



Nina Guterres Ragagnin

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE MANEJO DE TRANSPLANTE DE
MICROBIOTA FECAL PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO RECORRENTE
POR *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* EM UM HOSPITAL PRIVADO DE ALTA
COMPLEXIDADE NA REGIÃO SUL DO BRASIL**

Santa Maria, RS

2021

Nina Guterres Ragagnin

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE MANEJO DE TRANSPLANTE DE
MICROBIOTA FECAL PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO RECORRENTE
POR *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* EM UM HOSPITAL PRIVADO DE ALTA
COMPLEXIDADE NA REGIÃO SUL DO BRASIL**

Projeto de trabalho final de graduação (TFG) apresentado ao Curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para aprovação na disciplina TFG.

Orientadora: Prof. Esp. Caroline Canabarro Caurio

Santa Maria – RS

2021

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO	5
1.1	OBJETIVO GERAL	8
1.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	8
2	DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)	9
3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	10
3.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	10
3.2	CASOS EXCLUSÃO	10
4.	DIAGNÓSTICO	11
5.	TRATAMENTO	13
6.	FLUXOGRAMA	16
7.	REFERÊNCIAS	17

RESUMO

O *Clostridioides difficile* é uma bactéria anaeróbia, gram positiva, formadora de esporos e transmitida pela via fecal-oral. Ele é a principal causa de diarreia hospitalar associada com alto custo de internação, morbimortalidade e recorrência. Os principais fatores de risco relacionados com a sua infecção são o uso de antibióticos, idade e permanência hospitalar prolongada. O transplante de microbiota fecal é uma forma terapêutica eficaz e de baixo custo para o tratamento da infecção recorrente e refratária por *C. difficile* e é executada a partir da introdução da microbiota intestinal de um doador saudável em um paciente com essa infecção. Este protocolo visa orientar indicações de tratamento, embasado em literatura atualizada e pertinente, e orientar etapas do procedimento para a realização de transplante de microbiota fecal em um hospital privado de alta complexidade na região sul do Brasil.

ABSTRACT

Clostridioides difficile is a gram-positive, spore-forming anaerobic bacterium transmitted via the fecal-oral route. It is the main cause of hospital diarrhea associated with high cost of hospitalization, morbidity and mortality and recurrence. The main risk factors related to your infection are the use of antibiotics, age and prolonged hospital stay. Fecal microbiota transplantation is an effective and low-cost treatment for the treatment of refractory, refractory *C. difficile* infection and is carried out by introducing the intestinal microbiota of a healthy donor in a patient with this infection. This protocol aims to guide treatment indications, based on updated and pertinent literature, and to guide steps in the procedure for performing fecal microbiota transplantation in a highly complex private hospital in southern Brazil.

1 INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

O *Clostridioides difficile* é um anaeróbio, gram positivo, formador de esporos, transmitido pela via fecal-oral (MA *et al.*, 2018). Ele foi descrito pela primeira vez em 1935, por Hall e Toole, a partir de estudos que analisaram a flora intestinal de recém-nascidos saudáveis. Nesse mesmo ano, Hall e Toole demonstraram ainda que a toxicidade da bactéria era extremamente alta, evidência baseada em achados de lesões, parada respiratória e morte quando uma injeção de cultura que continha o microorganismo era realizada em animais (ROCHA *et al.*, 1999). Embora sua descoberta tenha ocorrido precocemente foi apenas em meados de 1970 e na década de 80, com a ampla disseminação dos antibióticos, que a condição causada pela bactéria tomou proporções epidêmicas tornando-se uma complicação comum do uso dessas substâncias (ROCHA *et al.*, 1999).

Hoje sabe-se que, no mundo desenvolvido, a infecção por *Clostridioides difficile* (ICD) é a causa mais comum de diarreia infecciosa associada a cuidados de saúde, e está associada a altos custos de internação e taxas de morbidade e mortalidade significativas (MA *et al.*, 2018). Nos Estados Unidos ICD relaciona-se com 15 mil a 30 mil mortes e os custos com cuidados médicos ultrapassam 4,8 bilhões de dólares por ano (MCDONALD *et al.*, 2018).

