

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL COMO ALTERNATIVA AO TRATAMENTO DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION AS AN ALTERNATIVE TO THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW

Carmem Raquel Marques Coura Aragão¹, José Guilherme Ferreira Marques Galvão², Rafaela de Oliveira Nóbrega³ e Carla Islene Holanda Moreira

ARTIGO

Recebido:

15/03/2023

Aprovado:

12/04/2023

Palavras-chave:

Transplante de microbiota fecal.
Doenças inflamatórias intestinais.
Microbiota intestinal.

RESUMO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma patologia que atinge grande parte da população mundial. Os sinais e sintomas clínicos da DII incluem dor abdominal, anemia, diarreia, urgência fecal, náusea, fadiga crônica, perda de peso e sangramento gastrointestinal, produzindo deficiências de vitaminas. Para tanto, a microbiota é alterada com relação aos indivíduos saudáveis, ocorrendo a redução de bactérias com capacidade anti-inflamatória e o aumento de bactérias inflamatórias, o que pode ser um fator causal ou sinérgico na perpetuação da inflamação crônica. Não obstante, algumas variáveis que devem ser analisadas para alcançar melhores resultados, como a seleção de um potencial doador, a forma, frequência e a via de administração das fezes. Neste sentido, o presente trabalho disserta mais sobre a utilização do TMF, através da revisão integrativa da literatura com viés qualitativo, reunindo a síntese de estudos mais relevantes sobre o tema em epígrafe, evidenciando como a utilização do transplante de microbiota fecal pode ser uma nova opção terapêutica que poderá auxiliar no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. Dessa maneira, pode-se ampliar a discussão sobre a temática, valendo-se da análise dos benefícios da terapia, bem como a melhor técnica a ser utilizada.

ABSTRACT

Key words:

Fecal microbiota transplantation.
Inflammatory bowel diseases.
Intestinal microbiota.

Inflammatory bowel disease (IBD) is a condition that affects a large portion of the world's population. The clinical signs and symptoms of IBD include abdominal pain, anemia, diarrhea, fecal urgency, nausea, chronic fatigue, weight loss, and gastrointestinal bleeding, producing vitamin deficiencies. To this end, the microbiota is altered concerning healthy individuals, with a reduction in bacteria with anti-inflammatory capacity and an increase in inflammatory bacteria, which can be a causal or synergistic factor in the perpetuation of chronic inflammation. Nevertheless, some variables must be analyzed to achieve better results, such as the selection of a potential donor, and the form, frequency, and route of administration of the stool. In this sense, this paper discusses the use of TMF, through an integrative review of the literature with a qualitative bias, bringing together the synthesis of the most relevant studies on the subject, showing how the use of fecal microbiota transplantation may be a new therapeutic option that can help in the treatment of inflammatory bowel diseases. In this way, it is possible to broaden the discussion on the theme, making use of the analysis of the benefits of therapy, as well as the best technique to be used.

¹Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria;

²Docente do Centro Universitário Santa Maria;

³Docente do Centro Universitário Santa Maria;

⁴Docente do Centro Universitário Santa Maria.

1. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma patologia que atinge grande parte da população mundial. Nas palavras Caldeira et al (2020), os sinais e sintomas clínicos da DII incluem dor abdominal, anemia, diarreia, urgência fecal, náusea, fadiga crônica, perda de peso e sangramento gastrointestinal, produzindo deficiências de vitaminas.

Segundo Costa et al (2020) a microbiota é alterada em comparação com a de indivíduos saudáveis, ocorrendo a redução de bactérias com capacidade anti-inflamatória e o aumento de bactérias inflamatórias, o que pode ser um fator causal ou sinérgico na perpetuação da inflamação crônica.

Neste sentido, o transplante de microbiota fecal (TMF) tem sido destacado como uma inovadora abordagem terapêutica nas DII. Para Costa et al (2020), no TMF, as fezes de um doador hígido são administradas a um receptor com o objetivo não apenas corrigir a disbiose, mas também de restaurar a relação saudável entre o sistema imunológico do hospedeiro e a microbiota.

Dessa forma, a TMF visa restaurar a microbiota colônica através da introdução de população bacteriana adequada por infusão da microbiota intestinal, por colonoscopia, por tubo orogástrico, por enema ou oralmente na forma de uma cápsula que contém a substância liofilizada (TAN, et al, 2020).

Todavia, existem algumas variáveis que devem ser analisadas para alcançar melhores resultados, como a seleção de um potencial doador, a forma, frequência e a via de administração das fezes, o momento ideal para o tratamento, aspectos que influenciam na proposta terapêutica e geram diferentes resultados (COSTA, et al, 2020).

