

Transplante de microbiota fecal e seu uso no tratamento de Retocolite Ulcerativa: Uma revisão de literatura

Fecal microbiota transplantation and its use on Ulcerative Colitis: A literature review

DOI:10.34117/bjdv7n10-80

Recebimento dos originais: 07/09/2021

Aceitação para publicação: 08/10/2021

Felinto Cardoso Pereira

Médico formado pelo Centro Universitário de Brasília (2020)

E-mail: felinto.cardoso@hotmail.com

Luiz Augusto Debona

Médico formado pelo Centro Universitário de Brasília (2020)

E-mail: luiz.augusto.debona@gmail.com

Henrique Fernandes de Moura Pires

Médico formado pelo Centro Universitário de Brasília (2020)

E-mail: fmphenrique@gmail.com

Luciana Teixeira de Campos

Mestrado em Ciências Médicas obtido na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2009)

E-mail: lucianatcampos@hotmail.com

RESUMO

O transplante de microbiota fecal (TMF) é definido pela introdução da microbiota intestinal de um doador saudável em um hospedeiro doente, com o objetivo de restaurar a homeostase, podendo ser administrado por sonda nasogástrica/nasoentérica, colonoscopia, enemas e cápsulas. Seu mecanismo de ação envolve interação e competição entre a microbiota do doador e do receptor, redução da permeabilidade da mucosa intestinal, efeito na imunidade e efeito no metabolismo dos ácidos biliares. É uma técnica promissora para as recorrências de infecção pelo *Clostridium difficile*, com estudos para o tratamento de Doença Inflamatória Intestinal (DII), Síndrome do Intestino Irritável, Síndrome Metabólica, Autismo e outras. A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma DII com etiopatogenia incerta e multifatorial, sendo o TMF considerado uma terapia potencial para a doença, uma vez que esta envolve disbiose intestinal. O objetivo desse estudo foi descrever os principais pontos acerca do TMF, assim como revisar os resultados do seu uso na RCU. Trata-se de revisão narrativa da literatura realizada entre abril e maio de 2020, com artigos publicados entre 2015 e 2020 nas bases de dados Google Acadêmico e National Library of Medicine (PubMed). O TMF é uma técnica conhecida por séculos, sendo que o primeiro relato na China no século IV. Atualmente sua principal indicação é a colite pseudomembranosa recorrente ou refratária. Há evidências científicas de êxito do uso de TMF para RCU em relação ao placebo, mas com resultados menos promissores do que para o tratamento do CP, talvez devido a complexa etiopatogenia multifatorial da

doença. Há necessidade de maiores evidências científicas para melhor avaliação da efetividade e dos efeitos adversos a longo prazo dessa técnica.

Palavras-chave: transplante de microbiota fecal, colite pseudomembranosa, retocolite ulcerativa.

ABSTRACT

Fecal microbiota transplant (FMT) is defined by the introduction of the intestinal microbiota of a healthy donor into a sick host, with the aim of restoring homeostasis, which can be administered by nasogastric/nasoenteric tube, colonoscopy, enemas and capsules. Its mechanism of action involves interaction and competition between the donor and recipient microbiota, reduced permeability of the intestinal mucosa, effect on immunity and effect on bile acid metabolism. It is a promising technique for recurrences of *Clostridium difficile* infection, with studies for the treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD), Irritable Bowel Syndrome, Metabolic Syndrome, Autism, and others. Ulcerative Retocolitis (UC) is an IBD with uncertain and multifactorial etiopathogenesis, and FMT is considered a potential therapy for the disease, since it involves intestinal dysbiosis. The purpose of this study was to describe the main points about FMT, as well as to review the results of its use in the UC. This is a narrative review of the literature carried out between April and May 2020, with articles published between 2015 and 2020 in the Google Scholar and National Library of Medicine (PubMed) databases. FMT is a technique known for centuries, being the first report in China in the 4th century. Currently its main indication is recurrent or refractory pseudo membranous colitis (rPMC). There is scientific evidence of successful use of FMT for UC in relation to placebo, but with less promising results than for the treatment of rPMC, perhaps due to the complex multifactorial etiopathogenesis of the disease. There is a need for more scientific evidence to better assess the effectiveness and long-term adverse effects of this technique.

Keywords: fecal microbiota transplantation, pseudomembranouscolitis, ulcerativecolitis.

1 INTRODUÇÃO

Microbiota intestinal (MI) é um termo usado para designar uma variedade de micro-organismos vivos que colonizam o lúmen intestinal, sendo em sua maioria bactérias anaeróbicas que vivem em relação harmônica com o hospedeiro (PAIXÃO; DOS SANTOS CASTRO, 2016). Em um único indivíduo, estima-se haver entre 500 a 1500 espécies de bactérias ocupando o trato gastrointestinal (TGI), sendo a concentração e a atividade desses micro-organismo vão aumentando gradualmente até chegar ao cólon, onde se estima um número entre 10^{11} e 10^{12} UFC/g (NASSARALLA et al., 2019).

Logo após o nascimento, o desenvolvimento da MI do recém-nascido ocorre de forma gradual e recebe contribuição de alguns fatores, como o tipo de parto e a alimentação nos primeiros meses de vida, tornando-se do tipo adulto aproximadamente aos 2 anos de idade, quando se estabiliza (LEITE et al., 2014). Ao longo da vida, a MI continua sofrendo influências em sua composição através de diversos fatores, entretanto,

aproximadamente 90% das espécies de bactérias colonizadoras pertencem aos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (SILVA-JUNIOR et al., 2017). O equilíbrio entre esses microorganismos contribui para diversas funções na homeostase do hospedeiro ao passo que um desequilíbrio no ecossistema entérico traz consequências nocivas à saúde do indivíduo, caracterizando a disbiose (PAIXÃO; DOS SANTOS CASTRO, 2016).

