

Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por *Clostridium difficile* recorrente—uma revisão

Fecal Microbiote Transplantation in the Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection—a Review

Rômulo Bagano Meneses¹ Kaique Flávio Xavier Cardoso Filardi² Patricia Fontes da Costa Bagano³
Rafaela Goes Machado² Sandra Lúcia Fernandes⁴

¹Clínica Médica, Hospital Geral Ernesto Simões Filho, Salvador, BA, Brasil

²Curso de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil

³Clínica Médica, Hospital Português da Bahia, Salvador, BA, Brasil

⁴Internal Medicine Department, Hospital Meridional, Cariacica, ES, Brasil

Address for correspondence Rômulo Bagano Meneses, MD, Clínica Médica, Hospital Geral Ernesto Simões Filho, Praça Conselheiro João Alfredo, S/N, 40320-350, Pau Miúdo, Salvador, BA, Brasil (e-mail: romulobagano@gmail.com).

Int J Nutrol 2018;11:51–55.

Resumo

A infecção por *Clostridium difficile* (ICD) tem se tornado uma das maiores complicações associadas ao uso de antibióticos sistêmicos. Os antimicrobianos quebram o equilíbrio da flora intestinal colônica, predispondo o indivíduo a infecção por cepas oportunistas, como a ICD, que pode ocasionar, caracteristicamente, um quadro de diarreia e colite. O tratamento padrão para estes casos consiste no uso de metronidazol ou vancomicina por um período de 10 a 14 dias. Porém, estima-se que cerca de 5 a 35% destes pacientes apresentarão falha terapêutica, com novos quadros de ICD. As opções de tratamento para a ICD recorrente permanecem limitadas, mas com terapias promissoras sendo constantemente pesquisadas. O uso de fezes obtidas de um doador saudável para a realização de transplante de microbiota fecal (TMF) vem ganhando espaço nos diversos centros de saúde, com taxas de sucesso reportadas entre 80 e 100%. No entanto, a experiência acerca do assunto ainda permanece limitada, com necessidade de estudos que permitam a criação de um protocolo específico para a realização do TMF.

Palavras-Chave

- ▶ clostridium difficile
- ▶ diarreia recorrente
- ▶ transplante de microbiota fecal

Abstract

Clostridium difficile infection (CDI) has become one of the major complications associated with the use of systemic antibiotics. Antimicrobials disrupt the balance of the colonic intestinal flora, predisposing the individual to infections by opportunistic strains, such as an CDI, that can characteristically cause a course of diarrhea and colitis. The standard treatment for these cases is the use of metronidazole or vancomycin for a period of 10 to 14 days. However, it is estimated that this therapy will fail in ~ 5 to 35% of the patients, who will present a recurrence of CDI. The treatment options for recurrent CDI remain limited, but with promising therapies being constantly researched. The use of stools obtained from a donor to perform fecal microbiota transplantation (FMT) has been gaining space in several health centers, with reported success rates of 80 to 100%. However, there still is a limited experience in this subject, with the need for studies that allow the creation of a specific protocol for FMT.

Keywords

- ▶ clostridium difficile
- ▶ recurrent diarrhea
- ▶ fecal microbiota transplantation

Introdução

Clostridium difficile é uma bactéria gram-positiva responsável por quadros de gastroenterite infecciosa e colite pseudomembranosa, com significativa morbidade e mortalidade. Pacientes com mais de 65 anos de idade com histórico de hospitalização recente e de exposição a antibióticos estão sob maior risco de desenvolver infecção por *C. difficile* (ICD). Estudos apontam que esta infecção está diretamente relacionada com uma importante depleção da microbiota intestinal pelo uso de antibióticos, bem como com uma diminuição da resposta imune ao *C. difficile* tanto em função da idade quanto da presença de comorbidades nestes indivíduos.¹

A microbiota intestinal ou flora protetora é composta por ~ 300 a 500 espécies de microrganismos, o que corresponde a ~ 10¹² bactérias por grama de fezes. Estes organismos desempenham diversas funções, incluindo a digestão de carboidratos complexos e armazenamento de energia, e atuam principalmente contra microrganismos patogênicos, a exemplo do *C. difficile*. Este microrganismo coloniza o intestino grosso de indivíduos suscetíveis, produzindo toxinas lesivas denominadas toxina A e toxina B. Ambas promovem dano tecidual, ocasionando morte celular, exacerbação da cascata inflamatória, diarreia e colite pseudomembranosa.²

