

Transplante de Microbiota Fecal no tratamento da infecção por *Clostridioides difficile*: uma revisão da literatura

Fecal Microbiota transplantation in the treatment of *Clostridioides difficile* infection: a literature review

DOI:10.34119/bjhrv5n4-020

Recebimento dos originais: 14/04/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

João Vitor Ponciano Gama

Discente em Medicina pela Universidade de Vassouras

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Rua Ubaldino Graciani, 509, Casa 13, Centro, Porto Real - Rio de Janeiro,
CEP: 27.570-000

E-mail: jvpongama@hotmail.com

Ana Izabel Aparecida Vieira

Discente em Medicina pela Universidade de Vassouras

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Rua Santa Rita, 52, Madrugá, Vassouras - Rio de Janeiro, CEP: 27700-000

E-mail: anaizabelavieira@gmail.com

Ana Paula de Oliveira Coelho

Discente em Medicina pela Universidade de Vassouras

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Rua Moacir Ribeiro, 07, apto 102, Matadouro, Vassouras - Rio de Janeiro,
CEP: 27.700-000

E-mail: analuap@msn.com

Eduarda Dias Carrijo da Costa

Discente em Medicina pela Universidade de Vassouras

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Rua Adnalva, 97, Boa Sorte, Barras Mansa - Rio de Janeiro, CEP: 27331-040

E-mail: duda.carrijo100@hotmail.com

Marcelle de Almeida Viana

Discente em Medicina pela Universidade de Vassouras

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Dom Joao IV, 325, Padre Miguel - Rio de Janeiro, CEP: 21775-260

E-mail: vmarcellea@gmail.com

Lorena Araújo Resende Almeida

Discente em Medicina pela Universidade de Vassouras

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Cônego Francisco Leopoldino Ribeiro, 137, Centro, São Vicente - Minas Gerais,
CEP: 37370-000

E-mail: lorenaaraujo39@yahoo.com

Cristina Maria Monteiro Dantas

Mestre em Ciências Aplicadas em Saúde

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Av. Expedicionário Oswaldo de Almeida Ramos, 280, Centro,

Vassouras - Rio de Janeiro, CEP: 27700-000

E-mail: cristina_mdantas@yahoo.com.br

RESUMO

Racional: *Clostridioides difficile* é uma bactéria anaeróbia Gram-positiva, produtora de toxinas, causadora da colite-associada a antibióticos. Constitui uma das infecções nosocomiais mais frequentes, dotada de significativa morbimortalidade. Caracteriza-se por um espectro de manifestações que vão desde o portador assintomático até a infecção severa e fulminante. A antibioticoterapia é a primeira linha de tratamento, entretanto a recorrência da infecção ocorre em até 20% a 30% dos pacientes. O transplante de microbiota fecal tem demonstrado em trabalhos uma eficácia de 87% a 91%. Objetivos: Realizar uma revisão integrativa das diferentes formas de transplante de microbiota fecal e seus resultados. Métodos: Revisão integrativa da literatura, com 12 ensaios clínicos controlados randomizados selecionados entre 333 artigos encontrados nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, com os descritores “Fecal Microbiota Transplantation AND Pseudomembranous Colitis OR *Clostridium difficile*”, entre 2017 e 2022. Resultados: Comparam vias de administração, efeitos terapêuticos, alterações na microbiota dos receptores, riscos e efeitos adversos. Conclusão: O transplante de microbiota fecal surge como uma nova e promissora proposta terapêutica na infecção recorrente por *C. difficile*. Mais estudos são necessários para estabelecer a sua eficácia como terapêutica única ou adjuvante, composição ideal das cepas e protocolos de uso nos diferentes espectros de gravidade dessa infecção.

Palavras-chave: transplante de Microbiota Fecal, Infecção por *Clostridium*, enterocolite pseudomembranosa.