Além da disbiose na infecção por *Clostridium difficile*, têm sido estudadas possíveis contribuições de desequilíbrios na MI quanto à etiopatogênese de condições multifatoriais, como a obesidade e a resistência à insulina (MORAES et al., 2014). Estudos experimentais em animais sugerem que alterações qualitativas e quantitativas na MI têm grande impacto na saúde do hospedeiro e parecem ter importância na etiopatogenia de doenças gastrointestinais como Síndrome do Intestino Irritável (SII), Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017). À medida que novos estudos acumulam mais conhecimento sobre a importância da MI e as consequências de disbioses, crescem também expectativas sobre possíveis benefícios terapêuticos a partir da sua modulação como na técnica de Transplante de Microbiota Fecal (TMF) (PAIXÃO; DOS SANTOS CASTRO, 2016).

O TMF é caracterizado pela introdução da microbiota intestinal de um doador saudável, em um hospedeiro doente com o objetivo de restaurar a homeostase (MESSIAS et al., 2018). Os primeiros registros do uso de fezes para tratar indivíduos doentes são relatados na China ainda no século IV, entretanto, apenas a partir de 1958 foi que a técnica ganhou maior interesse no meio científico após Eiseman obter bons resultados utilizando enemas fecais de pessoas saudáveis em pacientes com Colite Pseudomembranosa (CP) grave, resultando em cura de todos os pacientes estudados. Desde então, essa técnica passou a ser mais bem estudada como uma ferramenta terapêutica (DE GROOT et al., 2017).

Na literatura científica, a aplicação mais bem estudada e com maior número de publicações sobre o TMF é no tratamento de Colite Pseudomembranosa recorrente (CPr). Esta patologia é uma das principais infecções relacionadas à assistência à saúde, ocorrendo aproximadamente 500 mil casos e 20 mil óbitos por ano nos Estados Unidos (PEREIRA, 2014). Foi relatada na literatura uma taxa de cura de aproximadamente 90% em Colite Pseudomembranosa recorrente com o uso do TMF, sendo superior à taxa de cura da antibioticoterapia prolongada (ALLEGRETTI et al., 2019).

O TMF pode ser administrado por diferentes vias. Os primeiros estudos utilizaram enemas para instilar a microbiota do doador (DE GROOT et al., 2017). Atualmente, o

conteúdo também pode ser administrado através de sonda nasogástrica/nasoentérica, colonoscopia e, recentemente, através de cápsulas, podendo inclusive ser repetida ou utilizada em abordagem combinada (ALLEGRETTI et al., 2019, JIANG et al., 2018).

As evidências científicas até o presente momento sugerem que o TMF é uma técnica bastante promissora para as recorrências de infecção pelo *Clostridium difficile*, com resultados expressivos e sem grandes efeitos adversos, entretanto novos conhecimentos sobre a influência da MI em doenças multifatoriais têm instigado questionamentos sobre a possibilidade do uso dessa técnica em outras patologias (MESSIAS et al., 2018). Na literatura, há estudos sobre os efeitos do TMF em diferentes condições como Doença Inflamatória Intestinal, Síndrome do Intestino Irritável, Constipação, Síndrome Metabólica, Autismo, entre outras (WORTELBOER; NIEUWDORP; HERREMA, 2019).

A emergência do TMF como uma modalidade terapêutica em disbiose intestinal incentivou também a pesquisa dessa técnica como uma terapia potencial para a DII. A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal com etiopatogenia incerta e multifatorial, sendo descritos como agentes importantes para o seu desenvolvimento interações complexas entre fatores ambientais, susceptibilidade genética, sistema imunológico e microbiota intestinal (SHEN et al., 2018). Na última década, houve aumento no número de publicações sobre os efeitos do TMF na RCU, sendo a técnica descrita como uma terapia segura e eficaz a curto prazo em alguns estudos (FANG; FU; WANG, 2018).

A partir disso, apesar do crescente número de publicações relacionados ao TMF, tal terapia ainda é uma ferramenta de pouco conhecimento científico na comunidade médica de uma forma geral. Portanto, este trabalho tem como objetivos descrever os principais pontos acerca do TMF, assim como revisar os resultados do seu uso na RCU.

2 METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa da literatura realizada entre abril e maio de 2020. Foram buscados artigos publicados entre 2015 e 2020 nas bases de dados Google Acadêmico e National Library of Medicine (PubMed), utilizando os descritores “fecal microbiota transplantation” e “fecal microbiota transplantation in Ulcerative Colitis”. Os critérios de inclusão foram publicações em português e/ou inglês disponíveis gratuitamente na íntegra entre artigos originais e de revisão, além da relevância temática. Foram excluídos livros, teses, dissertações, monografias, comentários, cartas ao leitor e

artigos que disponibilizaram apenas resumo. Também foram utilizadas outras publicações que o autor julgou relevantes para o tema. Ao final foram selecionados 20 estudos entre artigos originais, ensaios clínicos randomizados e artigos de revisão para a confecção do presente trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

3.1.1 História

Acredita-se que o TMF tenha surgido na China no século IV, uma vez que o primeiro registro da utilização de fezes humanas para o tratamento de doenças foi relatado em um livro de emergências médicas nessa época, no qual era descrita a utilização de suspensão fecal, chamada de “sopa amarela”, para o tratamento de intoxicação alimentar e febre tifoide (ZHANG et al., 2018). Posteriormente, os chineses continuaram utilizando derivados de fezes para tratar sintomas gastrointestinais e sistêmicos, como febre e dor, não havendo relatos dessa prática em outros locais nessa época (WANG et al., 2019).