Nas últimas décadas, mudanças dramáticas ocorreram nos aspectos epidemiológicos da ICD, principalmente pelo aumento na incidência e na severidade das cepas, sendo considerada a infecção nosocomial mais comum nos Estados Unidos.³ Historicamente, a ICD era uma doença associada exclusivamente aos cuidados de saúde relacionados com antibioticoterapia. Porém, já existem relatos de acometimento de população da comunidade, considerada de baixo risco.⁴

A maioria dos pacientes que desenvolvem ICD responde ao uso de metronidazol ou vancomicina, que são antibióticos utilizados como terapia padrão. Porém, cerca de 5 a 30% desses pacientes podem evoluir com falha terapêutica, desenvolvendo quadros recorrentes de ICD, cujo mecanismo fisiopatológico não está totalmente esclarecido. Os fatores de risco relacionados à ICD recorrente são: idade maior que 65 anos, desnutrição proteico-calórica, cirurgia abdominal recente, hospitalização prolongada e internamento recente em uma unidade de terapia intensiva (UTI).⁵

Os quadros de ICD recorrente são caracteristicamente tratados com o uso crônico ou em pulsoterapia de metronidazol ou vancomicina. Porém, são relatadas altas taxas de recidivas.⁶ A resolução permanente e/ou a cura da ICD recorrente permanece um desafio para os clínicos e, portanto, não é surpreendente que alternativas terapêuticas estejam sendo pesquisadas.⁷

Uma alternativa que vem ganhando notoriedade no meio científico como terapia padrão é o transplante de microrganismos intestinais de um doador saudável com o objetivo de restabelecer o equilíbrio da microbiota de indivíduos doentes. Esta estratégia terapêutica surgiu em 1958, conhecida como bacterioterapia fecal, atualmente também denominada transplante de microbiota fecal (TMF).⁶ Desde então,

Tabela 1 Indicação primária de transplante de microbiota fecal

| |
|--|
| 1. ICD recorrente ou recidiva; |
| a. Pelo menos três episódios de ICD leve a moderada e uma mal sucedida redução gradual de 6 a 8 semanas com vancomicina com ou sem um antibiótico alternativo (ex., rifaximina, nitazoxanida). |
| b. Pelo menos dois episódios de ICD grave resultando em hospitalização associada com morbidade significativa. |
| 2. ICD moderada sem resposta à terapia padrão (vancomicina) por pelo menos uma semana. |
| 3. ICD grave (e talvez até colite fulminante provocada por <i>C. difficile</i>) sem resposta à terapia padrão depois de 48 horas. |

Abbreviation: ICD, infecção por *Clostridium difficile*. Adaptada de Bakken et al, 2011.⁹

esta alternativa se tornou a mais promissora, com taxas de sucesso terapêutico reportadas entre 80 e 100%.⁸⁻¹⁰ Assim, por fazer parte de um complexo ocasionado pela ICD, a colite pseudomembranosa tem sido uma condição também tratada com TMF, apresentando resultados promissores.¹

O mecanismo terapêutico do TMF é simples e é baseado na resolução específica do problema da ICD: o restabelecimento do equilíbrio da microbiota intestinal, permitindo o crescimento de flora não patogênica. As indicações para TMF estão na ► **Tabela 1**.⁹ Os protocolos para TMF variam de acordo com a quantidade de fezes doadas, com o tipo de infusão do material doado e com a preparação dos materiais, porém ainda não existe um protocolo único, com cada instituição possuindo seu próprio protocolo.¹¹

Devido à notoriedade crescente do TMF como terapêutica padrão na ICD recorrente, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o tema de forma a sumarizar os principais trabalhos existentes nos últimos anos.

Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura realizada no período de junho a outubro de 2017. Foram utilizados os bancos de dados do PubMed, do BIREME e do Cochrane. Para alcançar o objetivo desta revisão, foram utilizadas como palavras-chave os seguintes termos e suas associações: *fecal microbiota transplantation and current clostridium difficile or fecal microbiota or clostridium difficile*. Os termos obrigatoriamente estavam presentes no título, no resumo ou nas palavras-chave dos artigos. Foram incluídos artigos dos últimos 10 anos relevantes à técnica de TMF para o tratamento de ICD.

