

Transplante de microbiota como proposta para remissão da colite ulcerativa

Microbiota transplantation as a proposal for the remission of ulcerative colitis

DOI:10.34117/bjdv7n8-171

Recebimento dos originais: 07/07/2021

Aceitação para publicação: 09/08/2021

Daniel Kevin de Alencar Forte Feijó

Discente de Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)
Rua Desembargador Floriano Benevides Magalhães, 221 – Fortaleza - Ce, Brasil
E-mail: dkevinfeijo@gmail.com

Lara Paixão Rodrigues

Discente de Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)
Rua Desembargador Floriano Benevides Magalhães, 221 – Fortaleza - Ce, Brasil
E-mail: larapaixaor@gmail.com

Antônio Nilton Ferino da Silva

Discente de Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)
Rua Desembargador Floriano Benevides Magalhães, 221 – Fortaleza - Ce, Brasil
E-mail: antonioniltonferino12@gmail.com

Amanda Alencar de Carvalho

Discente de Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)
Rua Desembargador Floriano Benevides Magalhães, 221 – Fortaleza - Ce, Brasil
E-mail: aac.carvalho1@gmail.com

Letícia Macedo Nicácio Andrade

Discente de Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)
Rua Desembargador Floriano Benevides Magalhães, 221 – Fortaleza - Ce, Brasil
E-mail: leticiamnandrade@gmail.com

Lucas Gomes Magalhães

Discente de Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)
Rua Desembargador Floriano Benevides Magalhães, 221 – Fortaleza - Ce, Brasil
E-mail: lucassmagal@gmail.com

Vittorio Santos Tomaz

Discente de Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR)
Rua Desembargador Floriano Benevides Magalhães, 221 – Fortaleza - Ce, Brasil
E-mail: santosvittorio@gmail.com

RESUMO

A Colite Ulcerativa impõe uma redução acentuada na qualidade de vida dos seus acometidos, seja através de sintomas primários, como diarreia, hematoquezia e desconforto

abdominal ou por sintomas secundários, como anemia e desidratação. Em alguns indivíduos o tratamento convencional para o controle da doença é ineficaz, tornando-a refratária - assim - novas abordagens foram propostas em busca de uma remissão, mesmo que temporária. Nessa perspectiva, destaca-se o transplante de microbiota fecal, procedimento que visa a recolonização intestinal de uma microbiota "incompetente" pela microbiota de um doador saudável. Esse estudo busca na literatura médica conhecimento acerca dos métodos de realização do procedimento e suas complicações, efeitos adversos e comprovação científica na remissão da doença. O trabalho consta de uma pesquisa exploratória e descritiva para a formação de uma opinião acerca da eficiência do método.

Palavras-chave: Colite ulcerativa, Transplante, Microbiota Colonoscopia, Terapêutica.

ABSTRACT

Ulcerative Colitis imposes a marked reduction in the quality of life of those affected, either through primary symptoms, such as diarrhea, hematochezia and abdominal discomfort or secondary symptoms, such as anemia and dehydration. In some individuals, conventional treatment to control the disease is ineffective, making it refractory - thus - new approaches have been proposed in search of a remission, even if temporary. In this perspective, the fecal microbiota transplant stands out, a procedure that aims at the intestinal recolonization of an "incompetent" microbiota by the microbiota of a healthy donor. This study searches the medical literature for knowledge about the methods of performing the procedure and its complications, adverse effects and scientific evidence in the remission of the disease. The work consists of an exploratory and descriptive research to form an opinion about the efficiency of the method.

Key-words: Ulcerative colitis, Transplant, Microbiota, Colonoscopy, Therapeutics.

1 INTRODUÇÃO

A Colite Ulcerativa (ou Retocolite Ulcerativa - RCU) é uma doença inflamatória intestinal (DII) conhecida por sua elevada taxa de persistência ou recaída, possui caráter multifatorial (fatores genéticos, imunológicos e ambientais) e afeta diretamente a qualidade de vida dos seus acometidos. Além dos sintomas evidenciados durante sua fase ativa - como hematoquezia, anemia e dor abdominal - por seu caráter de cronicidade, a doença aumenta a probabilidade do surgimento de neoplasias e de realização de colectomia para correção anatômica de locais passíveis de obstrução. Crianças podem ser mais prejudicadas, visto que atraso no crescimento e no desenvolvimento não são observações atípicas neste grupo. A classificação da atividade da doença é denominada pelo escore de Mayo (critério endoscópico) que pode ir de "0" (doença inativa ou leve) até "12" (doença grave) - associado a sintomas clínicos.