ABSTRACT

Background: *Clostridioides difficile* is a Gram-positive, toxin-producing, anaerobic bacterium that causes antibiotic-associated colitis. It is one of the most frequent nosocomial infections, with significant morbidity and mortality. It is characterized by a spectrum of manifestations that ranges from asymptomatic carrier to severe and fulminant infection. Antibiotic therapy is the first line of treatment, but recurrence of infection occurs in up to 20% to 30% of patients. Fecal microbiota transplantation has demonstrated in studies an efficacy of 87% to 91%. Aim: To perform an integrative review of the different forms of fecal microbiota transplantation and their outcomes. Methods: Integrative literature review, with 12 randomized controlled trials selected from 333 articles found in PubMed and Virtual Health Library, with the descriptors “Fecal Microbiota Transplantation AND Pseudomembranous Colitis OR *Clostridium difficile*”, between 2017 and 2022. Results: They compare routes of administration, therapeutic effects, changes in the recipients’ microbiota, risk and adverse effects. Conclusion: Fecal microbiota transplantation emerges as a new and promising therapeutic proposal in recurrent *C. difficile* infection. More studies are needed to establish its efficacy as a single or adjuvant therapy, optimal strain composition and protocols for use in the different severity spectrums of this infection.

Keywords: Fecal Microbiota transplantation, *Clostridium* Infections, enterocolitis pseudomembranous.

1 INTRODUÇÃO

Clostridioides difficile é uma bactéria anaeróbia Gram-positiva, produtora de toxinas, causadora da colite-associada a antibióticos. Trata-se de um patógeno que coloniza o trato digestório humano após o equilíbrio da microbiota normal ser alterado pelo uso de antibióticos, constituindo uma das infecções nosocomiais mais frequentes, dotada de significativa morbimortalidade. Caracteriza-se por um amplo espectro de manifestações que vai desde o portador assintomático até a infecção severa e fulminante, associada ao megacólon tóxico (GARZA-GONZÁLEZ et al., 2019). A recorrência da infecção por *C. difficile* (ICD) ocorre em até 20% a 30% dos pacientes, causada por redução da diversidade da microbiota fecal e resistência à colonização (GARZA-GONZÁLEZ et al., 2019; FISCHER et al., 2018). A antibioticoterapia é o tratamento de primeira linha, porém até um terço dos pacientes não obtém efeito duradouro com esta terapêutica (ZUO et al., 2018).

O transplante de microbiota fecal (TMF) consiste na instilação de fezes processadas, obtidas de um doador sã, no trato intestinal de um paciente com ICD, e trabalhos têm demonstrado uma eficácia de 87-91% quando utilizado no tratamento de pacientes com a infecção recorrente (ZUO et al., 2018).

Os pacientes com ICD recorrente apresentam redução do número de bactérias e alteração na diversidade do microbioma, quando comparados ao indivíduo saudável. O TMF traz a possibilidade de restauração desse equilíbrio e quebra do ciclo de infecções recorrentes por *C. difficile*. Portanto, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão integrativa das diferentes formas de TMF e seus respectivos resultados.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, realizado a partir de uma revisão integrativa da literatura mais recente sobre a aplicação do TMF no tratamento da ICD. A análise procedeu-se nos buscadores PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, sendo que nesse último foram selecionadas as bases de dados MEDLINE e LILACS. Buscou-se por “Fecal Microbiota Transplantation AND Pseudomembranous Colitis OR *Clostridium difficile*”, sendo que os termos estão compreendidos nos Descritores em Ciências da Saúde.

Aplicaram-se os filtros ensaios clínicos controlados randomizados, publicação nos últimos 5 anos (2017 a 2022), em português, inglês e espanhol. Os artigos foram triados a partir da leitura do título e do resumo, sendo adotados aqueles que citassem a relação do TMF com a colite pseudomembranosa ou com *C. difficile*. Foram excluídos artigos duplicados, com outra

metodologia de estudo e que não tratassem do tema pretendido. Dos 333 artigos encontrados, inicialmente, 12 foram adotados para a presente revisão da literatura.

