

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES

PAULA MORETTE DE OLIVEIRA

**INFECÇÃO POR CLOSTRIDIÓIDES DIFFICILE E TRANSPLANTE DE
MICROBIOTA FECAL**

VITÓRIA – ES

2021

PAULA MORETTE DE OLIVEIRA

**INFECÇÃO POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE E TRANSPLANTE DE
MICROBIOTA FECAL**

Monografia apresentada ao Hospital
Universitário Cassiano Antônio Moraes da
Universidade Federal do Espírito Santo –
UFES, como requisito para obtenção do título
de Residência Médica em Gastroenterologia.

Orientadora: Dra. Thaisa de Moraes Ribeiro
Espírito Santo

VITÓRIA – ES

2021

PAULA MORETTE DE OLIVEIRA

**INFECÇÃO POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE E TRANSPLANTE DE
MICROBIOTA FECAL**

Monografia apresentada ao Hospital
Universitário Cassiano Antônio Moraes da
Universidade Federal do Espírito Santo –
UFES, como requisito para obtenção do título
de Residência Médica em Gastroenterologia.

Aprovado em: ____ de _____ de 2021

BANCA EXAMINADORA

Dra. Thaisa de Moraes Ribeiro Espírito Santo
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

Dra. Juliana Fracalossi Schramm
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

Dra. Beatriz da Cunha Lopes Rocha
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela conclusão de mais uma etapa na minha vida. A minha família, pelo apoio, amor e compreensão pelas minhas ausências. Aos mestres, por todos os ensinamentos.

RESUMO

A infecção pelo *Clostridioides difficile* é um problema crescente de saúde pública. A colonização por esta bactéria pode chegar a 15% em adultos saudáveis e ser ainda maior em pacientes ligados a assistência em saúde. Sendo assim, muitas vezes é difícil diferenciar entre colonização e infecção pelo *C. difficile*. Ao ocorrer algum desequilíbrio do microbioma intestinal, como uso de antibiótico, pode haver um fenômeno chamado disbiose, levando a proliferação do *C. difficile*. Os pacientes com diarreia e algum fator risco associado devem realizar teste para diagnóstico de infecção pelo *Clostridioides difficile*. Sendo confirmado o diagnóstico, tratamento com antibioticoterapia deve ser iniciado, sendo a vancomicina oral o antibiótico de escolha. Em caso de falha do tratamento ou recorrência, deve-se avaliar a possibilidade de realização de transplante de microbiota fecal. Um doador deve ser selecionado e passar por múltiplos exames de sangue e fezes para ser considerado apto. A segurança do transplante de microbiota fecal ainda está em estudo, devido aos riscos de transmissão de doenças por se tratar de material biológico. Quais são os pacientes que podem ser submetidos ao transplante também é um questionamento. Muitos estudos estão em andamento e ainda temos um longo caminho a percorrer. Essa revisão tem a intenção de agregar mais conhecimento a respeito do transplante de microbiota fecal.

Palavras-chave: Infecção recorrente *Clostridium difficile* - *Clostridioides difficile* - infecção *Clostridium difficile* - transplante de microbiota fecal - transplante fecal - infecção *C. difficile* grave e complicada - microbioma intestinal - disbiose.

ABSTRACT

Clostridioides difficile infection is a growing public health problem. Colonization by this bacterium can reach 15% in healthy adults and be even higher in patients linked to health care. Therefore, it is often difficult to differentiate between colonization and infection by *C. difficile*. When there is an imbalance in the intestinal microbiome, such as the use of antibiotics, there may be a phenomenon called dysbiosis, leading to the proliferation of *C. difficile*. Patients with diarrhea and an associated risk factor should undergo a test to diagnose *Clostridioides difficile* infection. Once the diagnosis is confirmed, treatment with antibiotic therapy should be started, with oral vancomycin being the antibiotic of choice. In case of treatment failure or recurrence, the possibility of performing a fecal microbiota transplant should be evaluated. A donor must be selected and undergo multiple blood and stool tests to be considered fit. The safety of fecal microbiota transplantation is still under study, due to the risks of disease transmission because it is biological material. Which patients can undergo transplantation is also a question. Many studies are underway and we still have a long way to go. This review is intended to add more knowledge about faecal microbiota transplantation.

Keywords: Recurrent *Clostridium difficile* infection - *Clostridioides difficile* - *Clostridium difficile* infection - transplantation of fecal microbiota - fecal transplantation - severe and complicated *C. difficile* infection - intestinal microbiome - dysbiosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Taxa de recorrência de ICD	10
Tabela 2 - Classes de antibióticos e risco para ICD	17
Tabela 3 - Fatores de Risco para ICD.....	18
Tabela 4 - Sintomas da ICD	18
Tabela 5 - Diagnóstico de ICD	21
Tabela 6 - Sensibilidades e Especificidades dos testes diagnósticos	21
Tabela 7 - Classificação de Severidade segundo a SADI	23
Tabela 8 - Preditores de Gravidade em diferentes Guidelines	24
Tabela 9 - Atlas Escore	25
Tabela 10 - Recomendações para o tratamento da infecção por <i>Clostridium difficile</i> em adultos.....	27

LISTA DE ALGORITMOS

Algoritmo 1 - Algoritmo de testes para diagnóstico de ICD	22
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	13
3 JUSTIFICATIVA	14
4 METODOLOGIA	15
5 INFECÇÃO PELO <i>C. DIFFICILE</i>	16
5.1 Fisiopatologia e Fatores de Risco	16
5.2 Quadro Clínico	Error! Bookmark not defined.
5.3 Diagnóstico	19
5.4 Gravidade	22
5.5 Prognóstico	23
5.6 Tratamento	25
5.7 Complicações	27
6 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL	28
6.1 Indicações	28
6.2 Doadores	28
6.2.1 Triagem de Doadores.....	29
6.2.2 Critério de exclusão de doador.....	31
6.2.3 Banco de Doadores.....	32
6.3 Transplante de Microbiota Fecal	33
6.3.1 Vias de Administração.....	34
6.4 Situações Especiais	36
6.4.1 Crianças.....	36
6.4.2 Idosos.....	36
6.4.3 Imunocomprometidos/DII	37
6.4.4 COVID-19.....	39
6.4.5 Pacientes Críticos.....	39
6.4.6 Alergia Alimentar Anafilática.....	40
6.4.7 Cirrose Hepática Descompensada	41
6.5 Complicações	41

6.6 Critérios de Cura e Recorrência.....	42
7 PROFILAXIA ORAL.....	42
8 PREVENÇÃO DA ICD	43
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS.....	45

1 INTRODUÇÃO

A infecção por *Clostridioides difficile* (ICD) é uma importante causa de morbidade e mortalidade principalmente para pacientes hospitalizados ou em *home care*.

Seu nome anterior era *Clostridium difficile* e foi alterado em 2016 para *Clostridioides difficile*, pois foi atribuído a um novo gênero Clostridioides. O *C. difficile* é um bacilo anaeróbico gram-positivo formador de esporos, descrito pela primeira vez nas fezes de recém-nascidos saudáveis em 1935 (PATEL *et al*, 2013).

A maioria dos pacientes apresenta resposta clínica às terapias antimicrobianas existentes. A taxa de recorrência é de aproximadamente 20% no primeiro episódio e a partir do segundo episódio chega a 45 a 65% (PIEKARSKA *et al*, 2020).

Tabela 1 - Taxa de recorrência de ICD

Taxa de Recorrência	<ul style="list-style-type: none"> • Após o primeiro episódio: 20% • Após a primeira recorrência: 45% • Após a segunda e futuras recorrências: 65%
----------------------------	---

Fonte: Adaptado de PIEKARSKA *et al* (2020, p. 71)

A ICD recorrente é definida como aquela que ocorre dentro de 8 semanas após um episódio anterior, apesar do tratamento bem-sucedido (LIUBAKKA *et al*, 2017). A recidiva ocorre mais frequentemente em 3 a 21 dias a 4 a 8 semanas após o final do tratamento (PIEKARSKA *et al*, 2020).

O principal fator de risco para ICD é uso de antibiótico nas últimas 12 semanas. Outros fatores incluem: contato com serviço médico (principalmente hospitalização), uso de inibidores da bomba de prótons, bloqueadores H2, quimioterapia, cirurgias (principalmente do trato gastrointestinal), idade avançada, doenças crônicas (insuficiência renal, insuficiência hepática, doença inflamatória intestinal, câncer, infecção por vírus da imunodeficiência humana, caquexia e hipoalbuminemia) e deficiência de vitamina D. (PIEKARSKA *et al*, 2020, LIUBAKKA *et al*, 2017).

A colonização por *C. difficile* é encontrada em até 15% dos adultos saudáveis e sua prevalência é ainda maior em pacientes hospitalizados e residentes em

instituições de longa permanência (LIUBAKKA *et al*, 2017). No entanto, colonização não significa infecção. A infecção por *C. difficile* é definida pela presença de sintomas (principalmente a diarreia) com teste confirmatório de *C. difficile* toxigênico ou confirmação colonoscópica ou histopatológica de colite pseudomembranosa. Essa definição é problemática porque ela não distingue a diarreia de outra causa junto com a colonização por *C. difficile*.

Dentre os pacientes com ICD, até 8% progridem para ICD grave, muitas vezes culminando em megacólon tóxico, distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básico, falência orgânica e morte (FISCHER, 2017). Nesses casos, a ICD frequentemente resulta em internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e colectomia de urgência.

O transplante de microbiota fecal (TMF) é uma nova abordagem para esse problema, com uma taxa de eficácia de quase 90% no cenário de ICD recorrente (LIUBAKKA *et al*, 2017, PATEL *et al*, 2013).

O TMF é o processo de introdução de microbiota fecal de um doador saudável em um paciente com ICD via colonoscopia, endoscopia, enema, sonda nasoentérica ou cápsulas (FISCHER, 2017).

A indicação para TMF é a infecção por *C. difficile* que é resistente a antibióticos e as recorrentes (PIEKARSKA *et al*, 2020). O TMF emergiu como o melhor tratamento de ICD recorrente e é recomendado nas diretrizes americanas, canadenses e europeias, mas há escassez de dados para o uso de TMF em ICD grave ou complicada (FISCHER *et al*, 2017). Alguns estudos demonstraram a eficácia do TMF no tratamento de ICD grave ou fulminante, com 91% de cura para ICD grave e 66% para ICD fulminante (CHENG *et al*, 2020).