No século XVII, já se tinha conhecimento de que algumas espécies de animais apresentavam o hábito de coprofagia na natureza. Acquapendente (1537-1619), um cirurgião e anatomista italiano, introduziu um novo conceito na época, o qual chamou de “transfaunação”. Essa técnica consistia na transferência de material gastrointestinal de um animal saudável para um animal doente, mas a aplicabilidade ficou voltada para a medicina veterinária, não despertando o interesse da comunidade médica (DE GROOT et al., 2017).

As bases para o estudo da microbiologia surgiram após a importante descoberta de Antoni van Leeuwenhouk quanto à existência dos “micróbios”. Posteriormente, no século XVIII, Metchnikoff (1845–1916), um zoólogo russo, observou que alguns agricultores búlgaros tinham grande longevidade, apesar de viverem em condições precárias, e então resolveu introduzir produtos fermentados em sua própria dieta, constatando melhoras em sua saúde de uma forma geral. Metchnikoff atribuiu esse efeito a uma possível alteração no equilíbrio dos micróbios do cólon que resultaria em proteção contra toxinas aceleradoras da senescência, devido a aumento de “bactérias do ácido láctico” no cólon, as quais receberam o nome de *Lactobacillus bulgaricus*. A suposição de Metchnikoffé um dos primeiros registros da relação entre microorganismos no TGI e a saúde do indivíduo (DE GROOT et al., 2017).

Durante a Segunda Guerra mundial, soldados alemães do “Afrikakorps” (Corporação Africana da Alemanha) contraíram disenteria em missão no norte da África, sendo instruídos por beduínos africanos a consumirem fezes frescas de camelo como tratamento. Os cientistas alemães posteriormente analisaram as fezes dos animais e isolaram *Bacillus subtilis* para cultura e administração aos soldados acometidos, o que levou a melhora da disenteria de muitos, sendo esse um dos primeiros registros do uso de um microorganismo no tratamento de uma gastroenterite infecciosa (WORTELBOER; NIEUWDORP; HERREMA, 2019, DE GROOT et al., 2017).

Em 1958 nos Estados Unidos, um grupo de cirurgiões do Colorado realizou um experimento com o intuito de reestabelecer a microbiota saudável de pacientes acometidos com colite pseudomembranosa. Depois de esgotar as alternativas terapêuticas da época sem obter melhora de seus pacientes, o grupo liderado por um cirurgião chamado Eiseman resolveu instilar suspensão fecal de pessoas saudáveis em 4 pacientes com Colite Pseudomembranosa através de enemas. Houve recuperação rápida e completa dos quatro pacientes estudados sem efeitos colaterais importantes, demonstrando que a técnica teve resultados surpreendentes (WORTELBOER; NIEUWDORP; HERREMA, 2019, DE GROOT et al., 2017, ZHANG et al., 2018).

Desde então vários relatos de caso na literatura descreveram bons resultados no uso do TMF em Colite Pseudomembranosa recorrente até que em janeiro de 2013 foi publicado o primeiro ensaio clínico randomizado sobre a técnica em CPR mostrando 81% e 94% de eficácia após uma e duas administrações de TMF respectivamente contra 31% do grupo controle com Vancomicina, sendo o estudo interrompido antes do final por razões éticas (VAN NOOD et al., 2013).

Depois de se estabelecer como uma alternativa eficaz e segura para a CPR, atualmente estuda-se a aplicabilidade do TMF em outras patologias. A partir da observação de que o transplante de microbiota intestinal de roedores obesos promoveu o aumento de peso em roedores magros que não sofreram modificações na ingestão, questionou-se a importância da contribuição da microbiota no desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica (MORAES et al., 2014, DE GROOT et al., 2017). Além disso, a microbiota intestinal é imputada como um componente importante na etiopatogênese da DII (SHEN et al., 2018). Dessa forma, nas últimas décadas surgiram estudos na literatura científica quanto ao uso experimental do TMF em diferentes patologias como SII, Síndrome metabólica, Doença de Crohn,

Autismo e Retocolite Ulcerativa, sendo esta última descrita inclusive em ensaios clínicos (FANG; FU; WANG, 2018, WORTTELBOER; NIEUWDORP; HERREMA, 2019).

3.1.2 Indicações

Atualmente as principais indicações para a TMF são (ALLEGRETTI et al., 2019, CAMMAROTA et al., 2017, KELLY et al., 2015):

1. CP. Definida como três ou mais episódios de infecção por *Clostridium difficile* leve a moderado e falha de 6 a 8 semanas com vancomicina independentemente do acréscimo de antibiótico alternativo ou pelo menos dois episódios de CP resultando em hospitalização e associados a morbidade significativa.
2. CP refratário à terapia padrão (vancomicina ou fidaxomicina) por pelo menos uma semana.
3. CP gravesem resposta à terapia padrão após 48 horas.

Atualmente não há evidências suficientes para indicar o TMF como tratamento de escolha para o primeiro episódio de CP ou para RCU (ALLEGRETTI et al., 2019, CAMMAROTA et al., 2017).

3.1.3 Seleção do doador

Desde que seja um indivíduo saudável, qualquer pessoa é um doador elegível, podendo ser um parente, cônjuge, amigo íntimo ou voluntário. Os benefícios teóricos de ser um doador que vive no mesmo ambiente do paciente são de ter uma microbiota parecida com a do receptor e compartilhar os mesmos fatores de risco (HSU; WANG; KUO, 2019).

