

**UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL E SUA RELAÇÃO COM A INFECÇÃO  
PELA BACTÉRIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

**STELLA MANOSSO DEMARCHI**

MARINGÁ – PR

2022

Stella Manosso Demarchi

**TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL E SUA RELAÇÃO COM A INFECÇÃO  
PELA BACTÉRIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Medicina, sob a orientação da Profa. Me. Lígia Maria Molinari Capel.

MARINGÁ – PR

2022

STELLA MANOSSO DEMARCHI

**TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL E SUA RELAÇÃO COM A INFECÇÃO  
PELA BACTÉRIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Medicina, sob a orientação da Profa. Me. Lígia Maria Molinari Capel.

Aprovado em: 28 de setembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Mariana Muel de Lima (Dra. Viciosa)  
Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

\_\_\_\_\_  
Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

\_\_\_\_\_  
Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

# **TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL E SUA RELAÇÃO COM A INFECÇÃO PELA BACTÉRIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

Stella Manosso Demarchi

## **RESUMO**

A revisão de literatura em questão expõe o transplante de microbiota fecal e sua relação com a infecção por *Clostridium difficile* (ICD), ademais, possui como objetivo demonstrar como esse transplante pode resolver distúrbios da microbiota, principalmente os relacionados à ICD. Ainda, a revisão se baseia em artigos publicados a respeito do assunto em bases de dados eletrônicas. Por fim, espera-se com essa revisão que se entenda como o processo de transplante de microbiota fecal é realizado e quais suas utilidades na restauração da microbiota e no funcionamento do sistema intestinal, além de proporcionar uma nova visão sobre a cura de doenças, levando novos esclarecimentos pertinentes à sua utilização.

**Palavras-chave:** Disbiose. Intestino. Microrganismos.

## **FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION AND ITS RELATIONSHIP WITH *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* BACTERIA INFECTION**

## **ABSTRACT**

This literature review elucidates fecal microbiota transplantation and its relationship with *Clostridium difficile* infection (CDI) and it aims to demonstrate how this transplant can solve microbiota disorders, especially those related to CDI. Furthermore, the review is based on articles published on the subject in electronic databases. Finally, it is expected that this review make it possible to understand how the process of fecal microbiota transplantation is performed and what its usefulness in the restoration of the microbiota and in the functioning of the intestinal system, besides providing a new view on the cure of diseases, leading to new clarifications pertinent to its use.

**Keywords:** Dysbiosis; Intestine; Microorganisms.

## LISTA DE TABELAS

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 1. FLUXOGRAMA PRISMA ..... | 8  |
| 2. TABELA 1 .....          | 9  |
| 3. TABELA 2 .....          | 17 |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>              | <b>6</b>  |
| <b>2. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>     | <b>7</b>  |
| <b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b> | <b>8</b>  |
| <b>4. CONCLUSÃO.....</b>               | <b>44</b> |
| <b>5. REFERÊNCIAS.....</b>             | <b>45</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A microbiota humana consiste no conjunto de microrganismos que, simbioticamente, coexistem e se desenvolvem em diversas áreas do corpo humano, estando localizada em vários nichos do corpo, inclusive no trato gastrointestinal (TGI) (1).

Ademais, é repleta de microrganismos diferenciados, como bactérias, vírus, fungos, parasitas, sendo os principais filos bacterianos os *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, que representam mais de 90% do microbioma intestinal (genoma coletivo dos microrganismos do intestino) e *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, que representam os 10% restantes (1).

A microbiota desenvolve ampla gama de funções no corpo humano, sendo responsável também pela manutenção da homeostasia (2). Além disso, desempenha importante papel na defesa contra patógenos invasores, além de estar envolvida no desenvolvimento do sistema imunológico, regulação da absorção de cálcio, magnésio e ferro, produção de energia e, ainda, na manutenção da função da barreira intestinal (1).

Existem vários fatores que alteram a implantação e permanência da microbiota, como fatores determinados pela genética do indivíduo, a dieta, a higiene, o estresse e drogas, por exemplo, que são capazes de levar a situação de disbiose, causando o desequilíbrio das relações fisiológicas entre as espécies da microbiota intestinal e os tecidos do hospedeiro.

A disbiose traz consigo inúmeras consequências ao corpo humano, sendo uma delas a tendência a infecções intestinais e extraintestinais, como a infecção por *Clostridium difficile* (ICD). Essa infecção está diretamente relacionada com a depleção da microbiota pelo uso de antibióticos e diminuição da resposta imune em decorrência da idade e comorbidade nos pacientes (2).

O *C. difficile* é um bacilo gram-positivo anaeróbico obrigatório que coloniza normalmente a microbiota, mas que em situações de disbiose pode se tornar um patógeno, através dos seus fatores de virulência: a enterotoxina A e a citotoxina B, que são responsáveis pelo dano tecidual, ocasionando morte celular, exacerbação da cascata inflamatória, diarreia e colite pseudomembranosa (3).

A ICD apresenta como quadro clínico típico a diarreia aquosa com mais de três evacuações por dia, dor abdominal com melhora após as evacuações, febre baixa e leucocitose, além disso, em casos mais graves pode-se ter a evolução para megacólon tóxico e perfuração intestinal. Ademais, complicações como hipoalbuminemia, desidratação e desnutrição são comuns. Desse modo, para o diagnóstico da ICD utiliza-se a apresentação clínica da doença e a detecção microbiológica da bactéria nas fezes (4).

Para o tratamento, tem-se o metronidazol como primeira linha e a vancomicina como segunda escolha, podendo a fidaxomicina ser utilizada como opção terapêutica de segunda linha. Contudo, as respostas aos medicamentos são precárias e a infecção pode apresentar recorrência, girando em torno de 30% e, com isso, a fim de desenvolver um tratamento de maior eficácia para casos recorrentes e refratários, desenvolveu-se, com base em uma técnica chinesa do quarto século, o transplante de microbiota fecal (4).

Desse modo, o transplante de microbiota fecal (TMF) ocorre a partir da introdução da microbiota intestinal de um doador saudável em um paciente portador da infecção por *C. difficile*, com o intuito de restabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal e permitir o crescimento da microbiota não patogênica (3; 5).

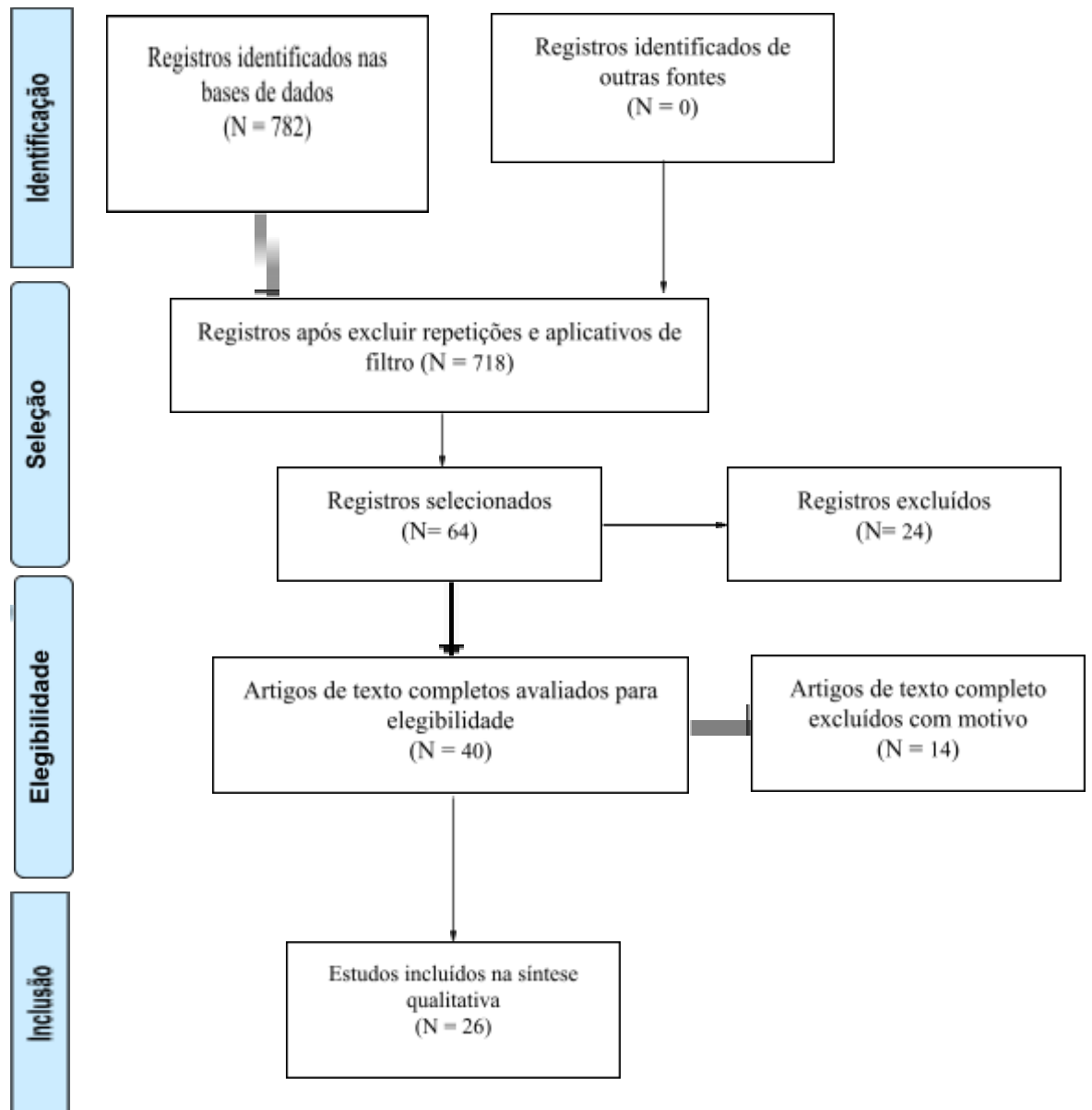
O presente estudo teve como objetivos identificar as condições que favorecem a ICD, justificar a utilização do transplante de microbiota fecal sobre a ICD; compreender como o transplante de microbiota fecal atua na resolução da ICD; descrever como é realizado o transplante de microbiota fecal e suas indicações e analisar dados de estudos anteriores referentes a quadros já solucionados de ICD com uso do transplante de microbiota fecal.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Para o desenvolvimento desta revisão integrativa, foram utilizados artigos publicados nas bases de dados eletrônicas *Pubmed*, *Scielo* e *Google acadêmico*. A pesquisa utilizou os termos “transplante de microbiota fecal”, “microbiota”, “infecção por *Clostridium difficile*”. Para a resolução da revisão foram utilizados artigos publicados nos últimos 10 anos nas bases de dados referidas. Para a seleção dos artigos, foi utilizado o fluxograma Prisma (figura 1). A revisão de literatura contou com estudos de ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, caso controle e análises transversais. Para isso, foram utilizados estudos não duplicados e considerados necessários ao tema.



