

Realidade e desafios do transplante de microbiota fecal

Anna Paula Amaral Nassaralla¹, Arthur Marinho Doumit¹, Caio Freitas Melo¹, Lucas Caldas Léon¹, Rafael Augusto Reis Vidal¹, Jalsi Tacon Arruda².

1. Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: O Transplante de Microbiota Fecal (TMF) caracteriza-se como a administração de material fecal, contendo microbiota intestinal distal de um indivíduo saudável a um paciente com uma doença ou condição relacionada a disbiose, ou uma alteração na microbiota intestinal normal, para reestabelecer a microbiota local restaurando a diversidade filogenética do microbioma saudável. O objetivo do presente estudo foi analisar o TMF para discutir as aplicabilidades e perspectivas futuras desse procedimento. Para isso, foi realizado um estudo descritivo, baseado em uma revisão integrativa da literatura. Foram selecionados vinte artigos publicados entre 2009 e 2019 que abordam critérios relativos ao aspecto histórico, realização da técnica e sua aplicabilidade na atual propedêutica das patologias que cursam com a utilização desta técnica. Desta maneira, os estudos indicam que o TMF configura-se como uma alternativa inovadora, segura e profícua para o tratamento de doenças do trato gastrointestinal, sendo indicado como alternativa terapêutica para casos graves e/ou refratários. São necessários, entretanto, maiores avanços em técnicas microbiológicas para ratificar o conhecimento global da microbiota gastrointestinal normal, aprimorando a compreensão do TMF, assim como a realização de mais estudos clínicos investigativos a respeito do tema.

Palavras-chave:
Inovação.
Medicina
Preventiva.
Perspectivas.

INTRODUÇÃO

Existem cerca de 10^{14} células bacterianas no corpo humano, sendo que a maior parte destas está presente em um conjunto no trato gastrointestinal (TGI). Este grupo de microorganismos é formado por diferentes espécies, que variam ao longo de todo TGI, entre a mucosa e o lúmen dos órgãos (BEDANI; ROSSI, 2009). O número de diferentes espécies bacterianas identificadas situa-se em torno de 15.000 a 36.000, sendo encontradas cerca de 500 a 1.500 espécies em um único indivíduo, sempre com a presença de um subconjunto predominante (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013). As espécies sofrem variação em qualidade e quantidade, mas ganham maior constância após os dois anos de idade (VRIEZE et al., 2013). Esta microbiota é única em cada ser humano, visto que sua formação é influenciada pela interação de fatores genéticos, pelo contato com o ambiente, pela dieta e por doenças, e sua maior concentração e atividade metabólica são encontradas no cólon – atingindo 10^{11} a 10^{12} UFC/g (BEDANI; ROSSI, 2009).

O intestino é, portanto, fundamental, pois seu funcionamento, em sua totalidade, é indispensável para o desempenho do organismo humano, já que a microbiota intestinal é responsável por inúmeras funções fisiológicas (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013). A nutrição, o metabolismo energético, a defesa do hospedeiro, o desenvolvimento e a modulação do sistema imunológico estão entre as principais funções, e o seu desequilíbrio pode acarretar problemas ao hospedeiro (BORODY; KHORUTS, 2012).

Essas funções podem ser prejudicadas por uma série de fatores, como o uso de medicamentos antimicrobianos, vacinação e mudanças na dieta (XU et al., 2015). A exclusão de uma única espécie bacteriana pode desregular o metabolismo, levando a excreção de substâncias tóxicas na mucosa gastrointestinal, sendo absorvidas pela circulação sistêmica (BORODY; KHORUTS, 2012). Essa disbiose, desequilíbrio da microbiota, pode acarretar em doenças gastrointestinais e, inclusive, doenças sistêmicas, tais como: patologias metabólicas, condições neuropsiquiátricas, doenças autoimunes, distúrbios alérgicos e até tumores (XU et al., 2015). Os avanços no entendimento da microbiota intestinal, no que diz respeito a função e estrutura, aumentou o interesse em relação ao Transplante de Microbiota Fecal (TMF), que está se mostrando capaz de reequilibrar uma possível disbiose do TGI (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013).