Os possíveis doadores devem ser investigados quanto a comportamentos que conferem maior risco de transmissão de infecções, como uso de drogas endovenosas. Além disso, também devem estar livres de condições que alteram a microbiota intestinal, como uso prévio de antibióticos nos últimos 3 meses, DII, neoplasias no TGI e doenças autoimunes. Para diminuir a chance de contaminação, o tempo entre a triagem e a doação deve ser preferencialmente de até 4 semanas (KELLY et al., 2015).

Atualmente existem questionários estruturados para a seleção de possíveis doadores à semelhança dos questionários existentes para doadores de sangue e, após completar toda a triagem, aproximadamente um em cada dez doadores em potencial está autorizado a doar sua microbiota (STALLMACH et al., 2020). Os principais testes

sugeridos para doadores são listados na tabela 1 (HSU; WANG; KUO, 2019, WANG et al., 2019, KELLY et al., 2015).

Tabela 1 – Principais testes sugeridos para doadores no TMF

SOROLOGIAS	FEZES	CONSIDERAR A POSSIBILIDADE	
HAV – IGM	<i>C. difficile</i>	<i>Giardia</i>	Citomegalovírus
HbsAg	Yersinia	<i>Cryptosporidium</i>	Vírus linfotrófico humano
ANTI-HCV	<i>Campylobacter</i>	<i>Isospora e Cyclospora</i>	Vírus Epstein-Barr
HIV 1 E 2	<i>Shigella</i>	E. coli O157	<i>Strongyloides stercoralis</i>
	<i>Salmonella</i>	Rotavírus	<i>Entamoeba histolytica</i>
	<i>Escherichia coli enteropática</i>	Listeria	<i>Helicobacter pylori</i>
		Vibrio	<i>Schistosoma</i>
		Norovirus	S. Aureus resistente a metilina

Fonte: adaptado de KELLY et al., 2015.

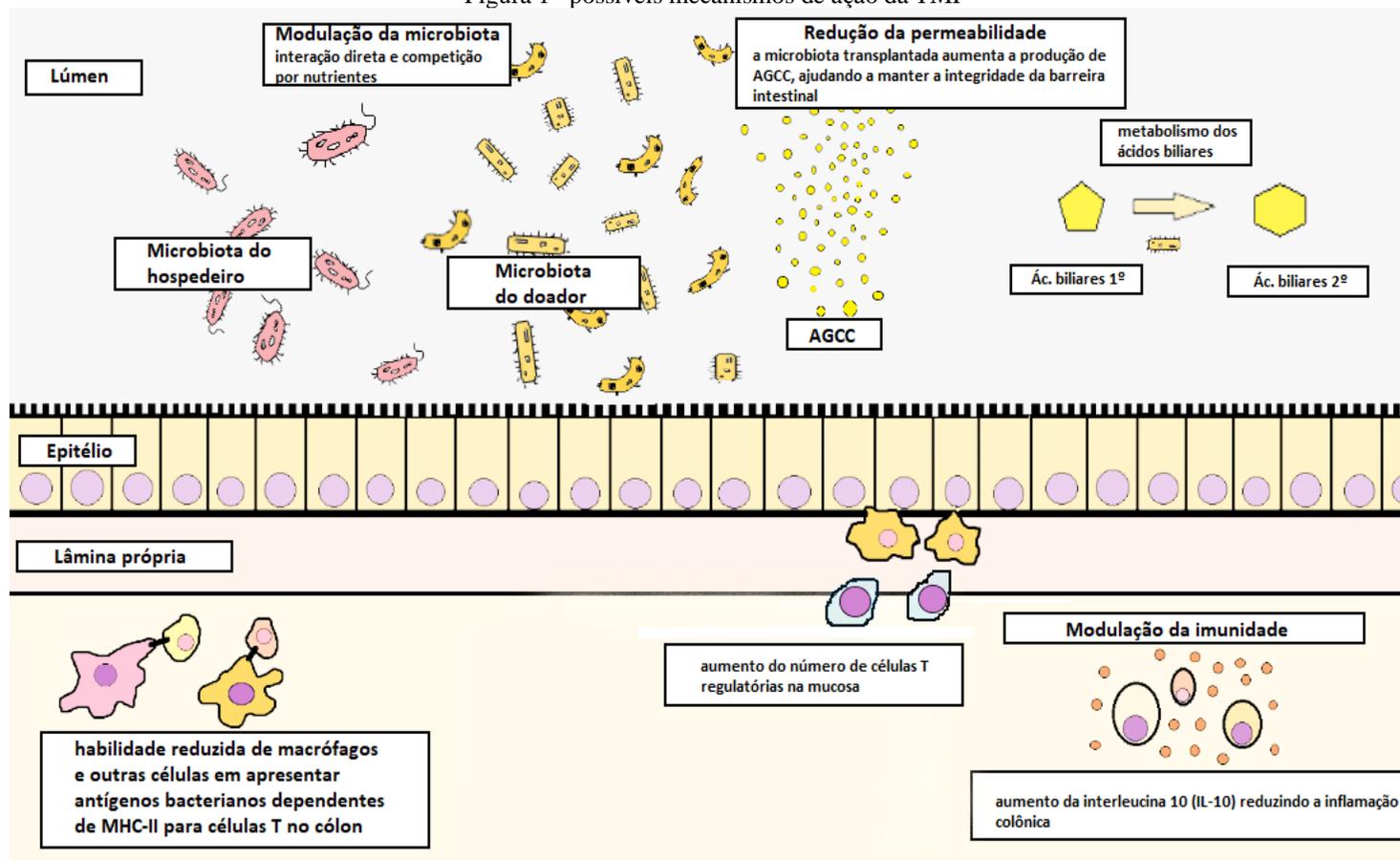
Depois de coletado o material do doador, aproximadamente 50g são misturados e homogeneizados com 150ml de cloreto de sódio a 0,9% e posteriormente filtrados com gaze para remover partículas grandes, podendo ser administrados fresco ou ser congelado por meses, o que possibilita a pronta utilização posteriormente. Recomenda-se ainda que o processamento das fezes seja feito em até seis horas após a produção do doador. O TMF congelado tem a mesma eficácia que TMF fresco, entretanto, o primeiro fornece melhor facilidade quanto ao gerenciamento das amostras, podendo ser armazenado a -80 ° C em bancos de microbiota e imediatamente instilado após ser descongelado (WANG et al., 2019).