A gravidade da ICD pode ser determinada com base em dados clínicos (histórico médico, exame físico e resultados de exames laboratoriais), a necessidade de admissão na UTI e a necessidade de colectomia. A forma grave incorpora os critérios de leucocitose, aumento de creatinina, íleo, megacólon e hipotensão (MCDONALD *et al*, 2018). Além da leucocitose e da creatinina sérica, o prognóstico e o risco de morte na ICD dependem de vários outros fatores, incluindo idade, temperatura corporal, dor abdominal e albumina sérica (PIEKARSKA *et al*, 2020).

Os doadores devem ser voluntários, que não necessariamente precisam ser parentes do receptor. Pessoas entre 18 a 60 anos têm preferência (PIEKARSKA *et al*, 2020). Doenças infecciosas e patológicas que podem influenciar negativamente a

microbiota intestinal devem ser excluídas por meio do histórico do paciente, exame físico e análises laboratoriais de sangue e fezes.

A prevenção da infecção por *C. difficile* é primordial, em termos econômicos, de morbidade e mortalidade. As principais condutas se encontram na higiene das mãos com produtos eficientes, isolamento de contato do paciente com banheiro próprio, higienização de todo o quarto com produtos adequados após alta hospitalar, evitar uso de antibióticos sem critério e, se necessário, sempre pelo menor tempo possível, a hospitalização deve ser o tão breve quanto possível (PIEKARSKA *et al*, 2020).

2 OBJETIVO

Realizar uma revisão de literatura sobre Infecção por *Clostridioides difficile* e o Transplante de Microbiota Fecal, avaliando suas indicações, riscos e benefícios.

3. JUSTIFICATIVA

A área de estudo foi escolhida devido ao crescente número de pacientes que recebem diagnóstico de Infecção pelo *Clostridioides difficile* e não respondem a antibioticoterapia ou apresentam infecção recorrente.

Nesse contexto, os profissionais da saúde precisam de mais informações a respeito do manejo desses pacientes.

4 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão narrativa. Teve como principais bases os trabalhos pesquisados em base de dados *Pubmed* (disponível em PubMed (nih.gov)) de abril de 2020 a julho de 2021.

Palavras chaves: *Clostridium difficile* infection recurrent, Clostridioides difficile, *Clostridium difficile* infection; fecal microbiota transplant; fecal transplant; severe and complicated C. difficile infection; Gut Microbiome; Dysbiosis.

Outra fonte de pesquisa foi o site da *Food and Drug Administration*¹.

Um total de 31 estudos publicados entre 2011 e 2021 foram selecionados.

¹ Disponível em <https://www.fda.gov>.

5 INFECÇÃO PELO *C. DIFFICILE*

5.1 Fisiopatologia e Fatores de Risco

O *C. difficile* é uma bactéria gram-positiva anaeróbia obrigatória, formadora de esporos e produtora de exotoxinas. As cepas não toxigênicas podem colonizar intestinos em neonatos e idosos. Em adultos saudáveis, a presença do *C. difficile* não faz parte da microbiota intestinal e sua presença é fortemente suprimida pela microbiota normal (PIEKARSKA *et al*, 2020). Mas a colonização por *C. difficile* é encontrada em até 15% dos adultos saudáveis e sua prevalência é ainda maior em pacientes hospitalizados e residentes em instituições de longa permanência (LIUBAKKA *et al*, 2017). A colonização pelo *C. difficile* no momento da admissão hospitalar aumenta o risco de desenvolver ICD em 6 vezes (Zacharioudakis *et al*, 2015). O uso de medicamentos que alteram a composição bacteriana intestinal e reduzem a quantidade de bactérias saudáveis promove a multiplicação rápida do *C. difficile* (PIEKARSKA *et al*, 2020).

O microbioma do trato gastrointestinal é parte integrante da saúde do indivíduo. O microbioma do intestino evoluiu numa relação de mutualismo hospedeiro-bactéria ao longo do tempo. Os filos predominantes no intestino humano são os Bacteroidetes (inclui o gênero Bacteroides) e os Firmicutes (inclui os gêneros Clostridium e Eubacterium) (LIUBAKKA *et al*, 2017). A ruptura da relação simbiótica dessas bactérias pode favorecer a colonização e/ou infecção por organismos oportunistas, incluindo patógenos e, assim, o fenômeno conhecido como disbiose acontece.

Os adultos, mesmo quando colonizados, tendem a não desenvolver ICD sem que a disbiose se desenvolva primeiro. Com a perturbação da microbiota intestinal, mais comumente por antibióticos, o *C. difficile* se prolifera e pode causar infecção. O aumento do uso de antibióticos levou a ICD à proporções epidêmicas (LIUBAKKA *et al*, 2017).

Qualquer antibiótico pode predispor disbiose e ICD, mas os mais comuns são listados na tabela 2. Grande parte dos pacientes (aproximadamente 64%) declara o uso de antibióticos nas 12 semanas anteriores ao episódio de ICD (PIEKARSKA *et al*, 2020). Os efeitos dos antibióticos na microbiota intestinal são de longa duração e

o risco de ICD aumenta tanto durante quanto no período de 3 meses após a interrupção da terapia (MCDONALD *et al*, 2018).

Tabela 2 - Classes de antibióticos e risco para ICD

Baixo	Moderado	Alto
<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina • Cloranfenicol • Aminoglicosídeos • Tetraciclina 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonamidas • Macrolídeos • Carbapenêmicos • Outras penicilinas 	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina • Ampicilina • Amoxicilina • Cefalosporinas • Fluoroquinolonas

Fonte: Adaptado de PIEKARSKA *et al* (2020, p. 72)

Outros fatores de risco para ocorrência de ICD são: uso crônico de inibidores da bomba de prótons (IBP), pacientes em quimioterapia (particularmente os neutropênicos), pacientes que passaram por procedimentos cirúrgicos gastrointestinais, alimentação através de sonda nasoenteral, idade avançada, insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças inflamatórias intestinais, neoplasias, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), doenças que levam à caquexia e hipoalbuminemia, bem como deficiência de vitamina D, transplantados de órgãos sólidos e de medula óssea (ver tabela 3) (PIEKARSKA *et al*, 2020; LIUBAKKA *et al*, 2017; MCDONALD *et al*, 2018). A ICD é a causa mais comum de diarreia nosocomial. Durante os primeiros dias de internação a incidência varia de 2,1 a 20%. Já na internação prolongada chega a 20 a 45 % (CZPIEL *et al*, 2019)

A duração do uso de IBP está significativamente associada a ICD em pacientes críticos, pois a supressão ácida leva a perda do mecanismo de proteção contra bactérias e esporos ingeridos. O risco de ICD é mais evidente quando a duração da terapia com IBP excede dois ou mais dias (BARLETTA *et al*, 2014). Mas ainda não há evidência para retirada de IBP para prevenção de ICD, recomenda-se sua suspensão quando desnecessário (MCDONALD *et al*, 2018).

Tabela 3 - Fatores de Risco para ICD

Fatores de Risco ICD
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibióticos (nos últimos 2-3 meses) • Exposição a instalações de cuidados de saúde (nos últimos 2-3 meses) • Infecção por <i>C. difficile</i> no passado • Idade > 65 anos • Comorbidades crônicas • Imunossupressão e contaminação de HIV • Quimioterapia • Alimentação através de sonda nasoestérica • Cirurgia Gastrointestinal • Uso de drogas que inibem a secreção de ácido gástrico (IBP)

Fonte: Adaptado de PIEKARSKA *et al* (2020, p. 73)

5.2 Quadro Clínico

• Os sinais e sintomas clássicos de ICD são inespecíficos e relacionados à colite: diarreia (> 3 episódios/dia ou débito de 600 ml em colostomia/24h; fezes de consistência semiformada ou aquosa), não sanguinolenta e associado a cólica abdominal (PIEKARSKA *et al*, 2020). Normalmente, a diarreia é não sanguinolenta, entretanto, os pacientes com doença inflamatória intestinal podem apresentar hematoquezia (LIUBAKKA *et al*, 2017). Os sintomas comuns de ICD são hiporexia, diarreia, náusea, vômitos, febre, dor abdominal, adinamia e fraqueza.

Tabela 4 – Sintomas da ICD

Sinais e sintomas de ICD
<ul style="list-style-type: none"> • Perda de apetite • Diarreia <ul style="list-style-type: none"> • Diarreia aquosa de gravidade variável (> 3 fezes amolecidas por 24 horas) • Colite pseudomembranosa fulminante (frequentemente letal) • Febre • Dores ou desconfortos abdominais

- Leucocitose
- Manifestação extraintestinal
 - Artrite

Fonte: Adaptado de PIEKARSKA *et al* (2020, p. 73)

5.3 Diagnóstico

A diarreia é o principal sintoma da ICD, muitas vezes isolada de qualquer outro achado clínico, ressaltando a importância de um teste diagnóstico rigoroso com alta especificidade e valor preditivo positivo (WILCOX *et al*, 2019).

O aparecimento de pelo menos 3 fezes moles em um período de 24 horas em pacientes de grupos de risco para ICD é uma indicação para a realização do teste (PIEKARSKA *et al*, 2020; KELLY *et al*, 2021). O teste não deve ser realizado em pacientes assintomáticos.

O diagnóstico de ICD deve incluir uma modalidade de teste altamente específica e altamente sensível para ajudar a distinguir a colonização da infecção ativa (KELLY *et al*, 2021). Todas as modalidades de teste são válidas apenas para testar fezes não formadas (KELLY *et al*, 2021). O diagnóstico de ICD envolve a detecção de glutamato desidrogenase (GDH) ou a realização de teste de amplificação de ácido nucléico (NAAT) associado toxinas A e/ou B positivas (KELLY *et al*, 2021). A presença de GDH negativo e toxinas A e/ou B positivas é uma indicação para a realização de NAAT (KELLY *et al*, 2021). Porém, se GDH está presente, toxinas A e/ou B ausentes e resultado positivo do teste NAAT, associado a presença de sintomas clínicos, bem como fatores de risco para ICD, o diagnóstico é altamente sugestivo de ICD e deve ser considerado o início do tratamento, ver tabela 5 e 6 (PIEKARSKA *et al*, 2020). A cultura de fezes não é recomendada na prática clínica para diagnóstico de ICD devido à sua baixa especificidade e longo tempo para obtenção de resultado, porém é o padrão ouro para detecção do *C. difficile* (PIEKARSKA *et al*, 2020; KELLY *et al*, 2021).