Em meados de 2000, uma cepa altamente virulenta e epidêmica, ribotipo 027, mostrou-se associada a quadros mais graves de infecção na América do Norte, Inglaterra, Ásia e partes do continente Europeu. A explicação para tal descoberta é que esta cepa é resistente às fluorquinolonas e o aumento do uso desta droga promoveu a disseminação de uma cepa antes incomum. Entretanto, desde o surgimento do ribotipo 027, dados europeus vêm sugerindo que há uma diminuição na prevalência desta cepa, visto a maior conscientização sobre o uso dos antibióticos e o maior conhecimento sobre esta infecção (MCDONALD *et al.*, 2018).

O *Clostridioides difficile* tem 16 vezes mais chances de ser transmitido para a população por um paciente com ICD do que por um portador assintomático, no entanto estima-se que exista 10 vezes mais portadores assintomáticos de *C. difficile* do que pacientes com a infecção. Sendo assim, os dados revelam que a transmissão de apenas 1% dos portadores assintomáticos pode ocasionar até 50% de novos casos de ICD de início hospitalar (MA *et al.*, 2018). Além disso, fatores de risco para progressão da ICD são a idade do paciente, se ocorreu internação recentemente, se o mesmo é portador de condições crônicas e se houve uso de antibióticos e inibidores da bomba de prótons. Ademais, pacientes com doença inflamatória intestinal, receptores de transplante de órgãos sólidos, doença renal crônica e transplante de células-tronco apresentam maior chance de cursarem com ICD recorrente (MCDONALD *et al.*, 2018).

A colite pseudomembranosa é uma infecção que ocorre a partir da colonização massiva do cólon pelo *Clostridioides difficile* em pacientes submetidos ao uso prévio de antibióticos, assim empobrecendo a microbiota do trato gastrointestinal do hospedeiro. Ela decorre da ação das toxinas produzidas pelo *Clostridioides difficile* que levam ao aparecimento de pseudomembranas esbranquiçadas que podem desenvolver desde um quadro clínico leve a diarreias graves que levam à morte (LUZ *et al.*, 2020).

O diagnóstico dessa doença é eminentemente clínico, sendo que devemos observar o número de evacuações do paciente e analisar se apresenta aumento da frequência maior ou igual a três, ou redução da consistência, esta encontra-se na proporção esperada, ademais devemos permanecer atentos a sintomas como dor abdominal e leucocitose (MA *et al.*, 2018). O teste para *C. difficile* ou para a produção de sua toxina

é direcionado para casos selecionados, os quais possuem moderada a alta probabilidade de apresentarem ICD. Vale ressaltar que muitos pacientes podem ser portadores assintomáticos e apresentarem a toxina detectável.

Os testes de diagnóstico para detectar o *Clostridioides difficile* podem ser realizados a partir da detecção da toxina ou da cepa tóxica nas fezes do paciente. Os métodos envolvem o ensaio imunoenzimático para a toxina A e B e para glutamato desidrogenase (GDH), amplificação de ácido nucleico (NAAT), cultura bacteriana toxigênica (CT) e o ensaio de citotoxicidade em cultura de células, padrão ouro.

Abaixo o quadro apresenta os principais testes, seus valores preditivos, suas especificidades e sensibilidades e algumas considerações sobre os mesmos: (MA *et al.*, 2018).

Teste	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo	Considerações
Cultura bacteriana toxigênica	Baixo	Alto	Teste específico que detecta esporos ou células de <i>C. difficile</i>
Amplificação de ácido nucleico	Baixo	Alto	Teste altamente sensível e analisa os genes da toxina do <i>C. difficile</i>
Glutamato desidrogenase	Baixo	Alto	Teste altamente sensível e detecta o antígeno do <i>C. difficile</i>
Ensaio imunoenzimático para toxina A e B	Moderado	Moderado	Teste específico para a infecção e analisa a toxina livre
Ensaio de neutralização de citotoxicidade em cultura de células	Alto	Moderado	Teste de maior sensibilidade e especificidade. Analisa a toxina livre, entretanto é mais lento e mais trabalhoso, não possuindo um padrão, podendo variar conforme o operador do exame

Faltam recomendações para um único teste laboratorial ideal para o diagnóstico, mas conforme a atualização de 2016 da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID) para infecção por *C. difficile* o diagnóstico deve ser preferencialmente seguido em duas etapas, começando por um teste altamente sensível (NAAT ou GDH), se este vier positivo seguimos para de um teste mais específico como o ensaio imunoenzimático para a toxina A e B. Outra forma de confirmarmos a suspeita de ICD é iniciarmos o diagnóstico realizando GDH e o ensaio imunoenzimático para toxina A e B juntos e analisarmos seus resultados, se ambos vierem positivos confirmamos a infecção, se um deles apresentar-se positivo e o outro negativo podemos realizar a CT ou NAAT para confirmar o diagnóstico (MA *et al.*, 2018).

