Ortiz et al., 2017) (Friedman-Korn et al., 2018) (Wei et al., 2016) (Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016) (Millan et al., 2016) (Paramsothy et al., 2015)

		(Youngster et al., 2014) (Suskind et al., 2015)
	Hepatite B (HBsAg, anti-HbsAg e anti-HBscore)	(Camacho-Ortiz et al., 2017) (Friedman-Korn et al., 2018) (Jacob et al., 2017) (Ishikawa et al., 2017) (Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016) (Millan et al., 2016) (Wei et al., 2015) (Paramsothy et al., 2015) (Youngster et al., 2014) (Suskind et al., 2015)
	Hepatite C (AntiHVC)	(Camacho-Ortiz et al., 2017) (Friedman-Korn et al., 2018) (Jacob et al., 2017) (Ishikawa et al., 2017) (Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016) (Millan et al., 2016) (Wei et al., 2015) (Paramsothy et al., 2015) (Youngster et al., 2014) (Suskind et al., 2015)
	CMV	(Camacho-Ortiz et al., 2017) (Friedman-Korn et al., 2018) (Jacob et al., 2017) (Ishikawa et al., 2017) (Webb et al., 2016)
	VEB (ACV IgM, ACV IgG, ACV e anti-ANVEB)	(Camacho-Ortiz et al., 2017) (Friedman-Korn et al., 2018) (Webb et al., 2016)
	<i>Treponema pallidum</i>	(Camacho-Ortiz et al., 2017)

		(Friedman-Korn et al., 2018) (Ishikawa et al., 2017) (Wei et al., 2016) (Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016) (Millan et al., 2016) (Wei et al., 2015) (Youngster et al., 2014)
	<i>Helicobacter pylori</i> Ac	(Jacob et al., 2017) (Webb et al., 2016)
	<i>Entamoeba histolytica</i>	(Friedman-Korn et al., 2018) (Webb et al., 2016)
	<i>Strongyloides stercoralis</i> (ELISA)	(Friedman-Korn et al., 2018)
Fecal	Cultura seletiva fecal	(Jacob et al., 2017) (Millan et al., 2016) (Suskind et al., 2015) (Landy et al., 2011)
	<i>Clostridium difficile</i> (toxina B por PCR)	(Bajaj et al., 2017) (Jacob et al., 2017) (Ishikawa et al., 2017) (Wei et al., 2016) (Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016) (Millan et al., 2016) (Wei et al., 2015) (Paramsothy et al., 2015) (Suskind et al., 2015) (Landy et al., 2011)
	<i>Salmonellaa spp</i>	(Jacob et al., 2017) (Ishikawa et al., 2017) (Wei et al., 2016) (Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016)

		(Wei et al., 2015) (Landy et al., 2011)
	<i>Estafilococcus Aureaus</i>	(Landy et al., 2011)
	<i>Yersinia spp</i>	(Jacob et al., 2017) (Ishikawa et al., 2017) (Wei et al., 2016) (Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016) (Wei et al., 2015)
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	(Kelly et al., 2016)
	<i>Vibrio cholerae</i>	(Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016)
	<i>Candida Albicans</i>	(Landy et al., 2011)
	<i>Escherichia coli 0157</i>	(Jacob et al., 2017) (Ishikawa et al., 2017) (Wei et al., 2016) (Webb et al., 2016) (Wei et al., 2015)
	<i>Protozoários e Quistos (microscopia)</i>	(Landy et al., 2011)
	<i>Helmintas</i>	(Ishikawa et al., 2017)
	<i>Trematodes</i>	(Landy et al., 2011)
	<i>Giardia Lamblia (Ag)</i>	(Jacob et al., 2017) (Landy et al., 2011)
	<i>Entamoeba histolytica</i>	(Webb et al., 2016) (Landy et al., 2011)
	<i>Microspora spp</i>	(Landy et al., 2011)
	<i>Ascaris Lumbricoides</i>	(Landy et al., 2011)
	<i>Microspora spp</i>	(Landy et al., 2011)
	<i>Cryptosporidium spp</i>	(Jacob et al., 2017) (Kelly et al., 2016) (Webb et al., 2016)
	<i>Isospora spp</i>	(Kelly et al., 2016)
	<i>Campylobacter</i>	(Ishikawa et al., 2017)

		(Wei et al., 2016) (Webb et al., 2016) (Wei et al., 2015)
--	--	---

Ag,antigénio;Ac, anticorpo;ACV, antigénio da cápside viral;ANVEB, Antigénio nuclear do vírusEpstein-Barr;CMV, citomegalovírus;HIV, vírus da imunodeficiência humana; HTLV, vírus linfotrópico de células T humano; HVC, vírus da hepatite C; VEB, vírus de Epstein-Barr;spp, espécie.