A revisão de literatura incluiu ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, caso-controle e análises transversais. Foram excluídos artigos duplicados ou que não se enquadravam na linha de pesquisa após a leitura.

Revisão

O conhecimento e o interesse científico acerca do funcionamento da microbiota intestinal ganharam importante

notoriedade nas últimas décadas. A literatura científica já soma mais de 2.2 milhões de artigos publicados quando se pesquisa por *gut microbiome* ou *gut microbiote*. Além disso, a indústria alimentar e farmacêutica aliou-se a esses conhecimentos e abraçou uma importante parcela da economia com os promissores “probióticos” e/ou “alimentos fermentados”.¹²

Um indivíduo saudável possui trilhões de microrganismos habitando seu intestino. Apesar disso, ao se comparar dois indivíduos saudáveis, eles terão diferenças importantes nesta microbiota. Esta diferença está associada a diversos fatores, como idade, região geográfica, alimentação, estresse e medicações. Entre as medicações, os antibióticos representam a classe que, sem dúvida, altera drasticamente a microbiota intestinal.¹²

Os antibióticos, principalmente os de largo espectro, atuam nas cepas patogênicas e não patogênicas, levando a um efeito negativo na microbiota intestinal. Além disso, seu uso inadequado e por períodos prolongados promove resistência bacteriana de ambas as cepas e facilita o aumento da colonização por cepas oportunistas, como o *C. difficile*.¹²

O uso de antibióticos de forma exagerada e inadequada tornou-se um problema de saúde pública em todo o mundo. Estima-se que cerca de 50% das prescrições de antibiótico contenham algum erro. Estes dados se alinham com o aumento da incidência de ICD, assim como com ICDs mais graves e recorrentes.^{5,13,14}

A recaída de ICD, também denominada ICD recorrente, ocorre em entre 5 a 30% dos pacientes tratados adequadamente com metronidazol ou vancomicina no primeiro episódio. Os trabalhos acumulados na literatura, baseados em séries de casos e em ensaios controlados, reportam que o TMF é a melhor forma de abordar estes pacientes, tendo em vista as altas taxas de recidivas com o uso crônico de metronidazol ou vancomicina.⁵

Chang et al¹⁵ identificaram que pacientes com ICD recorrente possuíam microbiota caracterizada por uma acentuada redução de diversidade quando comparada com o grupo controle e com pacientes no primeiro episódio de ICD.

O TMF surgiu com a necessidade de uma terapia mais eficaz na abordagem de algumas desordens do trato gastrointestinal. A referência mais remota que demonstra sua utilização incipiente data do século IV, em um livro chinês de emergências médicas, no qual o autor prescreve fezes como agente terapêutico.¹⁶ Muito tempo depois, Ralph Lewin descreveu que “... o consumo de fezes de camelo foi recomendado por 17 beduínos como remédio para a disenteria bacteriana; sua eficácia foi confirmada por soldados alemães na África durante a Segunda Guerra Mundial”.¹⁷ E o primeiro TMF realizado para tratar um paciente com colite pseudomembranosa foi descrito por Eiseman et al, em 1958.¹⁸

O TMF refere-se ao processo infusional de uma suspensão líquida contendo fezes de um doador saudável no trato gastrointestinal do paciente. O TMF pode ser considerado um “transplante de órgão.” A ideia da existência de um “órgão microbiológico” no ser humano é bastante nova e é suportada pela ciência moderna. E, com certeza, o TMF é uma forma de transplante muito mais simples quando comparada com outros transplantes, sem a necessidade de compatibilidade imunológica entre doador e receptor ou a necessidade de imunossu-

pressão pós-procedimento. O transplante pode ser realizado por diferentes vias: por sonda nasogástrica ou nasojejunal, por endoscopia digestiva alta, enema ou colonoscopia.¹⁹

Avia de infusão das fezes foi analisada em um estudo no qual não foi demonstrada diferença significativa entre os métodos, com desfechos similares entre a administração pelo trato gastrointestinal alto, por colonoscopia ou por enema. Contudo, alguns autores refutam esta ideia. No entanto, é consenso considerar a clínica do paciente, a disponibilidade de endoscópio e do uso de drogas sedativas e a experiência da instituição para a escolha do método mais adequado e seguro.¹⁰