O uso de material intestinal para tratar doenças já é uma prática antiga, tendo-se registros há dois mil e quinhentos anos no passado. Denominado "sopa amarela" pela medicina tradicional chinesa, administrava-se fezes humanas por via oral como tratamento para desequilíbrio gastrointestinal, como diarreia crônica e intoxicação alimentar. Já no mundo ocidental, a documentação demonstra utilização dessa terapia na prática veterinária a partir do século XVII, como forma de recuperar animais de acidoses ruminais. O registro ocidental para TMF de seres humanos, usando essa técnica, foi somente realizado em 1958, quando Eiseman relatou o sucesso do procedimento para tratamento de uma diarreia crônica, induzida por antibióticos. Essas terapias foram administradas com grande eficácia, entretanto, possuíam pouca fundamentação biológica (VRIEZE et al., 2013).

O TMF foi, portanto, mal reconhecido pela comunidade científica até o ano de 1978, quando pesquisadores concluíram que a infecção por *Clostridium difficile* (CDI - *Clostridium difficile* infection) é a causa para colite pseudomembranosa associada a antibióticos (XU et al., 2015). Isso acontece porque o uso de antimicrobianos de amplo espectro altera o equilíbrio da microbiota intestinal, permitindo que cepas patogênicas de CDI colonizem o intestino (GOUGH; SHAIKH; MANGES, 2011). O tratamento atual para colite membranosa é o transplante fecal, já que, quando se utiliza antibióticos, a taxa de reincidência é de 25% e, a medida que ocorrem recorrências, esta taxa aumenta e a doença torna-se cada vez mais grave (GANE et al., 2015).

O TMF possui várias outras utilidades, mas seu estudo está emergindo devido a infecção por CDI resistente (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013). A doença que era frequente somente entre os idosos hospitalizados, nos últimos quinze anos tornou-se uma epidemia e continua crescendo, com maior incidência, morbidade e mortalidade do que nas décadas passadas entre pacientes com doenças inflamatórias intestinais, sistema imunológico comprometido e mulheres em periparto. Embora ainda ocorra mais comumente em unidades de saúde, reconhece-se que a aquisição do *Clostridium sp.* pode, também, se dar na comunidade por indivíduos jovens e saudáveis, sem exposição prévia a antibióticos ou ambientes hospitalares (GANE et al., 2015). Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi analisar o TMF para discutir as aplicabilidades e perspectivas futuras desse procedimento.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, baseado em uma revisão integrativa da literatura. Foram seguidas as etapas para a construção: identificação do tema; seleção da questão de pesquisa; coleta de dados com buscas na literatura disponível nas bases de dados eletrônicos, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para selecionar os estudos da amostra; elaboração de um instrumento de coleta de dados com as informações que foram extraídas; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados e apresentação dos resultados evidenciados.

Para a escrita do presente trabalho, foram selecionados vinte artigos, publicados em periódicos nacionais e internacionais, entre os anos de 2009 e 2019, utilizando os descritores em ciências da saúde “microbioma intestinal” e “transplante de microbiota fecal”, em inglês ou português. As buscas foram realizadas nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED). Como critérios de inclusão, adotou-se a seleção de estudos publicados nos idiomas português e inglês; disponíveis gratuitamente na íntegra em revistas e jornais indexados, além da relevância temática. Foram excluídos os artigos que disponibilizaram apenas resumo; livros, monografias, dissertações e teses, comentários e cartas ao leitor e aqueles publicados em fontes que não eletrônicas e que não se enquadraram nos critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conceito

O Transplante de Microbiota Fecal compreende a administração de material fecal, contendo microbiota intestinal distal, de um indivíduo saudável – doador – a um paciente com uma doença ou condição relacionada a disbiose – desequilíbrio da microbiota intestinal com ocorrência de efeitos adversos – ou uma alteração na sua microbiota intestinal normal. O objetivo do TMF consiste em tratar a doença em questão, restaurando a diversidade filogenética e a microbiota típica de uma pessoa saudável (KELLY et al., 2015).