Figura 1- Fluxograma Prisma.



Fonte: MOHER et al. (2009).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente revisão integrativa foram avaliados 26 artigos que apresentaram todos os critérios de inclusão determinados na metodologia. Nas tabelas abaixo encontram-se as informações dos estudos incluídos. A tabela 1 é composta por título, autores, ano de publicação, local e periódico. A tabela 2 apresenta o delineamento da pesquisa, objetivos, principais resultados e conclusão de cada trabalho.

**Tabela 1** – Tabela abrangendo título, autores, ano de publicação e periódico dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

| N | Título   | Autores  | Ano  | Periódico                   |
|---|--|--|------|-----------------------------|
| 1 | Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Trial | Colleen R. Kelly, MD; Alexander Khoruts, MD; Christopher Staley, PhD; Michael J. Sadowsky, PhD; Mortadha Abd, MD; Mustafa Alani, MD, Brianna Bakow, BA; Patrizia Curran, MD; Joyce McKenney, MS; Allison Tisch, NP; Steven E. Reinert, MS; Jason T. Machan, PhD; and Lawrence J. Brandt, MD. | 2016 | Annals of Internal Medicine |

**Tabela 1** – Tabela abrangendo título, autores, ano de publicação e periódico dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|   |   |  |      |                                 |
|---|---|--|------|---------------------------------|
| 2 | Effect of Oral Capsule– vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent Clostridium difficile Infection A Randomized Clinical Trial                | Dina Kao, MD, FRCPC; Brandi Roach, RN; Marisela Silva, MD; Paul Beck, MD, PhD, FRCPC; Kevin Rioux, MD, PhD, FRCPC; Gilaad G. Kaplan, MD, FRCPC; Hsiu-Ju Chang, MSc; Stephanie Coward, MSc; Karen J. Goodman, PhD; Huiping Xu, PhD; Karen Madsen, PhD; Andrew Mason, MBBS; Gane Ka-Shu Wong, PhD; Juan Jovel, PhD; Jordan Patterson, MSc; Thomas Louie, MD, FRCPC | 2017 | JAMA                            |
| 3 | Effectiveness of fecal microbiota transplant for the treatment of Clostridium difficile diarrhea: a systematic review and meta-analysis                                   | R.A. Pomares Bascunana; V. Veses; and C.C. Sheth   | 2021 | Letters in Applied Microbiology |
| 4 | Fecal Microbiota Transplant for Relapsing Clostridium difficile Infection Using a Frozen Inoculum From Unrelated Donors: A Randomized, Open-Label, Controlled Pilot Study | Ilan Youngster; Jenny Sauk; Christina Pindar; Robin G. Wilson; Jess L. Kaplan; Mark B. Smith; Eric J. Alm; Dirk Gevers; George H. Russell; and Elizabeth L. Hohmann  | 2014 | Clinical Infectious Diseases    |

**Tabela 1** – Tabela abrangendo título, autores, ano de publicação e periódico dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|   |  |  |      |   |
|---|--|--|------|---|
| 5 | Fecal microbiota transplantation - something more than merely a therapeutic curiosity                                  | Carlos Ferre-Aracil; Lara Aguilera-Castro; Enrique Rodríguez-de-Santiago; Ana García-García-de-Paredes; and Antonio López-Sanromán   | 2015 | Revista Española de Enfermedades Digestivas |
| 6 | Fecal Microbiota Transplantation for Primary Clostridium difficile Infection   | Frederik E. Juul, M.D.; Kjetil Garborg, M.D., Ph.D.; Michael Bretthauer, M.D., Ph.D.; Hilde Skudal, M.D.; Mari N. Øines, M.D.; Håvard Wiig, M.D.; Øystein Rose, M.D.; Birgitte Seip, M.D., Ph.D.; J. Thomas Lamont, M.D.; Tore Midtvedt, M.D., Ph.D.; and Jørgen Valeur, M.D., Ph.D. | 2018 | The new england journal of medicine         |
| 7 | Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection | Christian Lodberg Hvas; Simon Mark Dahl Jørgensen; Søren Peter Jørgensen; Merete Storgaard; Lars Lemming; Mette Mejlby Hansen; Christian Erikstrup; and Jens Frederik Dahlerup   | 2019 | Gastroenterology                            |
| 8 | Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium difficile Infection                | Ilan Youngster, MD, MMSc; George H. Russell, MD, MSc; Christina Pindar, BA; Tomer Ziv-Baran, PhD; Jenny Sauk, MD; Elizabeth L. Hohmann, MD   | 2014 | JAMA  |

**Tabela 1** – Tabela abrangendo título, autores, ano de publicação e periódico dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |   |  |      |  |
|----|---|--|------|--|
| 9  | Structuring a fecal microbiota transplantation center in a university hospital in Brazil  | Daniel Antônio de Albuquerque Terra; Eduardo Garcia Vilela; Rodrigo Otávio Silveira Sila; Laiane Alves Leão; Karine Sampaio Lima; Raissa Iglesias Fernandes Ângelo Passos; Amanda Nádia Diniz; and Luiz Gonzaga Vaz Coelho | 2020 | Arquivos de Gastroenterologia          |
| 10 | Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection    | Y.-T. Li; H.-F. Cai; Z.-H. Wang; J. Xu; and J.-Y. Fang   | 2016 | Alimentary Pharmacology & Therapeutics |
| 11 | Transplante de microbiota fecal por enteroscopia alta para o tratamento da diarreia causada por Clostridium difficile               | Arnaldo José Ganc; Ricardo Leite Ganc; Sílvia Mansur Reimão; Alberto Frisoli Junior; and Jacyr Pasternak   | 2015 | Einstein                               |
| 12 | Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review of randomized controlled trials | Paul Moayyedi, Yuhong Yuan, Harith Baharith , Alexander C Ford   | 2017 | The Medical Journal of Australia       |

**Tabela 1** – Tabela abrangendo título, autores, ano de publicação e periódico dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |   |   |      |  |
|----|---|---|------|--|
| 13 | Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent <i>C. difficile</i> infection: An updated randomized controlled trial meta analysis   | Wenjia Hui, Ting Li, Weidong Liu, Chunyan Zhou, Feng Gao  | 2019 | Plos One                                       |
| 14 | Initial experience with fecal microbiota transplantation in <i>Clostridium difficile</i> infection – transplant protocol and preliminary results  | Ana Ponte, Rolando Pinho, Margarida Mota, Joana Silva, Nuno Vieira, Rosa Oliveira, Teresa Pinto-Pais, Carlos Fernandes, Iolanda Ribeiro, Jaime Rodrigues, Paulo Lopes, Tiago Teixeira and João Carvalho           | 2015 | Revista Española de Enfermedades Digestivas    |
| 15 | Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory <i>clostridium difficile</i> infection: a meta-analysis? | Guihua Tang, Wen Yin, Wenen Liu   | 2017 | Diagnostic Microbiology and Infectious Disease |
| 16 | Randomized clinical trial to evaluate the effect of fecal microbiota transplant for initial <i>Clostridium difficile</i> infection in intestinal microbiome   | Adrian Camacho-Ortiz, Eva Maria Gutierrez-Delgado, Jose F. Garcia-Mazcorro, Soraya Mendoza-Olazaran, Adrian Martinez-Melendez, Laura Palau-Davila, Simon D. Baines, Hector Maldonado-Garza, Elvira Garza-Gonzalez | 2017 | Plos One                                       |