Em um dos primeiros testes realizados sobre TMF, Bowden et al²⁰ sugeriram que o supercrescimento bacteriano desempenha um papel importante no desenvolvimento de colite pseudomembranosa e postularam que a restauração do equilíbrio da flora local levaria à resolução da doença. Neste estudo, 16 pacientes que tiveram falha à terapia padrão de colite pseudomembranosa com vancomicina ou metronidazol foram tratados com transplante de fezes proveniente de membros familiares ou de outros indivíduos saudáveis. Aproximadamente 82% dos pacientes tiveram uma resposta clínica dramática sem efeitos colaterais reportados. Três pacientes morreram. Dois deles não tinham evidência de colite ao óbito, e o terceiro tinha envolvimento do intestino delgado.

Além do aspecto técnico-científico, o uso do TMF como terapia padrão para ICD recorrente mostrou-se menos oneroso quando comparado com a terapia medicamentosa. Um estudo realizado por Varier et al demonstrou que os custos das terapias com TMF e do uso de vancomicina foram de US\$ 1.669 versus US\$ 3.788, respectivamente. Além disso, os autores relataram maior efetividade do TMF quando também comparado ao uso de vancomicina, caracterizando o TMF com melhor custo-efetividade.²¹

Para a realização do processo do TMF, é necessária a escolha do paciente ideal a se beneficiar com a terapia, bem como a escolha de um doador saudável, apesar da fraca evidência científica sobre este tema. As indicações estão na ► **Tabela 1**.

As evidências sobre a escolha do doador são bastante falhas. Poucos estudos sugerem fatores ou critérios que possam ser utilizados como norteadores de um doador ideal. Porém, existem fatores interessantes a serem considerados. Pessoas de contato íntimo do paciente, como esposa, filhos ou contatos domiciliares, são preferíveis aos demais por possuírem hábitos alimentares e fator de risco similar para adquirir doenças infecciosas, o que minimiza a chance de transmissão de agentes infecciosos. Apesar de este contactante poder ser portador do *C. difficile*, alguns estudos sugerem que isso não impede o sucesso do procedimento.⁹

O material proveniente de doadores que não são contactantes tem mostrado efeito terapêutico similar. Além disso, a disponibilidade de doadores não relacionados ao paciente é muito maior, o que facilita a execução do TMF. Não obstante, independente de quem seja o doador, é importante procurar por pessoas saudáveis e sem relato de doenças sistêmicas.⁹

Em uma revisão sistemática recente de pacientes submetidos ao TMF para tratamento de ICD recorrente, foram identificados 317 pacientes tratados com redução de 92% dos casos, sem efeitos colaterais consideráveis. A efetividade

do tratamento variou de acordo com o volume da microbiota doada, a relação entre doador e receptor, a rota de instalação e o tratamento da infusão.¹¹

Em outro estudo, os autores demonstraram que apesar de a terapia para ICD recorrente com uso de TMF ser um procedimento em expansão em todos os grandes centros mundiais, não existem ainda relatos publicados que validem a escolha do doador ideal.²²

Após a realização do procedimento, pouco se sabe sobre o comportamento da microbiota inserida no receptor. Em um estudo prospectivo realizado recentemente, o autor coletou amostra de fezes antes e após o TMF, analisando o perfil da flora existente e o comparando com os dados do Projeto Microbioma Humano (HMP, na sigla em inglês) para uma avaliação dinâmica da microbiota dos indivíduos transplantados. Neste estudo, dadas as suas limitações, o autor demonstrou um rápido retorno ao perfil de microbiota normal após o TMF e a variação da microbiota permaneceu, na maior parte do tempo, dentro da faixa da normalidade segundo o HMP.²³

Aspectos Éticos

É importante enfatizar que o TMF, apesar de ter sido relatado há mais de 50 anos na literatura científica como um procedimento inovador e promissor, permanece em fase de teste. Segundo uma revisão realizada recentemente, apenas 59 testes foram registrados para teste clínico com TMF, dos quais apenas 21 estavam relacionados com ICD. Logo, é muito importante ponderar os aspectos éticos de sua utilização exponencial nos últimos anos.²⁴