7.4 Colheita e preparação de material fecal

A recolha do material fecal é o primeiro passo nesta técnica sendo recolhido aproximadamente 100 g de fezes.(Wang et al., 2018b)(Mizuno et al., 2017)

As fezes são entregues diluídas num recipiente em plástico e fechado.(Friedman-Korn et al., 2018)

As fezes foram reunidas, misturadas e diluídas numa suspensão de uma solução salina de NaCl a 0,9%. O líquido foi filtrado para remover partículas >33nm.(Camacho-Ortiz et al., 2017)(Friedman-Korn et al., 2018)

O glicerol, na concentração final de 15%(v/v), foi adicionado como crioprotector bacteriano antes da mistura ser adicionada em uma amostra de 45 ml. As dissoluções foram processadas e e mantidas a uma temperatura de -80°C até ao seu uso. (Camacho-Ortiz et al., 2017)(Friedman-Korn et al., 2018)(Mizuno et al., 2017)(Millan et al., 2016)

Antes do seu uso, uma alíquota de 45 ml foi descongelada durante 60 minutos por imersão de agua a 30°C e administrada ao paciente. Uma amostra de 45ml foi considerada uma dose.(Camacho-Ortiz et al., 2017)

As amostras de fezes devem ser congeladas com glicerol para garantir a viabilidade da microbiota. O congelamento de fezes permite reduzir o tempo necessário para o produto estar pronto e reduz o risco de envolver um doador que atenda aos requisitos mínimos de transmissão de doenças infecciosas por meio de TMF.(Camacho-Ortiz et al., 2017)

7.5 Preparação do receptor e administração do material fecal

As fezes de um dador saudável são misturadas com uma solução salina ou água, filtrada para remover partículas maiores e depois é instalada no tracto gastrointestinal de um paciente com ICD.(Moore, 2018)(Kelly et al., 2016)

Todos os pacientes recebem no dia anterior ao procedimento uma solução de polietineglicol ou citrato de magnésio com o objectivo de garantir uma limpeza intestinal visto ter propriedades laxantes.(Jacob et al., 2017)(Jiang et al., 2017)(Wei et al., 2016)(Kelly et al., 2016)(Ramsauer et al., 2016)

Em primeiro lugar, o TMF é tradicionalmente realizado em um ambiente ambulatorial(Camacho-Ortiz et al., 2017)

O método mais comum da administração usado é o enema de retenção, mas os métodos incluem sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal, colonoscopia e capsúlas orais.(Moore, 2018)

A administração da sonda nasogástrica é o método mais fácil e tem uma taxa de sucesso cerca de 73%.(Moore, 2018)

O método de colonoscopia é o mais vantajoso porque a substância pode ser infundida em toda a extensão do cólon. A mucosa do cólon pode ser diretamente observada em toda a extensão do colon podendo ser observada anormalidades com este método como a perfuração, infeção, sangramento e dor.(Moore, 2018)

A administração da colonoscopia parece ter uma eficácia superior no tratamento da colite ulcerosa através da administração de TMF como é descrito nesta estudo randomizado.(Cao et al., 2018)

A colonoscopia ou endoscopia digestiva baixa é um exame que serve para observar o cólon que permite visualizar a flora intestinal.(Cao et al., 2018)

Após da realização da colonoscopia, os pacientes são tratados com um anti-diarreico como a loperamida com o objetivo de reter o material fecal.(Jacob et al., 2017)(Jiang et al., 2017)

O efeito do tempo na regulação da diversidade intestinal nos 7 dias seguintes e um mês após o TMF verificou-se devido ao facto de a diversidade bacteriana começar a diminuir. Estes fatores poderão ser explicados devido ao facto de estes resultados serem influenciados pelo tempo de administração, a preparação intestinal e uso de antibióticos. No entanto, devemos ter em conta que quanto maior o índice de Shanon, maior a resposta clínica.(Cao et al., 2018)