Assim, o presente trabalho pretende dissertar mais sobre a utilização do TMF, através da revisão integrativa da literatura com viés qualitativo, reunindo a síntese de estudos mais relevantes sobre o tema em epígrafe, evidenciando como a utilização do transplante de microbiota fecal pode ser uma nova opção terapêutica que poderá auxiliar no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. Dessa maneira, pretende-se ampliar a discussão sobre a temática, valendo-se da análise dos benefícios da terapia, bem como a melhor técnica a ser utilizada.

2. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A pesquisa fora realizada perante os seguintes descritores “transplante de microbiota fecal”, “doenças inflamatórias intestinais”, “microbiota intestinal” (em português) e, “gastrointestinal microbiome”, “inflammatory bowel disease” e “fecal microbiota transplant” (em inglês) realizada em plataformas de dados SCIELO, PUBMED E BANCOS DE DADOS DO GOOGLE SCHOLAR, sendo selecionados estudos que justifiquem o tema de “Transplante de microbiota fecal como alternativa ao tratamento das doenças inflamatórias intestinais” com publicação no período de 2016 a 2021, com o objetivo de contribuir na literatura acerca do título presente.

No tocante aos artigos, foram selecionados estudos em língua portuguesa e inglesa, qualificados como revisão integrativa, revisões sistemáticas e pesquisas científicas que estejam de acordo com os critérios de inclusão. Os resultados encontrados nas bases de dados acima citadas foram sintetizados e apresentados na seção resultados e discussões, optou-se por realizar análise quantitativa, descritiva e sistematizada dos dados obtidos nos artigos.

Para tanto, foram excluídos estudos como documentos de projetos, projetos em andamento, estudos com conflitos de interesse bem como artigos de opinião foram descartados por não serem fontes de impacto científico. Não serão utilizados estudos descritos em língua diferente das citadas anteriormente.

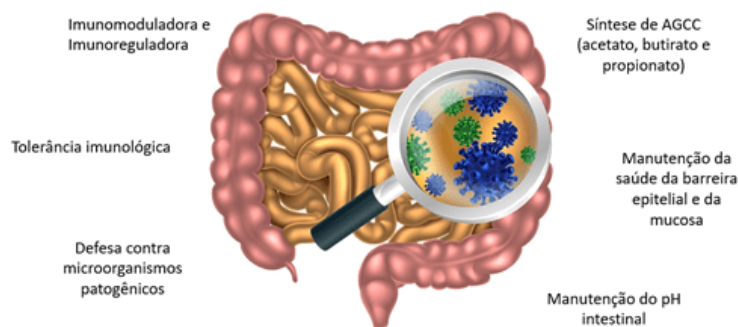
Tendo em vista que o presente trabalho não se trata de pesquisa envolvendo seres humanos, mas sim de uma pesquisa bibliográfica – revisão de literatura – dispensou-se o parecer do Comitê de Ética.

A microbiota intestinal como fator primordial na saúde intestinal

A microbiota intestinal tem funções fisiológicas associadas à nutrição, ao sistema imunológico e à defesa do hospedeiro. Durante a evolução, o microbioma mantém simbiose com o ambiente intestinal. Para tanto, destaca Shi et al (2017), o intestino humano proporciona nutrientes e um ambiente propício para a microflora intestinal que auxiliará na fermentação de carboidratos e sintetização de vitaminas, reduzindo a permeabilidade intestinal e aumentando o mecanismo de defesa epitelial.

Dessa forma, o equilíbrio do sistema imunológico na mucosa intestinal desempenha um papel fundamental na homeostase e na defesa do hospedeiro. Para Stojek et al (2021), a microbiota saudável não é definida pela presença de microbianas específicas, mas para o desempenho efetivo de funções metabólicas específicas exercidas por ela.

Figura 1 – Funções da Microbiota.



Fonte: CARDOSO (2020)

Neste sentido, faz-se mister compreender que a mucosa intestinal contém barreiras fisiológicas que formam linhas de defesa frente aos patógenos, no qual a primeira linha, a camada de muco na superfície das células epiteliais aliado aos peptídeos antimicrobianos (AMPs), constituindo a barreira da mucosa para prevenir a invasão de bactérias simbióticas. Quanto à segunda barreira, percebe-se que ela é composta por células epiteliais que participam diretamente na defesa direta de microrganismos, além de, também, enviar sinais para o sistema imunológico da mucosa, produzindo citocinas e quimiocinas, que, quando reconhecidas pelos microrganismos, desempenham papéis importantes na autoimunidade e imunidade adaptativa. Em concluso, a lâmina própria é a terceira barreira, sendo localizadas na camada, as células B e T. Para Shi et al (2017), as células T apresentam respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, sendo responsáveis por eliminar os patógenos durante a reação de defesa do hospedeiro e induzir a inflamação do tecido, levando à sua destruição subsequente.