Os testes de imunoenaios enzimáticos detectam as toxinas A e B produzidas pelo *C. difficile*, proporcionando resultados rápidos e com boa especificidade (KELLY *et al*, 2021). Deve-se lembrar que as toxinas A e B do *C. difficile* são muito instáveis, degradam-se à temperatura ambiente e podem ser indetectáveis dentro de duas

horas após a coleta de uma amostra de fezes (PIEKARSKA *et al*, 2020; KELLY *et al*, 2021).

O GDH é uma enzima produzida pelo *C. difficile* em grande quantidade quando comparada com as toxinas A e B. Apesar de sensível, é pouco específica para ICD, uma vez que pode ser produzida por estirpes toxigênicas, não toxigênicas ou outras espécies de clostrídios (MCDONALD *et al*, 2018; KELLY *et al*, 2021). O teste que detecta o GDH é extremamente sensível e funciona bem como uma ferramenta de triagem, com alto valor preditivo negativo (KELLY *et al*, 2021).

O diagnóstico com realização isolada do NAAT pode levar a um excesso de diagnóstico de ICD, pois ele detecta a presença do gene que codifica a toxina, confirmando apenas a presença de uma cepa toxigênica, se tratando muitas vezes apenas de colonização pelo *C. difficile* (KELLY *et al*, 2021). Isso ainda é mais desafiador no caso de infecções recorrentes, pois o NAAT ainda estará positivo devido a persistência dos esporos (WILCOX *et al*, 2019).

As recorrências ocorrem até 8 semanas após a interrupção do tratamento, embora a maioria aconteça dentro de 1-3 semanas (WILCOX *et al*, 2019). Os pacientes devem demonstrar uma resposta clínica aos antibióticos contra a ICD e, em seguida, experimentar uma recorrência clínica com os mesmos sintomas anteriores até 8 semanas após o término do antibiótico (LIUBAKKA *et al*, 2017).

O diagnóstico de ICD recorrente é um grande desafio. Um estudo demonstrou que até 25% dos pacientes com ICD podem desenvolver síndrome do intestino irritável pós-infecciosa (estudo realizado ainda com critérios do ROMA III) (WADHWA *et al*, 2016). Um outro fator é que o antibiótico usado para tratar a ICD, a vancomicina, é uma causa de diarreia (LIUBAKKA *et al*, 2017). Após o tratamento, o NAAT e as toxinas provavelmente serão positivas, estejam ou não os sintomas do paciente relacionados ao *C. difficile* (WILCOX *et al*, 2019; LIUBAKKA *et al*, 2017). Assim, um médico experiente deve determinar clinicamente a recorrência de ICD versus colonização e outra causa de diarreia.

A ICD refratária são os pacientes que não respondem (piora progressiva ou nenhuma melhora significativa em parâmetros clínicos objetivos, como leucocitose, diarreia, hipotensão, necessidade de vasopressor) à terapia antimicrobiana num período de até 5 - 7 dias (CHENG *et al*, 2020).

Em casos de incerteza diagnóstica, realizar investigação do diagnóstico diferencial de diarreia, incluindo biópsias do cólon para avaliar a etiologia alternativa

dos sintomas, como colite microscópica ou Doença Inflamatória Intestinal (DII) (KELLY *et al*, 2021). Considerar realizar o exame endoscópico se paciente com clínica sugestiva e com testes negativos, paciente sem resposta ao curso padrão de antibióticos ou suspeita de outros diagnósticos diferenciais. Dar preferência a retossigmoidoscopia flexível com mínima insuflação. Todo o esquema é descrito no algoritmo 1.

Tabela 5 – Diagnóstico de ICD

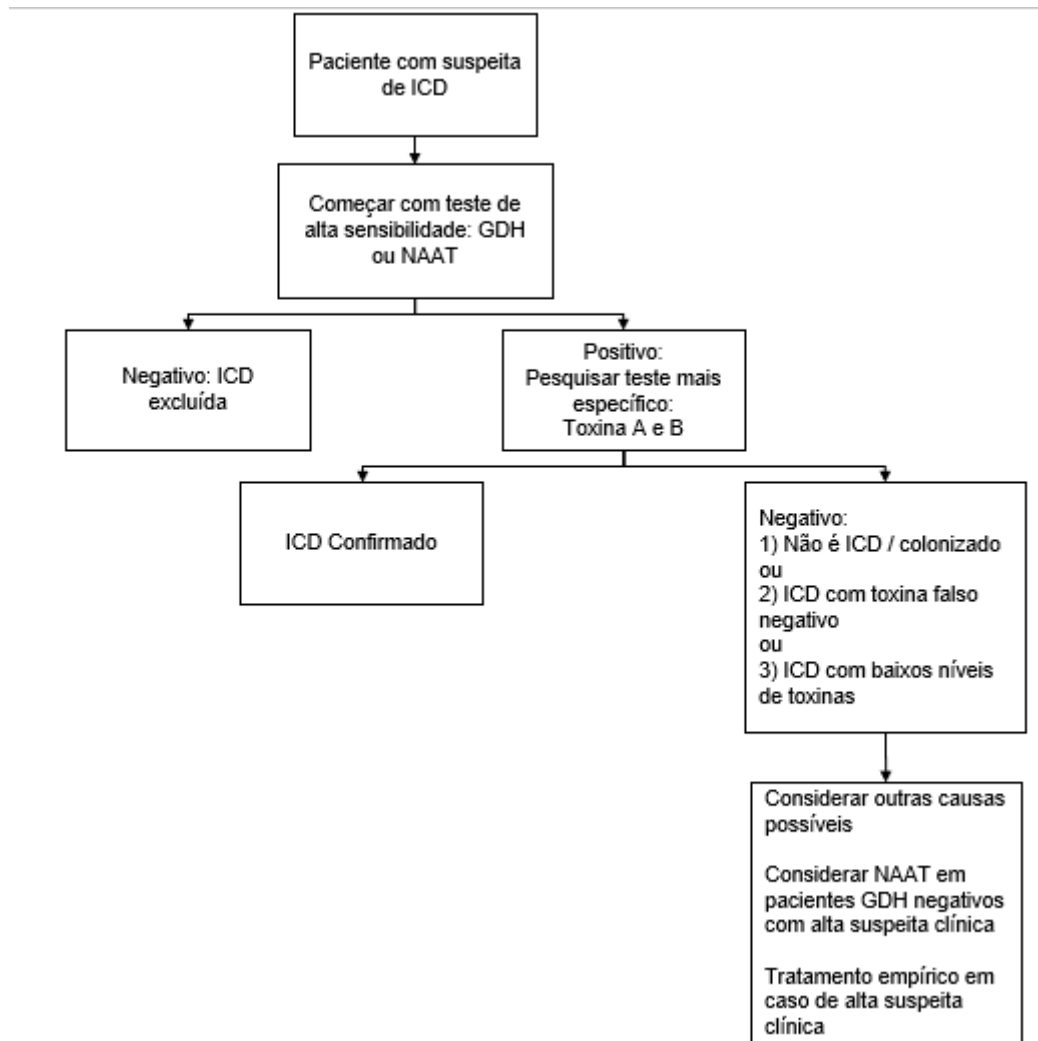
Base para diagnósticos de ICD
<ul style="list-style-type: none"> • Padrão ouro: cultura de fezes com detecção da cepa de CD produtora de toxinas • GDH + toxinas • NAAT + toxinas

Fonte: Adaptado de PIEKARSKA *et al* (2020, p. 76)

Tabela 6 – Sensibilidades e Especificidades dos testes diagnósticos

Teste	Sensibilidade	Especificidade	Alvo:
Cultura	Alta	Baixa	Células e esporos vegetativos de <i>C. difficile</i>
Testes de amplificação de ácido nucléico (NAAT)	Alta	Baixa/Moderada	Material genético de <i>C. difficile</i> (genes de toxinas)
Glutamato desidrogenase (GDH)	Alta	Baixa	Antígeno <i>C. difficile</i>
Ensaio imunoenzimático para a detecção de toxina A / B	Baixa	Moderada	Toxina livre

Fonte: Adaptado de PIEKARSKA *et al* (2020, p. 77)

Algoritmo 1 - Algoritmo de testes para diagnóstico de ICD

Fonte: Adaptado de KELLY *et al* (2020, p. 1130)

5.4 Gravidade

As diferentes sociedades têm definições diferentes para "ICD grave". Há necessidade de um consenso internacional para definição. Embora as diretrizes clínicas usem critérios diferentes para definir ICD grave, vários preditores como contagem de leucócitos, creatinina e albumina são propostos pela maioria dos autores (ZHANG *et al*, 2020).

O Colégio Americano de Gastroenterologia em 2013 determinou a ICD grave quando há pelo menos um desses: necessidade de admissão na UTI, antigos

critérios de SIRS (temperatura corporal $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$, frequência cardíaca $\geq 90/\text{min}$, frequência respiratória $\geq 20/\text{min}$ ou $\text{Paco}_2 < 32\text{ mmHg}$, contagem de leucócitos $\geq 12.000/\mu\text{L}$ ou $\leq 4.000/\mu\text{L}$ ou bastões $> 10\%$), íleo ou distensão abdominal significativa, alteração do estado mental, lactato sérico $> 2,2\text{ mmol/L}$, lesão de órgão-alvo (insuficiência hepática, insuficiência renal, insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica) (LIUBAKKA *et al*, 2017).

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (SADI) considera a gravidade baseada na creatinina sérica ($> 1,5\text{ mg/dL}$) e leucocitose ($> 15.000/\text{mL}$) (tabela 7) (LIUBAKKA *et al*, 2017; PIEKARSKA *et al*, 2020). Ainda segundo a SADI a doença fulminante é geralmente diagnosticada quando há leucocitose $> 15.000/\text{mL}$, creatinina sérica $> 1,5\text{ mg/dL}$, associada a hipotensão, alteração do nível de consciência (critérios de sepse), necessidade de internação em UTI (ZHANG *et al*, 2020).