Os enemas fecais são rastreados, preparados e enviados para os certos locais para administração do paciente.(Pai & Popov, 2017)

O RBX2660 é uma suspensão microbiana pode ser armazenada congelada e, em seguida, descongelada e entregue aos pacientes por um meio de administração chamada enema de retenção.(Mills et al., 2018)

Um estudo foi realizado em 34 pacientes de forma a demonstrar a sua eficácia e segurança do RBX2660 em pacientes imunocomprometidos pelos menos 2 recorrência de ICD. Pacientes que apresentassem diarreia após a administração da primeira dose de RBX2660 podiam receber a administração da segunda dose no espaço de 10 dias. Dos 31 pacientes avaliados notam se que a maior parte teve sucesso após o segunda tratamento. Este estudo mostra uma promessa de uma suspensão microbiana fecal padronizada embora a amostra do paciente fosse pequena e a eficácia da primeira dose não tenha alcançado os resultados esperados.(Mills et al., 2018) (Basson et al., 2017)

Recentemente o TMF com fezes frescas e congeladas de um doador saudável mostrou ser altamente eficaz em pacientes com ICD recorrente, com uma taxa de cura na ordem dos 85%.(Zuo et al., 2017)

Os indivíduos que recebiam material fecal fresco ou congelado dos mesmos doadores apresentavam a mesma eficácia. O produto liofilizado teve uma eficácia ligeiramente menor em comparação com o produto fresco, que se assemelhou a outros tratamentos na restauração microbiana 1 mês após o transplante de microbiotas fecais.(Jiang et al., 2017)

Em um outro realizado demonstrou se a viabilidade da administração oral de material fecal encapsulado congelado de doadores para tratar a ICD, com uma taxa geral de resolução clínica até 90%. O uso de inóculos congelados permite a triagem antecipada de doadores. O armazenamento de materiais congelados permite a repetição de testes de doadores para uma possível infecção viral antes da administração.(Youngster et al., 2014)

O uso de capsúlas orais evita a necessidade de procedimentos invasivos para a administração, aumentando ainda mais a segurança do TMF, evitando complicações associadas ao procedimento e reduzindo significativamente o custo.(Youngster et al., 2014)

7.6 Efeitos Adversos

O processo de transplantação fecal apresenta alguns efeitos adversos após a sua realização. Os desfechos secundários que envolvem menor risco são em pacientes que apresentam algum desconforto abdominal, dor inchaço, flatulência, diarreia, náuseas e vômitos quando o material fecal é administrado oralmente através de capsulas orais. (Wang et al., 2018b) (Chai & Lee, 2018)(Kelly et al., 2016)

Em relação aos desfechos secundários que apresentam maior relevo incluem se obstipação e febre.(Wang et al., 2018b) (Chai & Lee, 2018)

Em relação ao modo de administração através de colonoscopia é relatado alguns desfechos como a perfuração, sangramento, sedação, aspiração. Podemos afirmar que estas técnicas tem alguns risco devido a transmissão de patógenos entéricos que são prejudiciais a saúde podendo levar a uma infecção generalizada chamada sepsis.(Wang et al., 2018b)(Chai & Lee, 2018)

Em relação ao modo de administração de material fecal através de colonoscopia, os efeitos adversos mais comuns foram um desconforto abdominal, incluindo dor, diarreia, flatulência, inchaço e cãibras. (L. J. Brandt, 2017)

Num estudo também realizado, a única morte relatada diretamente deveu se a aspiração durante a sedação para colonoscopia.(L. J. Brandt, 2017)

Noutro 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)

Em outro estudo que envolvia 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 TMF.(Kelly et al., 2016)

Uma das preocupações da administração de capsulas orais de material fecal reside no facto de os pacientes apresentarem sintomas como vômitos e aspirações, embora não se tenha observado.(Youngster et al., 2014)

7.7 Follow up pós- transplante

Atualmente, a duração do acompanhamento após o TMF serve para uma monitorização a longo prazo de certos efeitos adversos. De forma garantir uma aceitação desta técnica foram criados alguns scores que avaliam a qualidade de vida avaliadas por uma escala de 0 a 100 que relataram a qualidade de vida dos pacientes. As respostas foram usadas para avaliar a qualidade de vida diziam respeito ao funcionamento físico, dor corporal, limitações devido a funções emocionais e de saúde física, função social, percepção de energia, fadiga e saúde em geral.(Kao et al., 2017)

