

APLICAÇÃO DO TRANSPLANTE DE MICROBIOMA FECAL NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E DOENÇA DE CROHN: UMA NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA

APPLICATION OF THE FECAL MICROBIOME TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF OBESITY AND CROHN'S DISEASE: A NEW THERAPEUTIC APPROACH

SILVA, Ana Flávia¹; AMBROZIN, Larissa¹; TAKETANI, Natália²

¹ Graduando do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco); ² Professora do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco)

E-mail: laripolace@gmail.com

RESUMO. O microbioma intestinal influencia diretamente em várias doenças, como na obesidade, doença de Crohn (DC), entre outras. Atualmente a obesidade é considerada um dos principais problemas de saúde pública, devido à alta prevalência mundial, pois segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de adultos obesos aumentou de 100 milhões em 1975 para 671 milhões em 2016. Já a doença de Crohn (DC) é uma das principais doenças inflamatórias intestinais (DII), que é caracterizada por uma inflamação intestinal crônica não infecciosa, de natureza autoimune. Essa doença apresenta uma incidência mundial de aproximadamente 0,7 a 14,6 indivíduos por cada 100 mil habitantes, aumentado entre a segunda e quarta década de vida e afetando ambos os sexos. O tratamento farmacológico de ambas as doenças não tem uma resposta significativa a longo prazo. O objetivo deste trabalho é avaliar o potencial do transplante de microbioma fecal (TMF) para o tratamento da obesidade e para a doença de Crohn. Estudos testaram métodos de manipulação do transplante de microbioma fecal e demonstraram sucesso na diminuição de peso corporal e resistência à insulina na obesidade e diminuição da inflamação e melhora da microbiota intestinal na doença de Crohn. Portanto, o TMF se mostrou uma estratégia que pode trazer benefícios ao tratamento tanto da obesidade como da DC a longo prazo.

Palavras-chave: Microbiota intestinal, Transplante de microbioma fecal, Obesidade e Doença de Crohn.

ABSTRACT. The intestinal microbiome directly influences various diseases, such as obesity, Crohn's disease (CD), among others. According to the World Health Organization (WHO), the number of obese adults has increased from 100 million in 1975 to 671 million in 2016. The disease is now considered one of the main public health problems due to the high world prevalence. Crohn's disease (CD) is one of the major intestinal inflammatory diseases (IBD), which is characterized by chronic, non-infectious, autoimmune intestinal inflammation. This disease has a worldwide incidence of approximately 0.7 to 14.6 individuals per 100,000 inhabitants, increased between the second and fourth decade of life and affecting both sexes. Pharmacological treatment of both diseases does not have a significant long-term response. The objective of this work is to evaluate the potential of fecal microbiome transplantation (FMT) for the treatment of obesity and for Crohn's disease. Studies have tested methods of manipulating fecal microbiome transplantation and have demonstrated success in decreasing body weight and insulin resistance in obesity and reducing inflammation and improving intestinal microbiota in Crohn's disease. Therefore, FMT has shown to be a strategy that can bring benefits to the treatment of both obesity and long-term CD.

Keywords: Gut microbiota, Fecal microbiota transplantation, Obesity e Crohn's disease.

INTRODUÇÃO

O tubo digestivo de um ser humano é amplamente colonizado por bactérias, existindo uma grande variedade na concentração destas. A presença de secreções no estômago e no intestino delgado proximal, associadas a presença de um trânsito mais acelerado, contribuem para uma redução das bactérias nestes órgãos. Já quando há uma ausência das secreções estomacais e intestinais e pelo retardo do trânsito intestinal, a colonização bacteriana aumenta exponencialmente no intestino delgado distal, causando assim um aumento acentuado da flora bacteriana no cólon, na qual coabitam cerca de 400-500 espécies em um volume considerado entre 10^{10} e 10^{12} bactérias/g de conteúdo fecal ou 60% do total de fezes presente no intestino grosso (PINHO, 2008).

A microbiota promove o fortalecimento da barreira intestinal e a proteção contra patógenos por meio da eliminação competitiva na ocupação dos receptores. As células enterócitos, calciformes, enteroendócrinas e Célula de Paneth, compõem a barreira intestinal humana, sendo esta última responsável pela formação da barreira física, que auxilia na defesa do organismo contra a entrada de microorganismos invasores, formando assim a primeira linha de defesa do organismo (OLIVEIRA; HAMMES, 2016).

O microbioma intestinal em humanos apresenta aproximadamente 100 trilhões de bactérias, sendo composta por mais de 90% de bactérias dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (ANDRADE et al., 2015), sendo assim o gênero *Bacteroides* é o mais constante no cólon, seguido do *Lactobacillus*, do *Staphylococcus*, da família *Enterobacteriaceae*, do gênero *Streptococcus* e do *Clostridium* (CARVALHO, 2017). Elas contribuem de forma geral no metabolismo humano apresentando uma importante função em converter alimentos em energia e nutrientes. Essas bactérias estão envolvidas na obesidade, nas doenças inflamatórias intestinais (DII), doenças autoimunes, diabetes, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e doenças neurológicas (OLIVEIRA; HAMMES, 2016).