O novo *guideline* do Jornal Americano de Gastroenterologia recomenda os seguintes critérios para classificar a infecção grave por *C. difficile* no momento do diagnóstico: leucócitos (leucócitos) $\geq 15.000\text{ células/mm}^3$ ou creatinina sérica $> 1,5\text{ mg/dL}$ (KELLY *et al*, 2021). Já a definição de infecção fulminante são os pacientes que atendem aos critérios de infecção grave por *C. difficile* mais a presença de hipotensão ou choque ou íleo ou megacólon (KELLY *et al*, 2021).

Tabela 7 - Classificação de Severidade segundo a SADI

Severidade	Critérios
Leve/Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Leucócitos $< 15.000/\text{mL}$ • Creatinina sérica $< 1,5\text{ mg/dL}$
Grave	<ul style="list-style-type: none"> • Leucócitos $> 15.000/\text{mL}$ • Creatinina sérica $> 1,5\text{ mg/dL}$
Fulminante	<ul style="list-style-type: none"> • Leucócitos $> 15.000/\text{mL}$ • Creatinina sérica $> 1,5\text{ mg/dL}$ • Critérios de Sepse (hipotensão, alteração do nível de consciência) • Internação em UTI

Fonte: Adaptado de PIEKARSKA *et al* (2020, p. 74)

5.5 Prognóstico

Além da leucocitose e da creatinina sérica, o prognóstico e o risco de morte na ICD dependem de vários outros fatores e cada sociedade considera diferentes critérios. Os critérios de ICD grave mais comuns nas diretrizes clínicas foram leucocitose, seguidos de hipoalbuminemia e aumento de creatinina sérica (tabela 8) (ZHANG *et al*, 2020).

A baixa concentração de albumina sérica é um fenômeno bem descrito em pacientes com ICD grave e um indicativo de mau prognóstico. A hipoalbuminemia seria resultado de colopatia com perda de proteína, associado a um mecanismo de defesa do hospedeiro (KELLY *et al*, 2021). A albumina secretada no lúmen intestinal se liga as toxinas A ou B e assim promove a proteólise externa ao epitélio intestinal, evitando assim os efeitos citotóxicos na mucosa (KELLY *et al*, 2021).

Tabela 8 - Preditores de Gravidade em diferentes Guidelines

Critério	CAG* 2013	SEMCDI** 2014	SADI*** 2016	SADI **** 2017	SMCE***** 2019
Comorbidades					
Contagem de Glóbulos Brancos	↑	↑	↑	↑	↑
Albumina	↑	↑	↑		↑
Idade					
Creatinina		↑	↑	↑	↑
Admissão da UTI		↑		↑	
Proteína C Reativa					
Ureia					
Pressão Sanguínea					

* Colégio Americano de Gastroenterologia
 ** Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas
 *** Sociedade Australiana de Doenças Infecciosas
 **** Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
 ***** Sociedade Mundial de Cirurgia de Emergência

Fonte: Adaptado de ZHANG *et al* (2020, p. 95)

Vários escores de avaliação de risco de gravidade podem ser utilizados, entre eles: ATLAS (Age; Temperature; Leucocytes; Albumin; Systemic antibiotics - tabela 9), APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation score), ASA

(American Society of Anesthesiologists) e SOFA (Sequential Organ Failure). Ainda não há uniformização.

O ATLAS tem se mostrado um sistema útil na estratificação de gravidade de pacientes com ICD (MILLER *et al*, 2013). O valor do ATLAS é uma ferramenta simples para avaliação prognóstica dos pacientes com ICD. Quanto maior o valor, pior é o prognóstico, maiores taxas de colectomia e mortalidade.

Tabela 9 – Atlas Score

Parâmetros	0 pontos	1 ponto	2 pontos
Idade (anos)	<60	60-79	≥80
Temperatura (°C)	<37,5	37,6 – 38,5	≥38,6
Leucócitos (Células/ μ L)	<16,000	16,000 – 25000	>25,00
Albumina sérica (g/L)	>35	26-35	<25
Exposição a antibióticos sistêmicos > 1 dia	Não	-	Sim
Creatinina sérica (μ mol/L)	≤120	121-179	≥180

Fonte: Adaptado de PIEKARSKA *et al* (2020, p. 74)

5.6 Tratamento

O tratamento é baseado na avaliação do status clínico do paciente, no exame físico e nos exames laboratoriais. Uma vez que o tratamento principal consiste na antibioticoterapia a partir da avaliação clínica e laboratorial. O objetivo é a detecção precoce de deterioração clínica. Devemos solicitar hemoculturas, corrigir distúrbios hidroeletrólíticos e desidratação, fornecer suporte nutricional adequado e não postergar solicitação de vaga de UTI quando necessário. Este paciente deve ser acompanhado por equipe multidisciplinar, composta por: cirurgia do aparelho digestivo, nutrição, fisioterapia e gastroenterologia/clínica médica.

O regime de tratamento é determinado pela gravidade e número de episódios (tabela 10). No episódio inicial de ICD, a vancomicina ou a fidaxomicina são recomendadas (MCDONALD *et al*, 2018). A posologia é vancomicina 125 mg por via oral 4 vezes ao dia ou fidaxomicina 200 mg duas vezes ao dia por 10 dias

(MCDONALD *et al*, 2018; KELLY *et al*, 2021). Em ambientes onde o acesso à vancomicina ou fidaxomicina é limitado, o metronidazol pode ser uma opção se for um episódio inicial leve de ICD (MCDONALD *et al*, 2018). A dosagem de metronidazol sugerida é 500 mg por via oral 3 vezes ao dia durante 10 dias (MCDONALD *et al*, 2018; KELLY *et al*, 2021). Ciclos repetidos ou prolongados devem ser evitados devido ao risco de neurotoxicidade.

Para ICD fulminante, a vancomicina administrada por via oral é o regime de escolha (MCDONALD *et al*, 2018; PIEKARSKA *et al*, 2020; KELLY *et al*, 2021). Se houver íleo metabólico, pode ser associada a vancomicina por via retal (MCDONALD *et al*, 2018; PIEKARSKA *et al*, 2020; KELLY *et al*, 2021). A posologia é 500 mg por via oral 4 vezes ao dia e 500 mg em aproximadamente 100 mL de solução salina via retal a cada 6 horas como um enema de retenção. O metronidazol administrado por via intravenosa deve ser administrado associado a vancomicina (MCDONALD *et al*, 2018; PIEKARSKA *et al*, 2020). A dosagem de metronidazol é de 500 mg por via intravenosa a cada 8 horas. Se o manejo cirúrgico for necessário recomenda-se realizar colectomia subtotal com preservação do reto. Desviar a ileostomia em alça juntamente com lavagem do cólon e administração de vancomicina anterógrada é uma alternativa que pode melhorar os resultados (MCDONALD *et al*, 2018; PIEKARSKA *et al*, 2020; KELLY *et al*, 2021).

A primeira recorrência de ICD deve ser tratada de acordo com o antibiótico usado no primeiro episódio. Se no episódio inicial foi tratado com metronidazol, a recorrência pode ser tratada com vancomicina oral 125 mg 4x/dia por 10 dias. Se o primeiro episódio foi tratado com vancomicina, a recorrência deve ser tratada com regime prolongado de vancomicina que consiste em vancomicina 125 mg 4x/dia por 10 a 14 dias, seguido 125 mg 2x/dia por 7 dias, 125 mg 1x/dia por 7 dias e após 125 mg 2 a 3 x/semana por 2 a 8 semanas. Outra opção, no caso do primeiro episódio ter sido tratado com a vancomicina, é o tratamento da recorrência com fidaxomicina 200 mg 2x/dia por 10 dias (MCDONALD *et al*, 2018; PIEKARSKA *et al*, 2020).

No caso de segunda ou demais recorrências, pode-se usar a vancomicina em regime prolongado como descrito acima ou vancomicina 125 mg 4x/dia por 10 dias, seguido de rifaximina 400 mg 3x/dia por 20 dias ou fidaxomicina 200 mg 2x/dia por 10 dias (MCDONALD *et al*, 2018). O transplante de microbiota fecal é recomendado a partir da segunda recorrência ou se refratário ao uso de antibióticos, com forte recomendação (MCDONALD *et al*, 2018; KELLY *et al*, 2021).

Nos pacientes com ICD recorrente que não são candidatos para o TMF ou que tiveram recidiva após TMF ou que requerem cursos contínuos ou frequentes de antibióticos, a vancomicina oral supressiva de longo prazo pode ser usada para prevenir novas recorrências, na dose de 125 mg uma vez ao dia e em caso de evacuações pastosas ou líquidas, pode aumentar para duas ou três vezes ao dia. (KELLY *et al*, 2021).

Tabela 10 - Recomendações para o tratamento da infecção por *Clostridium difficile* em adultos

Definição Clínica	Dados Clínicos de Apoio	Tratamento Recomendado	Qualidade da Prova
Episódio inicial, não grave	Leucocitose com contagem de leucócitos \leq 15.000 células/mL e nível de creatinina sérica $<$ 1,5 mg / dL	<ul style="list-style-type: none"> VAN 125 mg administrado 4 vezes ao dia por 10 dias, OU FDX 200 mg administrado duas vezes por 10 dias Alternativa, se os agentes acima forem indisponíveis: metronidazol, 500 mg 3 vezes por dia por via oral durante 10 dias 	Forte / Alto Forte / Alto Fraco / Alto
Episódio inicial, grave	Leucocitose com contagem de leucócitos \geq 15.000 células / mL ou nível de creatinina sérica $>$ 1,5 mg / dL	<ul style="list-style-type: none"> VAN, 125 mg 4 vezes por dia por via oral durante 10 dias, OU FDX 200 mg administrado duas vezes ao dia por 10 dias 	Forte / Alto Forte / Alto
Episódio inicial, fulminante	Hipotensão ou choque, íleo, megacólon	<ul style="list-style-type: none"> VAN, 500mg 4 vezes ao dia por via oral ou por sonda nasogástrica. Se for íleo, considere adicionar instilação retal de VAN. Metronidazol administrado por via intravenosa (500 mg a cada 8 horas) deve ser administrado junto com VAN oral ou retal, particularmente se íleo estiver presente 	Forte / Moderado (VAN oral); Fraco / Baixo (VAN retal); Forte / Moderado (metronidazol intravenoso)
Primeira recorrência	...	<ul style="list-style-type: none"> VAN 125mg administrado 4 vezes ao dia por 10 dias se metronidazol foi usado para o episódio inicial, OU Use um regime VAN crônico e pulsado prolongado se um regime padrão foi usado para o episódio inicial (por exemplo, vancomicina 125 mg 4x/dia por 10 a 14 dias, seguido 125 mg 2x/dia por 7 dias, 125 mg 1x/dia por 7 dias e após 125 mg 2 a 3 x/semana por 2 a 8 semanas), OU FDX 200mg administrado duas vezes ao dia por 10 dias se VAN foi usado para o episódio inicial 	Fraco / Baixo Fraco / Baixo Fraco / Moderado
Segunda recorrência ou recorrência subsequente	...	<ul style="list-style-type: none"> VAN em um regime crônico e pulsado, OU VAN, 125 mg 4 vezes ao dia por via oral por 10 dias seguido de rifaximina 400 mg 3 vezes ao dia por 20 dias, OU FDX 200 mg administrado duas vezes ao dia por 10 dias, OU Transplante de microbiota fecal 	Fraco / Baixo Fraco / Baixo Fraco / Baixo Forte / Moderado

Abreviaturas: FDX: fidaxomicina; VAN: vancomicina

Fonte: Adaptado de MCDONALD *et al* (2018, p. e6)

5.7 Complicações

As principais complicações consistem em desidratação, distúrbio hidroeletrólítico, hipoalbuminemia, megacólon tóxico, perfuração intestinal, sepse e morte.