Os participantes relataram o TMF como um tratamento inovador (63%) remédio natural (41%); desagradável, grosseiro e repugnante (30%).(Kao et al., 2017)

Os pacientes com ICD devem ter pelos menos 8 semanas de acompanhamento sendo necessário fazer exames clínicos para avaliar os dados clínicos e analíticos.(Wang et al., 2018b)

O estado psiquiátrico e os sintomas abdominais foram uma melhoria num estudo de TMF para pacientes com SII.(Mizuno et al., 2017)

Em alguns casos os pacientes foram acompanhados na 2º semana; no 4º semana; 10º semana e 16º semana onde mantiveram um diário de fezes e foram questionados acerca da consistência das fezes e uso de medicamentos após a transplantação fecal num caso de ICD.(Mizuno et al., 2017)

Num estudo em que a entrega de material fecal através de colonoscopia no tratamento da colite ulcerosa, os pacientes foram submetidos a uma entrevista médica e a exames físicos para avaliar a actividade da colite ulcerosa, através do score de Mayo e das reacções adversas como dor abdominal, febre, constipação, diarreia, náuseas, febre, calafrios, fadiga, mal estar e anorexia.(Jacob et al., 2017)

Em outro estudo que envolvia também a administração de material fecal por colonoscopia no tratamento da ICD, os pacientes foram contactados por telefone por um representante do estudo após o último tratamento para registar qualquer efeito adverso sério, novas condições clínicas e diagnósticos, ou mudanças nas condições e medicamentos médicos desde o último contacto.(Kelly et al., 2016)

Num estudo realizado pela comunidade pediátrica no tratamento da colite ulcerosa usando transplantação fecal, um paciente apresentou obstrução nasal provavelmente relacionado com a sonda nasogástrica tendo também sido relatado outros efeitos como vômitos, flatulência e inchaço.(Suskind et al., 2015)

Aquando da transplantação fecal, foi detectado uma infecção por norovírus que foi diagnosticada no próprio dia da randomização.(Webb et al., 2016)

Os dados da eficácia a longo prazo da transplantação fecal são escassos descrevendo assim o desenvolvimento de doenças autoimunes (síndrome de sjogren, artrite reumatóide, trombocitopenia e alterações gastrointestinais como por exemplo crises de colite ulcerosa, colite microscopia, neuropatia periférica e aumento de peso).(Chai & Lee, 2018)

7.8 Riscos da técnica

Apesar da eficácia e da segurança estarem clinicamente comprovados, o clínico deve ter em atenção que esta técnica tem um risco elevado de transmissão de doenças infecciosas entre o dador e o recetor além dos impactos imunológicos que origina ao recetor.(Wang et al., 2018)

8. Perspetivas Futuras

Ao longo deste tempo adquirimos muito conhecimento sobre a população bacteriana no intestino humano, mas pouco se sabe sobre a composição viral ou fúngica do intestino e até mesmo a função das bactérias intestinais. Além disso, existem também outras incertezas relativamente a composição dinâmica da microbiota fecal que é sensível a factores alérgenos, como a dieta e as drogas. Posto isto, torna-se importante num futuro próximo ocorrerem pesquisas que se concentrem na identificação de microbiotas intestinais, definindo a sua função com mais precisão tendo em conta vários genótipos/fenótipos de hospedeiro e doença. (Kho & Lal, 2018) (Wang et al., 2018)

Num futuro próximo devem ser realizados mais estudos para avaliar os efeitos colaterais como o desconforto gastrointestinal, flatulência, inchaço e alta pressão osmótica após o tratamento com probióticos, pré-bióticos e simbióticos. (Gagliardi et al., 2018)

Embora a antibioterapia com vancomicina ou fidaxomicina permaneça em 1º linha, estes tratamentos têm um papel importante, especialmente no tratamento de ICD recorrente. É necessário haver mais pesquisas para determinar a eficácia de novos antibióticos para episódios de ICD primários e para prevenção de eventos futuros. (Chai & Lee, 2018)

As vacinas contra a *Clostridium difficile* têm potencial de permitir uma resposta imune e adaptativa contra toxinas A e B estando neste momento a serem testadas em ensaios clínicos, embora os resultados ainda não tenham quaisquer conclusões relativamente ao seu potencial. Devido a resposta imune do hospedeiro que desempenha um papel importante na ICD, as vacinas precisam de ser estudadas. É possível vacinar população alvo, como pacientes que tenham doenças crónicas, como asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes e insuficiência renal. (Moore, 2018) (Cao et al., 2018)