Após o diagnóstico da ICD o tratamento é baseado na gravidade, complicações e risco de recorrência. A categoria de infecção grave por *Clostridioides difficile* apresenta sinais sistêmicos de infecção e/ou leucocitose maior ou igual 15.000/ml ou creatinina sérica maior ou igual 1,5 vezes o valor basal. Uma infecção severamente complicada cursa com sinais sistêmicos de infecção, incluindo hipotensão, íleo ou megacólon. Por fim, uma infecção recorrente por *C. difficile* é aquela que tem sinais de recidiva em até oito semanas após o término do tratamento completo.

Dois medicamentos foram comumente utilizados no Brasil para o tratamento da infecção por *C. difficile*, a vancomicina e o metronidazol. Entretanto, a resposta a essas

duas medicações têm se mostrado precária, principalmente quando trata-se do metronidazol e sua alta resistência, levando a altas taxas de recorrência, dados revelam que 30% dos pacientes no primeiro episódio cursam com recidiva e após duas ou mais ICD a taxa de recorrência aumenta para 60% (MESSIAS *et al.*, 2018). Na nova diretriz de prática clínica para infecção por *Clostridium Difficile*, divulgada em 2017, vancomicina oral e fidaxomicina (medicação não disponível no Brasil) são agora consideradas tratamento de primeira linha para ICD e o metronidazol passou a não ser recomendado como primeira escolha na ICD, tendo seu uso restrito apenas quando as duas opções anteriores não estiverem disponíveis (MA *et al.*, 2018).

Visto as altas taxas de recorrência, novas formas de tratamento foram pesquisadas, visando uma solução mais eficaz e adequada para os casos de recidiva, entre elas o Transplante de Microbiota Fecal (TMF). O TMF é uma prática chinesa muito antiga, datada do século IV, porém apenas em 1958 foi utilizado com êxito no tratamento de pacientes com colite pseudomembranosa e apenas na última década que esta prática tem sido melhor estudada e incorporada no meio médico (ROSSEN *et al.*, 2015).

O Transplante de Microbiota Fecal é a tentativa de restaurar a microbiota de um paciente com infecção pelo *C. difficile* a partir da introdução da microbiota intestinal de um doador saudável. O doador, na maioria das vezes, é um familiar ou conhecido do paciente e as vias de administração do transplante podem ser nasogástricas, nasojejunais, endoscópicas por enema ou colonoscopia ou pela ingestão de comprimidos. Numerosas pesquisas, relatos de caso e estudos clínicos vêm demonstrando os benefícios do TMF para os pacientes com infecção grave ou recorrente por *C. difficile*, alguns dados apontam chance de cura em 100%, variando entre 87 a 90% nos demais casos descritos na literatura (MESSIAS *et al.*, 2018).

Sendo assim, as principais indicações para o tratamento de ICD com transplante de microbiota fecal atualmente aceitas são: (CRUZ *et al.*, 2020).

1. Infecção por *C. difficile* recorrente
 - a) Três ou mais episódios de ICD leves a moderados na falha de um curso de tratamento com vancomicina; com ou sem o uso de um antimicrobiano alternativo.
 - b) Pelo menos dois episódios de ICD que resultaram em hospitalização e aumento de morbidade
2. Infecção moderada por *C. difficile* que não tem resposta a terapia padrão por pelo menos uma semana
3. Infecção grave por *C. difficile* sem resposta a terapia padrão após 48 horas

Haja visto as possíveis formas de realização do transplante, vale ressaltar que a forma mais comumente realizada é por colonoscopia (CRUZ *et al.*, 2020). A vantagem da via colonoscópica é a possível a visualização da área afetada e a realização da infusão de grande volume de material fecal. A respeito do doador deve-se optar pela escolha de uma pessoa saudável, podendo ser um parceiro íntimo, amigo ou um voluntário sem relações com o paciente. O doador pode ser de qualquer idade, desde que não existam contraindicações e tenha realizado corretamente o rastreio. Após a escolha do doador devemos prosseguir com a escolha do material, esta preparação ainda não é muito protocolada na literatura, cabendo a cada serviço elaborar sua forma de execução, mas em geral o material colhido é diluído, homogeneizado e filtrado, quando necessário, em uma forma que possa ser administrada. Após, é feita a escolha da melhor via de administração. Ademais, quando comparado o TMF com a terapia medicamentosa, a opção do transplante se apresenta como a mais custo-efetiva (MESSIAS *et al.*, 2018).