6 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

A ideia principal do TMF é reconstruir a microbiota intestinal normal em pacientes com alterações na qualidade e quantidade de microorganismos componentes da microbiota, de forma a suplantarem um crescimento excessivo de *C. difficile* (LAWLEY *et al*, 2012). O TMF é considerado a terapia mais eficaz para ICD recorrente (PIEKARSKA *et al*, 2020).

6.1 Indicações

O TMF é recomendado a partir da segunda recorrência (ou seja, terceiro episódio de ICD) ou em casos de refratariedade ao tratamento. No caso de doença refratária sempre devemos avaliar outras causas para o quadro de diarreia (CHENG *et al*, 2020; MCDONALD *et al*, 2018; LIUBAKKA *et al*, 2017; KELLY *et al*, 2021).

6.2 Doadores

O doador ideal para TMF pode ser qualquer pessoa com mais de 18 anos, conhecida ou desconhecida do paciente, e disposta a ser um doador (LIUBAKKA *et al*, 2017). Doadores para TMF devem ser submetidos a rigoroso rastreio para minimizar o potencial de transmissão infecciosa. Na seleção do doador recomenda-se o uso de um questionário, seguido por avaliação sorológica e de fezes para avaliar o risco infeccioso e exclusão de outras condições que poderiam estar potencialmente relacionadas à transmissão de doenças. Muitos dos critérios de exclusão são especulativos, com base na correlação com a microbiota intestinal alterada (LIUBAKKA *et al*, 2017).

Patógenos contagiosos ocultos podem estar presentes nas fezes de um candidato a doador de TMF, o que pode colocar o receptor em risco de infecção transmissível (MCDONALD *et al*, 2018). A *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos relatou casos de dois pacientes imunocomprometidos que desenvolveram infecção sistêmica com *Escherichia coli* produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) após TMF, um dos quais morreu. O doador não tinha

sido testado para ESBL antes do TMF, mas foi confirmado como colonizado por ESBL posteriormente (ALLEGRETTI *et al*, 2019).

Em março de 2020, a FDA informou aos profissionais de saúde sobre o risco potencial de infecções graves ou com risco de vida com o uso de microbiota fecal para transplante. Infecções causadas por *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC) e *Escherichia coli* produtora de Shigatoxina (STEC) ocorreram após o uso experimental de TMF para tratamento de ICD não responsiva a terapia padrão. A FDA suspeita que essas infecções se devam à transmissão desses organismos patogênicos do produto TMF fornecido por um banco de fezes com sede nos Estados Unidos. Situações como essas enfatizam a importância dos testes em doadores.

Estudos recentes documentaram a presença de ácido ribonucleico (RNA) SARS-CoV-2 e/ou vírus SARS-CoV-2 nas fezes de indivíduos infectados (WANG *et al*, 2020; JINYANG GU *et al*, 2020). Tal informação sugere que o SARS-CoV-2 pode ser transmitido pelo TMF, embora o risco de tal transmissão seja desconhecido.

Assim que um paciente for considerado candidato ao TMF, um doador de fezes apropriado deve ser identificado. A triagem do doador pode levar de 1 a 2 semanas, havendo possibilidade de falha. Considerando uma população gravemente enferma, a intervenção precoce é crucial para prevenir maior deterioração e morte. Atualmente estão sendo criados bancos de fezes no intuito de maior rapidez no transplante e minimizar risco de efeitos adversos no receptor.

6.2.1 Triagem de Doadores

Exames a serem solicitados para o doador (PIEKARSKA *et al*, 2020; LIUBAKKA *et al*, 2017; PATEL *et al*, 2013; MULLISH *et al*, 2018):

Exames de sangue:

- ▶ Hepatite A IgM
- ▶ Hepatite B (HBsAg, anti-HBs, Anti-HBc IgG)
- ▶ Anticorpo da hepatite C
- ▶ Hepatite E IgM
- ▶ anticorpos HIV-1 e HIV-2
- ▶ anticorpos HTLV-1 e HTLV-2
- ▶ Anticorpos contra *Treponema pallidum* (TPHA, VDRL)
- ▶ Vírus Epstein-Barr IgM e IgG *

- ▶ Citomegalovírus IgM e IgG *
- ▶ *Strongyloides stercoralis* IgG
- ▶ Sorologia para *Entamoeba histolytica*

Triagem geral / metabólica:

- ▶ Hemograma completo com diferencial
- ▶ Creatinina e eletrólitos
- ▶ Bioquímica e função hepática
- ▶ Proteína C reativa

* Epstein-Barr vírus e testes de citomegalovírus são apenas recomendados se o transplante for destinados a pacientes imunossuprimidos devido ao risco de infecção grave.

Exame nas fezes:

- ▶ PCR de *Clostridium difficile*
- ▶ *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella* por fezes padrão cultura e / ou PCR
- ▶ *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga por PCR
- ▶ Bactérias multirresistentes a medicamentos, pelo menos CPE e ESBL *
- ▶ Análise de ovos, cistos e parasitas nas fezes, incluindo para
Microsporidia
- ▶ Antígeno fecal para *Cryptosporidium* e *Giardia*
- ▶ Coloração ácido-resistente para *Cyclospora* e *Isospora*
- ▶ Antígeno fecal de *Helicobacter pylori*
- ▶ Norovírus, PCR para rotavírus.

A pesquisa do antígeno *H.pylori* é indicada quando TMF é escolhido para ser administrado por meio de sonda nasoenteral.

Embora as Enterobacterias produtoras de carbapenemase (CPE) e as enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) sejam os únicos grupos de bactérias multirresistentes que devem ser rastreadas universalmente, considera-se testar outros organismos resistentes (incluindo Enterococos resistentes à vancomicina (VRE) e / *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) com base na avaliação de risco e prevalência local. A cultura de

esfregaços nasais ou perirretais é uma alternativa aceitável para o teste de fezes apenas para MRSA.

Atualmente é recomendado o teste das fezes doadas ou do doador de fezes para o vírus SARS-CoV-2.

6.2.2 Critério de exclusão de doador

Os critérios são (LIUBAKKA *et al*, 2017, MULLISH *et al*, 2018):

1. Uso de antimicrobianos nos últimos 3 meses.
2. Exposição prévia conhecida ao HIV e/ou hepatite viral, tuberculose prévia ou latente conhecida.
3. Fatores de risco para vírus transmitidos via hematológica, incluindo comportamentos sexuais de alto risco, uso de drogas ilícitas, qualquer tatuagem / piercing / ferimento com agulha / transfusão de sangue / acupuntura, todos nos 6 meses anteriores.
4. Recebimento de vacina com vírus vivo atenuado nos últimos 6 meses.
5. Condições / sintomas gastrointestinais subjacentes (por exemplo, história de DII, síndrome do intestino irritável (SII), diarreia crônica, constipação crônica, doença celíaca, ressecção intestinal ou cirurgia bariátrica), também incluindo diarreia aguda / sintomas gastrointestinais nas últimas 2 semanas.
6. História familiar de quaisquer condições GI significativas (por exemplo, história familiar de DII ou câncer colorretal).
7. História de atopia (por exemplo, asma, distúrbios eosinofílicos).
8. Quaisquer condições autoimunes sistêmicas.
9. Quaisquer condições metabólicas, incluindo diabetes e obesidade.
10. Quaisquer condições neurológicas ou psiquiátricas, ou risco conhecido de doença de príon.
11. História de síndromes de dor crônica, incluindo síndrome de fadiga crônica e fibromialgia.
12. História de qualquer malignidade.
13. Tomar determinados medicamentos regulares, ou tais medicamentos nos últimos 3 meses - isto é, antimicrobianos, inibidores da bomba de prótons, imunossupressão, quimioterapia.

14. História de receber hormônio do crescimento, insulina de vacas ou concentrados de fator de coagulação.

15. História de receber um medicamento experimental ou vacina nos últimos 6 meses.

16. Exclusão de doador com infecção ou exposição confirmada ao SARS-CoV-2 (FDA).

Uma resposta positiva a qualquer uma dessas perguntas normalmente resultaria na exclusão como doador, porém esses critérios ainda não são bem estabelecidos.

6.2.3 Banco de Doadores

Bancos de fezes surgiram para garantir o acesso universal ao TMF e permitir que os médicos tratassem pacientes com ICD com eficácia e segurança. O banco permite que as amostras de fezes sejam examinadas de maneira mais completa e antecipada, o que reduz os atrasos no atendimento e risco de eventos adversos. Além disso, estudos demonstraram que o material congelado tem eficácia clínica semelhante ao material fresco (ALLEGRETTI *et al*, 2019; FISCHER *et al*, 2017).

Bancos de fezes eliminaram o tempo de espera para a triagem do doador. A disponibilidade cresceu tanto nos EUA que 87,5% da população com necessidade de TMF aguarda em média 1 hora para um provedor (CHENG *et al*, 2020).