Muitos detalhes continuam a ser preenchidos e é evidente que a microbiota intestinal desempenha um papel central na homeostase que pode contribuir para várias doenças e distúrbios gastrointestinais. Muito se tem apreendido com o sucesso da transplantação fecal, como a identificação de novas estirpes bacterianas ou produtos bacterianos essenciais para a eficácia de um dado estado da doença. (Giron & Quigley, 2018)

O transplante de microbiota fecal é uma opção em pacientes com ICD mas é necessário haver mais estudos que possam avaliar a segurança e a eficácia de cada administração de transplantação fecal de modo a determinar o meio ideal para administração e evitar assim a necessidade de alguma cirurgia.(Heath, 2017)

O TMF tem um potencial para aumentar a resistência dos pacientes com ICD e reduzir doenças inflamatórias, SII, obesidade, doença de Parkinson, ansiedade e autismo.(Moore, 2018)

O fornecimento de substitutos de fezes artificiais para o transplante de microbiota fecal pode fornecer uma alternativa eficaz e mais eficaz do que as fezes de dadores humanos. No entanto, o momento ideal para administração do material fecal permanece inexplorado e futuras investigações são essenciais.(Basson et al., 2017)

O momento da transplantação fecal, o pré-tratamento do paciente, a selecção do paciente e do dador, a fabricação material fecal, a via de administração, número de administrações e a duração do acompanhamento provavelmente causam impacto no desfecho da transplantação fecal sendo necessário haver mais pesquisas para otimizar as metodologias da transplantação fecal.(Hota et al., 2017)

Futuros estudos devem identificar mais géneros bacterianos que estão envolvidos na degradação da pectina e melhoria nos scores de mayo.(Wei et al., 2016)

O facto de o tratamento envolver a transferência de material fecal reduz significativamente a sua aceitação, entretanto pesquisas indicam que a maioria dos pacientes com colite ulcerosa aceitará TMF para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Os investigadores estão constatemente procurando melhorar o TMF, incluindo o desenvolvimento de capsúlas orais de material fecal, que reduz ainda mais os impedimentos visuais e olfactivos.(Wei et al., 2016)

E necessário haver mais estudos para aperfeiçoar o diagnóstico da ICD e desenvolver alternativas para complementar os testes do ácido nucleico com o objectivo de serem benéficos e que impeçam o tratamento desnecessário de antibióticos na TMF.(Kelly et al., 2016)

Os bancos de fezes facilitam a colheita de dados em larga escala sobre os resultados, eventos adversos e eficácia, orientando práticas de gestão de futuro, procedimentos de segurança, desenvolvimento e refinamento de produtos. Por estas razões, bancos de fezes são provavelmente o futuro imediato das terapias baseadas no TMF. (Paramsothy et al., 2015)

O microbioma intestinal e o TMF estão sendo muito estudados intensivamente na obesidade, resistência a insulina e síndrome metabólica, doença de Parkinson, fibromialgia, síndrome da fadiga crônica, autismo sendo que existe uma disseminação de relatos isolados de casos e observações da microbiota intestinal. Porém, o maior interesse centra se sobretudo na relação entre a doença neuropsiquiátrica, humor e microbiota intestinal. (L. J. Brandt, 2017)

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.(L. J. Brandt, 2017)

9. Conclusão

Alterações na estabilidade das comunidades bacterianas intestinais estão na gênese de várias doenças e são hoje fonte de estudo. A reposição do equilíbrio entre as várias espécies pode ser feita recorrendo à transplantação fecal com resultados satisfatórios. Neste contexto, a infecção recorrente por *Clostridium difficile* é a que beneficia de maior evidência científica, sendo consensual a superioridade da transplantação fecal em relação à terapêutica antibiótica convencional.

O risco de transmissão de infecção pode ser fortemente reduzido pelo estudo do dador, onde se inclui um questionário e avaliação laboratorial dirigida. Outros riscos inerentes à técnica devem ser tidos em conta e influenciar a escolha da via de administração.

Os campos de aplicação da modulação fecal através da transplantação são cada vez maiores, perspetivando-se grandes evoluções científicas nos próximos anos. É também provável que, num futuro próximo, a escolha do dador seja feita em função do seu perfil microbiótico.