Aspectos fisiopatológicos ainda não foram totalmente esclarecidos, contudo, sabe-se que a microbiota intestinal pode exercer influência no processo de exacerbação da enfermidade, uma vez que esta encontra-se com sua biodiversidade diminuída nesses

pacientes. Uma das hipóteses mais aceitas é a que sugere que a composição alterada do ecossistema intestinal seria capaz de resultar em uma resposta imune à mucosa, fosse esta patológica ou normal. Mais precisamente, alguns autores relatam a diminuição de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como butirato e propionato, como uma das alterações da microbiota dos pacientes com RCU - tais derivados da fermentação bacteriana são conhecidos por regular respostas pró-inflamatórias no epitélio intestinal.

Pelo fato de uma elevada fração dos doentes ser resistente, intolerante ou não dispor de recursos financeiros para desfrutar do tratamento medicamentoso convencional com 5-aminossalicilatos, tiopurinas, corticosteróides e agentes moduladores do fator de necrose tumoral alfa (infiximab, adalimumab e vedolizumab), novas técnicas foram propostas pelo meio científico com a finalidade de possibilitar a remissão da doença, dentre elas, o transplante de microbiota fecal (TMF) - procedimento com forte respaldo científico no tratamento de pacientes com infecções recorrentes por *Clostridium difficile*. O principal objetivo do método aplicado à DII seria colonizar, de maneira radical, o intestino de um paciente doente com uma flora saudável a fim de que a eubiose fosse restaurada. O procedimento consiste na coleta de material fecal de doadores, seja diretamente ou através de um banco universal de fezes, homogeneização do material e aplicação no doente por via colonoscópica.

2 METODOLOGIA

Esta análise busca atualizar e apresentar as evidências atuais de maior relevância acerca de um tratamento alternativo para os pacientes com colite recidivante. Buscando elucidar os principais métodos de realização do procedimento, complicações, efeitos colaterais e comprovação científica. O trabalho foi elaborado a partir de uma revisão de literatura dos últimos 5 anos das bases de dados Medline (Pubmed) e Scielo. Os descritores utilizados foram "Microbiota", "Transplante" e "Colite Ulcerativa", com suas correspondentes em inglês - respectivamente - "Microbiota", "Transplant" e "Ulcerative Colitis". A pesquisa foi realizada em duas buscas: na primeira - "(ULCERATIVE COLITIS) AND (TRANSPLANT)", e na segunda - "(ULCERATIVE COLITIS) AND (MICROBIOTA)".

Foram critérios de inclusão: artigos em inglês, português ou espanhol publicados entre os anos de 2015 e 2020, dos tipos descritivo e intervencionista. Os critérios de exclusão foram: artigos secundários, pediátricos ou que envolvessem animais. Somando-se todos os trabalhos, foram encontrados 51 artigos. Após a leitura dos títulos, notou-se

que 14 preenchiam os critérios de inclusão deste estudo. Dos 14 selecionados para completa leitura, apenas 12 não apresentavam qualquer critério para exclusão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PROCEDIMENTO

O TMF é um processo relativamente simples, porém conta com uma série de etapas e pode variar de acordo com o protocolo de cada serviço. O material pode ser colhido de um único doador ou de múltiplos, que passam por diversos critérios de seleção, desde uma história clínica com ênfase em doenças de base, autoimunidade, infecções intestinais ou infecções recorrentes por *Clostridium Difficile*, até análise bacteriana em laboratório. A mistura da coleta é realizada com solução salina isotônica. A aplicação, que pode ser única ou múltipla, na maioria das vezes, é realizada a nível de íleo terminal, ceco e cólon ascendente e só é realizada mediante a preparo intestinal e colonoscopia. Os estudos experimentais desempenham o procedimento nos pacientes placebos com material constituído de, pelo menos, solução salina isotônica com conservante de polietileno glicol. Porém, com a finalidade de aumentar o grau de similaridade com a realidade, alguns pesquisadores também adicionam corante alimentar marrom e odor.

3.2 EFEITOS COLATERAIS E EVENTOS ADVERSOS

PARAMSOTHY et al. (2017) - única obra com descrição detalhada em quesito sintomatologia - por meio do seu estudo multicentro, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em três hospitais da Austrália obteve resultados no que se diz respeito aos efeitos adversos, até o final do estudo, as queixas foram relativamente similares em seus conjuntos caso e controle, essas em sua maioria foram gastrointestinais e autolimitadas. Dentre os sintomas mais prevalentes nos dois grupos, por ordem decrescente, destacaram-se dor abdominal, colite, flatulência, inchaço, infecção de via aérea superior, cefaléia, tontura, febre, rash e náusea. Um fato curioso é que dentre todos os sintomas listados no trabalho em questão, 25 foram referidos por pacientes placebo contra 22 relatados por pacientes transplantados, não necessariamente de maneira independente. UYGUN et al. (2017) e SOOD et al. (2019) descreveram poucos efeitos adversos e em poucos pacientes, contudo, os mais prevalentes foram náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia.