Em 2016 o FDA levantou preocupações sobre a fabricação centralizada de material fecal em bancos de fezes, ou seja, o uso de fezes de um pequeno número de doadores no TMF de vários pacientes, no que diz respeito à segurança desse procedimento. As questões de segurança incluem a transmissão de agentes infecciosos e outros riscos não identificados relacionados a alterações no microbioma (ALLEGRETTI *et al*, 2019). Mas o material de bancos de fezes ao passar por testes extensivos, muitas vezes não realizados em fezes obtidas de doação direcionada em curto período de tempo, representa uma alternativa mais segura e deve ser usado quando possível (ALLEGRETTI *et al*, 2019).

Para garantir a adequação contínua para inclusão como um doador, o questionário de saúde do doador e a triagem laboratorial devem ser repetidos regularmente (MULLISH *et al*, 2018).

6.3 Transplante de Microbiota Fecal

A parte inicial consiste na coleta de fezes. As instruções claras devem ser dadas aos doadores sobre a coleta, como realizar higiene das mãos antes e após o procedimento, passar o material diretamente para o recipiente e fechá-lo imediatamente. As fezes devem ser transportadas para o local do transplante em local térmico, mantendo a temperatura a 4° C (MULLISH *et al*, 2018).

O TMF deve ser realizado até 6 horas após a defecação (MULLISH *et al*, 2018; PIEKARSKA *et al*, 2020). Recomenda-se o uso de ≥ 50 g de fezes em cada preparação (MULLISH *et al*, 2018; PIEKARSKA *et al*, 2020). Uma revisão sistemática de série de casos usando TMF como tratamento para ICD recorrente mostrou resultados semelhantes de eficácia do tratamento quando utilizado > 50 g de fezes, porém um aumento de até quatro vezes nas taxas de recorrência ao utilizar < 50 g de fezes (GOUGH *et al*, 2011).

A solução salina 0,9% estéril deve ser considerada como um diluente apropriado. O volume inicial de diluente necessário para a emulsão fecal é variável entre os estudos, mas a prática mais comum é misturar as fezes na proporção de 1:5 com diluente, para fazer a emulsão fecal inicial (MULLISH *et al*, 2018).

Os sistemas de homogeneização e filtração aberta, com gaze, filtro de papel, peneiras, tem sido utilizados sem aparente variação na eficácia, mas são desagradáveis de usar e representam um risco de contaminação externa. Assim, um sistema de homogeneização e filtração estéril e de uso único fechado é recomendado (MULLISH *et al*, 2018).

A lavagem intestinal deve ser administrada antes do TMF na forma de enema retal, tanto para transplante via endoscopia alta ou colonoscopia (MULLISH *et al*, 2018). Essa orientação baseia-se na tentativa de remover antibióticos residuais que podem afetar o enxerto de microorganismos transplantados e qualquer toxina residual do *C. difficile* ou esporos. A preparação de polietilenoglicol é a preferida.

Para a realização do TMF via endoscopia alta, considera-se o uso de inibidor de bomba de próton (IBP) na noite anterior e na manhã do procedimento (MULLISH *et al*, 2018; PIEKARSKA *et al*, 2020). A justificativa para o uso de IBP é minimizar a acidez, que pode prejudicar o enxerto de microorganismos transplantados. Já quando realizado TMF por via colonoscópica, avalia-se o uso de loperamida em dose única

(ou outros medicamentos antimotilidade), na tentativa de prolongar a exposição da mucosa do receptor aos microorganismos transplantados (MULLISH *et al*, 2018).

O TMF deve ser colocado no final da lista de endoscopia, para facilitar a descontaminação ambiental e a prevenção da transmissão de esporos de *C. difficile*. Os protocolos para descontaminação de endoscópios devem usar um agente esporicida.

A administração de tratamento antimicrobiano adicional para ICD por pelo menos 72 horas antes do TMF é recomendada, os antibióticos estudados foram vancomicina, fidaxomicina ou metronidazol (MULLISH *et al*, 2018; PIEKARSKA *et al*, 2020). Muitos estudos avaliaram um período de *washout* após a conclusão dos antibióticos para ICD e antes da realização do TMF. A preocupação é a redução da eficácia do transplante, pois o antibiótico pode comprometer a microbiota intestinal transplantada. Assim, recomenda-se que deve haver um período mínimo de 24 horas entre a última dose do antibiótico e o TMF (MULLISH *et al*, 2018; PIEKARSKA *et al*, 2020). No caso de pacientes que necessitam de uso de antibiótico contínuo ou por até 8 semanas após o TMF, por outro motivo que não seja a ICD, deve-se discutir com infectologia o menor tempo e escolha do antimicrobiano.

6.3.1 Vias de Administração

O TMF pode ser administrado por via gastrointestinal superior, via gastrointestinal inferior ou via cápsulas. Um estudo randomizado comparou a administração GI superior e inferior e não houve diferença significativa na taxa geral de cura (MULLISH *et al*, 2018).

A administração via trato gastrointestinal superior de TMF pode ser particularmente adequada para certos grupos de pacientes, como aqueles nos quais há contraindicações à realização da colonoscopia. Porém a via alta tem seus riscos, como regurgitação e broncoaspiração, por isso é recomendado volume de até 100 ml. Paciente com distúrbios da deglutição, com doença do refluxo gastroesofágico grave, como aqueles com grande hérnia de hiato, devem receber a administração via GI alta com cautela. Quando a administração via trato gastrointestinal superior for considerada, orienta-se utilização de tubo nasogástrico, nasoduodenal, nasojejunal ou via endoscopia digestiva alta (MULLISH *et al*, 2018).

Administração de TMF via enema tem uma eficácia mais baixa do que outras vias de administração (MULLISH *et al*, 2018). As taxas de resolução só alcançaram > 80% após pelo menos três enemas (LEE *et al*, 2015). Mas é uma opção ao tratamento quando outras vias são contraindicadas. Também é possível administrar infusões múltiplas com relativa facilidade e fora do ambiente hospitalar.

Quando o TMF é realizado via colonoscópica no íleo ou ceco foi associado a uma taxa de cura de 91% para ICD recorrente (KELLY *et al*, 2016). Estudos observacionais evidenciaram taxas semelhantes, descrevendo taxas de cura de 88% (n = 14/16) e 91% (n = 21/23) quando o material é administrado no ceco e íleo terminal, respectivamente (PATEL *et al*, 2013; COSTELLO *et al*, 2015). Assim, quando a administração é feita via colonoscópica orienta-se a administração preferencial no ceco ou íleo terminal, pois a eficácia é mais alta (MULLISH *et al*, 2018).

A quantidade de suspensão fecal fornecida por colonoscopia tem sido variável. Alguns estudos sugerem a utilização de 100 mL com taxas de sucesso de 94%, outros utilizaram 250-400 mL e tiveram uma taxa de sucesso de 100%, enquanto infusões de até 500 –700 mL foram associados a taxas de cura de 92% (MULLISH *et al*, 2018). Porém, a concentração de material utilizado é difícil de mensurar entre os trabalhos, assim nenhuma recomendação foi feita a este respeito. Atualmente, com a pandemia pelo COVID-19, a colonoscopia se tornou um meio de grande vantagem, por não gerar aerossol (IANIRO *et al*, 2020).

O TMF em cápsulas é um meio não invasivo de realização do transplante. Uma série de casos descreveu os resultados do tratamento de ICD recorrente com um e dois cursos de cápsulas. Estas continham o preparo congelado e um diluente de solução salina com 10% de glicerol. A resolução clínica ocorreu em 82% dos casos (n = 147/180) após um curso de cápsulas e 91% (n = 164 / 180) após dois cursos. Cada curso corresponde a 15 cápsulas por dia por dois dias consecutivos, correspondendo a 48g de fezes (YOUNGSTER *et al*, 2016). O TMF por cápsula é promissor como opção de tratamento para ICD recorrente. São necessárias mais evidências a respeito da dosagem e formulação ideal (MULLISH *et al*, 2018).

O *guideline* do Jornal Americano de Gastroenterologia recomenda que o TMF seja administrado por colonoscopia ou cápsulas para o tratamento de ICD recorrente (KELLY *et al*, 2021).

6.4 Situações Especiais

6.4.1 Crianças

O teste de *C. difficile* não deve ser realizado rotineiramente em crianças com diarreia de 1 - 2 anos de idade a menos que outras causas tenham sido excluídas. Isso porque é comum a colonização assintomática por CD entre bebês e crianças pequenas, principalmente com menos de 12 meses (MCDONALD *et al*, 2018). Já nas crianças com mais de 2 anos de idade, o teste de *C. difficile* é recomendado em caso de diarreia prolongada ou agravada com fatores de risco predisponentes (doença inflamatória intestinal ou imunocomprometimento) ou exposição relevante (internação recente, uso de antibióticos etc) (MCDONALD *et al*, 2018).

Em relação ao tratamento, se episódio inicial ou primeira recorrência e sem gravidade, o metronidazol via oral ou a vancomicina via oral são recomendados. Para crianças com episódio inicial de ICD grave ou a partir da segunda recorrência a vancomicina oral é recomendada invés do metronidazol. O TMF é considerado a partir da terceira recorrência de ICD (MCDONALD *et al*, 2018). A dose de metronidazol é 7,5 mg/kg/dose (dose máxima 500 mg/dose) 3 ou 4 vezes ao dia, a dose da vancomicina é 10 mg/ kg/dose (dose máxima 125 mg/dose) 4 vezes ao dia. Em casos de infecção grave ou fulminante por *C. difficile*, considera-se a adição de metronidazol intravenoso à vancomicina oral. O tempo de tratamento é de 10 - 14 dias. A rifaximina não é utilizada em crianças para tratamento de ICD (MCDONALD *et al*, 2018).

Um estudo realizou uma revisão retrospectiva de pacientes pediátricos com DII e ICD recorrente (> ou = 3 episódios) que foram submetidos a TMF por colonoscopia em um centro terciário de DII. A taxa de cura foi de 75% em 60 dias, e a recorrência em 6 meses foi de 62,5% dos pacientes. Evolução para colectomia ocorreu em 25% das crianças, porém estas apresentavam DII mais grave (CHO *et al*, 2019). Estudos maiores são necessários para determinar a eficácia do TMF a longo prazo e os preditores de recorrência.