Enquanto o progresso científico avança, a sensibilização da população para esta solução é importante para afastar o estigma da receção de material fecal de outra pessoa. A implementação de um banco de fezes de dador universal estandardizado poderá porventura contribuir para esse efeito.

10. Bibliografía

- Aroniadis, O. C., & Brandt, L. J. (2014). Intestinal microbiota and the efficacy of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease. *Gastroenterology & hepatology*, *10*(4), 230–237. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976806>
- Bajaj, J. S., Kassam, Z., Fagan, A., Gavis, E. A., Liu, E., Cox, I. J., ... Gillevet, P. M. (2017). Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology*, *66*(6), 1727–1738. <https://doi.org/10.1002/hep.29306>
- Basson, A. R., Lam, M., & Cominelli, F. (2017). Complementary and Alternative Medicine Strategies for Therapeutic Gut Microbiota Modulation in Inflammatory Bowel Disease and their Next-Generation Approaches. *Gastroenterology Clinics of North America*, *46*(4), 689–729. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.08.002>
- Brandt, L., endoscopy, O. A.-G., & 2013, undefined. ([s.d.]). An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *giejournal.org*. Recuperado de [https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(13\)01587-3/abstract](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(13)01587-3/abstract)
- Brandt, L. J. (2017). Fecal Microbiota Therapy With a Focus on *Clostridium difficile* Infection. *Psychosomatic Medicine*, *79*(8), 868–873. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000511>
- Camacho-Ortiz, A., Gutiérrez-Delgado, E. M., Garcia-Mazcorro, J. F., Mendoza-Olazarán, S., Martínez-Meléndez, A., Palau-Davila, L., ... Garza-González, E. (2017). Randomized clinical trial to evaluate the effect of fecal microbiota transplant for initial *Clostridium difficile* infection in intestinal microbiome. *PLOS ONE*, *12*(12), e0189768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189768>
- Cao, Y., Zhang, B., Wu, Y., Wang, Q., Wang, J., & Shen, F. (2018). The Value of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Ulcerative Colitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*, *2018*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2018/5480961>
- Chai, J., & Lee, C. (2018). Management of Primary and Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Update. *Antibiotics*, *7*(3), 54. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7030054>
- Filip, M., Tzaneva, V., & Dumitrascu, D. L. (2017). Fecal transplantation: digestive and extradigestive clinical applications. *Clujul Medical*, *0*(0). <https://doi.org/10.15386/cjmed-946>