Atualmente a obesidade é considerada um dos principais problemas de saúde pública, devido à alta prevalência mundial, pois de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência da obesidade vem aumentando entre os adultos nos últimos anos (MS, 2017), sendo que o número de adultos obesos aumentou de 100 milhões em 1975 para 671 milhões em 2016 (OPAS, 2017). Contribuindo para altas taxas de mortalidade e morbidade da população (OLIVEIRA et al., 2017).

Um fator importante nos indivíduos obesos é quando ocorre um desequilíbrio das bactérias dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, ocorrendo alterações metabólicas, resistência à insulina e maior absorção de polissacarídeos não digeríveis. A atividade metabólica destes microbióticos facilitam a extração e o armazenamento das calorias ingeridas, então com a resistência insulínica e com o aumento de calorias extraídas dos alimentos, essas energias são armazenadas no tecido adiposo, resultando-se em um ganho de peso (SANTOS; RICCI, 2016).

A obesidade pode ser considerada como um distúrbio metabólico que resulta em uma resposta inflamatória persistente e de baixa intensidade que afeta diversos órgãos e sistemas no corpo humano (OLIVEIRA; HAMMES, 2016), sendo um dos fatores de risco mais importantes para outras doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus* e dislipidemias (LIMA, 2014). Esse distúrbio ocorre por conta do acúmulo de gordura no organismo e apresenta causas multifatoriais como condições genéticas, ambientais, culturais e emocionais (MS, 2017).

Alguns fatores ambientais como, o estresse físico, emocional, o sedentarismo, a alta exposição à toxinas e também com o consumo de alimentos prontos com alta densidade calórica, ricos em açúcar, gorduras trans, associado ao estilo de vida atual da sociedade, contribuiu para o elevado ganho de peso (LIMA, 2014).

Outro fator, não menos importante, é a predisposição genética para o desenvolvimento da obesidade. Alguns dados demonstram que o risco de obesidade é de 9% quando nenhum dos pais é obeso, enquanto quando apenas um deles apresenta o distúrbio a chance aumenta para 50% e quando ambos são obesos as chances aumentam para 80%. No entanto, não quer dizer que seja inevitável, o relevante é ter uma atenção maior e ações preventivas desde a infância (LIMA, 2014; DAMIANI; OLIVEIRA, 2002).

A composição da microbiota intestinal é diferente em humanos magros e em obesos, sendo um fator determinante na obesidade (SANTOS; RICCI, 2016). O número de *Bacteroidetes* em obesos é menor do que em pessoas magras, já o número de bactérias do filo *Firmicutes* são mais elevados (PISTELLI; COSTA, 2010). Estudos associam a obesidade com disbiose da microbiota, em que as bactérias patogênicas tem o domínio sobre as bactérias benéficas, modificando desta forma a absorção de nutrientes no intestino, promovendo o aumento de gordura e peso corporal (ALVAREZ; PEÑA; ACOSTA, 2010).

Os estudos e os dados sobre a obesidade, evidenciam que é necessário uma prevenção e manejo urgente da mesma. Uma considerável questão que tem sido levantada nos últimos anos é a ligação entre a obesidade e a composição juntamente com funcionalidade da microbiota intestinal (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

As bactérias desempenham um papel fundamental no surgimento das doenças inflamatórias intestinais crônicas. Segundo estudos, várias bactérias e vírus foram propostos como agentes etiológicos dessas doenças, que contribuem para um distúrbio na microbiota intestinal, incluindo entres as bactérias, o *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* e a *Escherichia coli*, mas nenhuma comprovação foi constatada. Porém há evidências que sugerem que a atividade inflamatória crônica intestinal pode ser desencadeada a partir de bactérias pertencentes à microbiota comensal normal, as quais assumem, ainda por meios desconhecidos, uma patologia capaz de ativar o sistema imunológico local (PINHO, 2008).

Um das principais doenças inflamatórias intestinais (DII), a doença de Crohn (DC) é caracterizada por uma inflamação intestinal crônica não infecciosa, de natureza autoimune (CARVALHO, 2017). Com base em estudos pode-se dizer que são ocorridas por anormalidades imunológicas celulares, ou seja, da reatividade anormal dos linfócitos T da mucosa gastrointestinal a uma microbiota normal não patogênica (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

A DC apresenta uma incidência mundial de aproximadamente 0,7 a 14,6 indivíduos por cada 100 mil habitantes, aumentado entre a segunda e quarta década de vida e afetando ambos os sexos (SANTOS, 2016).