6.4.2 Idosos

A ICD em idosos apresenta maior prevalência, maior morbimortalidade e menor resposta ao tratamento convencional do que a população em geral

(AGRAWAL *et al*, 2016). Indivíduos com mais de 65 anos tem um risco 5 a 10 vezes maior de ICD. O TMF não foi especificamente estudado em idosos, há poucos trabalhos, com um número de pacientes reduzido.

Um estudo teve como objetivo demonstrar a segurança do TMF entre idosos com mais de 65 anos com ICD recorrente. A ICD foi resolvida em 87% dos pacientes. Durante o estudo, cinco mortes e oito eventos adversos graves que exigiram hospitalização foram relatados, sendo um deles uma sepse, mas o TMF não foi indicado como um fator causador. O evento adverso mais comum, ocorrendo em 13%, foi o agravamento subjetivo da artrite. Esse trabalho concluiu que o TMF é uma opção geralmente segura de tratamento para ICD recorrente em idosos (TAUXE *et al*, 2016).

Um outro estudo multicêntrico de acompanhamento de longo prazo de idosos entre 65 e 97 anos, o TMF foi realizado para ICD recorrente em 61% dos casos, grave em 30,8% e complicada em 8,2% dos casos. A taxa de cura primária (resolução dos sintomas de ICD após TMF inicial sem recorrência nas 12 semanas seguintes) foi de 82,9% e secundária (resolução dos sintomas subsequentes à repetição do tratamento com vancomicina e/ou TMF após a falha do TMF inicial) de 95,9%. Os efeitos adversos graves foram registrados em 6 pacientes, como necessidade de internação em UTI por diarreia relacionada ao *C. difficile*.

O TMF é uma opção de tratamento segura e eficaz para ICD recorrente, grave ou complicada em idosos (AGRAWAL *et al*, 2016).

6.4.3 Imunocomprometidos/DII

O TMF entre pacientes imunocomprometidos não é frequente e tem sido limitado, devido às preocupações com a segurança do procedimento e risco de infecções. A maioria dos estudos exclui pacientes com imunodeficiência, seja por quimioterapia recente, neutropenia, HIV/AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), uso prolongado de corticosteróides e cirrose descompensada.

Um estudo randomizado com 232 pacientes incluiu imunocomprometidos, seja por uso de medicações imunossupressoras (azatioprina, ciclosporina, infliximabe, metotrexato em monoterapia ou em combinação com corticosteróides) ou condições clínicas que levassem ao imunocomprometimento (transplante renal, doença renal crônica dialítica, tumores de órgãos sólidos e neoplasia maligna

hematológica) no momento do TMF. As taxas de resolução clínica após até dois TMF foram altas: 27/29 (93%) para indivíduos imunocomprometidos e 5/6 (83%) para pacientes com DII. Os eventos adversos mais comuns possivelmente relacionados ao TMF foram diarreia transitória, cólicas abdominais, náusea, constipação ou excesso de flatulência. Nenhum efeito adverso grave foi relacionado (LEE *et al*, 2016).

Outro estudo descreveu altas taxas de eficácia em uma série de casos de TMF para ICD recorrente em pacientes com neoplasia hematológica maligna ou de órgãos sólidos. A remissão após um TMF foi de 11/12 pacientes hematológicos e 8/10 em pacientes com neoplasia de órgãos sólidos. Nenhuma complicação significativa relacionada ao TMF foi relatada (HEFAZI *et al*, 2017).

Uma série retrospectiva multicêntrica incluiu 75 pacientes adultos e 5 crianças imunocomprometidos para tratamento de ICD recorrente, refratária e/ou grave com TMF. As causas de imunocomprometimento foram: HIV/AIDS, transplante de órgão sólido, condição oncológica e DII em terapia imunossupressora (anti-TNF, azatioprina, metotrexate, anti-integrina). A taxa de cura de ICD após um único TMF foi de 78%, sem recorrência em 12 semanas após o transplante. No subgrupo de pacientes com DII, a resolução da ICD ocorreu em 31 pacientes (86%) após um único TMF, com cura geral em 34 (94%). Um total de 12 pacientes (15%) tiveram sérios efeitos adversos, sendo um óbito relacionado ao TMF devido a broncoaspiração durante a sedação da colonoscopia e outro óbito não relacionado ao TMF. Não houve relato de infecções definitivamente relacionadas ao TMF, houve uma hospitalização por dor abdominal um dia após o transplante, cinco pacientes com doença diarreica autolimitada na qual nenhum organismo causal foi identificado, laceração intestinal superficial durante colonoscopia, e 14% dos pacientes com DII apresentaram exacerbação da doença após o TMF. Um paciente com retocolite ulcerativa (RCU), que não respondeu ao TMF, necessitou de colectomia menos de 1 mês após a TMF devido a piora progressiva da RCU; outro paciente com RCU foi submetido à colectomia 105 dias após a FMT devido a colite indeterminada e um terceiro paciente com RCU foi submetido à colectomia 293 dias após a FMT devido a piora da RCU (KELLY *et al*, 2014).

As diretrizes conjuntas da Sociedade Britânica de Gastroenterologia e da Sociedade de Infectologia recomendam que o TMF seja oferecido com cautela a pacientes imunocomprometidos e que receptores de TMF imunocomprometidos em

risco de infecção grave se expostos a Epstein Barr Vírus (EBV) ou Citomegalovírus (CMV) devem receber as fezes apenas de doadores negativos para EBV e CMV, pelo risco de infecção (MULLISH *et al*, 2018).

O TMF deve ser realizado com cautela para pacientes imunodeprimidos, sempre avaliando risco e benefício.

6.4.4 COVID-19

Existem pesquisas que mostraram presença do RNA do COVID-19 em fezes de pacientes infectados. Um exemplo é um estudo de 2020 que coletou 153 amostras de fezes de pacientes internados com COVID-19. A maioria apenas com sintomas leves. O RT-PCR do COVID-19 foi encontrado em 44 de 153 amostras de fezes (29%), o que implica que a transmissão pode ocorrer por via fecal. (WANG *et al*, 2020). Sendo assim, é necessário incluir o exame para COVID-19 entre os doares de fezes.

6.4.5 Pacientes Críticos

A infecção grave e complicada por ICD está associada à alta morbidade e mortalidade. A colectomia é o tratamento padrão nesses casos; entretanto, as taxas de mortalidade pós-cirúrgica se aproximam de 50% (FISCHER *et al*, 2017). Alguns estudos sugerem que o TMF é um tratamento promissor para doenças graves e/ou refratárias, mas ainda há poucos dados.

Um estudo de 2019 realizou TMF em pacientes com ICD grave e complicada com colectomia iminente no ambiente de terapia intensiva. Um total de 9 pacientes receberam o TMF, todos falharam na terapia antibiótica convencional e foram considerados muito instáveis para serem submetidos a uma colectomia. Após o TMF, houve melhora clínica, resolução da diarreia, redução da necessidade de vasopressor e redução da distensão e dor abdominal. A taxa de cura primária após um único TMF foi de 78%. Apenas 1 paciente não respondeu ao TMF, era imunocomprometido devido a um transplante de medula óssea, já complicada com bacteremia e pneumonia. Outra paciente que recebeu o TMF, evoluiu com melhora do quadro diarreico, mas faleceu devido a pneumonia relacionada à ventilação

mecânica. Entre os 7 pacientes que tiveram o TMF bem-sucedido, nenhum apresentou recorrência de ICD nos primeiros 60 dias, apenas um desenvolveu nova ICD com 90 dias e este foi atribuído a novo ciclo de antibiótico devido a exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (ALUKAL *et al*, 2019).

Uma análise retrospectiva avaliou 430 pacientes com ICD grave ou fulminante em um único centro, antes e após a implementação do TMF. Foram separados dois grupos de estudo, aqueles com ICD grave ou fulminante (ICDSF) e aqueles com ICDSF refratários (sem melhora após 5 ou mais dias de terapia antibiótica). A mortalidade relacionada ao ICD dentro de 30 dias de hospitalização, colectomia relacionada ao ICD, tempo de internação foram comparadas durante 2009-2012 (período sem TMF) e 2013-2016 (já com implementação do programa de TMF). A mortalidade relacionada a ICD e colectomia foram menores após a implementação do programa TMF. No geral, a mortalidade relacionada a ICD foi de 10,2% antes do programa TMF ser implementado vs 4,4% depois. Para pacientes com ICD fulminante, a mortalidade relacionada a ICD foi de 21,3% antes do programa vs 9,1% depois. Para pacientes com ICDSF refratário, a mortalidade relacionada ao ICD foi de 43,2% antes do programa TMF vs 12,1%. O programa TMF reduziu significativamente a colectomia relacionada a ICD em pacientes com ICDSF (6,8% antes vs 2,7% depois), em pacientes com ICD fulminante (15,7% antes vs 5,5% depois) e em pacientes com ICDSF refratário (31,8% vs 7,6%). Este estudo concluiu que no grupo de ICDSF refratária houve uma redução da mortalidade estatisticamente significativa. (CHENG *et al*, 2020).

Um outro estudo incluiu 57 pacientes com ICD grave refratária à terapia médica otimizada. O tratamento foi TMF por colonoscopia associado à vancomicina em caso de presença de pseudomembrana em colonoscopia. A taxa de cura clínica foi de 91% (52/57) em 1 mês. Não houve eventos adversos graves relacionados ao TMF. O TMF para pacientes internados com ICD grave é promissor e pode ser preferível à colectomia (FISCHER *et al*, 2017).

O *guideline* do Colégio Americano de Gastroenterologia destaca o aumento da evidência para apoiar o TMF em infecções recorrentes e graves (KELLY *et al*, 2021).

6.4.6 Alergia Alimentar Anafilática

Em pacientes com alergias alimentares não anafiláticas, não há orientação direcionada. Em pacientes com alergia alimentar anafilática, embora não existam ainda relatos na literatura de anafilaxia atribuível ao TMF, existe um risco teórico desse efeito adverso, sendo recomendado que o TMF deve ser evitado nesse grupo de pacientes. (MULLISH *et al*, 2018).

6.4.7 Cirrose Hepática Descompensada

Existe uma preocupação sobre o risco teórico de resultados adversos ao administrar o TMF a pacientes com doença hepática crônica descompensada avançada, como translocação de material microbiano do trato intestinal para as circulações portal e sistêmica e risco de sepse. Neste grupo de pacientes o TMF deve ser usado com cautela. (MULLISH *et al*, 2018).

