



TRATAMENTO ALTERNATIVO À ANTIBIOTICOTERAPIA EM INFECÇÃO BACTERIANA CAUSADA POR DESEQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL: UM RESUMO DE LITERATURA

AUGUSTO ALMEIDA DA CRUZ; LAÍS RIBAS SCHUTZKY; MILENA GOMES CORRÊA; SAMIR FARHAT HACH

RESUMO

O aumento significativo de casos de infecção recorrente pelo bacilo *Clostridium difficile* (rICD), cuja patogênese está relacionada à disbiose do hospedeiro, somado ao paradoxo de sua causa e tratamento convencional estarem relacionados à antibioticoterapia, impulsionaram pesquisas a respeito de tratamentos alternativos para o quadro. Diante disso, a utilização do transplante de microbiota fecal (TMF), que visa recolonizar o intestino hospedeiro e restabelecer a eubiose, ganhou visibilidade no meio científico, tornando-se uma alternativa promissora por sua eficácia e segurança. O presente artigo visa, por meio de um resumo de literatura, sintetizar as informações disponíveis quanto à real aplicabilidade do TMF. Com esse propósito, foram analisados 18 artigos que correlacionaram a infecção por *Clostridium difficile* (ICD) e a aplicação do TMF como via de tratamento. Nesse espaço amostral, mais de 75% dos trabalhos convergiram ao elencar o uso de antibióticos como principal fator de risco para a ICD, e 11 artigos afirmaram que o uso do TMF é uma alternativa de aproximadamente 90% de sucesso no tratamento da infecção. No entanto, há divergências entre as taxas de sucesso analisadas entre os poucos estudos randomizados e o grande número de relatos de casos individuais, o que, acrescido da falta de padronização do procedimento, aponta para a necessidade de estudos científicos com mais clareza. Dessa forma, conclui-se que há necessidade de sistematização na utilização do TMF, em conjunto com a realização de mais estudos científicos livres de vieses, contribuindo dessa maneira para uma maior confiabilidade dos resultados quanto à real eficácia do promissor tratamento.

Palavras-chave: disbiose; *Clostridium difficile*; transplante fecal; patogênese; antibioticoterapia.

1 INTRODUÇÃO

O *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) é um bacilo gram-positivo, anaeróbico e formador de esporos, cuja incidência e taxa de mortalidade da infecção recorrente por esse patógeno tem aumentado em todo o mundo nas últimas décadas (LIN et al., 2020), tornando-se um problema de saúde mundial (A.T ABREU E ABREU et. al, 2019), sendo que o uso de antibióticos é o principal fator de risco para infecção por *C. difficile* (ICD) relacionado ao seu impacto no microbioma intestinal, que inclui comunidades de microrganismos comensais e simbióticos no intestino do hospedeiro (RACHEL BERNARD et. al, 2021).

A microbiota que coloniza as superfícies do corpo humano é benéfica em diversos processos fisiológicos e patológicos do hospedeiro. Isso forneceu uma justificativa positiva para a modulação conveniente do microbioma, que tem sido objeto de extensa investigação,

sobretudo na área promissora de intervenções clínicas (KHANNA, 2021).