3 RESULTADOS

3.1 MEIOS DE ADMINISTRAÇÃO

O TMF pode ser realizado por diferentes vias: oral (através de cápsulas), procedimentos pelo trato digestório inferior (colonoscopia, enemas de retenção) ou procedimentos pelo trato digestório superior (nasojejunais ou nasoduodenais). A via ideal de administração ainda não foi estabelecida. Hvas et al. (2019) realizaram o TMF por via nasojejunal. Camacho-Ortiz et al. (2017) procederam o transplante por endoscopia digestiva alta (via nasogástrica), fornecendo aos pacientes uma suspensão de fezes com glicerol e algumas cepas de bactérias. Ianiro et al. (2018) Fischer et al. (2018) optaram pela administração por colonoscopia, a via mais utilizada para o TMF. Kao et al. (2017) forneceram o transplante a um grupo de pacientes por meio de uma pasta fecal com fezes misturadas à solução salina e glicerol, enquanto Jiang et al. (2017) utilizaram fezes liofilizadas (solução filtrada, congelada e vaporizada para a formação de pó), frescas (cerca de 50g) e congeladas (armazenadas a -80°C). O transplante fecal também foi realizado por enema, com conteúdo fecal congelado e aplicação de bacterioterapia retal (mistura de 12 cepas bacterianas) (JIANG et al., 2018; RODE et al., 2021). A administração do TMF por via oral foi realizada através de pílulas (produto liofilizado derivado de 100g de fezes) (JIANG et al., 2018), por ingestão de cápsulas congeladas e enriquecidas com *Lactobacillus spp.* (GARZA-GONZÁLEZ et al., 2019) e pelo Microbial Ecosystem Therapeutic 2 (MET-2), uma formulação oral encapsulada (KAO et al., 2021).

3.2 EFEITO TERAPÊUTICO NA INFECÇÃO INICIAL POR *C. DIFFICILE*

Camacho-Ortiz et al. (2017) avaliaram o efeito do TMF na infecção inicial por *C. difficile* em pacientes hospitalizados. Foi realizada uma suspensão de fezes (agrupadas de todos os doadores, filtradas, congeladas e misturadas com glicerol) composta por bactérias das ordens *Lactobacillales* e *Clostridia*. As comunidades microbianas permaneceram estáveis ao longo do tempo, apesar das diferenças na composição e diversidade, observando-se eficácia na resolução dos sintomas de 57% após o primeiro transplante e 71,4% após o segundo. A resolução da ICD foi considerada pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios: redução de pelo menos dois pontos na escala de Bristol, redução de pelo menos 50% no número de evacuações, ausência de febre e resolução da dor abdominal. Os resultados demonstraram que o TMF para

a ICD inicial está associado a comunidades bacterianas específicas que não se assemelham à amostra dos doadores.

Zuo et al. (2018) compararam o transplante com o uso de vancomicina, observando a cura em 6 dos 9 transplantados e em 3 dos 5 tratados com vancomicina, em um acompanhamento médio de 16 semanas. Avaliou-se que a restauração do equilíbrio entre microbioma bacteriano e viroma pode influenciar a eficácia do transplante. Vale destacar que, dos 9 pacientes tratados com transplante, um teve infecções prévias por *C. difficile* relatadas.

3.3 EFEITO TERAPÊUTICO NA INFECÇÃO RECORRENTE POR *C. DIFFICILE*

Garza-González et al. (2019), em um estudo multicêntrico sobre a infecção recorrente por *C. difficile*, observaram que tanto o TMF quanto uma versão do transplante enriquecida com *Lactobacillus* demonstraram redução diária dos movimentos intestinais. A resposta clínica dos pacientes foi semelhante, devido à pequena quantidade de *Lactobacillus*, e não foram observadas reações adversas graves.