- Friedman-Korn, T., Livovsky, D. M., Maharshak, N., Aviv Cohen, N., Paz, K., Bar-Gil Shitrit, A., ... Koslowsky, B. (2018). Fecal Transplantation for Treatment of Clostridium Difficile Infection in Elderly and Debilitated Patients. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(1), 198–203. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4833-2>
- Fuentes, S., Rossen, N. G., van der Spek, M. J., Hartman, J. H., Huuskonen, L., Korpela, K., ... Ponsioen, C. Y. (2017). Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation. *The ISME Journal*, 11(8), 1877–1889. <https://doi.org/10.1038/ismej.2017.44>
- Fukuda, S., Toh, H., Hase, K., Oshima, K., Nakanishi, Y., Yoshimura, K., ... Ohno, H. (2011). Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, 469(7331), 543–547. <https://doi.org/10.1038/nature09646>
- Gagliardi, A., Totino, V., Cacciotti, F., Iebba, V., Neroni, B., Bonfiglio, G., ... Schippa, S. (2018). Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(8), 1679. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081679>
- Giron, F., & Quigley, E. M. M. (2018). Pharmabiotic Manipulation of the Microbiota in Gastrointestinal Disorders: A Clinical Perspective. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 24(3), 355–366. <https://doi.org/10.5056/jnm18004>
- Gorkiewicz, G., & Moschen, A. (2018). Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Archiv*, 472(1), 159–172. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2277-x>
- Grąt, M., Wronka, K. M., Lewandowski, Z., Grąt, K., Krasnodębski, M., Stypułkowski, J., ... Krawczyk, M. (2017). Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 36(6), 1530–1539. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.04.021>
- Gustafsson, A., Lund-Tønnesen, S., Berstad, A., Midtvedt, T., & Norin, E. (1998). Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 33(7), 721–727. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712236>
- Heath, R. D. (2017). Fecal Microbiota Transplantation and Its Potential Therapeutic Uses in Gastrointestinal Disorders. *Northern Clinics of Istanbul*. <https://doi.org/10.14744/nci.2017.10692>
- Hota, S. S., Sales, V., Tomlinson, G., Salpeter, M. J., McGeer, A., Coburn, B., ... Poutanen, S. M. (2017). 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*, 64(3), 265–271. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw731>
- Ishikawa, D., Sasaki, T., Osada, T., Kuwahara-Arai, K., Haga, K., Shibuya, T., ... Watanabe, S. (2017). Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(1), 116–125. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000975>
- Jacob, V., Crawford, C., Cohen-Mekelburg, S., Viladomiu, M., Putzel, G. G., Schneider, Y., ... Longman, R. S. (2017). Single Delivery of High-Diversity Fecal Microbiota Preparation by Colonoscopy Is Safe and Effective in Increasing Microbial Diversity in Active Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(6), 903–911. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001132>
- Jiang, Z. D., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., Jun, G., Hanis, C. L., Shah, M., ... DuPont, H. L. (2017). Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection - fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(7), 899–908. <https://doi.org/10.1111/apt.13969>
- Juul, F. E., Garborg, K., Bretthauer, M., Skudal, H., Øines, M. N., Wiig, H., ... Adami, H.-O. (2018). Fecal Microbiota Transplantation for Primary *Clostridium difficile* Infection. *New England Journal of Medicine*, 378(26), 2535–2536. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1803103>
- Kao, D., Roach, B., Silva, M., Beck, P., Rioux, K., Kaplan, G. G., ... Louie, T. (2017). Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA*, 318(20), 1985. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17077>
- Kelly, C. R., Khoruts, A., Staley, C., Sadowsky, M. J., Abd, M., Alani, M., ... Brandt, L. J. (2016). Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Annals of Internal Medicine*, 165(9), 609. <https://doi.org/10.7326/M16-0271>
- Khanna, S. (2018). Microbiota Replacement Therapies: Innovation in Gastrointestinal Care. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 103(1), 102–111. <https://doi.org/10.1002/cpt.923>
- Kho, Z. Y., & Lal, S. K. (2018). The Human Gut Microbiome – A Potential Controller

- of Wellness and Disease. *Frontiers in Microbiology*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01835>
- Landy, J., Al-Hassi, H. O., McLaughlin, S. D., Walker, A. W., Ciclitira, P. J., Nicholls, R. J., ... Hart, A. L. (2011). Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(4), 409–415.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04737.x>
- Lewis, J. D., Chuai, S., Nessel, L., Lichtenstein, G. R., Aberra, F. N., & Ellenberg, J. H. (2008). Use of the noninvasive components of the mayo score to assess clinical response in Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 14(12), 1660–1666.
<https://doi.org/10.1002/ibd.20520>
- McIlroy, J., Ianiro, G., Mukhopadhy, I., Hansen, R., & Hold, G. L. (2018). Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(1), 26–42.
<https://doi.org/10.1111/apt.14384>
- Millan, B., Park, H., Hotte, N., Mathieu, O., Burguiere, P., Tompkins, T. A., ... Madsen, K. L. (2016). Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 62(12), 1479–1486. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw185>
- Mills, J. P., Rao, K., & Young, V. B. (2018). Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Current Opinion in Gastroenterology*, 34(1), 3–10.
<https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000410>
- Mizuno, S., Masaoka, T., Naganuma, M., Kishimoto, T., Kitazawa, M., Kurokawa, S., ... Kanai, T. (2017). Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Digestion*, 96(1), 29–38. <https://doi.org/10.1159/000471919>
- Moore, S. C. (2018). *Clostridium difficile*: More Challenging than Ever. *Critical care nursing clinics of North America*, 30(1), 41–53.
<https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.10.004>
- Pai, N., & Popov, J. (2017). Protocol for a randomised, placebo-controlled pilot study for assessing feasibility and efficacy of faecal microbiota transplantation in a paediatric ulcerative colitis population: PediFETCh trial. *BMJ Open*, 7(8), e016698.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016698>
- Paramsothy, S., Borody, T. J., Lin, E., Finlayson, S., Walsh, A. J., Samuel, D., ... Kamm, M. A. (2015). Donor Recruitment for Fecal Microbiota Transplantation.