É uma doença crônica que acomete o trato gastrointestinal (TGI) por um processo inflamatório inespecífico nesta região, pode ocorrer desde a boca até a região anal (KORTE, 1987), mas afetando principalmente o íleo e o cólon. Dependendo da região em que ocorre pode apresentar determinadas nomeações como Ileocolite que afeta o íleo e o cólon e é a forma mais comum da DC; Ileíte que afeta o íleo, podendo apresentar fístulas ou possíveis abscessos inflamatórios; Gastroduodenal que afeta o estômago e o duodeno, podendo causar obstrução intestinal; Jejun ileíte que apresenta inflamações irregulares no jejun e fístulas e colite granulomatosa que afeta o cólon e ânus, apresentando fístulas anais, abscessos e possíveis úlceras. Apesar dos vários estudos sobre a DC, ainda não foram encontradas evidências

concretas de sua origem, porém acredita-se que suas causas sejam multifatoriais, como fatores genéticos, ambientais, microbiota intestinal e resposta imune (CARVALHO, 2017).

Para a regulação de várias alterações patogênicas relacionadas a obesidade e a doença de Crohn, o tratamento que está ganhando cada vez mais estudos, é o transplante de microbioma fecal (TMF) ou até mesmo chamado de transplante de microbioma intestinal (TMI), sendo uma terapia viável (KANG; CAI, 2017).

O transplante de microbioma fecal (TMF) nos últimos anos, tornou-se um foco importante de pesquisa na medicina (ZHANG *et al.*, 2018). Também conhecido como uma bacterioterapia fecal (PENTEADO *et al.*, 2017), foi primeiramente utilizado para tratamento em 1958, em pessoas com infecções por *Clostridium difficile*, que após 48 horas do TMF apresentaram melhoras dos sintomas. Por apresentar excelentes resultados no tratamento de infecções por *Clostridium difficile* (PAIXÃO; CASTRO, 2016), atualmente vem sendo estudado como tratamentos alternativos para a obesidade (KANG; CAI, 2017), para outras doenças inflamatórias intestinais (DII) e terapia de resgate para a doença de Crohn (ZHANG *et al.*, 2013). Para a obesidade a técnica do transplante consiste em introduzir comunidades de bactérias fecais de uma pessoa saudável e de peso normal para uma pessoa obesa que tenha disbiose da microbiota (PENTEADO *et al.*, 2017), revelando que esse desequilíbrio está associado diretamente ao desenvolvimento da obesidade (KANG; CAI, 2017). Já para as DII e doença de Crohn o transplante é feito pela introdução de bactérias comensais do trato gastrointestinal (TGI) de pessoas saudáveis para pessoas que tenham infecções bacterianas no intestino (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

O transplante pode ser realizado por diferentes vias, sendo elas: sonda nasogástrica ou nasojejunal, cápsulas orais, endoscopia digestiva alta (EDA), enema (lavagem intestinal) ou colonoscopia (MENESES *et al.*, 2018; DE NADAI *et al.*, 2017; MONTEZ, 2018).

O propósito deste trabalho é avaliar a aplicação terapêutica do transplante de microbioma fecal para o tratamento da obesidade e da doença de Crohn.

METODOLOGIA

As proposições apresentadas nesse projeto foram realizadas através de revisões de literatura com base em estudos publicados a partir de 1987 até 2018, por meio das plataformas digitais do Google Acadêmico, LILACS, SciELO, PubMed e MEDLINE. Nessas plataformas foram encontrados no total de 71 artigos científicos, em inglês, português e em espanhol, mas os mais relevantes foram 9 em inglês, 31 em português e 1 em espanhol. Já os dados estatísticos foram encontrados em sites de órgãos públicos.

As palavras chaves utilizadas foram: microbiota intestinal e obesidade (*gut microbiota and obesity*), transplante de microbioma fecal (*fecal microbiome transplantation*), transplante de microbiota fecal, microbioma intestinal, microbiota *transplantation*, "*Clostridium difficile* infection" e microbiota *transplantation crohn's disease* que possibilitou a escrita deste trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Obesidade

Os principais tratamentos farmacológicos para a obesidade são anorexígenos/anfetaminas, inibidores da recaptção de Serotonina (IRS) e Noradrenalina (MENDES, 2018).

No final de 2010 a ANVISA proibiu a produção e a comercialização dos derivados dos anorexígenos e da sibutramina, para o tratamento da obesidade, com a justificativa de que estes medicamentos causam mais riscos do que benefícios a saúde dos pacientes. Porém na metade de 2017 foi aprovado o Projeto de Lei 2431/11, que impede a ANVISA de proibir a produção e comercialização dos derivados dos anorexígenos (SBEM, 2017).

Os medicamentos anorexígenos contribuem para a redução de 5 a 10% do peso do paciente obeso, também auxilia na diminuição dos riscos de complicações cardiovasculares e do desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2. Entretanto seu efeito terapêutico é observado a curto prazo, já que a longo prazo na maioria das vezes é observado o ganho de peso por parte do paciente ao término do tratamento. Esta classe farmacológica é indicada somente para os pacientes que apresentam o índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 ou igual ou superior a 25 quando este apresenta algum fator de risco associado (MENDES, 2018).

O principal medicamento anorexígeno usado para tratamento da obesidade é a anfepramona, que aumenta a liberação de dopamina nos terminais pré-sinápticos diminuindo o apetite do paciente (MENDES, 2018).