Jiang et al. (2017) demonstraram a eficácia de uma única infusão de fezes por colonoscopia, sendo a resolução da infecção recorrente equivalente a 87% em 2 meses de acompanhamento. As taxas de cura foram de 100% nos pacientes que receberam o produto fresco, sendo mais baixas para o produto liofilizado (16/23 pacientes) e intermediária para as fezes congeladas (20/24 pacientes). Em 2018, Jiang et al. (2018) analisaram que não houve diferença em 3 meses entre a forma liofilizada administrada por via oral e o produto congelado administrado por enema. No geral, 86% dos pacientes foram curados, sem recorrência nos dois primeiros meses. Ainda, Kao et al. (2017), em um estudo canadense, compararam o transplante administrado por cápsulas orais com a administração de uma pasta fecal por colonoscopia, sendo observada a ausência de infecção recorrente em 96,2% de ambos os grupos, após tratamento único. Dos 116 pacientes envolvidos, apenas dois em cada grupo tiveram recorrência, que foi tratada com sucesso após um segundo transplante. Os autores notaram que houve melhora na qualidade de vida após 4 semanas.

Um estudo de fase 1 conduzido por Kao et al. (2021), com tratamento inicial de 10 cápsulas diárias de Microbial Ecosystem Therapeutic 2 por dois dias, seguido de 3 cápsulas diárias por oito dias, obteve como resultado inicial a ausência de recorrência da ICD, mortalidade, infecções associadas e eventos adversos. No acompanhamento de cento e trinta dias, somente 3 dos 19 pacientes apresentaram recorrência, sendo tratados então com 20 cápsulas por dois dias e, posteriormente, 3 cápsulas por oito dias.

Ianiro et al. (2018) empregaram o transplante seguido de um curso de vancomicina por 14 dias para tratar infecções refratárias graves. Nesse estudo, múltiplas infusões fecais (duas ou mais) foram significativamente mais eficazes, em termos de cura, que uma única infusão, com taxas de 100 e 75%, respectivamente. Um estudo dinamarquês (HVAS et al., 2019), por sua vez, demonstrou que o TMF após um curso de 4 a 10 dias de vancomicina foi superior às monoterapias com fidaxomicina e vancomicina nos aspectos clínicos e microbiológicos, apresentando 71%, 33% e 19% de resolução, respectivamente. Rode et al. (2021) avaliaram em seu ensaio que, pacientes com TMF por enema tiveram maior sucesso na cura da infecção recorrente que aqueles que receberam vancomicina ou bacterioterapia (mistura de 12 cepas, aplicada por enema em três dias consecutivos), sendo a taxa de mortalidade, respectivamente, de 6%, 23% e 13%.

3.4 ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA DO RECEPTOR

Camacho-Ortiz et al. (2017) observaram, nos receptores do TMF para tratamento da infecção inicial, predomínio dos *Firmicutes*, principalmente das ordens dos *Lactobacillales* e *Clostridia*, conhecidas pelo benefício à homeostase intestinal. A composição da microbiota foi diferente entre doadores e receptores, porém as comunidades microbianas permaneceram estáveis ao longo do tempo. Os autores avaliaram que a média de idade dos doadores foi menor, o que pode ter relação com uma falta de enxertamento, já que o microbioma se altera com a idade. Zuo et al. (2018), por sua vez, não observaram correlação significativa entre a diversidade de *Caudovirales* e a idade, sexo, parentesco ou tempo de coleta da amostra. Em seu estudo, houve redução dos *Caudovirales* e aumento de *Microviridae* após o transplante. Quando a quantidade dos *Caudovirales* do doador foi maior que a do receptor, os pacientes tiveram melhor resposta ao transplante.