Doadores

O material utilizado no tratamento é proveniente de doadores saudáveis, que não possuam fatores de risco para transmissão de doenças ou quaisquer problemas que possam alterar a composição celular, como o uso de antibióticos (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013). Neste sentido, é de extrema importância que sejam excluídos indivíduos que possuam risco aumentado de aquisição de doenças sexualmente transmissíveis e/ou indivíduos que receberam transfusões de sangue recentemente, a fim de reduzir a transmissão de patógenos. É relevante conhecer a história familiar de um potencial doador no que diz respeito a doenças autoimunes, malignidades e pólipos intestinais do cólon, bem como qualquer outra condição que possa ser transferida pelas fezes transplantadas (VRIEZE et al., 2013); O doador pode ser um parceiro íntimo e de longa data, amigo ou voluntário não relacionado do paciente. Para fins de consentimento informado, os doadores devem ter mais de dezoito anos de idade. No entanto, as crianças também podem atuar como doadoras, desde que seja obtido o consentimento dos pais e da própria criança (KELLY et al., 2015).

Coleta e conservação até o transplante

As fezes dos doadores são entregues a instituição após algumas horas da defecação, no dia do transplante, para serem submetidas a diluição, geralmente com solução salina normal, homogeneização com um misturador – processo de filtração e centrifugação – para obter uma pasta líquida, e filtração, para remover partículas e facilitar a administração. Desse modo, há realização de abordagem de uso de microbiota humana altamente filtrada e misturada com um crioprotetor e, em seguida, armazenamento a -80°C até que seja necessário, tendo eficácia clínica equivalente para *Clostridium difficile* ao de fezes frescas parcialmente filtradas (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013; DING et al., 2019).

Vias de administração

Quanto a realização do procedimento, o transplante pode ser realizado por meio de enemas, colonoscopias e infusões por sonda nasoentérica (GANE et al., 2015). A administração do enema – introdução de água e medicamentos líquidos no organismo por via retal – é eficaz, barata e segura, acarretando menor custo de admissão processual ou institucional (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013). A via nasogástrica é eficaz e segura para pacientes com contraindicações para a via colonoscópica, e possui boa aceitação, apesar de os pacientes com idade mais avançada apresentarem certa restrição ao uso. A maior preocupação consiste em vômitos e aspiração do conteúdo infundido. Já a via colonoscópica é a mais utilizada, possuindo a vantagem de permitir visualização direta da área acometida, infusão de grande volume de material fecal e melhor retenção do que o enema (MESSIAS et al., 2018).

Nos últimos quinze anos, a infecção por CDI tornou-se uma epidemia e continua a ganhar impulso, com maior incidência e morbimortalidade do que no passado. Uma das principais razões para este problema crescente é o surgimento de cepas mais virulentas e mais resistentes aos antibióticos. O tratamento padrão contra CDI era a prescrição de dois antibióticos, metronidazol e vancomicina. Porém, recentes estudos evidenciaram que o metronidazol está perdendo seu efeito, e a vancomicina se tornou o principal antibiótico utilizado nesse tratamento. A vancomicina é um agente antimicrobiano de amplo espectro com atividade contra quase todos os organismos aeróbicos e anaeróbicos gram-positivos e, portanto, pode aumentar a suscetibilidade ao *Clostridium sp.*, mantendo um estado persistentemente alterado da microbiota intestinal, sendo que sua eficácia em pacientes portadores de doença recorrente é reduzida (BAKKEN et al., 2011). Seu interesse também se dá em outras condições relacionadas a disbiose gastrointestinal, como a doença inflamatória intestinal, a síndrome do intestino irritável, a obesidade e o diabetes *mellitus*, embora ainda não existam evidências conclusivas sobre essas comorbidades (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013).

Apresentar CDI é uma condição indicativa para o TMF, já que se trata de uma disbiose do trato gastrointestinal, com crescimento excessivo de *Clostridium sp.* Recentemente, o CDI tem sido tratado de maneira contra-intuitiva com outros fármacos, tais como a fidaxomicina e a rifaximina. No entanto, a antibioticoterapia resulta em maior ocorrência de danos a microbiota e em taxas de recorrência de pelo menos 20%, que aumentam a cada episódio subsequente de CDI. Além disso, os antibióticos não corrigem o microbioma anormal, mas potencializam o problema (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013).