Entre os medicamentos contra a obesidade, a sibutramina age no sistema nervoso central, inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina induzindo a saciedade e aumentando o gasto energético termogênico (GUIMARÕES, 2018; MENEZES *et al.*, 2010).

O principal efeito adverso causado pela sibutramina é o aumento da pressão arterial, faz-se associação do efeito simpaticomimético (substâncias que imitam os efeitos da noradrenalina aumentando a pressão sanguínea) com a elevação da pressão arterial. Existe também outras reações adversas mais simples como: constipação, boca seca, alteração de humor, insônia, tontura, cefaléia, náuseas e palpitação sendo também explicadas por esse efeito do medicamento. Já os efeitos de maior gravidade da sibutramina são os eventos cardiovasculares como: taquicardia, arritmias, infarto do miocárdio e AVC (Acidente Vascular Cerebral) (CAMPOS *et al.*, 2014).

A figura 1 a seguir, denota o surgimento das notificações de pessoas obesas, desde 1975, mostrando crescentes números estatísticos da obesidade no decorrer dos anos de 1975 a 2016. Com o passar dos anos, em 1997 foi introduzido o medicamento anorexígeno anfepramona e a seguir em 1998 o medicamento sibutramina, que é utilizado até nos dias atuais, como ilustra as setas vermelhas no gráfico 1. Sendo assim, mesmo com o surgimento de medicamentos para o tratamento da obesidade, não houve uma mudança no perfil de aumento de pessoas obesas.

Estudos mostraram que além do transplante de microbioma fecal, existem outras alternativas de tratamentos efetivos contra a obesidade, sendo os suplementos alimentares, como os probióticos e prebióticos, que permitem o equilíbrio da composição microbiana, diminuindo as inflamações e consequentemente melhorando o equilíbrio metabólico e promovendo a perda de peso, mantendo assim uma vida saudável para o indivíduo. (SANTOS; RICCI, 2016; PERPÉTUO *et al.*, 2015).

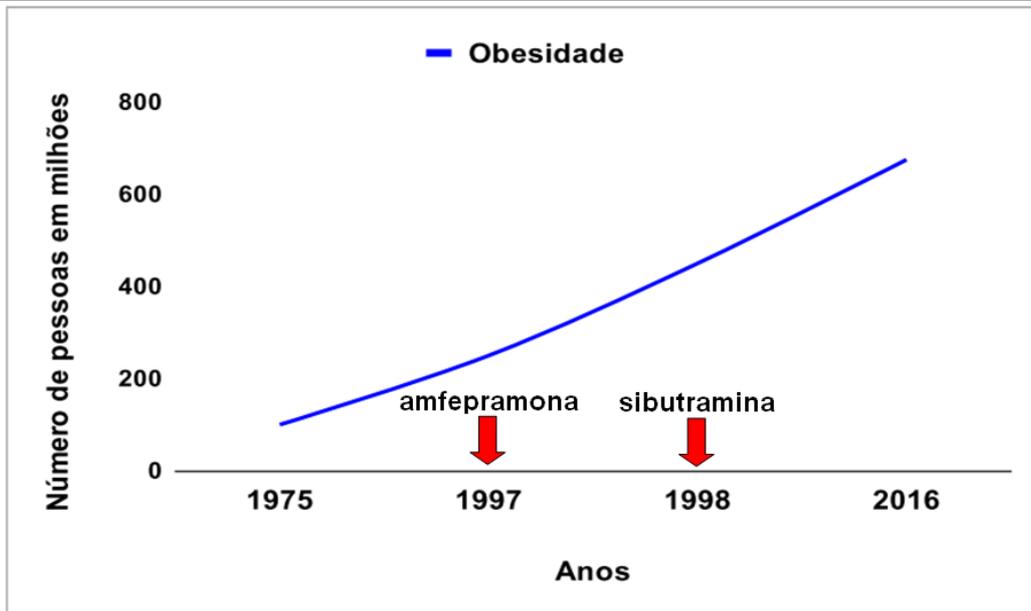


Figura 1- Gráfico relativo do número de pessoas obesas em milhões pelos anos de notificação, junto com introdução de dois medicamentos para o tratamento da obesidade. (Fonte: Elaboração própria com base em dados da OMS/OPAS, 2016; ANVISA, 2017).

Analisando que a microbiota intestinal influencia diretamente na obesidade, foram feitos vários testes relacionados ao uso de probióticos em pessoas obesas para a perda de peso, surgindo a hipótese de que a manutenção da microbiota, através do uso de cepas de *Lactobacillus* spp. mudou seletivamente a composição da microbiota intestinal cooperando para estratégias de prevenção a obesidade. A administração da cepa de *L. gasseri* em pacientes obesos e com diabetes do tipo 2 mostrou uma redução no índice de massa de gordura visceral e de massa corporal. Além de que, demonstraram que afeta positivamente a sensibilidade à insulina. Uma comprovação sugere que a modulação da microbiota com probióticos reduz o índice de massa corporal em crianças e limita o ganho de peso excessivo durante os primeiros anos de vida. Porém, até nos dias de hoje, poucos estudos e dados estão disponíveis a respeito da possível aplicação de probióticos para neutralização da adiposidade (VANDENPLAS; HUYS; DAUBE, 2014).