**Tabela 1** – Tabela abrangendo título, autores, ano de publicação e periódico dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |   |   |      |   |
|----|---|---|------|---|
| 17 | Comparing fecal microbiota transplantation to standard-of-care treatment for recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection: a systematic review and meta-analysis                                      | Muhammad Y. Khana , Ahmed Dirweeshb, Talal Khurshide and Waqas J. Siddiqui                                    | 2018 | European Journal of Gastroenterology & Hepatology         |
| 18 | Randomized clinical trial: fecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory <i>Clostridium difficile</i> infection—single versus multiple infusions | G. Ianiro, L. Masucci, G. Quaranta, C. Simonelli, L. R. Lopetuso, M. Sanguinetti, A. Gasbarrini, G. Cammarota | 2018 | <i>AP&amp;T: Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> |
| 19 | Effect of Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of <i>Clostridium difficile</i> Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies   | Tuo chen, Qun Zhou, Dan Zhang, Feng Jiang, Jing Wu, Jin-Yong Zhou, Xiao Zheng and Yu-Gen Chen                 | 2018 | European Crohn's and Colitis Organization                 |

**Tabela 1** – Tabela abrangendo título, autores, ano de publicação e periódico dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |   |  |      |  |
|----|---|--|------|--|
| 20 | Fecal Microbiota Transplantation (FMT) with Colonoscopy Is Superior to Enema and Nasogastric Tube While Comparable to Capsule for the Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis | Daryl Ramai, Karl Zakhia, Paul J. Fields, Andrew Ofosu, Goonja Patel, Vahe Shahnazarian, Jonathan K. Lai, Amaninder Dhaliwal, Madhavi Reddy, Shannon Chang | 2020 | Digestive Diseases and Sciences          |
| 21 | A network meta-analysis of randomized controlled trials exploring the role of fecal microbiota transplantation in recurrent Clostridium difficile infection   | Theodore Rokkas, Javier P Gisbert, Antonio Gasbarrini, Georgina L Hold, Herbert Tilg, Peter Malfertheiner, Francis Megraud and Colm O'Morain               | 2019 | United European Gastroenterology Journal |
| 22 | Low Cure Rates in Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and MetaAnalysis   | Raseen Tariq, Darrell S. Pardi, Mark G. Bartlett, Sahil Khanna   | 2017 | Infectious Diseases Society of America   |



**Tabela 1** – Tabela abrangendo título, autores, ano de publicação e periódico dos artigos selecionados para a revisão integrativa.

|    |   |   |      |  |
|----|---|---|------|--|
| 23 | Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection A Randomized Clinical Trial | Christine H. Lee, Theodore Steiner, Elaine O. Petrof, Marek Smieja, Diane Roscoe, Anouf Nematallah, J. Scott Weese, Stephen Collins, Paul Moayyedi, Mark Crowther, Mark J. Ropeleski, Padman Jayaratne, David Higgins, MB; Yingfu Li, Neil V. Rau, Peter T. Kim | 2016 | JAMA   |
| 24 | Randomized clinical trial: fecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection                    | G. Cammarota, L. Masucci, G. Ianiro, S. Bibbo, G. Dinoi, G. Costamagna, M. Sanguinetti & A. Gasbarrini  | 2015 | <i>AP&amp;T:</i><br>Alimentary<br>Pharmacology<br>and Therapeutics |
| 25 | Does the donor matter? Donor vs patient effects in the outcome of a next generation microbiota-based drug trial for recurrent Clostridium difficile infection               | Arnab Ray & Courtney Jones  | 2016 | Future Medicine  |
| 26 | Donor Recruitment for Fecal Microbiota Transplantation  | Sudarshan Paramsothy, Thomas J. Borody, Enmoore Lin, Sarah Finlayson, Alissa J. Walsh, Douglas Samuel, Johan van den Bogaerde, Rupert W. L. Leong, Susan Connor, Watson Ng, Hazel M. Mitchell, Nadeem Kaakoush and Michael A. Kamm                              | 2015 | IBD Journal  |

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

| N | Objetivo  | Principais Resultados   | Conclusão  |
|---|---|---|--|
| 1 | <p>Determinar a eficácia e segurança do transplante de microbiota fecal (TMF) em para o tratamento de infecção por <i>Clostridium difficile</i> (ICD) recorrente.</p> | <p>O TMF doador foi estatisticamente superior ao TMF autólogo (P= 0,042), mas a eficácia variou de acordo com o local. A falha clínica ocorreu em média 10 dias após o procedimento (variação de 1 a 62 dias). Dois pacientes não mantiveram a cura após TMF do doador. Todos os 9 pacientes que tiveram recorrência após TMF autólogo posteriormente passaram para o tratamento com TMF do doador e ficaram livres de ICD adicional. Todos os pacientes curados permaneceram livres de recorrência tardia de CDI entre 8 e 24 semanas.</p> | <p>Neste estudo duplo-cego, randomizado e controlado de TMF para tratamento de ICD recorrente, o TMF do doador pareceu seguro e foi mais eficaz do que o TMF autólogo. Em conclusão, FMT usando fezes frescas de doadores administrados por colonoscopia após um curso de vancomicina foi eficaz na prevenção de novos episódios de ICD em pacientes com infecção recorrente múltipla.</p> |

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| 2 | Determinar se o TMF por cápsula oral não é inferior à entrega da colonoscopia em eficácia. | Entre 116 pacientes randomizados, 105 (91%) completaram o estudo, com 57 pacientes randomizados para o grupo cápsula e 59 para o grupo colonoscopia. Na análise por protocolo, a prevenção de recorrência de ICD após um único tratamento foi alcançada em 96,2% tanto no grupo cápsula (51/53) quanto no grupo colonoscopia (50/52). | Entre adultos com recorrência de ICD, TMF via cápsulas orais não foi inferior à entrega por colonoscopia para prevenir infecções recorrentes ao longo de 12 semanas. O tratamento com cápsulas orais pode ser uma abordagem eficaz para o tratamento da ICD recorrente. |
|---|--|---|---|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| 3 | <p>Avaliar a eficácia global do TMF. Os objetivos secundários incluem uma descrição da proporção de pacientes que sofrem de efeitos adversos e uma avaliação da via de administração mais eficaz.</p> | <p>TMF é uma terapia altamente eficaz para o tratamento de diarreia por <i>C. difficile</i>. Efeitos adversos após TMF foram relatados em 14 dos 15 artigos incluídos na revisão. Acomete mais o trato gastrointestinal, sendo o sintoma mais frequente a diarreia não causada por <i>C. difficile</i>. No entanto, todos os efeitos adversos foram leves e auto-resolvidos em alguns dias. Alguns autores relatam diferenças na porcentagem de efeitos adversos entre grupos de participantes com base na via de administração do tratamento. Autores mostraram que o TMF via colonoscopia estava associado a menor risco e menor taxa de efeitos adversos em comparação com esofagogastroduodenoscopia, na qual foi relatada aspiração de fezes em duas pessoas. A colonoscopia é considerada a via de tratamento de TMF de escolha pelos profissionais, pois permite a observação do cólon e a coleta de amostras de biópsia, se necessário.</p> | <p>TMF provou ser um tratamento eficaz (recuperação de 82%) e seguro (efeitos colaterais leves) para diarreia por <i>C. difficile</i> em comparação com a terapia antibiótica padrão-ouro. Os benefícios adicionais do TMF incluem evitar o uso de antibióticos e, portanto, o potencial de reduzir a resistência antimicrobiana. Os pacientes que receberam TMF via colonoscopia experimentaram mais efeitos adversos do que os pacientes que receberam enema ou cápsulas orais. Além disso, a administração oral de cápsulas mostrou eficácia superior quando comparada à colonoscopia e enema. São necessárias mais pesquisas sobre os protocolos clínicos mais eficazes para preparar o TMF, bem como mais estudos comparativos sobre as vias de administração.</p> |
|---|---|---|---|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| 4 | Investigar os resultados clínicos da FMT para CDI refratária ou recidivante usando uma suspensão congelada de doadores não relacionados por ambas as vias gastrointestinais superiores e inferiores. | A resolução da diarreia foi alcançada em 14 pacientes (70%) após um único TMF (8 de 10 no grupo colonoscopia e 6 de 10 no grupo NGT). Cinco pacientes foram retratados, com 4 obtendo cura, resultando em uma taxa global de cura de 90%. O número diário de evacuações mudou de uma mediana de 7 no dia anterior ao TMF para 2 após a infusão. A pontuação de saúde auto-classificada melhorou significativamente, de uma mediana de 4 antes do transplante para 8 após o transplante. Nenhum evento adverso grave ou inesperado ocorreu. | Em nosso estudo de viabilidade inicial, TMF usando um inóculo congelado de doadores não relacionados é eficaz no tratamento de ICD recorrente. A administração via NGT parece ser tão eficaz quanto a administração colonoscópica. |
|---|--|--|--|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|   |                |   |   |
|---|----------------|---|---|
| 5 | Avaliar o TMF. | <p>Todos os estudos revisados mostraram eficácia acima de 50%, mesmo em imunossuprimidos ou idosos, ou em pacientes com quadros graves. Notavelmente, à luz das evidências disponíveis, o procedimento parece muito seguro. Neste estudo, 83,3% foram curados com apenas uma administração, resultados semelhantes aos relatados na literatura. No entanto, um paciente precisou de três TMFs para resolver a diarreia, o que destaca o fato de que alguns pacientes precisarão de mais de um procedimento para alcançar a remissão. Como em estudos anteriores, a resolução da diarreia foi rápida (24-48 horas após o TMF), e o procedimento foi bem tolerado sem efeitos adversos aparentes.</p> | <p>Em suma, este interessante estudo revela mais uma vez a eficácia e segurança do TMF como evidenciado em artigos anteriores no manejo de infecções refratárias e recorrentes com <i>C. difficile</i>, uma questão emergente em nossa prática clínica diária. Possui bom perfil de segurança, mecanismo fisiopatológico atraente, matéria-prima barata e ampla disponibilidade de recursos necessários fazem da TMF uma terapia potencial para condições altamente diversas.</p> |
|---|----------------|---|---|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| 6 | Investigar o papel do TMF diante ICD recorrente. | O desfecho primário foi a cura clínica (consistência de fezes firmes ou $\leq 3$ evacuações por dia) sem evidência de recorrência de infecção por <i>C. difficile</i> quando o paciente foi avaliado no dia 70 por um avaliador que desconhecia a atribuição do tratamento. Os pacientes nos quais a cura clínica foi alcançada após o tratamento inicial e que não tiveram recorrência da infecção foram definidos como tendo uma resposta primária completa. Os pacientes que receberam tratamento adicional para alcançar a cura clínica, mas que não tiveram recorrência da infecção durante o período de acompanhamento, foram definidos como tendo resposta secundária completa. | Este foi um estudo pequeno, mas os resultados sugerem que o transplante de microbiota fecal pode ser uma alternativa à antibioticoterapia em pacientes com infecção primária por <i>C. difficile</i> . |
|---|--|--|--|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| 7 | <p>Comparar os efeitos de TMF, fidaxomicina e vancomicina em dose padrão para ICD recorrente.</p> | <p>Dos 120 pacientes selecionados para inclusão, 56 não puderam ser randomizados.. A maioria teve como motivo para a exclusão do estudo a avaliação do médico de que os pacientes não poderiam tolerar a inclusão. A maioria desses pacientes teve sepse, colite fulminante ou deterioração geral. Pacientes que não puderam consentir em participar, apresentavam demência progressiva ou sonolência. Dos 64 pacientes randomizados e que receberam o TMF, 24 tiveram recidiva clínica e resultado positivo do teste de <i>C. difficile</i> antes ou 8 semanas após o tratamento alocado. Todos esses pacientes tiveram TMF de resgate realizado, entregue por colonoscopia ou tubo nasojejunal. No geral, 20 (83%) dos 24 pacientes que receberam TMF de resgate tiveram resolução clínica e um resultado de teste de <i>C. difficile</i> negativo em 8 semanas após TMF de resgate. As complicações imediatas do TMF incluíram qualquer efeito adverso que ocorreu até 24 horas após o procedimento. Dez pacientes apresentaram dor abdominal transitória, inchaço, constipação ou diarreia. Dos 22 pacientes com TMF de resgate, efeitos adversos foram observados em 4: cefaléia e tontura, inchaço, dor e vômito, e dor e náusea. Três desses pacientes tiveram.</p> | <p>Um efeito clínico geral do TMF de 92% está de acordo com os achados de ensaios clínicos anteriores. A maioria dos estudos anteriores definiu resolução como resolução clínica ou ausência de diarreia associada à <i>C. difficile</i>. O uso de qualquer definição não alterou nossas taxas de resultados ou diferenças relativas entre os tratamentos. A descoberta de que a fidaxomicina foi inferior ao TMF para recidiva de infecção por <i>C. difficile</i> é de importância clínica. Fidaxomicina e vancomicina são equivalentes para a terapia inicial de ICD. A escolha do tratamento deve ser equilibrada de acordo com os riscos e benefícios. Em conclusão, TMF foi superior às monoterapias de fidaxomicina e vancomicina para recidivas da infecção e para resolução clínica e microbiológica combinada e resolução clínica isolada.</p> |
|---|---|--|--|