Por fim, devemos concluir que o transplante de microbiota fecal é uma técnica comprovada de baixo custo e alta eficácia que deve ser levada em consideração nos casos de ICD refratários e graves.

1.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste protocolo é abordar melhor o tema da infecção por *Clostridioides difficile* ressaltando sua alta prevalência, custo e morbidade. Ademais, caracterizar as formas de diagnóstico da doença e abordar o tema do transplante de microbiota fecal como uma alternativa terapêutica eficaz para a infecção por *Clostridioides difficile* recorrente e refrataria, visando otimizar o atendimento do paciente com a infecção.

1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Definir adequadamente o paciente apto a receber o transplante de microbiota fecal.
- Descrever a seleção de doadores.
- Descrever a preparação e armazenamento das fezes a serem utilizadas.
- Descrever o procedimento.
- Criar uma base de protocolo de transplante de microbiota fecal para estudos futuros.
- Criar um material didático para auxílio da equipe de saúde no atendimento do paciente com infecção recorrente por *C. difficile*.

2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)

A04.7

3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de seleção dos doadores corresponde a indivíduos adultos, de ambos os sexos, parentes ou não do receptor, com idade entre 18 e 50 anos e que concordaram com o processo de seleção e doação de fezes mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de seleção dos receptores corresponde a pacientes com infecção recorrente ou refratária por ICD que concordaram com o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 CASOS EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão dos doadores corresponde a indivíduos menores de idade, que tiveram febre de origem indeterminada nas últimas duas semanas, que realizaram uso de antibióticos, inibidores da bomba de próton, imunossupressores ou quimioterapia nos últimos três meses, que possuem história de HIV, hepatite B, hepatite C, doença de chagas, malária, doença inflamatória intestinal e doenças autoimunes, que realizaram transplante de órgão, que possuem história de transfusão sanguínea nos últimos seis meses, profissionais que trabalhem com animais e possuem risco de transmitir zoonoses, que possuem alto risco sexual, que façam uso de drogas ilícitas, que colocaram piercing ou fizeram tatuagem nos últimos seis meses, que possuem diabetes mellitus ou síndrome metabólica, que possuem história de neoplasia maligna prévia e indivíduos que não concordaram com o processo de seleção e não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de exclusão dos receptores corresponde a indivíduos do sexo feminino que estiverem grávidas, pacientes em choque séptico (choque séptico definido como: sepse com necessidade de vasopressor para aumentar a pressão arterial média ≥ 65 mmHg e lactato > 2 mmol / L, apesar da expansão de volume adequada.), que possuem expectativa de vida menor que três meses, pacientes incapazes de se submeterem a colonoscopia, que não possuam ICD recorrente ou refratária e que não concordaram com o processo de seleção e não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico desta doença é clínico, sendo que os sintomas geralmente aparecem logo após o início da antibioticoterapia e podem ocorrer em até 2 meses após a parada da medicação. O quadro é típico de diarreia aquosa com vários episódios durante o dia, o paciente pode cursar com febre e leucocitose e os casos mais graves podem acarretar em megacolon tóxico, podendo evoluir para perfuração (SILVA JUNIOR *et al.*, 2012).

Ademais, podemos realizar testes laboratoriais para o diagnóstico da ICD e a população recomendada a realizar estes testes são pacientes que apresentam diarreia de início recente ocorrendo em uma frequência de três ou mais vezes em 24 horas (MCDONALD *et al.*, 2018). Além disso, é de suma importância ressaltar que o diagnóstico da ICD é clínico, já que muitos pacientes podem ser portadores assintomáticos, que possuem a toxina detectável porém sem apresentar a doença. Sendo assim, a tabela abaixo apresenta os testes laboratoriais para pesquisa e detecção da toxina *C. difficile* ou uma cepa toxigênica de *C. difficile* nas fezes e algumas considerações (MA *et al.*, 2018).