O primeiro estudo em humanos do TMF foi feito por Ley e colaboradores (2006) entre 2005 e 2006, onde analisaram alterações do microbioma intestinal em pessoas obesas, constatando um aumento de bactérias do filo *Firmicutes* e uma redução do filo *Bacteroidetes* (SERDOURA, 2017).

O transplante de microbioma fecal foi baseada em estudos que demonstraram que na obesidade há uma instabilidade na microbiota de um indivíduo obeso, no qual possui maior proporção das bactérias do filo *Firmicutes* e de menor proporção das bactérias do filo *Bacteroidetes* apontando que os mesmos se normalizam após o emagrecimento (PENTEADO *et al.*, 2017). Portanto, essas cepas bacterianas do intestino podem ser como marcadores bioquímicos na prevenção e no tratamento de pessoas obesas (KANG; CAI, 2017).

Em um estudo realizado com base na alimentação dos camundongos axênicos, foi utilizado a microbiota intestinal humana para o transplante junto com uma alimentação rica em gordura e açúcar, constatando assim alterações rápidas na microbiota intestinal e um aumento no número de bactérias *Firmicutes* e uma diminuição de *Bacteroidetes*. Portanto esses estudos em camundongos mostraram que a composição nutricional tem papel determinante na

modulação da microbiota intestinal, influenciando em 57% a variação da microbiota, enquanto apenas 12% estariam relacionados a fatores genéticos (MORAES *et al.*, 2014).

De acordo com estudos realizados por Tremaroli e Backhed (2012) em camundongos axênicos, verificou-se uma ligação entre a microbiota intestinal e a obesidade. O estudo comparou camundongos não axênicos, com camundongos axênicos, constatando assim que os camundongos axênicos eram mais magros e tinham uma ingestão calórica maior do que os camundongos não axênicos, e quando foram submetidos ao transplante de microbioma fecal aumentaram consideravelmente a gordura corporal total e a resistência à insulina, sem aumentar a ingestão calórica. Comprovando assim que são resistentes à obesidade induzida pela dieta (MARTINS, 2015; KANG; CAI, 2017).

Através de literaturas científicas, se verificou que o uso do transplante de microbioma fecal geram alterações que influenciam diretamente no ganho de peso, incluindo a sensibilidade à insulina, demonstrando um alto potencial de uso terapêutico.

Doença de Crohn

Os principais tratamentos farmacológicos para doença de Crohn são os imunossupressores, antibióticos, salicilatos, corticosteróides (JUNIOR; ERRANTE, 2016).

Para o tratamento da Doença de Crohn (DC) os imunossupressores mais utilizados são azatioprina e metotrexato. A azatioprina é indicada para pacientes corticodependentes (SILVA *et al.*, 2018) e os que apresentam uma recidiva precoce (6 semanas) (PORTELA, 2009), ainda é desconhecido seu mecanismo de ação exato mas de acordo com estudos inibe a síntese de purinas e ácidos nucléicos, possuindo efeito antiproliferativo sobre os linfócitos T ativados, podendo causar linfopenia (JUNIOR; ERRANTE, 2016). Já o metotrexato atua como inibidor da enzima dihidrofolato redutase, bloqueando a síntese de DNA, é indicado para pacientes intolerantes a azatioprina e também para pacientes corticodependentes, apresentando como efeitos colaterais a anemia e a neutropenia (JUNIOR; ERRANTE, 2016), seu tratamento inicial é feito durante 16 semanas, sendo que sua dose recomendada pode ser diminuída em pacientes que apresentem remissão da doença, como também pode ser utilizada como terapia de manutenção (PORTELA, 2009).

Como tratamento primário da DC é utilizado os antibióticos que até podem oferecer alguns benefícios ao paciente, como diminuição das inflamações, porém também traz prejuízos como alteração da flora intestinal e diminuição da estimulação antigênica ao sistema imune da mucosa intestinal, sendo os mais usados o metronidazol e ciprofloxacina (FERREIRA *et al.*, 2018).

Os salicilatos causam inibição das vias da ciclooxigenase do metabolismo do ácido araquidônico, da síntese de citocinas inflamatórias e da proliferação dos linfócitos T. Os mais utilizados são a sulfasalazina, mesalazina, olsalazina e a balsalazina, muitas vezes combinados estes com corticosteróides, sendo os efeitos colaterais mais comum entre esses medicamentos a anemia e a dor abdominal (JUNIOR; ERRANTE, 2016). Essa classe de medicamento é usada como terapia de manutenção (PORTELA, 2009).

Os corticoesteróides são recomendados quando não há uma resposta efetiva ao uso dos salicilatos, sua eficácia induz a remissão da doença, no entanto por apresentar efeitos secundários como hipertensão arterial, diabetes e osteoporose não é indicado como tratamento de manutenção (JUNIOR; ERRANTE, 2016).