3.1.4 Mecanismos de ação

Os mecanismos de ação do TMF ainda não são bem elucidados, entretanto, as potenciais explicações até o momento incluem interação e competição entre a microbiota do doador e do receptor, redução da permeabilidade da mucosa intestinal, efeito na imunidade do hospedeiro e efeito no metabolismo dos ácidos biliares. Provavelmente o TMF funciona como um nicho competitivo no microambiente intestinal, pois os microorganismos introduzidos concorrem com a microbiota disbiótica por nutrientes e produzem bacteriocinas. Além disso, por alterar a composição da microbiota do hospedeiro, o TMF também pode alterar o metabolismo dos ácidos biliares à medida que restaura a população de bactérias do filo Firmicutes, por exemplo. A composição dos ácidos biliares pode afetar significativamente o crescimento do *Clostridium difficile*, de

modo que uma maior concentração de ácidos biliares primários favorece a germinação dos esporos da bactéria, já a microbiota transplantada aumenta a concentração de ácidos biliares secundários, que estão relacionados com melhora da CP. Outro mecanismo provável seria a redução da permeabilidade intestinal, pois se acredita que a microbiota transplantada aumentaria a quantidade de ácidos graxos de cadeia curta, especialmente o butirato, que é uma importante fonte de nutrição para as células colônicas, favorecendo a integridade da barreira epitelial. O TMF também foi capaz de reduzir a inflamação colônica em experimentos com roedores e iniciar vias imunológicas que levam à produção de interleucina 10 (IL-10), reduzindo a capacidade de macrófagos, monócitos e células dendríticas de apresentar antígenos bacterianos dependentes de MHC-II em células T do cólon (SHEN et al., 2018, NG et al., 2020, KELLY et al., 2015). A figura 1 demonstra os possíveis mecanismos de ação do TMF.

Figura 1 – possíveis mecanismos de ação da TMF



Fonte: adaptado de NG et al., 2020. AGCC = ácidos grãos de cadeia curta

3.1.5 Cuidados antes do TMF e vias de administração

As contraindicações ao TMF não são bem estabelecidas na literatura científica, porém, recomenda-se o uso de antibioticoterapia no receptor por pelo menos 3 dias antes do procedimento, sendo interrompida de 12 a 48h antes da instilação do material. Além disso, é recomendada uma lavagem intestinal quando o material for entregue por via baixa. Ambos os cuidados visam minimizar a microbiota colonizadora preexistente. Quando a administração é feita por via alta, é recomendado também a administração de inibidor de bomba de prótons para aumentar a sobrevivência da microbiota transplantada. Em caso de escolha da via baixa, agentes antimotilidade, como a loperamida, podem ser indicados para maximizar a retenção da microbiota transplantada (HSU; WANG; KUO, 2019, WANG et al., 2019, CAMMAROTA et al., 2017).

A quantidade de material necessária para o sucesso da técnica e a frequência ainda não foram estabelecidas, entretanto, o uso de menos de 50g de material do doador está associado a menor taxa de eficácia. A maioria dos estudos que utilizaram enema ou colonoscopia o fizeram com aproximadamente 50g de material do doador. Além disso, o TMF pode ser realizado repetidas vezes (NG et al., 2020).

As vias de administração do TMF incluem enema, sonda nasogástrica/nasoentérica, endoscopia digestiva alta, colonoscopia e cápsulas com material liofilizado. A eficácia não sofre variações significativas quanto à via de administração, sendo que a escolha é guiada por fatores como o estado clínico do paciente, aceitabilidade, efeitos adversos, custo e disponibilidade, podendo inclusive haver abordagem combinada (HSU; WANG; KUO, 2019).

A primeira forma de administrar o material do doador descrita em estudos foi através de enema. Esse método tem a vantagem de não necessitar de sedação para ser realizado, configurando-se como uma opção segura. É acessível e geralmente bem tolerado pelos pacientes, não apresentando diferenças na eficácia quanto a outras formas de administração (NASSARALLA et al., 2019).

A colonoscopia é uma das formas de administração mais utilizadas e tem como vantagem a possibilidade de visualização de todo o cólon e avaliação da extensão da doença. Além disso, permite administração de maior volume de material do doador, tendo boa aceitação pelo paciente, pois este não vê o procedimento em andamento. Contudo, tal via apresenta a desvantagem de ser feita sob sedação, expondo o paciente a maiores riscos. Além disso, é onerosa e menos acessível do que os métodos menos invasivos (WANG et al., 2019).

O TMF no TGI superior por sonda nasogástrica ou nasoentérica é um método acessível e não oneroso, não havendo necessidade de sedação do paciente. Entretanto, é um método desconfortável e por isso acarreta resistência por parte dos pacientes. Além disso, é necessário um estudo radiológico posterior à sondagem para averiguar a localização do dispositivo, existindo também a possibilidade de vômitos e de aspiração durante a instilação (KELLY et al., 2015).