Kao et al. (2017) apontaram que, após o TMF na infecção recorrente, houve aumento significativo da diversidade microbiana, atingindo valores próximos aos dos doadores e que se mantiveram por até 12 semanas. No estudo de Garza-González et al. (2019), pacientes tratados com transplante para o primeiro episódio de recorrência da ICD tiveram boa resposta, o que foi relacionado possivelmente a uma menor disbiose. Jiang et al. (2018) avaliaram que o produto fecal congelado administrado por enema foi mais eficaz na normalização do microbioma em uma fase inicial, quando comparado ao transplante liofilizado via oral. Apesar disso, as diferenças foram menos evidentes ao longo do tempo. Jiang et al. (2017) observaram que a diversidade microbiana foi reconstituída em sete dias nos receptores de fezes frescas ou congeladas, enquanto para as fezes liofilizadas a reconstituição ocorreu em trinta dias.

3.5 RISCOS E EFEITOS ADVERSOS

Alguns estudos não observaram efeitos adversos graves, enquanto queixas como náusea, vômitos, febre, fadiga, dor de cabeça, urgência fecal, cólicas, desconforto abdominal e ganho de peso foram relatados (GARZA-GONZÁLEZ et al., 2019; HVAS et al., 2019; IANIRO et al., 2018; KAO et al., 2017; JIANG et al., 2017; JIANG et al., 2018). Kao et al. (2017) não observaram complicações infecciosas relacionadas ao transplante ou perfuração de cólon, porém dois pacientes no grupo que realizou a administração por colonoscopia tiveram exacerbação de doença inflamatória intestinal, sendo a causa desconhecida.

Fischer et al. (2018) envolveram 173 pacientes com transplante bem sucedido, a partir de um ensaio clínico randomizado e de um estudo observacional, com fezes oriundas de doadores eutróficos, com sobrepeso ou obesos. Apesar de os pacientes terem perdido peso durante a ICD e recuperado após o transplante, o índice de massa corporal pós-transplante não excedeu o encontrado antes da infecção, e foi demonstrado que o índice do doador não afeta o do receptor, após um único transplante.

3.6 AVANÇOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os estudos realizados utilizaram metodologias diferentes na avaliação dos efeitos terapêuticos do TMF sobre a ICD e, em sua maioria, observou-se um resultado satisfatório. Kao et al. (2017) destacaram que, embora a utilização da via por colonoscopia seja mais invasiva e dispendiosa, permite identificar diagnósticos alternativos. Ressalta-se que a administração de cápsulas orais permite que o procedimento seja realizado no consultório, reduzindo custo e tempo de espera. Monaghan et al. (2021), por sua vez, obtiveram evidências de que a modulação do microbioma gerada pelo TMF induz o surgimento de alterações nos microRNAs circulantes e do tecido, permitindo a identificação de novos alvos potenciais para a intervenção nas infecções recorrentes.

4 DISCUSSÃO

De acordo com os estudos, o TMF atingiu uma maior eficácia na resolução dos sintomas após a segunda tentativa, na infecção inicial por *C. difficile* em pacientes hospitalizados. O uso de vancomicina no transplante, para o tratamento da infecção inicial, obteve um resultado favorável com a maioria dos pacientes. Nas infecções recorrentes, o TMF e o transplante enriquecido com *Lactobacillus* obtiveram redução dos movimentos intestinais, e o efeito clínico foi semelhante em ambos, sem reações adversas. A infusão de fezes por colonoscopia também mostrou boa resposta, principalmente com o produto fresco, associando-se a altas taxas de cura

e melhora na qualidade de vida. O uso de vancomicina nas infecções recorrentes alcançou resultados favoráveis para a cura do paciente, com baixas taxas de mortalidade. Segundo os estudos, não foram observados efeitos adversos graves, apenas sintomas leves. Salienta-se que o índice de massa corporal do doador não afeta o receptor após o transplante.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Configurando uma das infecções nosocomiais mais frequentes, com elevada morbimortalidade, o TMF surge como uma nova e promissora proposta terapêutica na infecção recorrente por *C. difficile*. Mais estudos são necessários para estabelecer a sua eficácia como terapêutica única ou adjuvante, composição ideal das cepas e protocolos de uso nos diferentes espectros de gravidade dessa infecção.