Teste	Considerações
Ensaio de citotoxicidade em cultura de células (CCNA)	<ul style="list-style-type: none"> - Considerado o padrão ouro. - Alta sensibilidade e especificidade. - Mais lento de realizar, não sendo padronizado e dessa forma sendo dependente do operador.
Imunoensaios enzimáticos (EIAs) para toxinas A e B	<ul style="list-style-type: none"> - Realizados rapidamente - Detecta a toxina livre
Ensaio imunoenzimático (EIAs) para glutamato desidrogenase (GDH)	<ul style="list-style-type: none"> - Detecta o antígeno GDH produzido por todas as cepas de <i>C. difficile</i>. - Alta sensibilidade, mas menor especificidade para ICD, pois não podem distinguir cepas toxigênicas de não-toxigênicas e precisam ser combinados com um teste baseado em toxina.
Amplificação de ácido nucleico (NAATs)	<ul style="list-style-type: none"> - Detecta o gene, mas não a toxina livre. - Alta sensibilidade.

cultura bacteriana toxigênica (CT)	- Realizado a partir da incubação de amostras de fezes. - É necessário a combinação com uma etapa de detecção de toxina para confirmar a produção de toxina.
------------------------------------	---

Tendo em vista os testes o método mais sensível de diagnóstico da ICD em amostra de fezes é a realização de um algoritmo de várias etapas (MCDONALD *et al.*, 2018). Dessa forma, na suspeita de uma ICD podemos realizar um teste altamente sensível, como o NAAT ou o GDH e analisar seus resultados. Caso o mesmo venha negativo não é necessário realizar mais nenhum teste, se o resultado vier positivo deve ser realizado um teste altamente específico, como o ensaio imunoenzimático para toxina A e B. Se o teste vier com resultado positivo temos o diagnóstico de uma ICD, vindo negativo o teste devemos avaliar a clínica do paciente e considerar realizar outro teste futuramente ou descartamos a infecção (MA *et al.*, 2018).

Outra forma de realizar o diagnóstico a partir dos testes laboratoriais é iniciar a investigação solicitando o teste GDH juntamente com o ensaio imunoenzimático para toxina A e B se os dois vierem positivos estamos diante de uma ICD, se ambos vierem com resultados negativos não é necessário a realização de teste adicional, descartamos a ICD. Entretanto, se algum dos dois testes vier apresentando resultado negativo podemos estar presentes de uma ICD ou um paciente portador da bactéria, assim devemos avaliar a clínica do paciente, considerando uma futura avaliação com CT ou NAAT ou se o paciente for de baixa suspeita para a infecção podemos prosseguir apenas com a monitorização. Se prosseguirmos com a investigação e o resultado do teste vier positivo o paciente apresenta a infecção ou dependendo do cenário é apenas um portador assintomático, caso o teste venha negativo descartamos a ICD (MA *et al.*, 2018).

5. TRATAMENTO

Medicamentoso

O tratamento medicamentoso para ICD no Brasil é comumente realizado com vancomicina oral e metronidazol, entretanto a resposta a essas medicações é precária, principalmente quando utilizamos o metronidazol, levando a altas taxas de resistência e recorrência da doença (MESSIAS *et al.*, 2018). Sendo assim, o uso de metronidazol não é mais considerado como primeira linha de tratamento para ICD, devemos utilizar vancomicina oral ou fidaxomicina, porém esta última medicação não é disponível no Brasil (MA *et al.*, 2018).

Transplante de Microbiota Fecal

Com o objetivo de restaurar a microbiota intestinal o transplante de microbiota fecal tem se tornado uma nova opção terapêutica, superior a terapia medicamentosa para a recorrência da ICD. O transplante consiste na transferência de fezes processadas de um doador saudável para o trato gastrointestinal do receptor (Baunwall *et al.*, 2017).

O transplante de microbiota fecal pode ser realizado de varias formas, não existindo estudos que demonstrem uma superioridade de uma forma sobre a outra, podendo assim ser realizado com pílulas orais, sondas nasogástricas, sondas nasoentéricas e enemas ou durante procedimentos endoscópicos ou colonoscópicos. O transplante é recomendado para ICD recorrente ou refratária, principalmente quando estamos diante de um segundo episódio da doença. A taxa de sucesso é aproximadamente de 90%, outro ponto positivo para o TMF é que o tratamento cursa com baixo índice de efeitos colaterais (Terra *et al.*, 2020).

Após a seleção dos doadores, preenchendo todos os critérios de elegibilidade já citados neste trabalho, é realizada a coleta do substrato fecal em frascos de exame de rotina (50ml/50g de fezes), este material deve ser identificado e encaminhado para o laboratório em até duas horas e recebido por um profissional capacitado e que quando realizado o manuseio estará equipado com luvas, aventais, máscara e proteção facial (Terra *et al.*, 2020).