Os prebióticos apresentam uma seletividade na fermentação para certas bactérias. Atuando no cólon, estimulam as *Bifidobactérias* e os *Lactobacilos* em seu crescimento e/ou atividades metabólicas. Quando administrados junto com os probióticos apresentam um efeito

sinérgico, servindo como substrato por conta de sua fermentação auxilia no crescimento dos probióticos, ajudando assim a melhorar o ambiente intestinal. Uma dieta a base de probióticos e prebióticos ajuda a melhorar o trânsito intestinal por isso é utilizado como um dos tratamentos para as doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn. Sendo os probióticos mais utilizados os dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, juntamente com leveduras do gênero *Saccharomyces* spp. Um estudo realizado em pacientes com DII, utilizando leveduras do gênero *Saccharomyces boulardii*, demonstrou eficácia no tratamento por conta de seus efeitos anti-inflamatórios que mediados por células dentríticas da mucosa intestinal, reduziu consideravelmente as citocinas pró-inflamatórias TNF-a e IL-6, aumentando a secreção de citocinas anti-inflamatórias IL-8 (CARVALHO, 2017).

Na doença de Crohn se encontram aumentadas as bactérias dos filos *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, sendo dos gêneros *Bacteroides*; *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*; e *Mycobacterium*, respectivamente. No entanto se encontram diminuídas as bactérias dos filos *Actinobacteria* e *Firmicutes*, sendo respectivamente dos gêneros *Bifidobacterium*; *Roseburia*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus* (SANTOS, 2016).

De acordo com Borody e colaboradores, a doença de Crohn apresenta relatos de casos recentes que se mostraram promissores para o futuro do TMF como uma terapia de resgate para DC. Os dados sobre a aplicação do transplante de microbioma fecal nas doenças inflamatórias intestinais (DII) são demarcados a uma série de casos de 55 pacientes no total sendo que 36% desses pacientes foram considerados curáveis, enquanto 16% tiveram sintomas reduzidos. O mecanismo central para a eficácia do TMF é provavelmente o estabelecimento de cepas bacterianas intestinais e componentes antimicrobianos, como adesinas, moléculas imunomoduladoras, bacteriocinas, etc., produzidos por essas cepas associadas. Sendo assim, as moléculas de adesinas podem competir por locais com as bactérias patogênicas, levando-as a serem impedidas à colonização no intestino e a possível reabilitação da microbiota intestinal (XU *et al.*, 2015).

Em outro estudo realizado, houve a análise da composição fecal da microbiota e dos ácidos biliares de 12 pacientes com infecção recorrente por *C. difficile* antes e depois do TMF. Observando assim que o uso de antibióticos destrói parte da microbiota responsável pela metabolização dos ácidos biliares primários em secundários no intestino, que são responsáveis por inibirem a germinação (endósporos) e colonização do *C. difficile* na mucosa intestinal, facilitando assim o processo infeccioso (MESSIAS *et al.*, 2018).

Ensaio clínico realizados compararam às diversas formas de aplicação do TMF para a DC, comprovando que todas as formas estudadas do TMF foram mais eficientes do que os tratamentos farmacológicos existentes para a doença. O transplante diminui a inflamação intestinal e conseqüentemente a melhora do microbioma intestinal do paciente, sem causar reações adversas, ao contrário dos medicamentos que causam maior dano, ocasionando uma desordem intestinal afetando várias bactérias incluindo as bactérias benéficas do intestino (MESSIAS *et al.*, 2018). Com isso o TMF é uma opção bastante vantajosa e promissora de tratamento em relação aos tratamentos farmacológicos para pacientes com doença de Chron.

Considerações Finais

O transplante de microbioma fecal (TMF) vem apresentando vários estudos como terapia de restabelecimento do equilíbrio da microbiota e da homeostase intestinal de indivíduos com distúrbios intestinais, tendo uma grande capacidade de aumentar a resistência dos pacientes com infecção por *Clostridium difficile*, obesidade, doença de Parkinson, ansiedade, autismo, entre outros. O TMF demonstra como uma forma de transplante mais simples e com taxas

mínimas de efeitos adversos (DE NADAI et al., 2017), quando comparado com outros transplantes. Uma vantagem deste é a não necessidade de compatibilidade imunológica entre o doador e o receptor ou a necessidade de imunossupressão pós-procedimento. De acordo com estudos recentes o transplante apresenta taxas de sucesso terapêutico entre 80 e 100% (MENESES et al., 2018).

A segurança do TMF vem sendo estudada principalmente no tratamento da infecção por *Clostridium difficile*, apesar de ser considerado um tratamento seguro e de baixo resultados de reações adversas, a segurança continua ainda sendo um dos principais desafios, precisando de um número maior de ensaios clínicos, pois não são conhecidos os efeitos colaterais em longo prazo, dessa forma é de suma importância a criação de uma base de dados nacional para monitorar esses efeitos colaterais desconhecidos, como por exemplo a criação de bancos de fezes (DE NADAI et al., 2017).

Para um desenvolvimento de procedimentos de segurança, orientação prática de gestão e melhorias de produtos do TMF, os bancos de fezes é o futuro imediato, pois esses facilitarão o apanhamento de dados em larga escala sobre os resultados, sobre reações adversas e eficácia da terapia do TMF, trazendo maior confiabilidade aos pacientes (MONTEZ, 2018).