**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| 8 | Avaliar a segurança e a taxa de resolução da diarreia após a administração de cápsulas de TMF congeladas de doadores não relacionados pré-selecionados a pacientes com ICD. | Não foram observados eventos adversos graves (grau 2 ou superior). Entre 20 pacientes tratados, 14 tiveram resolução clínica da diarreia após a primeira administração de TMF e permaneceram livres de sintomas em 8 semanas. Todos os 6 não respondedores foram tratados novamente em uma média de 7 dias após o primeiro procedimento. Destes 6, 5 pacientes tiveram resolução da diarreia após o segundo tratamento. A única variável significativamente associada à resposta ao primeiro tratamento foi o escore geral de saúde antes do TMF. Os pacientes que precisaram de um segundo tratamento para alcançar a resolução da diarreia tiveram pontuações de saúde pré-tratamento mais baixas (eram mais sintomáticas) do que os pacientes que tiveram resolução da diarreia após uma única administração. O número diário de evacuações diminuiu de uma mediana de 5 no dia anterior à administração para 2 no dia 3 e 1 em 8 semanas. A avaliação de saúde autorreferida usando uma escala de questionário padronizada de 1 a 10 melhorou significativamente ao longo do período de estudo de uma mediana de 5 para a saúde geral e 4,5 para a saúde gastrointestinal no dia antes do TMF para 8 em 8 semanas após a administração para ambas as classificações. | Neste estudo preliminar, demonstramos a viabilidade da administração oral de material fecal encapsulado congelado de doadores não relacionados para tratar pacientes com ICD recorrente, com uma taxa global de resolução clínica de diarreia de 90%. Além disso, o armazenamento de material congelado permite reteste de doadores para possíveis infecções virais incubadas antes da administração. O uso de cápsulas elimina a necessidade de procedimentos invasivos para administração, aumentando ainda mais a segurança do TMF, evitando complicações associadas ao procedimento e reduzindo significativamente os custos. Um estudo recente descobriu que a administração colonoscópica de TMF é a estratégia de tratamento mais custo-efetiva para ICD recorrente em comparação com vancomicina ou fidaxomicina. |
|---|---|--|---|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| 9 | <p>Implantar um centro de transplante de microbiota fecal com banco de fezes em um hospital universitário brasileiro para tratamento de pacientes com ICD recorrente ou refratária, habilitado para casos regionais e nacionais.</p> | <p>Durante um período de cinco meses (setembro de 2017 a fevereiro de 2018) foram recrutados 134 candidatos para participar do processo de seleção de doadores. Após a autoavaliação, os candidatos que atenderam a pelo menos um dos critérios de exclusão foram eliminados do processo de triagem. Dos 134 possíveis candidatos à doação, apenas 33 (24,6%) se qualificaram como potenciais doadores e passaram para a segunda etapa. Esse subgrupo passou por avaliação clínica que inclui entrevista médica e exame físico detalhado. Foi composto por 20 mulheres e 13 homens. Vinte e seis (78,8%) candidatos não estavam relacionados a possíveis receptores. Com base na característica descrita, 24 (72,7%) candidatos foram excluídos por apresentarem alguma contraindicação clínica. As principais contraindicações encontradas na segunda etapa foram: ocorrência de diarreia aguda nos últimos seis meses, excesso de peso (IMC <math>\geq 25</math>kg/m<sup>2</sup>) e distúrbios gastrointestinais (constipação, síndrome do intestino irritável, queixas dispépticas e intolerâncias alimentares). Metade dos participantes apresentou mais de uma contraindicação. Nove participantes continuaram o processo e realizaram exames de sangue e fezes. Cinco (55,6%) foram excluídos pelos seguintes motivos: presença de sangue oculto nas fezes, presença de protozoários de vida livre, teste positivo para Salmonella sp. e Isospora</p> | <p>O transplante de microbiota fecal tem sido considerado um tratamento padrão para pacientes com infecção por <i>C. difficile</i>. Estudos indicam que o TMF é uma opção terapêutica eficaz, com relação risco-benefício favorável, em pacientes com falha no tratamento antimicrobiano convencional. Embora o transplante pareça ser seguro, com poucos efeitos adversos, existe um risco teórico de transmissão de fenótipos relacionados à disbiose. Dados de segurança de longo prazo são necessários para orientar a seleção de doadores e racionalizar as intervenções na microbiota. Este protocolo de seleção utilizou critérios clínicos amplos e foi capaz de identificar muitas contraindicações clínicas antes dos exames de sangue e fezes dos possíveis doadores. Nossa avaliação rigorosa permitiu identificar contraindicações em potenciais doadores e racionalizar o uso de recursos.</p> |
|---|--|---|--|