O TMF, portanto, corrige a microbiota desequilibrada relacionada a infecção por CDI, fornecendo ao paciente uma nova microbiota saudável, que possui uma homeostase estrutural e funcional derivada de um doador adequadamente selecionado. Porém, o primeiro estudo randomizado controlado envolvendo TMF para recidiva da CDI demonstrou que, após o TMF, houve aumento da diversidade bacteriana, com aumentos nas espécies de Bacteroidetes, Clostridia classe IV e XIVa, e diminuição de Proteobacteria. Eventos adversos significativos não foram observados, exceto diarreia e desconforto leve relacionados a infusão (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013).

Além disso, foi realizada um estudo para analisar se patógenos com potencial cancerígeno – como a *Bacteroides fragilis* – poderia ser transmitida do doador para o receptor pelo TMF, e se essa bactéria sobreviveria no novo hospedeiro com potencial de desenvolver câncer. Nos resultados, evidencia-se a análise de onze casos de transplante de microbiota intestinal em pacientes pediátricos. A microbiota do receptor e do doador, antes e depois do tratamento, foram analisadas. Em quatro destes onze casos, foram transmitidas bactérias com potencial cancerígeno. Evidenciou-se, assim, uma nova visão a respeito do tratamento que, apesar de eficaz em muitos casos, possui alguns efeitos adversos não muito bem descritos ainda pela literatura científica (DREWES et al., 2019).

Aplicação do TMF em diferentes patologias

Clostridium difficile

É um bacilo gram-positivo anaeróbico obrigatório, que faz parte da microbiota intestinal, e que produz toxinas que resultam em destruição das células epiteliais do cólon, gerando inflamação com sintomas resultantes da doença (BAKKEN et al., 2011; MESSIAS et al., 2018). O quadro clínico típico é de diarreia aquosa com vários episódios ao dia (>3 evacuações/dia), dor abdominal, que melhora após a evacuação, febre baixa e leucocitose. Os casos mais graves podem evoluir com megacólon tóxico e perfuração intestinal, elevando, dessa maneira, a taxa de mortalidade (FAITH ROHLKE et al., 2010).

No estudo de Shin e colaboradores (2019), foram avaliados 113 indivíduos e, destes, foram selecionados 52 possuindo como fator elegível a ocorrência de, no mínimo, três casos de CDI – sendo, assim, classificados como CDI recorrente. De todos estes indivíduos, 3 tiveram intercorrências não identificadas. Ademais, foi constatado que pacientes que tiveram mais de três episódios possuíram os maiores benefícios em relação ao TMF, incluindo-se melhora de apetite, controle do peso e maior disposição. O estudo de Rubin e colaboradores (2013) corrobora para essa ideia de que pacientes com CDI recorrente podem solucionar a diarreia introduzindo fezes de doadores saudáveis no TGI superior por sonda nasogástrica.

Colite ulcerativa

A colite ulcerativa é uma doença intestinal inflamatória crônica, na qual o cólon, uma porção do intestino grosso, torna-se inflamado e ulcerado – com perfuração ou erosão –, causando exacerbações de diarreia com sangue, cólicas abdominais e febre. O risco a longo prazo de se desenvolver câncer de cólon é superior, quando comparado a indivíduos que não possuem colite ulcerativa (WALFISH et al., 2016). Há relatos de TMF para o tratamento da doença do corpúsculo de inclusão e da colite ulcerosa, justificada por sua semelhança ao CDI, um causador de colite em pacientes com diversidade microbiana reduzida. Embora o TMF possa não curar imediatamente a colite, tal como ocorre com o CDI, a microbiota transplantada parece transformar progressivamente a mucosa inflamada em normal, histologicamente não inflamada, com o passar do tempo (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013).

No estudo de Adler e colaboradores (2019), visava-se compreender a eficácia da regressão da colite ulcerativa, com base no uso do TMF por via endoscópica e em cápsula. Dos 30 pacientes submetidos a endoscopia para TMF, 15 continuaram o tratamento usando cápsulas, dentre os quais 4 obtiveram os seguintes efeitos adversos: diarreia (2), constipação (1) e náusea (1). No entanto, em todos os casos, houve controle da colite ulcerativa, mantendo um escore específico para colite ulcerativa – Mayo Score, pontuada de 0 a 12, com maior severidade a medida em que o escore torna-se mais elevado – de 2.82 antes do uso de cápsulas e de 2.18 após este uso.