Em seguida é realizado o processamento e armazenamento das amostras que deve ser feita em um recipiente que contenha solução salina não bacteriostática 0,9%. Para cada 50 gramas de fezes devemos utilizar 250 ml de solução. Após a mistura é homogeneizada manualmente por dois a cinco minutos e transferida para um recipiente onde ocorrerá a filtração com gaze para remover fibras alimentares e demais sujeiras que possam atrapalhar no transplante. O próximo passo é a adição de glicerol para a crioproteção para obter a concentração final de 10%, por fim a amostra é armazenada em recipientes plásticos com tampa e colocada em um ultracongelador a -80°C até o uso, tendo prazo de validade de seis meses. No dia do transplante deve ser descongelado de 250 a 300 ml do material, o degelo pode ser realizado em temperatura ambiente ou em banho maria a 37°C. Após o degelo o material deve ser transferido para seringas de 60 ml, podendo ter auxilio de uma sonda, em seguida são lacradas, identificadas e transferidas para uma caixa de isopor que contenha gelo. A amostra pode ser utilizada em até seis horas, se armazenada em temperatura ambiente, ou em oito horas, se refrigerada e não podem ser novamente congeladas (Terra *et al.*, 2020).

Referente aos receptores eles devem contemplar os critérios de inclusão e exclusão. Em vista disso, deve-se classificar os pacientes candidatos ao TMF que possuam ICD recorrente, onde ocorreu três ou mais episódios de infecção pelo *C.*

difficile de forma leve a moderada e que ocorreu falha em pelo menos um tratamento com uso de vancomicina oral ou pelo menos dois episódios de ICD que resultaram em hospitalização do paciente associados a morbidade significativa. Ademais, a infecção por *C. difficile* refratária é caracterizada como ICD moderada que não teve resposta a terapia padrão com vancomicina por pelo menos uma semana ou ICD grave que não obteve resposta a terapia padrão em 48 horas (CRUZ *et al.*, 2020).

Além disso, é importante classificarmos a infecção como complicada, grave, moderada e leve: (Terra *et al.*, 2020).

- ICD complicada: cursa com megacólon tóxico, peritonite, instabilidade hemodinâmica, insuficiência respiratória ou necessidade de abordagem cirúrgica
- ICD grave: apresenta um dos critérios como diarreia com sangue, colite pseudomembranosa, íleo adinâmico, dor abdominal intensa, febre superior a 38,9°C, albumina sérica inferior a 2,5 g/dL, leucócitos superior a 20.000 células/mm³ ou insuficiência renal aguda
- ICD leve a moderada: cursar com diarreia sem critérios adicionais que caracterizem quadro grave ou complicado.

Para a prosseguir com o transplante os receptores devem receber 125mg de vancomicina oral de 6/6 horas por 10 a 14 dias antes do TMF e ser interrompida com um intervalo de 12 a 24 horas antes da realização do procedimento. Esta prática tem por objetivo reduzir a população intestinal de *C. difficile*. Além disso, deve ser feita a higienização do banheiro com hipoclorito de sódio 0,525% (solução aquosa 9:1 com alvejante) para limpeza de vaso sanitário, maçanetas, pias e torneiras no dia do procedimento e o ambiente não deve ser utilizado até a realização do transplante (Terra *et al.*, 2020).

A preparação intestinal é a usual para uma colonoscopia com polietilenoglicol (PEG 4000), dimeticona e bisacodil. A forma de administração é dividida em duas doses sendo 120g de PEG diluídos em um litro de água e administrados de forma oral na noite anterior ao procedimento e pela manhã do procedimento, na segunda dose é diluída um frasco de 15ml de 75mg/ml de dimeticona. Ademais, no dia anterior deve ser utilizado quatro comprimidos de bisacodil 5mg e uma dieta sem resíduos é aplicada. 4mg de loperamida é utilizada duas horas antes do TMF e para a sedação os pacientes devem receber analgésicos e hipnóticos (Terra *et al.*, 2020).

Na administração por colonoscopia, a forma comumente mais utilizada, a suspensão é infundida no íleo terminal e cólon direito e entre as vantagens de realizar o transplante por esta técnica é a cobertura de todo o cólon e a possibilidade de realizar biópsias (Baunwall *et al.*, 2017). Após o material ser administrado os pacientes devem ser instalados na sala de recuperação em decúbito lateral direito por uma hora, para garantir a melhor absorção do material transplantado e depois de serem avaliados recebem alta no mesmo dia (Terra *et al.*, 2020).