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  | <p>belli. De um total de 33 potenciais doadores, apenas quatro (12,1%) foram selecionados após a triagem completa. As doações e o preparo das fezes ocorreram de acordo com o procedimento operacional padrão desenvolvido e aprovado pelo centro transplantador. Não foram identificadas alterações que impedissem a coleta de fezes no dia da coleta. No total, foram feitas 16 doações entre outubro de 2017 e março de 2020.</p> |  |
|--|--|--|--|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |   |  |  |
|----|---|--|--|
| 10 | <p>Para avaliar a longo prazo (<math>\geq 90</math> dias) eficácia e segurança do transplante de microbiota fecal para ICD e explorar os fatores que afetam os resultados do transplante de microbiota fecal.</p> | <p>Dezoito estudos observacionais com 611 pacientes foram incluídos. A taxa de cura primária foi de 91,2%. A taxa de recorrência global foi de 5,5%. A taxa de recorrência precoce e a taxa de recorrência tardia foram de 2,7% e 1,7%, respectivamente. A maioria dos eventos adversos era esperada, de curta duração, autolimitada e gerenciável. Velhice (<math>\geq 65</math> anos) foi identificado como fator de risco para a terapia de transplante de microbiota fecal. A administração gastrointestinal superior também resulta em cura primária menos frequente.</p> | <p>O transplante de microbiota fecal parece ser uma terapia altamente eficaz e robusta para infecção por C. difficile. No entanto, mais estudos de qualidade, como ensaios controlados randomizados e estudos de coorte com grupos de controle, são necessários para confirmar sua eficácia e segurança a longo prazo.</p> |
|----|---|--|--|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |  |   |  |
|----|--|---|--|
| 11 | <p>Explanar o TMF e a maneira de realizar a infusão da microbiota fecal por via enteroscópica.</p> | <p>O quadro clínico decorrente dessa infecção varia desde quadros assintomáticos, diarreia que melhora com a simples a descontinuação do antibiótico e medidas de suporte clínico, até quadros de diarreia incoercível, com consequente sepse e megacólon tóxico. A taxa de mortalidade pode chegar a 58% nesses quadros. Alguns critérios são necessários para poder ser doador, como não ter feito uso de antibiótico nos últimos 6 meses, ser imunocomprometido, e não ter antecedente de uso de drogas ilícitas, tumor ou doença inflamatória intestinal. São feitos alguns exames para triagem: sorologia para hepatites A, B e C, vírus da imunodeficiência humana (HIV), protoparasitológico de fezes, pesquisa de <i>Clostridium difficile</i> nas fezes, além de cultura fecal. Uma vez selecionado o doador, o material fecal é colhido e processado em laboratório, de modo que fique diluído com soro fisiológico a 0,9%, formando a solução a ser infundida no indivíduo receptor.</p> | <p>Até o presente momento, não há relatos na literatura de transplante de microbiota fecal por meio de enteroscopia, por via oral. Acreditamos que essa seja uma boa alternativa para tal, uma vez que o paciente não precisa se submeter a uma colonoscopia para a infusão do material, nem ficar exposto ao desconforto físico e moral da infusão por via nasoenteral do material fecal.</p> |
|----|--|---|--|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
| 12 | Realizamos uma revisão sistemática e uma meta-análise dos ensaios controlados randomizados avaliando a eficácia do TMF para o tratamento da diarreia associada ao C. difficile (DACD). | Foram identificados dez ensaios controlados randomizados que avaliaram o tratamento de um total de 657 pacientes com DACD. Cinco ensaios compararam TMF com placebo (incluindo TMF autólogo) ou tratamento de vancomicina (total de 284 pacientes); A heterogeneidade entre os estudos foi significativa; essa heterogeneidade foi atribuída ao modo de entrega de TMF, e à terapia ser mais bem-sucedida na Europa do que nos ensaios norte-americanos. As preparações de TMF congelados eram tão eficazes quanto material fresco em um ensaio, mas o número de pacientes nos ensaios restantes era muito pequeno para permitir conclusões definitivas. | Evidências de qualidade moderada de ensaios controlados randomizados indicam que a TMF é mais eficaz em pacientes com DACD do que vancomicina ou placebo. Novas investigações são necessárias para determinar a melhor rota de administração e preparação de TMF. |
|----|--|--|---|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |   |   |   |
|----|---|---|---|
| 13 | <p>Estudo aprofundado das preparações frescas de TMF e infusão fecal para orientar a prática clínica.</p> | <p>8 ensaios controlados randomizados atenderam aos critérios de inclusão, envolvendo 537 pacientes (273 no grupo TMF fresco e 264 no grupo controle). A taxa de recidiva da diarreia clínica no grupo TMF fresco foi de 11,0%, significativamente inferior ao grupo controle. Não houve diferença significativa nem para o efeito do tratamento antibiótico/fezes congeladas transplantadas pelo enema ou cápsula/fezes congeladas transplantadas por colonoscopia em comparação com TMF fresco. Os eventos adversos mais leves a moderados causados pelo TMF eram autolimitados e poderiam ser rapidamente aliviados; nenhum evento adverso grave aconteceu por causa do TMF.</p> | <p>No geral, o uso de fezes frescas para transplante bacteriano foi a mais eficiente para o tratamento da infecção recorrente por <i>C. difficile</i> em comparação com a antibioticoterapia ou placebo. O método de transmissão fecal pelo enema não era o ideal, mas cápsulas ou fezes congeladas transportadas pela colonoscopia poderiam ser um tratamento alternativo em comparação com a TMF fresco. Para pacientes com recidivas graves, múltiplos transplantes fecais podem melhorar efetivamente sua taxa de remissão de diarreia.</p> |
|----|---|---|---|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |   |  |   |
|----|---|--|---|
| 14 | Este estudo tem como objetivo descrever a eficácia do TMF no tratamento do ICD refratário e recorrente. | Foram realizados 8 TMF em 6 pacientes, 3 com ICD refratário e 3 com ICD recorrente. A idade mediana dos beneficiários foi de 71 anos. Um TMF foi realizado por meio de colonoscopia e os 87,5% restantes por meio da esofagogastroduodenoscopia. A taxa global de cura do TMF foi total com rota inferior e 83,3% com rota superior. A taxa de cura primária foi alcançada em 83,3% dos pacientes e a taxa de cura secundária foi alcançada em todos os pacientes. | O TMF parece constituir uma abordagem segura e eficaz na gestão da ICD refratária e recorrente. A diferença entre as taxas de cura primária e secundária pode resultar da restauração insuficiente da microbiota intestinal com um único TMF. |
|----|---|--|---|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |  |   |   |
|----|--|---|---|
| 15 | Este trabalho é para determinar se o TMF congelado é tão eficaz quanto o TMF fresco. | Nossa estratégia de pesquisa rendeu 848 publicações potencialmente relevantes, que foram reservadas 609 registros após a retirada das duplicatas. Posteriormente, foram excluídos 564 artigos com base em títulos e resumos por não atenderem aos critérios de inclusão. Em última análise, 45 artigos foram submetidos à revisão completa do artigo e 6 estudos atenderam aos nossos critérios elegíveis de inclusão. Os artigos excluídos continham 17 publicações incompletas (resumos, comentários, carta et al.) sem dados originais estudos foram sem TMF, 3 estudos foram insuficientes do tamanho amostral pré definido e 14 estudos em que as populações de pacientes não corresponderam aos nossos critérios de inclusão. | Entre os pacientes com ICD recorrente ou refratária, o TMF congelado é tão eficaz quanto o TMF fresco na resolução clínica da diarreia. Ao mesmo tempo, ainda são necessários mais estudos para padronizar esse procedimento esperançoso e mais atenção deve ser dada aos eventos adversos raros ou de longo prazo. |
|----|--|---|---|



**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |  |  |  |
|----|--|--|--|
| 16 | <p>O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do transplante de mistura de doadores fecais (TMF) como terapia de primeira linha para infecção por <i>C. difficile</i> no microbioma intestinal.</p> | <p>Foram incluídos 19 pacientes; 10 em uso de vancomicina e 9 em TMF. No entanto, um dos pacientes do uso de vancomicina e dois pacientes no usp TMF foram eliminados. Os sintomas se resolveram em 8/9 pacientes (88,9%) no grupo vancomicina, enquanto os sintomas se resolveram em 4/7 pacientes (57,1%) após a primeira dose TMF e em 5/7 pacientes (71,4%) após a segunda dose. Durante o estudo, não foram observados efeitos adversos atribuíveis ao TMF em pacientes. O grupo de vancomicina mostrou um padrão muito diferente da composição microbiana ao comparar com o grupo TMF ao longo do tempo.</p> | <p>Os resultados deste estudo preliminar mostraram que o TMF para ICD inicial está associado a comunidades bacterianas específicas que não se assemelham à amostra dos doadores.</p> |
|----|--|--|--|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |  |   |   |
|----|--|---|---|
| 17 | <p>Atualizar o conhecimento clínico sobre diferentes modalidades de TMF para cura da infecção recorrente por <i>C. difficile</i> em comparação com o tratamento médico (TM).</p> | <p>Foram incluídos sete ensaios randomizados que compreendem um total de 543 pacientes com ICD recorrente. Houve uma tendência não significativa para a resolução de diarreia após uma única infusão de TMF fresco em comparação com TMF congelado e TM. A análise do subgrupo de TMF fresco vs. TMF congelado não mostrou diferença entre os dois grupos. A infusão de TMF congelado pela via superior versus via inferior não mostrou diferença. Houve tendência não significativa favorável aos múltiplos tratamentos com TMF versus múltiplos cursos de MT.</p> | <p>O TMF é uma modalidade promissora de tratamento para pacientes com infecções recorrentes por <i>C. difficile</i>. Os resultados mostram uma tendência não significativa em favor do grupo TMF em comparação com o grupo apenas TM. Diferentes rotas de administração parecem ser igualmente eficazes para a cura da infecção recorrente. A literatura atual mostra eficácia clínica semelhante com uso de TMF congelado para resolução infecção recorrente por <i>C. difficile</i>. O TMF congelado parece ser mais conveniente do que o TMF fresco devido à facilidade na administração e à redução do custo associado à triagem de doadores.</p> |
|----|--|---|---|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |   |   |   |
|----|---|---|---|
| 18 | Comparar a eficácia de dois protocolos baseados em TMF associados à vancomicina na cura de indivíduos com infecção grave por <i>C. difficile</i> refratária a antibióticos. | Foram inscritos 56 indivíduos, 28 em cada via de tratamento. Vinte e um pacientes do grupo TMF-S e 28 pacientes do grupo TMF-M foram curados (75% e 100%, respectivamente). Não foram observados eventos adversos graves associados a nenhum dos dois protocolos de tratamento.     | Um protocolo de TMF composto por múltiplas infusões fecais e vancomicina concomitante, foi significativamente mais eficaz do que um único transplante fecal seguido de vancomicina na cura de infecção grave por <i>C. difficile</i> refratária a antibióticos. |
| 19 | Avaliar os resultados do tratamento por TMF em pacientes tratados para ICD.   | Foram incluídos nove estudos de coorte que compreendem um total de 346 pacientes com IMC com DII. A taxa inicial de cura foi de 81% e a taxa de cura global foi de até 89%, ambas sem heterogeneidade significativa. A taxa de recorrência foi de 19% com heterogeneidade moderada. | TMF é uma terapia eficaz para ICD em pacientes com DII. Ensaios controlados randomizados bem projetados e estudos microbiológicos bem conduzidos são necessários para validar sua eficácia e segurança.   |