VANTAGENS DO TMF

A persistência da microbiota doadora foi relatada em até 24 semanas após o TMF. Demonstrou-se que os probióticos orais persistem na microbiota intestinal em até 14 dias. Desta maneira, a reconstituição da microbiota normal no TMF, mesmo com uma única infusão, é completa e durável, podendo ser utilizada de forma padrão e precocemente no tratamento para CDI. O desafio, neste momento, consiste em desenvolver métodos, tais como o material de transplante armazenado, que possa ser acessado e implantado rapidamente em pacientes com CDI grave e sinais precoces de doença fulminante. Vale salientar ainda, que o TMF é mais simples de ser executado, quando comparado a outras modalidades de transplante de órgãos, sem necessidade de correspondência imunológica de doador e receptor ou necessidade de imunossupressão após o procedimento (BORODY; KHORUTS, 2012).

O resultado satisfatório do tratamento com TMF sugere que as fezes contêm uma combinação superior de cepas bacterianas intestinais e é mais favorável para reparar a microbiota nativa interrompida, introduzindo uma comunidade completa e estável de microrganismos intestinais, reestabelecendo o microbioma. Além disso, as fezes também abrigam substâncias adicionais – proteínas, ácidos biliares e vitaminas –, que podem contribuir para a recuperação da função intestinal. Por esse motivo, é provável que o mecanismo principal para a eficácia do TMF seja o estabelecimento de cepas bacterianas intestinais e componentes antimicrobianos, tais como adesina, moléculas imunomoduladoras e bacteriocina, produzidos por essas cepas associadas. As moléculas de adesina podem competir, junto aos patógenos, por locais de colonização, levando ao impedimento, por parte destes, de colonizar o intestino e reabilitar a microbiota intestinal (XU et al., 2015).

DESVANTAGENS DO TMF

Em relação a administração naso-duodenal, há pacientes que não pensam ser agradável a presença de material fecal através do intestino superior, podendo responder com vômitos. Ademais, a infusão de microbiota colônica inferior pelo TGI superior parece não fisiológica, e pode perturbar o equilíbrio microbiano local (AGRAWAL; BORODY; PARAMSOTHY, 2013).

Sob esta ótica, os eventos adversos potenciais de um transplante fecal podem ser separados em:

eventos adversos relacionados ao procedimento ou em complicações relacionadas a própria infusão de fezes – sendo, estas últimas, relacionadas ao fato de o receptor desenvolver alguma doença em decorrência de transplante de fezes infectadas. Vale ressaltar que a ocorrência de diarreia, no dia da infusão, é frequentemente relatada na maioria dos pacientes, seguida de eructação ou cólicas relacionadas a infusão, em uma minoria destes (VRIEZE et al., 2013; XU et al., 2015).

Além disso, configura-se como incerteza quais antibióticos devem ser usados e por quanto tempo deve-se continuar este uso, se o TMF é suficiente para o sucesso do tratamento e se várias infusões devem ser administradas. É necessária a realização de mais estudos clínicos e pesquisas para comprovar se o pré-tratamento com antibióticos fornece uma resposta terapêutica melhor (BORODY; KHORUTS, 2012).

CONCLUSÃO

O Transplante de Microbiota Fecal revelou ser, após a análise dos estudos selecionados, uma alternativa inovadora, segura e profícua para o tratamento de doenças, tais como as causadas pela bactéria *Clostridium difficile* e a colite ulcerativa, restaurando a diversidade filogenética e o microbioma típico de um indivíduo saudável, apresentando pouco ou nenhum efeito adverso. Sendo assim, as principais indicações do TMF referem-se a casos refratários ou graves.

A maioria dos pacientes pode ser efetivamente tratado utilizando os típicos regimes de antibióticos aprovados para CDI, que ainda devem ser a primeira linha de intervenção, deixando o TMF como interferência racional com plausibilidade biológica para a subpopulação que sofre com doenças recorrentes. Desta maneira, é fundamental que o material biológico a ser transplantado pertença a um doador que não apresente qualquer risco para a transmissão de doenças e outras conjunturas que alterem o arranjo celular, uma vez que visa-se reduzir ou anular a transmissão de patógenos para que o procedimento, por meio de enemas, colonoscopia, ou por via nasogástrica, possa ocorrer com sucesso e com elevada taxa de cura.