3.3 EFICÁCIA

PARAMSOTHY et al. (2017), COSTELLO et al. (2019), SOOD et al. (2019) e UYGUN et al. (2017) verificaram que o TMF é um tratamento promissor, seguro e eficaz na remissão clínica e endoscópica da RCU, a evidência foi visualizada por meio da comparação dos grupos transplantados com os placebos. Em contrapartida, NISHIDA et al. (2016) e DAMMAN et al. (2015) não evidenciaram o mesmo fato. Para eles, por mais que se tenha firmado a comprovação quanto à segurança do procedimento, no que se diz respeito aos efeitos adversos e colaterais, a remissão da doença não foi notificada ou foi temporária em apenas uma pequena parcela dos pacientes. Singular é que todas as pesquisas que desfrutaram de resultados positivos acerca do transplante realizaram o procedimento com a utilização de material fecal de mais de dois doadores, enquanto que os trabalhos que obtiveram resultado controverso usufruíram de amostras de doador único e apenas uma única aplicação.

3.4 MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

A eficácia do TMF notificada por remissão clínica, colonoscópica ou histológica foi declarada por mais de um autor, porém aspectos relacionados à duração dos efeitos desse procedimento culminaram em novos estudos acerca da manutenção da remissão pós-transplante. SOOD et al. (2019) selecionou 61 indivíduos transplantados em remissão para aplicação de TMF de manutenção (31 pacientes) e placebo (30 pacientes); os

procedimentos eram realizados a cada 8 semanas, durante 48 semanas. A pesquisa identificou que 87,1% dos transplantados e 66,7% dos placebos obtiveram remissão clínica sem manutenção de corticóides; 58,1% dos transplantados e 26,7% dos placebos apresentaram remissão endoscópica; 9,7% dos transplantados e 26,7% dos placebos tiveram recidiva da doença - eventos adversos graves que exigissem interrupção do grupo "transplantados" foram inexistentes. Alguns dos componentes identificados por PARAMSOTHY et al. (2019) em seu estudo que objetivava uma análise acerca das bactérias e vias metabólicas presentes na microbiota de indivíduos pós-TMF com remissão foram bactérias Gram-positivas, como *Eubacterium* e *Roseburia*, Gram-negativas, como *Sutturella* e *Escherichia* e o metabolismo dos AGCC. Infere-se portanto, que de acordo com as contribuições dos autores citados, a manutenção da remissão parece ser um recurso terapêutico considerável, ademais, o processo precisaria ser melhor arquitetado, seja, por exemplo, com uma seleção biológica mais criteriosa do material doador.

Nessa perspectiva, além da manutenção com o procedimento, WEI et al. (2016) propôs uma investigação com a pectina, composto que pode ser fermentado pela microbiota intestinal em AGCC sob a hipótese de que esse elemento ajudaria a manter o equilíbrio do ecossistema e elevaria os efeitos do procedimento. Por mais que na pesquisa houvessem apenas 20 pacientes, a pectina ajudou a reduzir o escore de Mayo preservando a diversidade da flora intestinal após o TMF no grupo "caso". Além disso, o achado mais pertinente foi que a composição da microbiota dos pacientes que utilizaram a pectina foi a mais similar à da flora dos doadores.

4 CONCLUSÃO

Em suma, por mais que tenha ocorrido divergência de resultados nas literaturas pesquisadas, o transplante de microbiota fecal como proposta de tratamento para a Colite Ulcerativa recidivante é seguro. No quesito "efeitos adversos" houve divergência entre as literaturas quanto à prevalência, mas pode-se inferir que dor abdominal, náuseas e vômitos foram sintomas descritos em todos os trabalhos. Quanto à eficácia do procedimento, por unanimidade os estudos que em suas metodologias realizaram mistura de amostras fecais de mais de dois doadores, foi fortemente sugerida - possivelmente por uma maior diversidade bacteriana. O benefício do procedimento por meio de doador único com única aplicação não foi evidenciado, de acordo com a literatura buscada, entretanto deve-se manter a pauta em aberto, visto que há poucos trabalhos originais com tal metodologia disponível nos bancos de dados. Quanto à manutenção do tratamento, ressalta-se que esta

deve ser realizada de maneira individualizada, porém tratando-se do TMF os desfechos parecem ser positivos. Por fim, destaca-se que são necessários mais estudos para que uma investigação minuciosa e mais detalhada acerca da biodiversidade bacteriana colônica e quantidade de material fecal a ser transplantado sirva de alicerce para a criação de um protocolo universal de transplante de microbiota para tratamento e manutenção da RCU.