- Inflammatory Bowel Diseases*, 21(7), 1600–1606.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000405>
- Ramsauer, B., König, C., Sabelhaus, T., Ockenga, J., & Otte, J.-M. (2016). Stuhltransplantation beim Rezidiv der Clostridium-difficile-Kolitis. *MMW - Fortschritte der Medizin*, 158(S4), 17–20. <https://doi.org/10.1007/s15006-016-8305-y>
- Reijnders, D., Goossens, G. H., Hermes, G. D. A., Neis, E. P. J. G., van der Beek, C. M., Most, J., ... Blaak, E. E. (2016). Effects of Gut Microbiota Manipulation by Antibiotics on Host Metabolism in Obese Humans: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Cell Metabolism*, 24(1), 63–74.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.016>
- Rodiño-Janeiro, B. K., Vicario, M., Alonso-Cotoner, C., Pascua-García, R., & Santos, J. (2018). A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Advances in Therapy*, 35(3), 289–310. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0673-5>
- Schmulson, M., & Bashashati, M. (2018a). Fecal microbiota transfer for bowel disorders: efficacy or hype? *Current Opinion in Pharmacology*, 43, 72–80.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.012>
- Schmulson, M., & Bashashati, M. (2018b). Fecal microbiota transfer for bowel disorders: efficacy or hype? *Current Opinion in Pharmacology*, 43, 72–80.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.012>
- Schneider, K. M., Wirtz, T. H., Kroy, D., Albers, S., Neumann, U. P., Strowig, T., ... Trautwein, C. (2018). Successful Fecal Microbiota Transplantation in a Patient with Severe Complicated Clostridium difficile Infection after Liver Transplantation. *Case Reports in Gastroenterology*, 76–84.
<https://doi.org/10.1159/000481937>
- Staley, C., Kelly, C. R., Brandt, L. J., Khoruts, A., & Sadowsky, M. J. (2016). Complete Microbiota Engraftment Is Not Essential for Recovery from Recurrent Clostridium difficile Infection following Fecal Microbiota Transplantation. *mBio*, 7(6).
<https://doi.org/10.1128/mBio.01965-16>
- Suskind, D. L., Singh, N., Nielson, H., & Wahbeh, G. (2015). Fecal Microbial Transplant Via Nasogastric Tube for Active Pediatric Ulcerative Colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 60(1), 27–29.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000544>
- van Nood, E., Speelman, P., Nieuwdorp, M., & Keller, J. (2014). Fecal microbiota transplantation. *Current Opinion in Gastroenterology*, 30(1), 34–39.

<https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000024>

Wang, J.-W., Kuo, C.-H., Kuo, F.-C., Wang, Y.-K., Hsu, W.-H., Yu, F.-J., ... Wu, D.-C. (2018a). Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>

Wang, J.-W., Kuo, C.-H., Kuo, F.-C., Wang, Y.-K., Hsu, W.-H., Yu, F.-J., ... Wu, D.-C. (2018b). Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>

Webb, B. J., Brunner, A., Ford, C. D., Gazdik, M. A., Petersen, F. B., & Hoda, D. (2016). Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, *18*(4), 628–633. <https://doi.org/10.1111/tid.12550>

Wei, Y., Gong, J., Zhu, W., Guo, D., Gu, L., Li, N., & Li, J. (2015). Fecal microbiota transplantation restores dysbiosis in patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* enterocolitis. *BMC Infectious Diseases*, *15*(1), 265.

<https://doi.org/10.1186/s12879-015-0973-1>

Wei, Y., Gong, J., Zhu, W., Tian, H., Ding, C., Gu, L., ... Li, J. (2016). Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora. *BMC Microbiology*, *16*(1), 255. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0869-2>

Yoon, M. Y., & Yoon, S. S. (2018). Disruption of the Gut Ecosystem by Antibiotics. *Yonsei Medical Journal*, *59*(1), 4. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.1.4>

Youngster, I., Russell, G. H., Pindar, C., Ziv-Baran, T., Sauk, J., & Hohmann, E. L. (2014). Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection. *JAMA*, *312*(17), 1772.

<https://doi.org/10.1001/jama.2014.13875>

Zuo, T., Wong, S. H., Lam, K., Lui, R., Cheung, K., Tang, W., ... Ng, S. C. (2017). Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut*, [gutjnl-2017-313952](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313952).

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313952>