É notável que o profissional de saúde possui grande influência na escolha do tratamento a ser realizado e, caso prescreva a realização do TMF, esta possui alta probabilidade de aceitação, uma vez que o envolvimento do paciente para a decisão é crucial para a anuência do método. Embora o transplante de microbiota fecal seja mais simples que outros transplantes de órgãos, uma vez que não é necessária a correspondência imunológica entre doador e receptor nem a realização de imunossupressão após o procedimento, nota-se, ainda, a existência de preconceito no que diz respeito a técnica, o que culmina em baixos números de indicação a diversos pacientes necessitados. Deste modo, considerando-se as perspectivas que envolvem a realização do TMF, a fim de se efetivar definitivamente esta modalidade de transplante, são necessários mais avanços em técnicas microbiológicas para ratificar o conhecimento global da microbiota gastrointestinal, aprimorando a compreensão do TMF na microbiota hospedeira e dos benefícios e malefícios que podem ser causados. Por fim, necessita-se de maior investigação clínica para

comprovar a relação entre este método e a presença de doenças autoimunes.

REFERÊNCIAS

ADLER, E.; et al. Capsule-Delivered Fecal Microbiota Transplant Is Safe and Well Tolerated in Patients with Ulcerative Colitis. **Digestive diseases and sciences**, p. 1-3, 2019.

BAKKEN, J. S.; et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 12, p. 1044-1049, 2011.

BEDANI, R.; ROSSI, E. A. Microbiota intestinal e probióticos: implicações sobre o câncer de cólon. **Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 16, n. 1, p. 19-28, 2009.

BORODY, T. J.; BRANDT, L. J.; PARAMSOTHY, S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. **Current opinion in gastroenterology**, v. 30, n. 1, p. 97, 2014.

BORODY, T. J.; KHORUTS, A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 9, n. 2, p. 88, 2012.

BORODY, T. J.; PARAMSOTHY, S.; AGRAWAL, G. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. **Current gastroenterology reports**, v. 15, n. 8, p. 337, 2013.

DING, X.; et al. Long-Term Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant in Active Ulcerative Colitis. **Drug safety**, p. 1-12, 2019.

DREWES, J. L.; et al. Transmission and clearance of potential procarcinogenic bacteria during fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile*. **JCI insight**, v. 4, n. 19, 2019.

GANC, A. J.; et al. 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.

GOUGH, E.; SHAIKH, H.; MANGES, A. R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. **Clinical infectious diseases**, v. 53, n. 10, p. 994-1002, 2011.

KELLY, C. R.; et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. **Gastroenterology**, v. 149, n. 1, p. 223-237, 2015.

MATTILA, E.; et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. **Gastroenterology**, v. 142, n. 3, p. 490-496, 2012.

MESSIAS, B. A.; et al. Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por *Clostridium difficile*: estado da arte e revisão de literatura. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 45, n. 2, 2018.

ROHLKE, F.; SURAWICZ, C. M.; STOLLMAN, N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 44, n. 8, p. 567-570, 2010.

RUBIN, T. A.; et al. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series. **Anaerobe**, v. 19, p. 22-26, 2013.

SHIN, J. H.; et al. Outcomes of a Multidisciplinary Clinic in Evaluating Recurrent *Clostridioides difficile* Infection Patients for Fecal Microbiota Transplant: A Retrospective Cohort Analysis. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 7, p. 1036, 2019.

VRIEZE, A.; et al. Fecal transplant: a safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease?. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 27, n. 1, p. 127-137, 2013.
VRIEZE, A.; et. al. **The role of gut microbiota in human metabolism**. Universiteit van Amsterdam [Host], 2013.

XU, M.; et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 1, p. 102-111, 2015.

ZIPURSKY, J. S.; et al. Patient attitudes toward the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. **Clinical infectious diseases**, v. 55, n. 12, p. 1652-1658, 2012.