O transplante de microbiota fecal (TMF) é um processo pelo qual uma amostra de um microbioma saudável é transferida para um hospedeiro com algum tipo de disbiose, com a finalidade de recolonizar o intestino hospedeiro com microrganismos benéficos e a restauração da eubiose (SHAO et al., 2023). Sendo assim, essa técnica tem ganhado ultimamente muita atenção no tratamento de infecção recorrente ou refratária por *Clostridium difficile* (rICD) devido as suas altas taxas de sucesso combinadas com seu perfil de segurança favorável (GHAZANFAR et al., 2023). O presente artigo busca sintetizar as informações disponíveis quanto à aplicabilidade do TMF no tratamento de infecções por *Clostridium difficile*.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para o presente resumo, realizou-se uma busca nas bases de dados PubMed, LILACS e MEDLINE entre os anos de 2019 e 2024, nos idiomas português e inglês. Foram usados os seguintes termos de anexação para a busca de artigos: disbiose, *Clostridium difficile*, transplante fecal, patogênese, antibioticoterapia. Foram incluídos apenas textos gratuitos. Excluíram-se todos os artigos que não relacionavam o transplante fecal ao tratamento do *Clostridium difficile*, além dos que estavam repetidos nas bases de dados. Posteriormente, todos os textos com potencial relevância foram lidos na íntegra para avaliação de inclusão e foram então utilizados 18 artigos para a elaboração do trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 18 artigos analisados, 14 deles convergem na afirmação de que o uso de antibióticos se configura como principal fator de risco à infecção por *Clostridium difficile*. Isso porque a patogênese da ICD está centrada na ideia de que a perturbação na microbiota intestinal causada pelos antibióticos cria um ambiente favorável à colonização por esse patógeno (NATHAN ZEV MINKOFF et al., 2023). Além disso, aproximadamente, 30% dos pacientes apresentam recorrência clínica de sintomas anteriores dentro de oito semanas após a interrupção do antibiótico (LIN et al., 2020), o que revela o paradoxo de tratar uma doença cujo principal fator de risco são os antibióticos com mais antibióticos (WILCOX; MCGOVERN; HECHT, 2020).

À luz desse cenário, surgiu uma literatura crescente sobre o Transplante de Microbiota Fecal (TMF) no manejo de Infecções por *Clostridium difficile* (ICD), cuja resolução clínica está associada ao aumento da diversidade microbiana no trato gastrointestinal (WILCOX; MCGOVERN; HECHT, 2020). Com isso, há dados que sugerem que essa intervenção é mais bem-sucedida e durável em detrimento da terapia convencional para infecção recorrente por *Clostridium Difficile* (rICD) (LIN et al., 2020). Sob esse viés, no estudo randomizado abordado pela autora Melina Kachrimanidou et. Al, em artigo publicado no ano de 2020, entre os pacientes que receberam vancomicina oral e irrigação intestinal seguida de TMF 93% exibiram uma diminuição significativa em seus episódios diarreicos, enquanto apenas 31% dos pacientes que receberam somente vancomicina e 23% daqueles que receberam vancomicina e solução intestinal a irrigação teve resultados positivos, demonstrando maior eficácia do TMF para o tratamento da rICD do que apenas o uso de vancomicina.

Entre os trabalhos selecionados, 11 falaram de aproximadamente 90% de sucesso para rICD, sendo que um deles cita a pequena porcentagem de casos de rICD em que o TMF não conferiu benefício, o que parece estar associado a atributos do paciente, como hospitalização anterior, características do procedimento e gravidade da infecção (JUNCA; PIEPER; MEDINA, 2022). Dados de estudos observacionais mostram que o TMF pode curar mais de 90% dos casos com rICD (NATHAN ZEV MINKOFF et al., 2023). Somando-se a isso, séries de casos ou relatos de casos individuais apoiaram estimativas de eficácia de até 93%.

Entretanto, pequenos ensaios não controlados são propensos a vieses. Isso porque uma meta-análise de 2019 revelou que o TMF estava associado a taxas de cura mais baixas em ensaios randomizados (67,7%) em comparação com estudos abertos (82,7%; $P < 0,001$). Uma revisão sistemática de 2017 destacou que 87% dos relatórios de TMF eram ensaios não randomizados, faltando clareza metodológica (WILCOX; MCGOVERN; HECHT, 2020).

No espaço amostral de 18 trabalhos, 6 desses concordam que são necessários mais estudos quanto à eficácia do TMF no manejo de ICD, sendo que, segundo Zayar Lin et al., em artigo publicado na revista *Cureus* em agosto de 2020, não há dados suficientes que apoiem a aplicação clínica do TMF na ICD e que o tratamento deve ser adaptado à condição do paciente. Ademais, 8 deles convergem ao concluir que falta padronização na aplicação dessa técnica. Não há protocolo padrão para composição, via de administração, número de infusão ou dosagem, variáveis que podem afetar os resultados do tratamento (CHOPRA; HECHT; TILLOTSON, 2023).