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
| 20 | Avaliar a eficácia de colonoscopia, cápsula, enema e sonda nasogástrica (NGT) para o tratamento de ICD recorrente.   | Foram incluídos no estudo 26 estudos (1309 pacientes). Os efeitos aleatórios das taxas de cura do TMF agrupadas foram colonoscopia de 94,8%, cápsula 92,1%, enema 87,2%, e NGT/NDT 78,1%. Na análise do subgrupo da colonoscopia, os métodos de preparação da amostra apresentaram taxas de cura comparáveis: frescas 94,9% em comparação com 94,5%. Da mesma forma, as taxas de cura não foram afetadas pela relação com o doador: misturadas 94,5% em relação ao doador não relacionado 95,7%. | As taxas de cura do ICD com TMF realizadas com colonoscopia são superiores ao enema e NGT, enquanto as com TMF com colonoscopia e cápsula são comparáveis   |
| 21 | Avaliar a eficácia comparativa de várias terapias para a infecção recorrente por <i>C. difficile</i> . Examinar a ordem de classificação de eficácia e determinar a abordagem terapêutica ideal. | Seis ensaios elegíveis foram introduzidos. Foram utilizados 348 pacientes com infecção recorrente, nos quais foram utilizadas sete intervenções terapêuticas. O TMF de doador apresentou maior eficácia em comparação com a vancomicina e a fidaxomicina.  | O TMF é a abordagem terapêutica ideal para a infecção recorrente, pois foi a mais eficaz entre várias intervenções terapêuticas, particularmente em comparação com antibióticos comumente usados, como vancomicina ou fidaxomicina. |

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |   |   |  |
|----|---|---|--|
| 22 | Avaliar a eficácia do TMF para ICD recorrente em estudos de rótulo aberto e ensaios controlados randomizados. | Foram incluídos 13 ensaios, compreendendo 610 pacientes com ICD tratados com TMF único. No total, 439 pacientes apresentaram cura clínica. Houve heterogeneidade significativa entre os estudos. As taxas de cura foram menores em ensaios controlados randomizados do que em estudos de rótulo aberto. | O TMF esteve associado a taxas de cura mais baixas em ensaios randomizados do que em rótulos abertos e em estudos observacionais. Colonoscopia e via oral são mais eficazes do que enema para entrega de fezes. A eficácia também aparece mais alta para a ICD refratária. |
|----|---|---|--|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |   |  |  |
|----|---|--|--|
| 23 | <p>Para determinar se o TMF congelado e descongelado não é indecente para FMT fresca (padrão) em termos de eficácia clínica entre pacientes com CDI recorrente ou refratário e avaliar a segurança de ambos os tipos de FMT</p> | <p>Um total de 219 pacientes (n = 108 no grupo TMF congelado e n = 111 no grupo TMF fresco) foram incluídos na população modificada de intenção de tratar (MIT) e 178 (FMT congelado: n = 91, FMT fresco: n = 87) na população por protocolo. Na população por protocolo, a proporção de pacientes com resolução clínica foi de 83,5% para o grupo TMF congelado e 85,1% para o grupo TMF fresco. Na população de MIT, a resolução clínica foi de 75,0% para o grupo TMF congelado e de 70,3% para o grupo TMF fresco. Não houve diferença na proporção de eventos adversos ou graves entre os grupos de tratamento.</p> | <p>Entre os adultos com ICD recorrente ou refratário, o uso de TMF fresco não resultou em pior proporção de resolução clínica de diarreia. Dadas as vantagens potenciais de fornecer TMF congelado, seu uso é uma opção razoável nesta configuração.</p> |
|----|---|--|--|

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa (continua).

|    |   |   |   |
|----|---|---|---|
| 24 | <p>Estudar o efeito do TMF via colonoscopia em pacientes com infecção recorrente de <i>C. difficile</i> em comparação com o regime padrão de vancomicina.</p>   | <p>O estudo foi interrompido após uma análise provisória de 1 ano. Dezoito dos 20 pacientes (90%) tratados pelo TMF apresentaram resolução de diarreia associada a <i>C. difficile</i>. No TMF, cinco dos sete pacientes com colite pseudomembranosa relataram resolução de diarreia. A resolução da infecção por <i>C. difficile</i> ocorreu em 5 dos 19 (26%) pacientes em vancomicina. Não foram observados eventos adversos significativos em nenhum dos grupos de estudo</p> | <p>O transplante de microbiota fecal usando colonoscopia para infundir fezes foi significativamente mais eficaz do que o regime de vancomicina para o tratamento da ICD recorrente. A entrega de fezes doadoras via colonoscopia tem o potencial de otimizar a estratégia de tratamento em pacientes com colite pseudomembranosa.</p> |
| 25 | <p>Avaliar o impacto do material doador versus o paciente nos desfechos alcançados com o RBX2660, um medicamento à base de microbiota em estudo para infecção recorrente de <i>Clostridium difficile</i> (ICD).</p> | <p>A ordem individual de dose de doador ou doador não afetou significativamente o resultado do tratamento RBX2660 em 34 pacientes (idade média de 68,8 anos).</p>   | <p>O doador específico não afetou os resultados alcançados com a administração do RBX2660 para o CDI recorrente.</p>  |

**Tabela 2** – Tabela abrangendo objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados para a revisão integrativa.

|    |   |  |  |
|----|---|--|--|
| 26 | Descrever nossa experiência em recrutamento e triagem de doadores fecais. | Cento e dezesseis potenciais doadores foram pré-selecionados dos quais 74 falharam — 47 diminuíram com base nos requisitos de doação do estudo (principalmente relacionados à frequência e duração das doações), 13 tinham comorbidades médicas, 6 fatores de risco da doença de Creutzfeldt-Jakob, 8 por outras razões. Trinta e oito fezes completas e exames de sangue — 1 exame de sangue reprovado (sorologia indeterminada de hepatite C), enquanto 15 investigações de fezes fracassadas. Dos 18 potenciais doadores que seguem para a entrevista de triagem, 6 foram excluídos (3 índice de massa corporal maior que 30, 1 uso de drogas ilícitas, 1 ansiedade descontrolada e preocupações com o cumprimento, 1 movimentos intestinais irregulares após o início da nova medicação). No total, apenas 12 dos 116 (10%) potenciais doadores foram inscritos como doadores do estudo. | O recrutamento de doadores fecais para TMF é desafiador, com apenas uma pequena porcentagem servindo como doadores. Muitos não conseguiram ou não quiseram cumprir os requisitos de compromisso do doador. Uma proporção surpreendentemente grande de doadores assintomáticos saudáveis falhou no teste das fezes, principalmente devido a parasitas gastrointestinais |
|----|---|--|--|

A bactéria anaeróbica *C. difficile* é um bacilo gram-positivo capaz de produzir toxinas, sua transmissão ocorre via fecal-oral e pode levar a infecção comunitária ou hospitalar (6). A doença ocasionada pelo bacilo é cada vez mais comum e refratária aos medicamentos utilizados para seu tratamento, o que faz com que haja aumento da mortalidade e morbidade e, conseqüentemente, os gastos públicos em torno dela tornam-se excessivos (7;8;9).

A infecção por *C. difficile* (ICD) é a causa principal de diarreia infecciosa relacionada a tratamento medicamentoso (6). Com isso, se pode caracterizar a ICD pela presença de (1) diarreia, consistindo em três ou mais fezes mal formadas em 24 horas ou em menor



quantidade de horas consecutivas, (2) por um resultado positivo da presença de toxina da *Clostridium difficile* em um teste de fezes ou (3) em achados tanto colonoscópios quanto histopatológicos das toxinas demonstrando colite pseudomembranosa. Esses mesmos critérios para definição de ICD se aplicam para diagnóstico de ICD recorrente (10).

O uso de antibióticos, principalmente de forma indiscriminada e incorreta, propicia a disbiose e permite com que o organismo fique suscetível a infecção, maneira pela qual a bactéria colonizadora *Clostridium difficile* consegue tornar-se patogênica e desencadear a infecção. Desse modo, a primeira linha de tratamento da ICD se configura com a interrupção, se possível, do medicamento que proporcionou a disbiose da microbiota intestinal e, em seguida, faz-se o uso oral por 10 a 14 dias de metronidazol ou vancomicina em casos leves a moderados, resultando em uma resposta inicialmente eficaz de aproximadamente 80% (10). Em casos graves da doença utiliza-se pelo uso intravenoso do metronidazol juntamente com a vancomicina por via enteral (11).