Outrossim, conforme Nishida et al (2018), essa disbiose se associa a doenças humanas, como DII, síndrome do intestino irritável, alergia, asma, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, devido a alterações sofridas na interação hospedeiro-microbiota e no sistema imunológico do hospedeiro.

Ante o exposto, são observadas mudanças claras na composição das bactérias intestinais em pacientes com doença inflamatória intestinal, alergia, doença autoimune e algumas doenças relacionadas ao estilo de vida. Logo, foi visto que um ambiente intestinal

saudável é regulado pelo equilíbrio primoroso da microbiota intestinal, dos metabólitos e do sistema imunológico do hospedeiro. Para Kataoka (2016), o desequilíbrio desses fatores em pessoas geneticamente suscetíveis pode, portanto, promover um estado de doença.

Alterações da microbiota em doenças inflamatórias intestinais

Nas palavras de Younis, Zarif e Mahfouz (2020), as doenças inflamatórias intestinais (DII) ocorrem em todo o mundo, porém tem maior incidência e países industrializados do que em países em desenvolvimento. Afeta principalmente pessoas em idade economicamente produtiva, sendo, portanto, de interesse de saúde pública. As doenças inflamatórias intestinais (DII) inclui duas doenças principais: doença de Crohn e colite ulcerativa, sendo doenças crônicas recorrentes e multifatoriais. Apesar da crescente ocorrência na atualidade, tanto a etiologia quanto a cura dessas doenças ainda são uma incógnita para a medicina.

Igualmente, a hipótese que mais explica a patogenia das DII consiste na alteração da composição e função da microbiota intestinal, conhecida como disbiose, associado a uma predisposição genética, fatores ambientais como a dieta e a perda da tolerância da microbiota desregulada pelo sistema imunológico do portador que levam a inflamação intestinal crônica. (NISHIDA, et al, 2018).

A doença de Crohn e a colite ulcerosa, geralmente compartilham uma apresentação clínica semelhante, mas afetam extensões e paredes intestinais de forma diferentes. A Colite Ulcerativa provoca inflamação de longa duração, em forma de feridas no revestimento interno do intestino grosso e reto. Já a Doença de Crohn é caracterizada pela inflamação do revestimento do trato digestivo, que muitas vezes se espalha nas camadas mais profundas dos tecidos afetados. Assim, tanto a colite ulcerativa, quanto a doença de Crohn têm como sintomas principais a diarreia grave, a dor abdominal, a fadiga e a perda de peso. (YOUNIS; ZARIF; MAHFOUZ, 2020)

A microbiota dos pacientes portadores de DII apresenta uma diminuição da sua população comparada aos pacientes que apresentam um intestino saudável. Dessa forma, foi constatado que há um aumento de bactérias pró-inflamatórias, como *Eishericchia* e *Fusobacterium*, e uma redução das cepas anti-inflamatórias, como *Faecalibacterium* e *Roseburia*. (ALEKSANDROVA; ROMERO-MOSQUERA; HERNANDEZ, 2017).

Para tanto, observou-se que a multiplicação dessas bactérias patogênicas com capacidade de aderir ao epitélio intestinal, afeta a permeabilidade do intestino, alterando a

diversidade e a composição da microbiota intestinal e induzindo respostas inflamatórias pela regulação da expressão de genes inflamatórios, levando à inflamação intestinal. (NISHIDA, et al, 2018).

Outrossim, as cepas produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente o butirato, também são relatadas como diminuídas nas DII. O butirato é o AGCC mais presente no intestino e o mesmo participa do desenvolvimento da imunidade intestinal, através da ativação de células T naive em Células T reguladoras (Treg), aumentando a expressão de citocinas anti-inflamatórias, na ausência desses substratos, há a disbiose, a qual poderia promover uma desregulação nesse sistema e favorecer o surgimento de doença inflamatória intestinal. (SITKIN; VAKHITOV; POKROTNIEKS, 2018; LASERNA-MENDIETA et al., 2018)

Logo, segundo Sitkin, Vakhitov e Pokrotnieks (2018), bem como Laserna-Mendieta et al. (2018), o butirato tem sido apontado como uma peça primordial na regulação da imunidade, devido sua participação na maturação de linfócitos T reguladores (Treg), promovendo a homeostase, na inibição da resposta inflamatória, além de fornecer energia para células intestinais e participar da manutenção da barreira, podendo ser uma alternativa para reduzir sintomas e inflamação no tratamento da DII.