No Brasil o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais é o primeiro hospital do país a ter um banco de fezes dedicado ao transplante de microbioma fecal (UFMG, 2019).

Há pouco tempo foram introduzidas cápsulas orais de fezes liofilizadas que também podem ser usadas tanto para o tratamento da obesidade quanto para a doença de Crohn, apresentando vantagens como por ser uma técnica não invasiva e de custo/benefício favorável, o que faz com que os pacientes tenham uma maior aceitabilidade e aderência a bacterioterapia fecal (MONTEZ, 2018).

Foram realizados dois estudos, com cápsulas congeladas de TMF, que foram administradas em pacientes com infecção recorrente por *C. difficile* com deglutição preservada. Ambos os estudos apresentaram taxa de cura de aproximadamente de 90%. (MESSIAS et al., 2018).

CONCLUSÃO

Com base em diversas revisões de literatura pode-se verificar que o transplante de microbioma fecal se apresenta como eficaz e de menos reações adversas para o tratamento da obesidade e da doença de Crohn, quando comparados com os tratamentos farmacológicos existentes, pois estes quando finalizados a terapia, podem levar o paciente a reincidência da doença ou ao ganho de peso novamente. Porém, não há muitos estudos sobre sua segurança a longo prazo, por isso para aumentar a eficácia, controle e a segurança do TMF, a criação de banco de fezes é uma alternativa promissora.

REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ, V.R; PEÑA, Y.P; ACOSTA, M.R. **Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad / Intestinal microbiota, immune system and obesity**. Rev. cuba. invest. bioméd., v. 29, n. 3, p. 364 - 397, Jul./Set., 2010.

ANDRADE, V.L.A. et al. **Obesidade e microbiota intestinal / Obesity and intestinal microbiota**. Revista Médica de Minas Gerais, v. 25, n. 4, 2015.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Inibidores de apetite: Sibutramina e remédios para emagrecer: entenda**. 2017. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3423550&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=sibutramina-e-remedios-para-emagrecer-entenda&inheritRedirect=true. Acessado em 18 de março de 2019.

CAMPOS, L.S. *et al.* **Estudo dos efeitos da sibutramina**. Revista UNINGÁ. Review, Vol. 20, n. 3, p. 50 – 53, Out / Dez, 2014.

CARVALHO, C.P.R.N. **A microbiota e as doenças inflamatórias intestinais**. 2017. 57 f. dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017.

DAMIANI, D.; OLIVEIRA, R.G. **Obesidade: Fatores genéticos ou ambientais?** Revista Pediatria Moderna, v. 38 n. 3, Mar., 2002.

DAVID, M.S. *et al.* **Doença de crohn: das causas ao tratamento, uma revisão literária**. e-RAC, v. 8, n. 1, 2018.

DE NADAI, R. *et al.* **Transplante de microbiota fecal no tratamento da síndrome do intestino irritável: uma revisão sistemática**. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. v. 62, n.3, p.156 - 159, 2017.

GUIMARÃES, P.M. **Efetividade do tratamento farmacológico da obesidade na população brasileira: uma revisão da literatura**. 2018. 30 f. Tese (Graduação em Farmácia) - Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

JUNIOR, S.C.R.; ERRANTE, P.R. **Doença de crohn, diagnóstico e tratamento**. Atas de Ciências da Saúde, São Paulo, vol.4, n.4, p. 31-50, OUT/DEZ, 2016.

KANG, Y; CAI, Y. **Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy**. Hormones (Athens), v.16, n.3, p. 223 - 234, Jul, 2017.

KORTE, R.L. **Doença de Crohn**. Revista de Medicina, v. 67, n. 1, p. 14 - 18, 1987.

LEY, R.E. *et al.* **Microbial Ecology: human gut microbes associated with obesity**. Nature, v. 444, p. 1022 – 1023, 2006.

LIMA, A.G.V.C. **A influência da Microbiota Intestinal na Obesidade**. 2014. 18 f. Monografia (Graduação em Nutrição) – Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2014.

MARTINS, A.R.S. **O microbioma intestinal e as suas implicações na obesidade**. 2015. 59 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2015.

MENDES, C.F. **Assistência farmacêutica na obesidade [manuscrito]: uma nova análise**. 2018. 48 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Ouro Preto, 2018.

MENESES, R.B. et al. **Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por *Clostridium difficile* recorrente - uma revisão**. Int J Nutrol, v. 11, n. 2, p. 51 -55, 2018.

MENEZES, C.A. et al. **Efeito da sibutramina na redução do peso e no perfil metabólico em indivíduos obesos de uma população brasileira**. Rev Ciênc Farm Básica Apl., v. 31, n. 3, p. 159 – 164, 2010.

MESSIAS, B.A. et al. **Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por *Clostridium difficile*: estado da arte e revisão de literatura - Artigo de Revisão**. Rev Col Bras Cir., v. 45, n. 2, 2018.