Apesar do tratamento com vancomicina e metronidazol ser recomendado e aparentemente eficaz de início, esse método é associado com altas taxas de falha terapêutica, visto que cerca de 30-40% dos pacientes acometidos pelo primeiro episódio possuem repetição da doença e 60% possuem um terceiro episódio, o que configura uma ICD de recorrência (11). Para esses casos refratários, o tratamento convencional disponível consiste no uso de metronidazol e vancomicina, em maiores doses, e em casos mais graves faz-se o uso associado de fidaxomicina duas vezes ao dia por 10 dias. Contudo, essa terapêutica ainda é ineficaz, visto que o uso desse último medicamento pode complicar e ampliar a duração do quadro da ICD, devido à provável persistência dos esporos do patógeno e a diminuição da resposta corporal às toxinas do *C. difficile*, demonstrando taxas elevadas de recorrência da infecção com o uso desse tratamento. (7;10).

Diante do exposto, as repetições da ICD trouxeram à tona a necessidade de desenvolver uma técnica inovadora, que gerasse menos gastos públicos e resultasse em taxas de reincidência menores e, logo, houvesse a possibilidade de atingir a cura. Métodos alternativos ou associados aos antibióticos de tratamento começaram a ser estudados, como o uso de probióticos, imunoglobulinas e até mesmo a vacinação contra *Clostridium difficile*, entretanto, nenhuma dessas técnicas demonstrou efetividade e segurança consideráveis e, ainda, exibiram despesas custosas (10). Em contraste, uma modalidade conhecida como Transplante de Microbiota Fecal (TMF) ganhou popularidade como uma possibilidade de tratamento para a recorrência da doença, visto que proporciona um balanceamento saudável

da microbiota intestinal dos acometidos pela ICD, além de ser financeiramente mais viável e possuir taxas de segurança elevadas (6;10;12).

Desse modo, o TMF consiste em uma infusão de uma suspensão líquida das fezes de um indivíduo saudável para o trato gastrointestinal de um indivíduo acometido pelo patógeno. E, por mais que se configure como um transplante, essa técnica possui uma logística mais simples e não necessita que o doador e o doente possuam combinação imunológica e nem que seja feita imunossupressão após o procedimento (10). Contudo, o TMF ainda possui questionamentos sobre as melhores técnicas de inserção do transplante, se há uma melhor maneira de armazenamento e oferecimento das fezes (congeladas ou frescas) ou, ainda, se há importância da identidade do doador (13;14;15;16). Além do TMF de doador, pode ser realizado o TMF autólogo, com as fezes do próprio paciente (17).

O processo de escolha dos doadores leva em consideração o peso, a idade, a estatura e o IMC, sendo um processo criterioso, que inclui entrevista médica e exame físico detalhado, sendo eliminados doadores com contra-indicações clínicas (18;19). As principais são (1) ocorrência de diarreia aguda nos últimos seis meses, (2) excesso de peso, com IMC acima de 25 e (3) distúrbios gastrointestinais, como constipação, síndrome do intestino irritável, queixas dispépticas e intolerâncias alimentares. Entretanto, outros pontos podem ser avaliados e considerados motivos de exclusão do doador, como uso de antibióticos nos últimos 3 meses, realização de tatuagem nos últimos 6 meses, comportamento sexual de risco e uso de drogas ilícitas (18).

A partir dessa primeira avaliação, os doadores selecionados passam por exames de sangue e fezes, sendo excluídos os que apresentarem as seguintes características: presença de sangue oculto nas fezes, presença de protozoários de vida livre, testes positivos para *Salmonella* sp. e *Isospora belli*. Além disso, são realizados testes sorológicos para hepatites A, B e C e para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Ao término desse processo, os doadores são selecionados e as fezes são coletadas e armazenadas conforme o centro de transplante onde o processo está ocorrendo. De forma geral, as fezes são armazenadas em recipientes plásticos limpos e são diluídas em laboratório com soro fisiológico a 0,9%, formando a solução a ser administrada no paciente. Essa solução, por sua vez, é mantida refrigerada até o momento da infusão, tendo um intervalo de até seis horas entre o início do degelo e o início do procedimento (18;20).

O TMF pode ser realizado através de transferência de fezes por cápsulas orais, infusão via colonoscopia, endoscopia do trato superior (esofagogastroduodenoscopia), enema e por sonda nasogástrica. Ao comparar as vias de administração, observou-se que o TMF por

cápsulas orais apresentou eficácia superior com relação à prevenção de recorrência ao longo de 12 semanas, obtendo taxa de sucesso em torno de 96%. Observou-se também que o TMF por colonoscopia possui menor taxa de efeitos colaterais quando comparada a esofagogastroduodenoscopia, a qual possui risco de aspiração. Apesar de a eficácia das cápsulas ser considerada superior, a colonoscopia ainda é o método de escolha, pois possibilita a visualização do cólon e realização de biópsia quando necessário (21;22). No estudo de Youngster et al. (23), ao comparar a administração de cápsulas de fezes congeladas com a colonoscopia e sonda nasogástrica (24), percebeu-se que o tempo para resolução clínica foi maior no primeiro grupo, além disso, o congelamento das fezes permite o reteste de doadores para possíveis infecções antes da administração, além de as cápsulas eliminar a necessidade de procedimentos invasivos para administração, aumentando a segurança do TMF e evitando possíveis complicações inerentes ao procedimento, o que, conseqüentemente, reduz os gastos (21;22;25;26).

Os pacientes escolhidos como possíveis receptores são pacientes com idade entre 18 e 90 anos com, no mínimo, 3 episódios documentados de ICD na ausência de outra causa para a diarreia. No momento da seleção dos possíveis candidatos a receber o TMF, muitos são excluídos por não conseguirem tolerar a infusão, por motivos de sepse prévia ou colite fulminante. Uma expectativa de vida inferior a 3 meses, gravidez e amamentação, condições que necessitam do uso de antibióticos, câncer em tratamento, colectomia, colostomia, ileostomia e disfagia também são motivos de exclusão dos pacientes. São excluídos também os pacientes que não puderam consentir em participar, por demência progressiva (21;27).

De acordo com Ferre-Aracil et al. (28) e Juul et al.(29), após o tratamento com TMF, alguns pacientes obtêm a cura clínica com apenas uma infusão, os quais destacam-se como tendo uma resposta primária completa, no entanto, existem pacientes que necessitam de até mesmo três administrações para alcançar a remissão, sendo classificados como tendo uma resposta secundária completa. Os pacientes que precisaram de nova aplicação foram os mais sintomáticos no pré-tratamento, ou seja, pacientes mais velhos, com maior número de recorrências anteriores, maior número de evacuações diárias. Ademais, os pacientes foram acompanhados através de questionários, os quais foram aplicados no decorrer de 3 semanas, 2 e 6 meses após o procedimento. Esses questionários expõem a frequência e consistência das fezes, o bem-estar geral e gastrointestinal dos pacientes, classificando os sintomas gastrointestinais, tratando do uso de medicamentos e avaliando se ocorreu perda de peso, além disso, as respostas são pontuadas de 1 a 10, sendo 1 o pior estado geral e gastrointestinal e 10 a melhor condição de saúde geral e gastrointestinal. Portanto, ao abordar a melhora na saúde

geral e a saúde gastrointestinal, observou-se evolução na resposta de uma média de 4,5 a 5 para 8 em 8 semanas após o transplante (30).

Em estudos de Khan et al.(7) e Ponte et al.(10), as taxas de cura obtidas após o TMF em pacientes com recorrência da ICD variam entre 81-100%, entretanto, não se recomenda que esse método seja realizado como tratamento primário para a infecção e sim para a sua recorrência, a partir do segundo episódio. Após a infusão de fezes, o número de evacuações passou de 7 para duas, corroborando para o sucesso do TMF (23). Vale ressaltar que a falha clínica pode ocorrer, principalmente, quando foi realizado o TMF autólogo, contudo, esses pacientes obtiveram êxito com o TMF de doador (17).

Existem possíveis efeitos colaterais ao se realizar o TMF, como diarreia (não associada ao *C. difficile*), flatulência, náuseas, vômitos, distensão abdominal e calafrios. Vale ressaltar, entretanto, que os efeitos adversos foram autolimitados e resolvidos em alguns dias sem intervenções, sendo caracterizados como efeitos leves (17;22;27;30;31).

## 4 CONCLUSÃO

Conclui-se que a ICD recorrente ocorre por um desequilíbrio entre os microrganismos constituintes da flora intestinal, gerando uma disbiose. Ademais, a maioria dos casos recorrentes de ICD não alcançam a cura, visto que não respondem aos antibióticos, como vancomicina, metronidazol e fidaxomicina e, com isso, o TMF se mostrou eficaz no tratamento da ICD, através de restabelecimento da microbiota intestinal proveniente de um doador saudável ou do próprio paciente. Desse modo, o TMF é um método eficaz, com poucos efeitos colaterais e menor custo quando comparado a outros meios de tratamento.