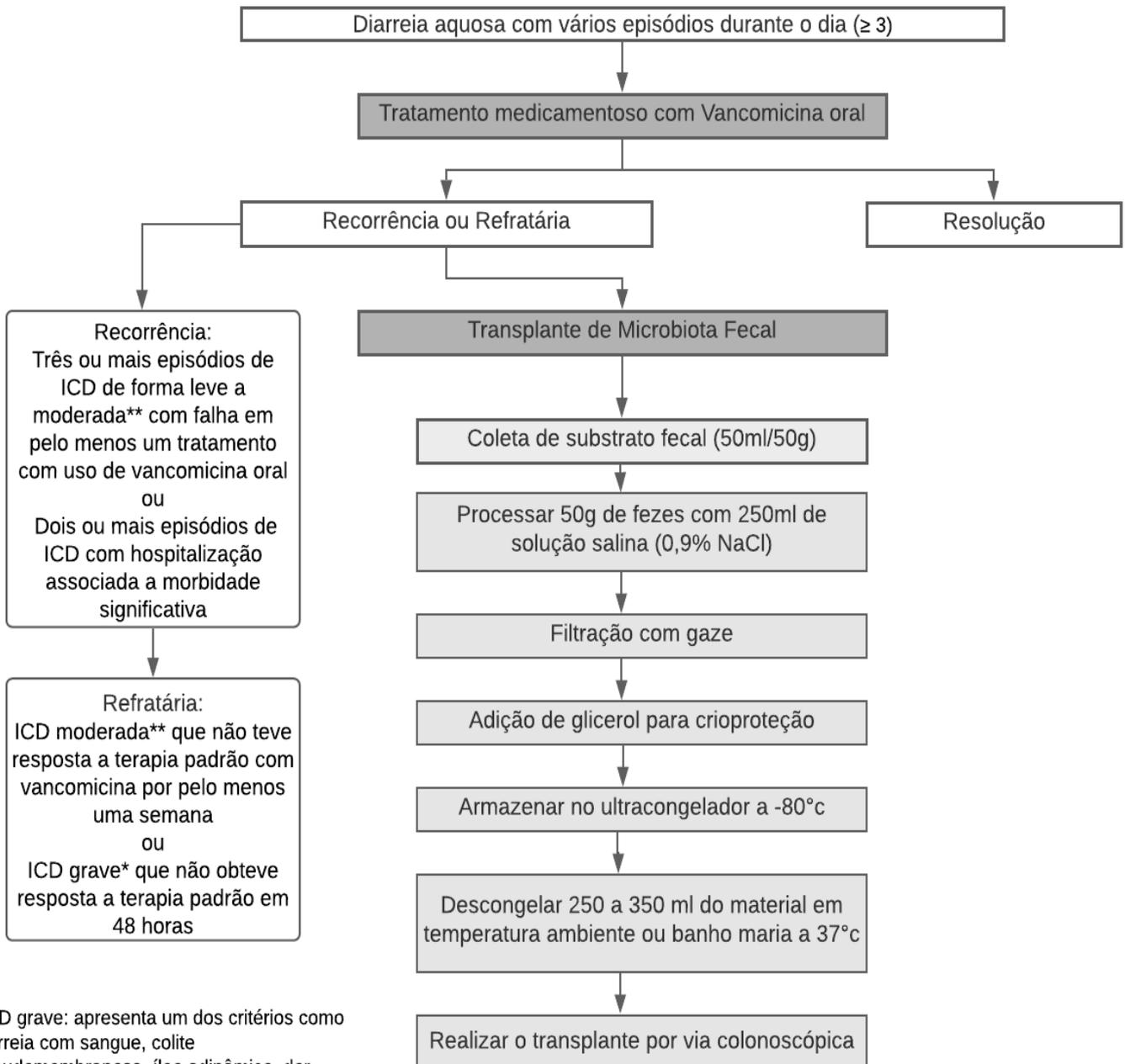
Alguns efeitos adversos (CRUZ *et al.*, 2020):

- Menores de curto prazo: dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, diarreia ou febre transitória.
- Graves de curto prazo: decorrentes do procedimento podendo incluir perfuração, sangramento e depressão respiratória pela sedação utilizada
- Longo prazo: associados a alteração da microbiota intestinal como obesidade, diabetes mellitus, aterosclerose, doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino irritável e asma.