MONTEZ, J.R.C. **Transplante de microbiota fecal**. 2018. 67 f. Mestrado integrado em ciências farmacêuticas - Instituto universitário Egas Moniz, Nov, 2018.

MORAES, A.C.F. et al. **Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética - Revisão**. Arq Bras Endocrinol Metab, v. 58, n. 4, p. 317 - 327, 2014.

MS. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atenção Especializada e Hospitalar: Obesidade**, 2017. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/obesidade>>. Acessado em 14 de abril de 2018.

OLIVEIRA, A.M.; HAMMES, T.O. **Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade**. Clin. biomed. res., v.36, n. 4, p. 222 - 229, 2016.

OLIVEIRA, J.M.S. et al. **Efeitos de probióticos no tratamento da obesidade**. C&D - Revista Eletrônica da FAINOR, v.10, n.2, p.154 - 165, Jun./Ago, 2017.

OPAS. Organización Panamericana de la Salud. **Obesidade entre crianças e adolescentes aumentou dez vezes em quatro décadas, revela novo estudo do Imperial College London e da OMS**, 2017. Disponível em:

<<http://www.paho.org/bra/index.php?option=comcontent&view=article&id=5527:obesidad-entre-criancas-e-adolescentes-aumentou-dez-vezes-em-quatro-decadas-revela-novo-estudo-do-imperial-college-london-e-da-oms&Itemid=820>>. Acessado em 26 de março de 2018.

PAIXÃO, L.A; CASTRO, F.F.S. **Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro**. Universitas: Ciências da Saúde, v. 14, n. 1, p. 85-96, Jan./Jun., 2016.

PENTEADO, J.O; SALGADO, R.G.F; BARLEM, E. **A eficácia do tratamento da obesidade através do transplante da microbiota fecal de indivíduos magros.** *Vittalle: Revista de Ciências da Saúde*, v.29, n.1, p.46 - 53, 2017.

PERPÉTUO, J.P; WILASCO, M.I.A; SCHNEIDER, A.C.R. **The role of intestinal microbiota in energetic metabolism: new perspectives in combating obesity.** *Clin. biomed. res.*, v.35, n.4, p. 196 - 199, 2015.

PINHO, M. **A Biologia Molecular das Doenças Inflamatórias Intestinais.** *Rev bras Coloproct*, v.28, n.1, p.119 - 123, Jan./Mar., 2008.

PISTELLI, G.C; COSTA, C.E.M. **Bactérias Intestinais e Obesidade.** *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 3, n. 1, p. 115 - 119, Jan./Abr. 2010.

PORTELA, F. **Terapêutica Farmacológica da Doença de Crohn.** *J Port Gastrenterol.*, Lisboa, v. 16, n. 2, p. 52-55, mar. 2009.

SANTOS, K.E.R.; RICCI, G.C.L. **Microbiota Intestinal e a Obesidade.** *Revista UNINGÁ*, Vol.26, n.1, p.74 - 82, Abr/Jun, 2016.

SANTOS, N.F. **Fatores de Risco Microbiológicos e Ambientais na Doença Inflamatória Intestinal – Uma Revisão.** 2016. 96 f. Tese (mestrado integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, 2016.

SBEM. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Anorexígenos Liberados pelo Governo.** Comunicados oficiais, 2017. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/anorexigenos-liberados-governo/>. Acessado em 11 de Março de 2019.

SERDOURA, S.V. **Microbiota intestinal e Obesidade- Gut microbiota and Obesity.** 2017. 28 f. Tese (Licenciatura em Nutrição e Alimentação) - Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, Porto, 2017.

SILVA, L.V *et al.* **Imunomoduladores utilizados como tratamento para a doença de crohn em ubá, minas gerais.** *Revista Científica Fagoc Saúde*, volume III, 2018.

TREMAROLI, V; BÄCKHED, F. **Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism.** *Nature*, v.489, p.242–249, 2012.

UFMG. Universidade Federal de Minas Gerais. **HC cria primeiro centro dedicado ao transplante de microbiota fecal no Brasil: Tratamento tem sido indicado a pacientes que apresentam infecções com diarréias recorrentes ou resistentes.** 14 de Mar., 2019. Disponível em: <https://ufmg.br/comunicacao/noticias/hc-cria-primeiro-centro-dedicado-ao-transplante-de-microbiota-fecal-no-brasil>. Acessado em 29 de abril de 2019.

VANDENPLAS, Y; HUYS, G; DAUBE, G. **Probiotics: an update / Probióticos: informações atualizadas.** *Jornal de Pediatria*, v. 9,1 n. 1, Jan./Fev., 2015.

XU, M.Q. *et al.* **Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders.** World J Gastroenterol, v. 21, n.1, p. 102 – 111, Jan., 2015.

ZHANG, F.M. *et al.* **Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease.** World J Gastroenterol, v.19, n.41, p. 7213 – 7216, Nov., 2013.

ZHANG, F. *et al.* **Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization.** Protein Cell, vol. 9, n.5, p. 462 – 473, May, 2018.

Publicado em 27/08/2020