4 CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados, conclui-se que é um contrasenso tratar ICD com antibioticoterapia de amplo espectro, posto que essa se configura como um dos principais fatores de risco à aquisição da doença. Com isso, intervenções alternativas como o TMF se mostram promissoras no manejo da ICD. Entretanto, os estudos disponíveis na literatura ainda carecem em número de pacientes e padronização metodológica. Por isso, estão sujeitos a uma ampla gama de vieses. Novos estudos clínicos randomizados e controlados são necessários para se consolidar a eficácia e segurança. Além de estabelecer protocolos adequados para o emprego da TMF no tratamento de ICD.

REFERÊNCIAS

- ABREU Y ABREU, A. T. *et al.* Consensus on the prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridium difficile* infection. **Revista de Gastroenterología de México**, v. 84, n. 2, p. 204-219, abr. 2019b.
- BERNARD, Rachel; HOURIGAN, Suchitra K; NICHOLSON, Maribeth R. Fecal Microbiota Transplantation and Microbial Therapeutics for the Treatment of *Clostridioides difficile* Infection in Pediatric. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, 2021.
- CHOPRA, T.; HECHT, G.; TILLOTSON, G. Gut microbiota and microbiota-based therapies for *Clostridioides difficile* infection. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 9 jan. 2023.
- GONZALES-LUNA, Anne J.; CARLSON, Travis J.; GAREY, Kevin W. Gut microbiota changes associated with *Clostridioides difficile* infection and its various treatment strategies. **Gut Microbes**, v. 15, n. 1, 15 jun. 2023.
- GHAZANFAR, Haider *et al.* Role of Fecal Microbiota Transplantation in Managing *Clostridium Difficile* Infection and Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Review. **Cureus**, 23 dez. 2023.
- JUNCA, H.; PIEPER, D. H.; MEDINA, E. The emerging potential of microbiome transplantation on human health interventions. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 20, p. 615–627, 19 jan. 2022.
- KACHRIMANIDOU, M.; TSINTARAKIS, E. Insights into the Role of Human Gut

Microbiota in *Clostridioides difficile* Infection. **Microorganisms**, v. 8, n. 2, p. 200, 31 jan. 2020.

KHANNA, S. Microbiota restoration for recurrent *Clostridioides difficile*: Getting one step closer every day! **Journal of Internal Medicine**, v. 290, n. 2, p. 294–309, 15 abr. 2021.

LIN, Zayar *et al.* Fecal Microbiota Transplantation in Recurrent *Clostridium Difficile* Infection: Is it Superior to Other Conventional Methods? **Cureus**, 11 ago. 2020.

MINKOFF, N. Z. *et al.* Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). **Cochrane Database Syst Rev**, p. CD013871–CD013871, 2023.

NISHIDA, Atsushi *et al.* Update on gut microbiota in gastrointestinal diseases. **World Journal of Clinical Cases**, v. 10, n. 22, p. 7653–7664, 6 ago. 2022

SEEKATZ, A. M.; SAFDAR, N.; KHANNA, S. The role of the gut microbiome in colonization resistance and recurrent *Clostridioides difficile* infection. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 15, p. 175628482211343, jan. 2022.

SHAO, T. *et al.* The Evolving Landscape of Fecal Microbial Transplantation. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, 9 fev. 2023.

SOVERAL, L. F. *et al.* Immunological mechanisms of fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridioides difficile* infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 33, p. 4762–4772, 7 set. 2022.

SZYCHOWIAK, Piotr *et al.* The role of the microbiota in the management of intensive care patients. **Annals of Intensive Care**, v. 12, n. 1, 5 jan. 2022.

WILCOX, Mark H.; MCGOVERN, Barbara H.; HECHT, Gail A. The Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Current Understanding and Gap Analysis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 5, 11 abr. 2020b.

YEH, Y.-M. *et al.* Implementation of fecal microbiota transplantation in a medical center for recurrent or refractory *Clostridioides difficile* infection and report of preliminary outcome. **Biomedical Journal**, jun. 2021.

YOON, Y. K. *et al.* Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for decolonization of intestinal multidrug-resistant microorganism carriage: beyond *Clostridioides difficile* infection. **Annals of Medicine**, v. 51, n. 7-8, p. 379–389, 13 set. 2019.