A definição de falha terapêutica é pela ocorrência de diarreia nas primeiras oito semanas após a realização do transplante (caracterizada por mais de três evacuações diárias) por um período superior a 48 horas e a confirmação de ICD a partir do esquema de testagem. Pode-se oferecer um novo TMF para o paciente com outro doador de fezes. E a resolução da doença é realizada pela análise clínica que observa a ausência de diarreia, leucocitose e dor abdominal após oito semanas do tratamento (Terra *et al.*, 2020).

6. FLUXOGRAMA

Fluxograma 1 - manejo de infecção presumidamente recorrente ou refratária por *clostridioides difficile*



*CD grave: apresenta um dos critérios como diarreia com sangue, colite pseudomembranosa, íleo adinâmico, dor abdominal intensa, febre superior a 38,9°C, albumina sérica inferior a 2,5 g/dL, leucócitos superior a 20.000 células/mm³ ou insuficiência renal aguda
 **ICD leve a moderada: cursar com diarreia sem critérios adicionais que caracterizem quadro grave ou complicado

° Todos os critérios de seleção de doadores e receptores devem ser atendidos
 ° Os receptores devem seguir os preparos pré colonoscopia exemplificados no trabalho

7. REFERÊNCIAS

BAUNWALL, Simon Mark & Hansen, Mette & Erikstrup, Christian & Dahlerup, Jens & Hvas, Christian. (2017). Faecal microbiota transplantation: Establishment of a clinical application framework. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**. 29. 1. 10.1097/MEG.0000000000000958.

CRUZ, Ricardo et al. Chaves práticas para um transplante de microbiota fecal por colonoscopia em infecção recorrente por *Clostridium difficile*. Experiência em centro universitário. **Rev. chil. infectol.**, Santiago, v. 35, n. 5 p. 566-573, 2018. Disponível em <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000500566&lng=es&nrm=iso>. acessado em 23 nov. 2020. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000500566>.

LUZ, Maurício Roberto Motta Pinto da; WAIZBORT, Ricardo Francisco. Transplantes de microbiota fecal para tratamento da colite pseudomembranosa (1958-2013): prioridade de descoberta e estilos de pensamento na literatura acadêmica. **Hist. cienc. saude-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 3, p. 859-878, Sept. 2020. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702020000300859&lng=en&nrm=iso>. access on 01 Nov. 2020. Epub Oct 23, 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-59702020000400009>.

MA, Jimmy *et al.* Current management of Clostridioides (*Clostridium*) *difficile* infection in adults: a summary of recommendations from the 2017 IDSA/SHEA clinical practice guideline. **Pol Arch Intern Med**, St. Louis, Missouri, United States, v. 3, n. 129, p. 1-10, 20 nov. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30457126/>. Acesso em: 30 out. 2020.

MCDONALD, L Clifford *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**, Atlanta, v. 66, n. 7, p. 1-48, 15 fev. 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/66/7/e1/4855916#>. Acesso em: 30 out. 2020.

MESSIAS, BRUNO AMANTINI et al. Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por *Clostridium difficile*: estado da arte e revisão da literatura. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 2, e1609, 2018. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-

69912018000200300&lng=en&nrm=iso>. acesso em 18 de novembro de 2020. Epub 24 de maio de 2018. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181609> .

ROCHA, Marcos Fábio G.; SIDRIM, José Júlio C.; LIMA, Aldo Ângelo M.. O Clostridium difficile como agente indutor de diarreia inflamatória. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 32, n. 1, p. 47-52, Feb. 1999 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821999000100009&lng=en&nrm=iso>. access on 30 Oct. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821999000100009>.

ROSSEN, Noortje G *et al.* Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. **World J Gastroenterol**, [S. L.], v. 21, n. 17, p. 5359-5371, 7 maio 2015. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i17/5359.htm>. Acesso em: 18 nov. 2020.

SILVA JUNIOR, Moacyr. Mudanças recentes da infecção por Clostridium difficile. **Einstein (São Paulo)** , São Paulo, v. 10, n. 1, pág. 105-109, março de 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082012000100023&lng=en&nrm=iso>. acesso em 21 de março de 2021. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082012000100023> .

TERRA, Daniel Antônio de Albuquerque et al . STRUCTURING A FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION CENTER IN A UNIVERSITY HOSPITAL IN BRAZIL. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo , v. 57, n. 4, p. 434-458, Dec. 2020 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032020000400434&lng=en&nrm=iso>. access on 28 Mar. 2021. Epub Nov 16, 2020. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202000000-79>.