A administração por endoscopia digestiva alta é um método geralmente escolhido em pacientes com inflamação no cólon, tendo riscos semelhantes à administração por sondas e requer sedação para o procedimento. Além disso, também é um método oneroso e menos acessível em relação aos métodos menos invasivos. Entretanto, é um método com maior aceitabilidade pelos pacientes (WANG et al., 2019).

As cápsulas orais foram o último método desenvolvido para a realização do TMF. Nesse método, a mistura do material do doador é preparada com um agente crioprotetor, como o glicerol, que também funciona como nutriente para manter a viabilidade da microbiota por longos períodos de armazenamento. Em seguida, é feito o encapsulamento, que pode ser duplo ou triplo, para proteger o material do TMF do meio gástrico. Além das cápsulas orais congeladas, a microbiota liquefeita resultante do processamento da amostra do doador também pode ser liofilizada, e o pó resultante pode ser encapsulado. As vantagens das cápsulas orais são a boa aceitabilidade e a possibilidade de tratamento a longo prazo, já que são de fácil armazenamento e de pronta administração, diferente dos métodos citados até agora. Além disso, é um método não invasivo e com riscos mínimos de aspiração (NG et al., 2020, STALLMACH et al., 2020).

3.1.6 Segurança e efeitos adversos

O TMF é descrito como uma técnica segura, com efeitos adversos autolimitados, sendo geralmente bem tolerados pelos pacientes, entretanto, todo receptor deve ser informado acerca dos riscos da técnica. Os eventos adversos mais comuns são sintomas gastrointestinais, como cólicas abdominais, inchaço, constipação, diarreia e febre transitória. Ocasionalmente também podem ocorrer congestão nasal, coriza ou faringite (WANG et al., 2019).

Os eventos adversos graves, como perfuração, sangramento gastrointestinal e pneumonia aspirativa, são raros e estão relacionados em sua maioria ao método de administração (HSU; WANG; KUO, 2019). Em recente revisão sobre os efeitos adversos do TMF, 50 publicações entre séries e relatos de casos e ensaios clínicos foram avaliadas,

sendo que 310 de um total de 1089 pacientes (28% da amostra) tiveram algum dos 78 tipos de efeitos adversos. Morte foi designado como o evento adverso mais devastador, ocorrendo em 3,48% dos pacientes. Entretanto, apenas um paciente da amostra foi definitivamente relacionado à TMF, decorrente de aspiração durante a sedação da colonoscopia (WANG et al., 2016).

Além dos efeitos adversos já discutidos e tendo em vista a relação da microbiota com o sistema imune e o metabolismo do hospedeiro, tem sido levantada preocupação quanto à possibilidade de os receptores de TMF terem risco aumentado de desenvolver doenças crônicas, desde síndrome metabólica até DII, as quais poderiam ainda não ter se desenvolvido no doador. Entretanto, acredita-se que para a ocorrência desses eventos seria necessário que a microbiota do doador persistisse por anos no TGI do receptor, portanto, sendo essencial o acompanhamento a longo prazo dos pacientes submetidos ao TMF para averiguar efeitos fisiológicos e patológicos da técnica (SHEN et al., 2018, STALLMACH et al., 2020).

3.2 USO DO TMF EM RETOCOLITE ULCERATIVA

Retocolite ulcerativa é uma doença caracterizada pela inflamação crônica e recorrente da parede do intestino, sendo suas lesões limitadas à mucosa. A extensão do acometimento na RCU é variável, entretanto é restrita ao cólon e reto, sendo nítida a transição entre o tecido saudável e o acometido. Além disso, o comprometimento é contínuo, sem áreas entremeadas por mucosa de aspecto normal, tendo uma evolução ascendente de acometimento. Clinicamente, a RCU costuma ter como sintomas dor abdominal, principalmente no quadrante inferior esquerdo, evacuações com sangue, diarreia de padrão baixo e sintomas constitucionais como febre e mal-estar geral, tendo um curso contínuo e crônico ou podendo evoluir com períodos quiescentes intercalados com surtos agudos, que podem durar semanas (WORTELBOER; NIEUWDORP; HERREMA, 2019, MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015).

A etiopatogenia da RCU ainda não é bem elucidada. Os fatores relacionados com o seu desenvolvimento são genéticos, ambientais, imunológicos e alterações na microbiota intestinal. Na MI desequilibrada, populações crescentes de bactérias nocivas danificam células epiteliais, aumentando a permeabilidade da barreira mucosa. A maior apresentação de antígenos e liberação de enterotoxinas agravam a resposta inflamatória na mucosa. Além disso, a RCU foi associada a uma redução na diversidade da MI, havendo um decréscimo de *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. Entretanto, não se sabe se tais

alterações são secundárias à RCU, ou seconstruam para a sua etiologia (SHEN et al., 2018, MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015, ZHOU et al., 2019).

Acredita-se que a exposição a micro-organismos no início da vida possa influenciar no processo de tolerância do sistema imunológico, podendo ser um fator relacionado à proteção ou ao desenvolvimento de DII. Em modelos de camundongos, alguns roedores desenvolveram inflamação espontaneamente quando alojados em condições típicas, mas não mostraram inflamação quando criados em condições livres de germes. Embora não reproduza totalmente a complexa etiopatogenia da DII, esse dado atenta para a importância da MI no desenvolvimento da RCU (WEINGARDEN; VAUGHN, 2017).

Tendo como base esses achados, aventou-se a possibilidade de usar o TMF para restaurar a microbiota e ser explorado como um recurso terapêutico na DII. O primeiro registro de uso do TMF na RCU data de 1989 em um caso refratário à sulfassalazina e corticosteroides, no qual foi obtida remissão clínica por 6 meses. Após alguns anos, surgiram séries de casos de CPR em pacientes com RCU que obtiveram resposta com TMF (HSU; WANG; KUO, 2019, ZHOU et al., 2019).