6.5 Complicações

Embora o TMF seja considerado um procedimento seguro, seu perfil de segurança ainda não foi bem definido devido à falta de grandes estudos, levando em conta a heterogeneidade dos pacientes e doadores e múltiplas formas de realizar o TMF. As principais reações adversas após a TMF incluem riscos do procedimento, como broncoaspiração se realizado por endoscopia ou sonda nasoenteral, perfuração se realizado por colonoscopia e exposição a patógenos. Outra preocupação são os pacientes com DII, devido a possibilidade de reativação da doença após realização de TMF (LIUBAKKA *et al*, 2017; MULLISH *et al*, 2018).

Os eventos adversos de curto prazo pós-TMF para ICD, geralmente, são leves e se resolvem em horas a dias, muitas vezes relacionados à via de administração. Os mais comuns são: eructação, febre, náusea, cólica abdominal, desconforto ou distensão abdominal, diarreia ou constipação (MULLISH *et al*, 2018).

Os eventos de maior gravidade, geralmente, são descritos como não causados diretamente pelo TMF, e sim em decorrência da falha do TMF e da presença de ICD grave e/ou complicada evoluindo para óbito pela deterioração clínica e morbidades dos pacientes (MULLISH *et al*, 2018).

Uma das principais preocupações é o risco de infecção ocasionado pelo TMF, principalmente em indivíduos imunocomprometidos. Em junho de 2019, a FDA

relatou 2 casos de infecções invasivas por ESBL após TMF e em março de 2020 outro alerta de segurança sobre 2 pacientes infectados EPEC e 4 outros infectados com STEC após TMF (WILCOX *et al*, 2019).

6.6 Critérios de Cura e Recorrência

Os sintomas da ICD remitem relativamente rápido após o TMF bem-sucedido (dentro de horas até alguns dias). A remissão é definida com base clínica, ou seja, pela ausência dos sintomas prévios dentro de 8 semanas após o TMF.

A recorrência da ICD é definida como uma resposta clínica ao TMF seguida por recidiva dos sintomas anteriores dentro de 8 semanas após o TMF. O teste de toxina do *C. difficile* ainda pode permanecer positivo, por isso geralmente não é solicitado (LIUBAKKA *et al*, 2017).

O *guideline* do Jornal Americano de Gastroenterologia sugere repetir o TMF para pacientes que experimentam uma recorrência de ICD dentro de 8 semanas após o primeiro TMF e, nesse caso, o transplante via colonoscopia e de doador diferente é preferido (KELLY *et al*, 2021).

7 PROFILAXIA ORAL

Profilaxia oral com vancomicina pode ser considerada durante o curso de antibióticos sistêmicos em pacientes com história de ICD que apresentam alto risco de recorrência (KELLY *et al*, 2021).

8 PREVENÇÃO DA ICD

A prevenção é a melhor forma de evitar a ICD. Toda equipe deve ficar atenta aos casos de diarreia, para que o isolamento do caso suspeito seja imediato e outros pacientes não sejam contaminados. Medidas importantes para prevenção são uso de antibiótico de forma racional pelo menor tempo possível e desospitalização

precoce. O caso suspeito ou confirmado deve permanecer em isolamento de contato até 48 horas após a resolução dos sintomas (PIEKARSKA *et al*, 2020).

O paciente suspeito ou com ICD deve ter quarto e banheiro privativos, toda a equipe de saúde e visitantes devem usar luvas e aventais, os equipamentos médicos devem ser exclusivos para aquele paciente, não compartilhando termômetro, estetoscópio, esfigmomanômetro ou outros (LIUBAKKA *et al*, 2017). A lavagem das mãos com água e sabão após cada contato com o paciente é importante, pois o álcool não tem atividade esporicida contra o *C. difficile* (PIEKARSKA *et al*, 2020). A equipe de saúde deve educar os pacientes e familiares sobre a importância de lavar as mãos.

Toda equipe deve estar atenta após o TMF devido a ICD recorrente. Imediatamente antes do TMF, deve-se limpar o quarto e banheiro do paciente com produto adequado e trocar toda roupa de cama a fim de minimizar a carga de esporos de *C. difficile* e melhorar as taxas de eficácia do TMF (LIUBAKKA *et al*, 2017).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção pelo *C. difficile* é um desafio de saúde pública. O tratamento se baseia em antibioticoterapia, suporte clínico, TMF e colectomia. O TMF é uma opção nova, utilizada para casos recorrentes ou refratários e vem se mostrando promissor.

Porém, por se tratar de material biológico, exige um controle rígido sobre as amostras doadas, pelo potencial risco de transmissão de doenças. Esse controle ainda é heterogêneo e ainda não bem estabelecido, carecendo de protocolos bem definidos.

As medidas mais seguras ainda consistem na prevenção da ICD, com medidas higiênicas, uso racional de antibiótico e desospitalização precoce. Novos estudos estão em andamento. Para realização segura do TMF temos um longo caminho a percorrer.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL MDM. *et al.* The Long-term Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent, Severe, and Complicated *Clostridium difficile* Infection in 146 Elderly Individuals. **J Clin Gastroenterol**, v. 50, n. 5, p. 403-407, may/jun 2016.

ALLEGRETTI J. R. *et al.* The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. **The Lancet**, v. 394, p. 420-431, aug/2019.

ALUKAL, J. *et al.* Safety and efficacy of fecal microbiota transplant in 9 critically ill patients with severe and complicated *Clostridium difficile* infection with impending colectomy. **Journal of Digestive Diseases**, v. 20, p. 301-307, apr/2019.

BARLETTA, J. F. *et al.* Proton pump inhibitors increase the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection in critically ill patients. **Critical Care**, v. 18, p. 1-7, 2014. DOI 10.1186/s13054-014-0714-7.

CHENG, Y. W. *et al.* Fecal Microbiota Transplant Decreases Mortality in Patients with Refractory Severe or Fulminant *Clostridioides difficile* Infection. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.18, n. 10, p. 2234-2243, jan/2020. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.12.029.

CHO, S. *et al.* Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**: inflammatory bowel disease, v. 68, n. 3, p. 343-347, mar/2019. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002172.

COSTELLO, S. P. *et al.* Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection using long-term frozen stool is effective: clinical efficacy and bacterial viability data. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 42, p. 1011-1018, aug/2015. DOI: 10.1111/apt.13366.

COSTELLO, S. P. *et al.* Fecal Microbiota Transplant for *Clostridium difficile* Colitis–Induced Toxic Megacolon. **The American Journal of Gastroenterology**. p. 775-777, 2015. DOI: 10.1038/ajg.2015.70.

CZEPIEL, J. *et al.* *Clostridium difficile* infection: review. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 38, p. 1211-1221, apr/2019. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6.

FISCHER, M. *et al.* Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. **Gut Microbes**, v. 8, n. 3, p. 289–302, dec/2016. DOI: 10.1080/19490976.2016.1273998.

IANIRO, G. *et al.* Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. **Gut**, v. 69, p. 1555–1563, jul/2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321829.

GOUGH, E. *et al.* Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, p. 994–1002, aug 2011. DOI: 10.1093/cid/cir632.

HEFAZI, M. *et al.* Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients With Cancer Treated With Cytotoxic Chemotherapy: A Single-Institution Retrospective Case Series. **Mayo Clinic**, v. 92, p. 1617-1624, nov, 2017. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.08.016.

GU, J. *et al.* COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. **Gastroenterology**, v. 158, p. 1518–1519, 2020. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.

KELLY, C. R. *et al.* Fecal Microbiota Transplant for Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Immunocompromised Patients. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 109, p. 1065–1071, jul, 2014. DOI: 10.1038/ajg.2014.133.

KELLY, C. R. *et al.* Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial. **Annals of Intern Medicine**, v. 165, p. 609–616, nov, 2016. DOI: 10.7326/M16-0271.

KELLY, C. R. *et al.* ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 116, p. 1124–1147, may, 2021. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278.

LAWLEY, T. D. *et al.* Targeted Restoration of the Intestinal Microbiota with a Simple, Defined Bacteriotherapy Resolves Relapsing *Clostridium difficile* Disease in Mice. **PLOS Pathogens**, V. 8, oct/2012. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002995.

LEE C. H. *et al.* Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 315, p. 142-149, jan/2016. DOI:10.1001/jama.2015.18098

LIUBAKKA A. *et al.* *Clostridium difficile* Infection and Fecal Microbiota Transplant. **AACN Advanced Critical Care**, v. 27, p. 324–337, jul/2016. DOI: 10.4037/aacnacc2016703.

PIEKARSKA A. *et al.* Clinical practice guidelines for *clostridioides* (*clostridium*) *difficile* infection and fecal microbiota transplant protocol – recommendations of the polish society of epidemiology and infectious diseases. **Przegl epidemiol**, v. 74, p. 69-87, 2020. DOI: 10.32394/pe.74.06.

MCDONALD, L. C. *et al.* Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, p. e1–e48, apr/2018. DOI: 10.1093/cid/cix1085.

MILLER, M. A. *et al.* Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, march, 2013. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/148>. Acesso em: 26 mar.2021.

MULLISH B. H. *et al.* The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. **GUT**, v. 67, p. 1920–1941, aug/2018. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316818.

PATEL, N. C. *et al.* Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Mayo Clinic in Arizona Experience. **Mayo Clinic**, v. 88, p. 799-805, aug/2013. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.04.022.

TAUXE W. M. *et al.* Fecal microbiota transplant for *Clostridium difficile* infection in older adults. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 9, p. 273–281, 2016. DOI: 10.1177/ 1756283X15622600.

WADHWA A. *et al.* High risk of post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Clostridium difficile* infection. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 44, p. 576–582, sep/2016. DOI:10.1111/apt.13737.

WANG, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **Journal of the American Medical Association**, p. e1-e2, mar/2020. DOI:10.1001/jama.2020.3786.

WILCOX, M. H. *et al.* The Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Current Understanding and Gap Analysis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, apr/2020. DOI: 10.1093/ofid/ofaa114.

YOUNGSTER, I. *et al.* Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. **BMC Medicine**, v. 14, 2016. DOI: 10.1186/s12916-016-0680-9.

ZHANG, V. R. Y. *et al.* Systematic review on the definition and predictors of severe *Clostridiodes difficile* infection. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 36, p. 89-104, may/2020. DOI: 10.1111/jgh.15102.