O transplante de microbiota fecal, portanto, emergiu como uma possibilidade de tratamento, o qual se baseia em uma infusão de uma suspensão das fezes de um indivíduo com a microbiota balanceada para o trato gastrointestinal de outro indivíduo acometido pelo patógeno. Com a resolução da disbiose, a microbiota volta a atuar de forma ideal, mantendo a homeostasia, protegendo contra patógenos invasores, contribuindo com o desenvolvimento do sistema imunológico, além de auxiliar na absorção de nutrientes e na função de barreira intestinal.

Vale ressaltar que, para a execução do transplante, existem padrões de doadores e receptores ideais, os quais são escolhidos através de criteriosa avaliação, assim como, o meio de armazenamento e infusão das fezes em cada paciente. Ademais, apesar da administração via cápsula oral apresentar eficácia superior, a colonoscopia ainda é o método de escolha, por possibilitar a visualização do cólon e permitir biópsia quando necessário.

Outro fator importante é que o método será cada vez mais utilizado à medida que sua efetividade e vias de administração forem difundidas e aceitas pelos profissionais da área da saúde.

## 5 REFERÊNCIAS

- (1) CÊRCA, Inês Duarte Almeida. **Transplante de Microbiota Fecal**. 2018. 68 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2018.
- (2) KONTUREK, P.C. *et al.* SUCCESSFUL THERAPY OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION WITH FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION. **Journal Of Physiology And Pharmacology**. Kraków, p. 859-866. jan. 2016.
- (3) MENESES, Rômulo Bagano *et al.* Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por Clostridium difficile recorrente—uma revisão. **Rev. Col. Bras**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 11, p. 51-55, set. 2018.
- (4) MESSIAS, Bruno Amantini *et al.* Fecal microbiota transplantation in the treatment of Clostridium difficile infection: state of the art and literature review. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 1-10, 24 maio 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-6991e-20181609>.
- (5) MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G.; THE PRISMA GROUP. PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES: THE PRISMA STATEMENT. **PLOS MEDICINE**. V.6, N.7, 21 JUL. 2009. DISPONÍVEL EM: <<HTTPS://JOURNALS.PLOS.ORG/PLOSMEDICINE/ARTICLE?ID=10.1371/JOURNAL.PMED.1000097>>. ACESSO EM: 07 OUT, 2022.
- (6) Hui W, Li T, Liu W, Zhou C, Gao F (2019) Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent C. difficile infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis. **PLoS ONE** 14(1): e0210016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210016>.
- (7) Khan MY, Dirweesh A, Khurshid T, Siddiqui WJ. Comparing fecal microbiota transplantation to standard-of-care treatment for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. 2018 Nov;30(11):1309-1317. doi: 10.1097/MEG.0000000000001243. PMID: 30138161.
- (8) ROKKAS, Theodore *et al.* A network meta-analysis of randomized controlled trials exploring the role of fecal microbiota transplantation in recurrent Clostridium difficile infection. **United European Gastroenterology Journal**, [S.L.], v. 7, n. 8, p. 1051-1063, out. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1177/2050640619854587>.
- (9) Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, Khanna S. Low Cure Rates in Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clin Infect Dis**. 2019 Apr 8;68(8):1351-1358. doi: 10.1093/cid/ciy721. PMID: 30957161.
- (10) PONTE, Ana *et al.* Initial experience with fecal microbiota transplantation in Clostridium difficile infection: transplant protocol and preliminary results. **Rev. esp. enferm. dig.**, Madrid, v.107, n.7, p. 402-407, jul. 2015; Disponible en <[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082015000700002&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015000700002&lng=es&nrm=iso)>. accedido en 17 sept. 2022.

- (11) Camacho-Ortiz A, Gutierrez-Delgado EM, Garcia-Mazcorro JF, Mendoza-Olazaran S, Martinez-Meleendez A, Palau-Davila L, et al. (2017) Randomized clinical trial to evaluate the effect of fecal microbiota transplant for initial *Clostridium difficile* infection in intestinal microbiome. PLoS ONE 12(12): e0189768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189768>
- (12) CHEN, Tuo et al. Effect of Faecal Microbiota Transplantation for Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Journal Of Crohn'S And Colitis, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 710-717, 8 mar. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy031>.
- (13) Moayyedi P, Yuan Y, Baharath H, Ford AC. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. Med J Aust. 2017 Aug 21;207(4):166-172. doi: 10.5694/mja17.00295. PMID: 28814204.
- (14) TANG, Guihua et al. Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis?. Diagnostic Microbiology And Infectious Disease, [S.L.], v. 88, n. 4, p. 322-329, ago. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.007>.
- (15) Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(2):142-149. doi:10.1001/jama.2015.18098
- (16) Ray A, Jones C. Does the donor matter? Donor vs patient effects in the outcome of a next-generation microbiota-based drug trial for recurrent *Clostridium difficile* infection. Future Microbiol. 2016 May;11:611-6. doi: 10.2217/fmb.16.10. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26986546.
- (17) KELLY, Colleen R.; KHORUTS, Alexander; STALEY, Christopher; SADOWSKY, Michael J.; ABD, Mortadha; ALANI, Mustafa; BAKOW, Brianna; CURRAN, Patrizia; MCKENNEY, Joyce; TISCH, Allison. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 165, n. 9, p. 609, 23 ago. 2016. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/m16-0271>.
- (18) TERRA, Daniel Antônio de Albuquerque; VILELA, Eduardo Garcia; SILVA, Rodrigo Otávio Silveira; LEÃO, Laiane Alves; LIMA, Karine Sampaio; PASSOS, Raissa Iglesias Fernandes Ângelo; DINIZ, Amanda Nádia; COELHO, Luiz Gonzaga Vaz. Structuring a fecal microbiota transplantation center in a university hospital in Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, Belo Horizonte, v. 57, n. 4, p. 434-458, dez. 2020.
- (19) Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, Finlayson S, Walsh AJ, Samuel D, van den Bogaerde J, Leong RW, Connor S, Ng W, Mitchell HM, Kaakoush N, Kamm MA. Donor Recruitment for Fecal Microbiota Transplantation. Inflamm Bowel Dis. 2015 Jul;21(7):1600-6. doi: 10.1097/MIB.0000000000000405. PMID: 26070003.
- (20) GANC, Arnaldo José; GANC, Ricardo Leite; REIMÃO, Sílvia Mansur; FRISOLI JUNIOR, Alberto; PASTERNAK, Jacyr. Transplante de microbiota fecal por enteroscopia alta

para o tratamento da diarreia causada por *Clostridium difficile*. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 338-339, 2015.

(21) KAO, Dina et al. Effect of Oral Capsule– vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Jama**, [S.L.], v. 318, n. 20, p. 1985, 28 nov. 2017. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.17077>.

(22) BASCUÑANA, R.á. Pomares; VESES, V.; SHETH, C.C.. Effectiveness of fecal microbiota transplant for the treatment of *Clostridioides difficile* diarrhea: a systematic review and meta-analysis. **Letters In Applied Microbiology**, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 149-158, 8 maio 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/lam.13486>.

(23) YOUNGSTER, Ilan; SAUK, Jenny; PINDAR, Christina; WILSON, Robin G.; KAPLAN, Jess L.; SMITH, Mark B.; ALM, Eric J.; GEVERS, Dirk; RUSSELL, George H.; HOHMANN, Elizabeth L.. Fecal Microbiota Transplant for Relapsing *Clostridium difficile* Infection Using a Frozen Inoculum From Unrelated Donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 58, n. 11, p. 1515-1522, 23 abr. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu135>.

(24) CAMMAROTA, G. et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 41, n. 9, p. 835-843, 1 mar. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13144>.

(25) IANIRO, G. 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. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 48, n. 2, p. 152-159, 30 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14816>.

(26) Ramai D, Zakhia K, Fields PJ, Ofosu A, Patel G, Shahnazarian V, Lai JK, Dhaliwal A, Reddy M, Chang S. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) with Colonoscopy Is Superior to Enema and Nasogastric Tube While Comparable to Capsule for the Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021 Feb;66(2):369-380. doi: 10.1007/s10620-020-06185-7. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32166622.

(27) HVAS, Christian Lodberg; JØRGENSEN, Simon Mark Dahl; JØRGENSEN, Søren Peter; STORGAARD, Merete; LEMMING, Lars; HANSEN, Mette Mejlbj; ERIKSTRUP, Christian; DAHLERUP, Jens Frederik. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 156, n. 5, p. 1324-1332, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.019>.

(28) FERRE-ARACIL, Carlos et al. Fecal microbiota transplantation - something more than merely a therapeutic curiosity. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, [s. l.], v. 107, n. 7, p. 399-401, ago. 2015.

(29) JUUL, Frederik E. et al. Fecal Microbiota Transplantation for Primary *Clostridium difficile* Infection. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 378, n. 26, p. 2535-2536, 28 jun. 2018. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc1803103>.



(30) YOUNGSTER, Ilan; RUSSELL, George H.; PINDAR, Christina; ZIV-BARAN, Tomer; SAUK, Jenny; HOHMANN, Elizabeth L.. Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection. **Jama**, [S.L.], v. 312, n. 17, p. 1772, 5 nov. 2014. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.13875>.

(31) LI, Y.-T.; CAI, H.-F.; WANG, Z.-H.; XU, J.; FANG, J.-Y.. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of fEcal microbiota transplantation for *clostridium difficile* infection. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 445-457, 14 dez. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13492>.