Uygun et. al. realizaram um estudo prospectivo não controlado de centro único na Turquia, no qual 30 pacientes com RCU moderada a grave receberam TMF e foram acompanhados por 12 semanas, sendo a atividade da doença avaliada no início e no final do estudo. Excetuando-se a mesalazina, todas as medicações em uso foram interrompidas 4 semanas antes do procedimento, que foi feito instilando-se 500 ml de suspensão fecal fresca de doadores por colonoscopia em todos os participantes uma única vez. A resposta clínica foi avaliada pelo escore de Mayo, sendo observada em 21/30 (70%) dos pacientes e a remissão foi atingida em 13/30 (43%) dos participantes ao final de 12 semanas, sem grandes efeitos adversos. Os autores concluíram que o TMF poderia ser considerado uma alternativa promissora como tratamento de resgate antes da cirurgia em pacientes com RCU refratária (UYGUN et al., 2017).

Moayyedi et. al. no Canadá, realizaram o primeiro ensaio clínico randomizado a avaliar o TMF em RCU, no qual recrutaram 75 pacientes e os distribuíram aleatoriamente num grupo que recebeu suspensão fecal de doadores anônimos saudáveis (n=38) e num outro grupo que recebeu apenas água como placebo (n=37). Os participantes foram submetidos a sigmoidoscopia flexível no início do estudo e durante 6 semanas receberam 50ml de suspensão fecal doadora ou placebo via enema semanalmente. As medicações dos pacientes não foram interrompidas e na sétima semana os pacientes foram submetidos

a nova sigmoidoscopia e reavaliação. Os resultados mostraram remissão em 9/38 (24%) no grupo TMF doador e 2/37 (5%) no grupo placebo sem grandes efeitos adversos nos participantes (MOAYYEDI et al., 2015).

Em recente ensaio clínico randomizado multicêntrico na Austrália, Costello et. al. selecionaram 73 participantes com RCU leve a moderada e distribuíram em um grupo que recebeu TMF de doador (n=38) e outro grupo que recebeu TMF autólogo/placebo(n=35). Os pacientes receberam a suspensão fecal doadora ou autóloga uma única vez por colonoscopia seguida de 2 administrações por enema da mesma suspensão dentro dos 7 dias consecutivos. Os pacientes foram reavaliados ao final de 8 semanas e depois de 12 meses. Os resultados mostraram que 12/38 (32%) do grupo doador obteve remissão livre de esteroides em comparação com 3/35 (9%) do grupo placebo na semana 8. Além disso, a resposta clínica foi observada em mais participantes do grupo doador do que do grupo placebo, 21/38 (55%) vs 8/35 (23%) respectivamente. Ao final de 12 meses, 5/12 (42%) dos pacientes que atingiram remissão clínica inicialmente mantiveram esse resultado (COSTELLO et al., 2019).

Num outro ensaio clínico randomizado, realizado na Holanda, Rossen et. al. recrutaram 48 pacientes com RCU leve a moderada e os alocou num grupo que recebeu TMF de doadores voluntários através de infusão nasoentérica(n=23) ou em outro grupo que recebeu TMF autóloga (n=25). Os participantes foram avaliados em 6 e 12 semanas após o procedimento quanto a atividade da doença e a microbiota. Os resultados mostraram remissão em 7/23 (30,4%) no grupo teste e 8/25 (32%) no grupo controle, não existindo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à remissão da RCU. Entretanto, na análise da microbiota os participantes respondedores ao TMF tiveram aumento na diversidade, desenvolvendo uma microbiota semelhante à dos respectivos doadores enquanto o grupo não respondedor não obteve o mesmo resultado (ROSSEN et al., 2015).

Recentemente em metanálise que incluiu 4 ensaios clínicos randomizados sobre o uso do TMF em RCU, foram identificados 277 participantes dos quais 140 foram testados com suspensão fecal de doador e 137 receberam placebo, água ou fezes autólogas. Os autores relataram 29/140 (28%) de remissão clínica no grupo teste contra 13/137 (9%) no grupo controle e além disso, 69/140 (49%) e 38/137 (28%) obtiveram resposta clínica respectivamente nos grupos teste e controle. Os autores concluíram que o TMF de doador foi significativamente mais eficaz do que o placebo na indução de remissão na RCU (FANG; FU; WANG, 2018).

Apesar dos resultados mostrados nesses trabalhos, há algumas diferenças em suas metodologias como o preparo prévio do paciente com antibióticos e lavagem intestinal, interrupção ou não de esteroides ou imunossupressores antes e após TMF, frequência de administração de suspensão fecal e tempo de seguimento dos pacientes, sendo fatores que contribuem para heterogeneidade metodológica entre os estudos (UYGUN et al., 2017, COSTELLO et al., 2019, ROSSEN et al., 2015). Além disso, Moayyedi et. al. relataram maior taxa de sucesso com microbiota de um doador específico em detrimento dos outros incluídos no estudo, o que sugeriu evidências de que o sucesso do TMF dependetambém de fatores relacionados ao doador (MOAYYEDI et al., 2015).

Mesmo mostrando superioridade na remissão clínica da RCU em relação ao placebo, nenhuma das publicações aqui citadas comparou o TMF com o tratamento utilizando mesalazina, corticoides ou imunossupressores. Além disso, os resultados obtidos nos ensaios clínicos randomizados sobre o TMF na RCU são bem menos promissores do que os obtidos com essa técnica para o tratamento do CPr (FANG; FU; WANG, 2018, VAN NOOD et al., 2013).