REFERÊNCIAS

- GARZA-GONZÁLEZ, E.; MENDOZA-OLAZARÁN, S.; MORFIN-OTERO, R.; RAMÍREZ-FONTES, A.; RODRÍGUEZ-ZULUETA, P.; FLORES-TREVIÑO, S.; et al. Intestinal Microbiome Changes in Fecal Microbiota Transplant (FMT) vs. FMT Enriched with *Lactobacillus* in the Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. **Can J Gastroenterol Hepatol**, 2019. DOI: 10.1155/2019/4549298.
- FISCHER, M.; KAO, D.; KASSAM, Z.; SMITH, J.; LOUIE, T.; SIPE, B.; et al. Stool Donor Body Mass Index Does Not Affect Recipient Weight After a Single Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 16, n. 8, p. 1351-1353, 2018. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.007.
- ZUO, T.; WONG, SH.; LAM, K.; LUI, R.; CHEUNG, K.; TANG, W.; et al. Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. **Gut**, v. 67, n. 4, p. 634-643, 2018. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313952.
- HVAS, CL.; DAHL JØRGENSEN, SM.; JØRGENSEN, SP.; STORGAARD, M.; LEMMING, L.; HANSEN, MM.; et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Gastroenterology**, v. 156, n. 5, p. 1324-1332, 2019. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.019.
- CAMACHO-ORTIZ, A.; GUTIÉRREZ-DELGADO, EM.; GARCIA-MAZCORRO, JF.; MENDOZA-OLAZARÁN, S.; MARTÍNEZ-MELÉNDEZ, A.; PALAU-DAVILA, L.; et al. Randomized clinical trial to evaluate the effect of fecal microbiota transplant for initial *Clostridium difficile* infection in intestinal microbiome. **PLoS One**, v. 12, n. 12, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0189768.
- IANIRO, G.; MASUCCI, L.; QUARANTA, G.; SIMONELLI, C.; LOPETUSO, LR.; SANGUINETTI, M.; et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 48, n. 2, p. 152-159, 2018. DOI: 10.1111/apt.14816.
- KAO, D.; ROACH, B.; SILVA, M.; BECK, P.; RIOUX, K.; KAPLAN, GG.; et al. Effect of Oral Capsule– vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 318, n. 20, p. 1985-1993, 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.17077.
- JIANG, ZD.; AJAMI, NJ.; PETROSINO, JF.; JUN, G.; HANIS, CL.; SHAH, M.; et al. 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. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 45, n. 7, p. 899-908, 2017. DOI: 10.1111/apt.13969.
- JIANG, ZD.; JENQ, RR.; AJAMI, NJ.; PETROSINO, JF.; ALEXANDER, AA.; KE, S.; 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. **PLoS One**, v. 13, n. 11, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0205064.

RODE, AA.; CHEHRI, M.; KROGSGAARD, LR.; HENO, KK.; SVENDSEN, AT.; RIBBERHOLT, I.; et al. Randomised clinical trial: a 12-strain bacterial mixture versus faecal microbiota transplantation versus vancomycin for recurrent *Clostridioides difficile* infections. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 53, n. 9, p. 999-1009, 2021. DOI: 10.1111/apt.16309.

KAO, D.; WONG, K.; FRANZ, R.; COCHRANE, K.; SHERRIFF, K.; CHUI, L.; et al. The effect of a microbial ecosystem therapeutic (MET-2) on recurrent *Clostridioides difficile* infection: a phase 1, open-label, single-group trial. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 6, n. 4, p. 282-291, 2021. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00007-8.

MONAGHAN, TM.; SEEKATZ, AM.; MARKHAM, NO.; YAU, TO.; HATZIAPOSTOULOU, M.; JILANI, T.; et al. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection Associates With Functional Alterations in Circulating microRNAs. **Gastroenterology**, v. 161, n. 1, p. 255-270, 2021. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.03.050.