REFERÊNCIAS

- 1) PARAMSOTHY, Sudarshan; A KAMM, Michael; KAAKOUSH, Nadeem O; WALSH, Alissa J; BOGAERDE, Johan van Den; SAMUEL, Douglas; LEONG, Rupert W L.CONNOR, Susan; NG, Watson; PARAMSOTHY, Ramesh. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, [S.L.], v. 389, n. 10075, p. 1218-1228, mar. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30182-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30182-4).
- 2) COSTELLO, Samuel P.; HUGHES, Patrick A.; WATERS, Oliver; BRYANT, Robert V.; VINCENT, Andrew D.; BLATCHFORD, Paul; KATSIKEROS, Rosa; MAKANYANGA, Jesica; CAMPANIELLO, Melissa A.; MAVRANGELOS, Chris. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis. *Jama*, [S.L.], v. 321, n. 2, p. 156, 15 jan. 2019. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.20046>.
- 3) PARAMSOTHY, Sudarshan; NIELSEN, Shaun; KAMM, Michael A.; DESHPANDE, Nandan P.; FAITH, Jeremiah J.; CLEMENTE, Jose C.; PARAMSOTHY, Ramesh; WALSH, Alissa J.; BOGAERDE, Johan van Den; SAMUEL, Douglas. Specific Bacteria and Metabolites Associated With Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, [S.L.], v. 156, n. 5, p. 1440-1454, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.001>.
- 4) FUENTES, Susana; ROSSEN, Noortje G; SPEK, Mirjam J van Der; HARTMAN, Jorn Ha; HUUSKONEN, Laura; KORPELA, Katri; SALOJÄRVI, Jarkko; AALVINK, Steven; VOS, Willem M de; D'HAENS, Geert R. Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation. *The Isme Journal*, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 1877-1889, 11 abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ismej.2017.44>.
- 5) JACOB, Vinita; CRAWFORD, Carl; COHEN-MEKELBURG, Shirley; VILADOMIU, Monica; PUTZEL, Gregory G.; SCHNEIDER, Yechezkel; CHABOUNI, Fatiha; OHNEIL, Sarah; BOSWORTH, Brian; WOO, Viola. 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*, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 903-911, jun. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1097/mib.0000000000001132>.
- 6) PAI, Nikhil; POPOV, Jelena. 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*, [S.L.], v. 7, n. 8, p. 1-8, ago. 2017. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016698>.
- 7) ISHIKAWA, Dai; SASAKI, Takashi; OSADA, Taro; KUWAHARA-ARAI, Kyoko; HAGA, Keiichi; SHIBUYA, Tomoyoshi; HIRAMATSU, Keiichi; WATANABE, Sumio. Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 116-125, jan. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1097/mib.0000000000000975>.

- 8) SOOD, Ajit; MAHAJAN, Ramit; SINGH, Arshdeep; MIDHA, Vandana; MEHTA, Varun; NARANG, Vikram; SINGH, Tarundeep; PANNU, Anmol Singh. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: a pilot study. *Journal Of Crohn'S And Colitis*, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 1311-1317, 11 mar. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz060>.
- 9) NISHIDA, Atsushi; IMAEDA, Hirotugu; OHNO, Masashi; INATOMI, Osamu; BAMBIA, Shigeki; SUGIMOTO, Mitsushige; ANDOH, Akira. Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *Journal Of Gastroenterology*, [S.L.], v. 52, n. 4, p. 476-482, 11 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-016-1271-4>.
- 10) DAMMAN, Christopher J.; BRITTNACHER, Mitchell J.; WESTERHOFF, Maria; HAYDEN, Hillary S.; RADEY, Matthew; HAGER, Kyle R.; MARQUIS, Sara R.; MILLER, Samuel I.; ZISMAN, Timothy L.. Low Level Engraftment and Improvement following a Single Colonoscopic Administration of Fecal Microbiota to Patients with Ulcerative Colitis. *Plos One*, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 1-16, 19 ago. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0133925>.
- 11) UYGUN, Ahmet; OZTURK, Kadir; DEMIRCI, Hakan; OGER, Cem; AVCI, Ismail Yasar; TURKER, Turker; GULSEN, Mustafa. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Medicine*, [S.L.], v. 96, n. 16, p. 1-7, abr. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000006479>.
- 12) WEI, Yao; GONG, Jianfeng; ZHU, Weiming; TIAN, Hongliang; DING, Chao; GU, Lili; LI, Ning; LI, Jiesshou. Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora. *Bmc Microbiology*, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-9, 3 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12866-016-0869-2>.