4 CONCLUSÃO

O TMF é uma técnica associada a grande taxa de sucesso na CPr. Entretanto, o seu uso em outras condições, como a RCU, demonstra resultados bem inferiores, sendo restrito ao meio de pesquisa. Os piores resultados na RCU talvez estejam relacionados com a complexa etiopatogenia multifatorial dessa doença, uma vez que a disbiose é apenas um dos mecanismos que contribuem para o seu desenvolvimento. A partir disso, ressalta-se a necessidade de maiores evidências científicas a partir de estudos controlados com maior tempo de seguimento dos pacientes para melhor avaliação dos efeitos adversos a longo prazo dessa técnica, assim como a efetividade dessa terapia em comparação com a terapia padrão.

REFERÊNCIAS

- 1 - PAIXÃO, Ludmilla Araújo; DOS SANTOS CASTRO, Fabiola Fernandes. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 85-96, 2016.
- 2 - MORAES, Ana Carolina Franco de et al . Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 58, n. 4, p. 317-327, June 2014 .
- 3 - PENTEADO, Júlia Oliveira; SALGADO, Rúbia Gabriela Fernandes; BARLEM, Edson. A eficácia do tratamento da obesidade através do transplante da microbiota fecal de indivíduos magros. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 46-53, 2017.
- 4 - LEITE, Luciana et al. Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n. 2, p. 54, 2014.
- 5 - MOTA, Inês Barreiros et al. Microbiota intestinal e espondiloartrites: o papel da dieta na terapêutica. **Acta Portuguesa de Nutrição**, n. 14, p. 24-28, 2018.
- 6 - SILVA-JUNIOR, Vicente Lopes da et al . Obesity and gut microbiota - what do we know so far?. **Medical Express (São Paulo, online)**, São Paulo , v. 4, n. 4, M170401, Aug. 2017 .
- 7 - PASSOS, Maria do Carmo Friche; MORAES-FILHO, Joaquim Prado. INTESTINAL MICROBIOTA IN DIGESTIVE DISEASES. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo , v. 54, n. 3, p. 255-262, July 2017
- 8 - MESSIAS, Bruno Amantini et al . Fecal microbiota transplantation in the treatment of Clostridium difficile infection: state of the art and literature review. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro , v. 45, n. 2, e1609, 2018 .
- 9 - NASSARALLA, Anna Paula Amaral et al. Realidade e desafios do transplante de microbiota fecal. **Rev. Educação em saúde**, v. 7, n. 2, p. 150-159, 2019.
- 10 - FANG, Haiming; FU, Lian; WANG, Jiajia. Protocol for fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.
- 11 - WORTELBOER, Koen; NIEUWDORP, Max; HERREMA, Hilde. Fecal microbiota transplantation beyond Clostridioides difficile infections. **EBioMedicine**, 2019.
- 12 - DE GROOT, P. F. et al. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. **Gut microbes**, v. 8, n. 3, p. 253-267, 2017.
- 13 - SHEN, Zhao-Hua et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. **World journal of gastroenterology**, v. 24, n. 1, p. 5, 2018.
- 14 - ALLEGRETTI, Jessica R. et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. **The Lancet**, v. 394, n. 10196, p. 420-431, 2019.
- 15 - NG, Siew C. et al. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of Asia-Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE). **Gut**, v. 69, n. 1, p. 83-91, 2020.

- 16 - PEREIRA, Nelson Gonçalves. Infecção pelo Clostridium difficile. **JBM**, v. 102, n. 5, p. 27-49, 2014.
- 17 - STALLMACH, Andreas et al. Fecal Microbiota Transfer: Reliable Indications, Donor Screening, and Modes of Application. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 117, n. 3, p. 31, 2020.
- 18 - JIANG, Zhi-Dong et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. **PloSone**, v. 13, n. 11, 2018.
- 19 - WANG, Sinan et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation. **PloSone**, v. 11, n. 8, 2016.
- 20 - HSU, Wen-Hung; WANG, Jaw-Yuan; KUO, Chao-Hung. Current applications of fecal microbiota transplantation in intestinal disorders. **The Kaohsiung journal of medical sciences**, v. 35, n. 6, p. 327-331, 2019.
- 21 - ZHANG, Faming et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. **Protein & Cell**, v. 9, n. 5, p. 462-473, 2018.
- 22 - WANG, Jiunn-Wei et al. Fecal microbiota transplantation: review and update. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 118, p. S23-S31, 2019.
- 23 - VAN NOOD, Els et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 5, p. 407-415, 2013.
- 24 - CAMMAROTA, Giovanni et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 569-580, 2017.
- 25 - KELLY, Colleen R. et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. **Gastroenterology**, v. 149, n. 1, p. 223-237, 2015.
- 26 - MARANHÃO, Débora Davalos de Albuquerque; VIEIRA, Andrea; CAMPOS, Tércio de. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. **J. bras. med.**, 2015.
- 27 - ZHOU, Youlian et al. Are There Potential Applications of Fecal Microbiota Transplantation beyond Intestinal Disorders?. **BioMed research international**, v. 2019, 2019.
- 28 - WEINGARDEN, Alexa R.; VAUGHN, Byron P. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. **Gut microbes**, v. 8, n. 3, p. 238-252, 2017.
- 29 - UYGUN, Ahmet et al. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. **Medicine**, v. 96, n. 16, 2017.
- 30 - COSTELLO, Samuel P. et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 321, n. 2, p. 156-164, 2019.
- 31 - MOAYYEDI, Paul et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. **Gastroenterology**, v. 149, n. 1, p. 102-109. e6, 2015.
- 32 - ROSSEN, Noortje G. et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. **Gastroenterology**, v. 149, n. 1, p. 110-118. e4, 2015.