O transplante de microbiota fecal e seu uso terapêutico em pacientes portadores de DII

Hodiernamente, verifica-se uma gama de opções terapêuticas que são utilizadas para corrigir o desequilíbrio da microbiota fecal. Contudo, afirma Stojek et al (2021) que apesar da grande maioria não apresentar bons resultados clínicos, a realização do transplante de microbiota fecal (FMT) em pacientes portadores de DII, tem sido uma terapia bem-sucedida, mesmo em pacientes com comorbidades ou imunossuprimidos.

Dessa maneira, foram realizados relatos de casos promissores e crescentes ensaios clínicos que demonstraram que a FMT pode desempenhar um papel terapêutico primário útil. Porém, a princípio, as taxas de resposta não foram tão impressionantes quanto a FMT para a indicação de tratamento da infecção recorrente por *Clostridium difficile* (CDI) e estratégias deveriam ser modificadas no objetivo de melhorar os resultados da terapia para paciente portadores de DII. (WANG, et al, 2019)

Vale ressaltar, que, a FMT foi utilizada no combate da CDI, tendo grande eficácia e sendo estabelecida a cura, através de ensaios clínicos, nos pacientes, com a taxa superior a 90%. O sucesso da FMT no tratamento de CDI aumentou a possibilidade de que a FMT

também poderia ser benéfica em outras doenças associadas à disbiose. Constatando mais posteriormente o benefício da FMT como uma nova estratégia terapêutica nas DII. (NISHIDA, et al, 2018)

Logo, foram modificadas as estratégias de uso de FMT, em busca de melhorar a resposta terapêutica dos pacientes com DII. Para evitar eventos adversos, testes rigorosos de triagem de doadores de FMT foram recomendados, sendo exigido um cuidadoso protocolo de triagem dos doadores, utilizando questionários e realizando entrevistas, no mesmo dia da doação, além de requisitar exames de sangue e de fezes com o período de 4 semanas antes da doação, para evitar qualquer comportamento nocivo recente. (WANG, et al, 2019)

Quanto à escolha do perfil de doador, esse, o ideal seria aquele que tivesse a mesma convivência do receptor. Logo, cônjuge ou familiares seriam os doadores mais indicados para aquele paciente, devido à similaridade de espécies microbianas, na tentativa de minimizar o risco de transmissão de infecção devido aos fatores de risco ambientais já compartilhados, tendo o sistema imune do receptor uma maior tolerância à microbiota do doador. No entanto, há exceções, nos casos em que a genética desempenha um fator contribuinte na doença, não sendo dessa forma aconselhado um doador da mesma família. Além disso, o tempo entre a triagem e a doação necessita que seja o mais curto possível, sem ultrapassar 21 dias, a fim de diminuir as chances de contaminação. (WANG, et al, 2019)

Além disso, para aumentar a eficácia do procedimento, está sempre discutindo como seria a melhor forma de transplantar essa microbiota, constatando que a terapia de múltiplas infusões teria melhor resultado clínico e que, quanto mais próximo do diagnóstico, o tratamento é iniciado, maiores são as chances de resposta, tanto para Doença de Crohn quanto para Retocolite Ulcerativa. Assim, quanto às possíveis vias de administração do TMF, tem-se o enema de retenção, colonoscopia, infusão por via gástrica, duodenal e jejunal ou cápsulas de absorção intestinal, sendo a via baixa, ou seja, anal, a melhor a ser administrada, devido a sua melhor absorção. Já em relação ao modo a ser utilizado, fresco ou congelado, embora não tenha um consenso estabelecido entre os estudos, foi constatado melhores resultados quando utilizado TMF congelado em pacientes que apresentam Retocolite Ulcerativa, enquanto a forma fresca obteve resultados mais satisfatórios em pacientes portadores de Doença de Crohn. (COSTA, et al, 2020).