Além disso, inicialmente em 2007, o instituto norte-americano Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA, na sigla em inglês) classificou o uso de fezes humanas com propósito médico como uma droga experimental. Apenas anos depois, as fezes foram consideradas como um tecido, tornando assim mais fácil o processo de realização do transplante.²⁴

Por fim, pode-se sumarizar três aspectos éticos importantes sobre o TMF que ainda precisam ser trabalhados pela comunidade científica: seleção do doador, segurança e risco-benefício e consentimento informado.²⁴

Conclusão

Outras alternativas terapêuticas, como o uso de probióticos, de moléculas ligadoras de toxina, de imunoglobulina e de vacinação para *C. difficile* ainda se mantêm sem provas científicas. Evidências relatam resultado conflitante do uso de probióticos, mostrando benefício apenas com o uso concomitante da *Saccharomyces boulardii* com antibióticos. As moléculas ligadoras de toxina são desenhadas para bloquear a ação das toxinas produzidas pelas cepas de *C. difficile*, sem relato de superioridade ou não inferioridade em relação ao uso da terapia padrão com antibióticos. O uso de imunoglobulinas contra a ICD mostrou-se bastante promissor, porém com custo bastante elevado, diminuindo seu custo-efetividade. E não há, ainda, evidências que suportem o uso de vacinação para a ICD recorrente.¹¹

O TMF configura-se como excelente alternativa ao tratamento da ICD recorrente e, portanto, não responsiva à terapia antimicrobiana padrão. Estudos prospectivos devem ser estimulados para a melhor definição e a criação de algoritmos para TMFs, padronizando sua realização especialmente no que tange a forma de infusão, o tipo de doador ideal, o volume de microbiota e o custo-efetividade.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

Referências

- Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(06):475–483 <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004836-200407000-00003> [Internet]
- Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol* 2011;9(01):27–38 <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro2473> [Internet]
- Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(04):387–390
- Depestele DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract* 2013;26(05):464–475
- Wilcox MH. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl C):41–46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9630373> [Internet]
- Huebner ES, Surawicz CM. Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Diarrhea. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2006;2(03):203–208
- Xu S, Huang H, Li G. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Chinese J Infect Chemother* 2011;11(06):426–427
- Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2009;15(06):285–289. Doi: 10.1016/j.anaerobe.2009.09.007 [Internet]
- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al; Fecal Microbiota Transplantation Workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(12):1044–1049. Doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.014 [Internet]
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368(05):407–415 <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1205037> [Internet]
- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53(10):994–1002
- Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract* 2015;30(06):734–746 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26449893> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4838018> [Internet]
- Del Fiol FdeS, Lopes LC, Toledo MI, Barberato-Filho S. Prescription patterns and antibiotic use in community-based infections. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(01):68–72
- Sancho-Puchades M, Herráez-Vilas JM, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Analysis of the antibiotic prophylaxis prescribed by Spanish Oral Surgeons. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(10):e533–e537

- 15 Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008;197(03):435–438<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/525047>[Internet]
- 16 Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107(11):1755–1755, author reply 1755–1756
- 17 Merde LA. Excursions in Scientific, Cultural, and Socio-Historical Coprology. 1815;119(4):1174–1175
- 18 Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44(05):854–859
- 19 McCune VL, Struthers JK, Hawkey PM. Faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43(03):201–206
- 20 Bowden TA Jr, Mansberger AR Jr, Lykins LE. Pseudomembranous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. *Am Surg* 1981;47(04):178–183
- 21 Varier RU, Biltaji E, Smith KJ, et al. Cost-effectiveness analysis of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36(04):438–444https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X14000804/type/journal_article[Internet]
- 22 Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, et al. Donor Recruitment for Fecal Microbiota Transplantation. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(07):1600–1606<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP TLP:landingpage&an=00054725-201507000-00014> [Internet]
- 23 Weingarden A, González A, Vázquez-Baeza Y, et al. Dynamic changes in short- and long-term bacterial composition following fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Microbiome* 2015;3(01):10<http://www.microbiomejournal.com/content/3/1/10>[Internet]
- 24 Daloiso V, Minacori R, Refolo P, et al. Ethical aspects of Fecal Microbiota Transplantation (FMT). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(17):3173–3180