Destarte, em relação aos efeitos adversos apresentados, foram classificados como autolimitados, não complicados, podendo apresentar manifestações como cólica, distensão abdominal, náuseas e diarreia. Essas reações podem ser leves, moderadas e graves, na minoria dos casos. Nas palavras de Costa et al (2020, a utilização do TMF ainda é um tema de estudo

conflitante, com múltiplas divergências, mas que há resultados clínicos que melhoraram o quadro clínico dos pacientes com DII, quando a terapia é realizada respeitando a particulariedade de cada paciente e da sua patologia.

REFERÊNCIAS

ALEKSANDROVA, Krasimira; ROMERO-MOSQUERA, Beatriz; HERNANDEZ, Vicent. Dieta, microbioma intestinal e epigenética: vínculos emergentes com doenças inflamatórias intestinais e perspectivas de tratamento e prevenção. **Nutrients**. [S. l.], v. 9, ed. 9, 30 ago. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622722/>. Acesso em: 06 mar. 2023.

CALDEIRA, LdF. *et al.* **Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis**. PLOS ONE 15(9): e0238910. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238910>. Acesso em: 06 mar. 2023.

CARDOSO, Ariane da Silveira Messôr Araújo. **Modulação da microbiota intestinal na doença de Crohn**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 06, Ed. 04, Vol. 04, pp. 96-133. Abril. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/modulacao-da-microbiota>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/modulacao-da-microbiota. Acesso em: 06 mar. 2023.

COSTA, S. d. *et al.* **A eficácia do transplante de microbiota fecal em portadores de doenças inflamatórias intestinais**. **Brazilian Journal of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 10998-11011, 2020. Brazilian Journal of Health Review. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n4-354>. Acesso em: 06 mar. 2023.

KATAOKA, Keiko. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. **The Journal Of Medical Investigation**, [S.L.], v. 63, n. 12, p. 27-37, 2016. University of Tokushima Faculty of Medicine. <http://dx.doi.org/10.2152/jmi.63.27>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040049/>. Acesso em: 06 mar. 2023.

MEURER, Mariane Caroline. ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO EXTRATO SECO DE Tagetes erecta L. EM MODELO DE COLITE ULCERATIVA INDUZIDA POR DEXTRAN SULFATO DE SÓDIO (DSS) EM CAMUNDONGOS. **Universidade do Vale do Itajaí**: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Itajaí, SC, ano 2018, Julho 2018. Disponível em: <https://docplayer.com.br/174637455-Mariane-caroline-meurer.html>. Acesso em: 06 mar. 2023.

NISHIDA, Atsushi *et al.* Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Clinical Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-10, 29 dez. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29285689/>. Acesso em: 06 mar. 2023.

SHI, Na; LI, Na; DUAN, Xinwang; NIU, Haitao. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. **Military Medical Research**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-234, 27 abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9>. Disponível em: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-017-0122-9>. Acesso em: 06 mar. 2023.

SITKIN, Stanislav; VAKHITOV, Timur; POKROTNIKES, Juris. Como aumentar a capacidade de produção de butirato do microbioma intestinal: os pacientes com DII realmente precisam de reposição de butirato e terapia butirogênica?. **Journal of Crohn's and Colitis**, [s. l.], ano 2018, v. 12, ed. 7, p. 881-882, julho 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29528388/?from_term=crohn%27s+disease+inulin&from_pos=4. Acesso em: 06 mar. 2023.

STOJEK, Magdalena; JABŁOŃSKA, Anna; ADRYCH, Krystian. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 18, p. 4055, 8 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10184055>. Disponível em: https://www.mdpi.com/2077-0383/10/18/4055?type=check_update&version=1. Acesso em: 06 mar. 2023.

TAN, Pufang; LI, Xiaogang; SHEN, Jun; FENG, Qi. **Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: an update. Frontiers In Pharmacology**,

[S.L.], v. 11, n. 8, p. 1-8, 18 set. 2020. Frontiers Media SA. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.574533>. Acesso em: 06 mar. 2023.

WANG, Jiunn-Wei; KUO, Chao-Hung; KUO, Fu-Chen; WANG, Yao-Kuang; HSU, Wen-Hung; YU, Fang-Jung; HU, Huang-Ming; HSU, Ping-I; WANG, Jaw-Yuan; WU, Deng-Chyang. Fecal microbiota transplantation: Review and update. **Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi**, [s. l.], v. 118, n. 1, p. S23–S31, 1 set. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181015/>. Acesso em: 6 mar. 2023.

YOUNIS, Nour; ZARIF, Rana; MAHFOUZ, Rami. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. **Molecular Biology Reports**, [S.L.], v. 47, n. 4, p. 3053-3063, 21 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-020-05318-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-020-05318-5>. Acesso em: 06 mar. 2023