

O TRANSPLANTE FECAL E SUA POSSÍVEL APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE FECAL TRANSPLANTATION AND ITS POSSIBLE APPLICATION IN THE TREATMENT OF OBESITY: A LITERATURE REVIEW

CARLOS ALBERTO MACHADO **DALCIN**. Graduado em Biomedicina pelo Centro Universitário Ingá - PR.

RAUL GOMES **AGUERA**. Graduado em Biomedicina pelo Centro Universitário Ingá - PR., Mestrando do Programa de Biociências e Fisiopatologia na Universidade Estadual de Maringá.

ALESSANDRA BARROCHELLI DA SILVA **ECKER**. Graduação em Farmácia com Habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Estadual de Maringá, Mestre em Biociências e Fisiopatologia pela Universidade Estadual de Maringá, Docente do Curso de Biomedicina da UNINGÁ – Centro Universitário Ingá-PR.

Rod PR 317, n.6114, CEP 87035-510, Maringá-PR. E-mail: raul1994_gomes@hotmail.com

RESUMO

A microbiota intestinal é composta por uma diversidade de microrganismos e constitui uma importante barreira imunológica, metaboliza nutrientes não digeridos, produzem mediadores químicos e metabólitos que são determinantes para a gliconeogênese, além de apresentar diversas funções. A presença e quantidade de firmicutes e bacteroidetes no intestino influencia a produção de mediadores químicos relacionados a obesidade, sendo possível observar também que a microbiota intestinal de indivíduos obesos difere de indivíduos não obesos. A influência da microbiota intestinal sobre a fisiologia humana tem sido amplamente estudada e aplicada para o tratamento de diversas patologias. A cerca disso, o transplante da microbiota fecal busca restabelecer a disbiose através do repovoamento da microbiota intestinal afim de obter efeitos benéficos ao organismo. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre transplante fecal e verificar sua possível aplicação no controle da obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade. Transplante Fecal. Microbiota Intestinal.

ABSTRACT

The intestinal microbiota is composed of a diversity of microorganisms and constitutes an important immunological barrier, it metabolizes undigested nutrients, produces chemical mediators and metabolites that are determinant for gluconeogenesis, besides presenting several functions. The presence and quantity of firmicutes and bacteroidetes in the gut influences the production of chemical mediators related to obesity, and it is possible to observe that the intestinal microbiota of obese individuals differs from non-obese individuals. The influence of the intestinal microbiota on human physiology has been widely studied and applied for the treatment of several pathologies. About this, the transplantation of fecal microbiota seeks to restore dysbiosis by repopulating the

intestinal microbiota in order to obtain beneficial effects to the organism. The objective of this study was to perform a literature review on fecal transplantation and to verify its possible application in the control of obesity.

KEYWORDS: Obesity. Fecal Transplantation. Intestinal Microbiota.

INTRODUÇÃO

A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como acúmulo excessivo de gordura, resultado do desequilíbrio entre consumo alimentar e gasto energético. Devido seu desenvolvimento em larga escala a obesidade é caracterizada como uma pandemia, tornando-se um problema de saúde pública por afetar milhões de pessoas (VRIEZE et al., 2012).

Além dos fatores bioquímicos associados a adiposidade, as evidências científicas têm demonstrado a influência da microbiota intestinal como uma das principais causas do aumento de peso e suas complicações (CLARKE et al., 2012).

A microbiota intestinal é composta principalmente por bactérias, que varia ao longo do trato gastrointestinal (TGI). Essa composição demonstra ser determinante para o controle do peso corporal. Visto que, indivíduos saudáveis e com índice de massa corporal normal apresentam a composição da microbiota intestinal diferente dos obesos (BACKHED et al., 2004).

O uso de fezes humanas como terapia para doenças tem uma história antiga. Na china as fezes eram prescritas para variadas condições patológicas. Soldados alemães na África, durante a segunda guerra mundial, consumiam fezes de camelo como um remédio para disenteria bacteriana (MERDE, 1999 apud NOOD, 2014; ZHANG et al., 2012).

Estudos demonstraram que o transplante fecal (TF) pode ser utilizado para o tratamento de diversas patologias, através da infusão de fezes de um doador no intestino de um receptor, com o intuito de modular bruscamente a microbiota intestinal visando corrigir a disbiose presente (BACKHED et al., 2004; VAISERMAN et al., 2017).

O procedimento de transferência da microbiota fecal não é isento de riscos, e muitos fatores como os individuais e o regime de administração podem levar a reações adversas. Embora as evidências científicas em animais e seres humanos demonstrem a efetividade do TF, não existe ainda uma padronização acerca do procedimento, tampouco estudos acerca das reações adversas proporcionadas pela técnica (YOUNG, 2017).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre transplante fecal e verificar sua possível aplicação no controle da obesidade.

METODOLOGIA

Para a presente revisão foram incluídas desde evidências clássicas até artigos de 2018. Foram selecionados artigos nas seguintes bases de dados: *Science Direct*, *PubMed*, Biblioteca Virtual de Saúde (Bvs), *Scielo*. Para inclusão dos artigos foram utilizadas as seguintes palavras chaves: obesidade, transplante fecal e microbiota intestinal.

DESENVOLVIMENTO

Ambiente Intestinal

O corpo humano por quase toda sua extensão é habitado por microrganismos. O local com maior quantidade é o intestino, abrigando mais de 100 trilhões de bactérias, mais de mil espécies pertencentes a cerca de 200 gêneros, obtendo um valor superior a 10 vezes o número total de células e 100 vezes mais o número de genes no corpo humano (QIN et al., 2010; RAJILIC-STOJANOVI; DEVOS, 2014).

A imensa variedade de microrganismos no intestino evidencia que eles são essenciais nesse meio e tem vital importância para a homeostasia do organismo, mantendo uma relação mutualística com o hospedeiro. Essa relação mutualística auxilia o corpo humano contra infecções de bactérias resistentes, além de exercer funções do tipo protetora, produtora, estrutural e metabólica (SOMMER et al., 2017).

O intestino do ser humano é estéril no nascimento, sua colonização começa no momento do parto, e a seguir os microrganismos habitaram a outros sítios do corpo. A introdução no intestino inicia-se com o colostro humano, é um dos primeiros estímulos do sistema imunitário da criança, que colonizarão efetivamente seu trato gastrointestinal (NOVAK et al., 2011).

A composição da microbiota é considerada um importante fator que leva ao desequilíbrio metabólico e a processos patológicos. Diversos tipos de microrganismos estão presentes na microbiota intestinal, destacando-se: os *Bacteroides*, os *Firmicutes* e *Actinobacteria*. E alguns fatores como o estilo de vida do indivíduo, intervenções cirúrgicas, ingestão de antibióticos e alguns mecanismos de defesa internos como a presença de oxigênio influenciam na estabilidade da microbiota intestinal (ABDALLAH et al., 2011; KASHTANOVA et al., 2016; SOMMER et al., 2017).

Em um estudo realizado por Gilliland et al. (2012), demonstrou-se a importância do oxigênio na colonização, uma vez que a colonização primária de camundongos sem microbiota com uma espécie de bactéria anaeróbia falhava, no entanto, sua colonização secundária com a mesma bactéria funcionava, pois eram colonizados antes por uma espécie facultativa que consumia o oxigênio e facilitava a colonização das bactérias anaeróbias.

Em humanos isso também é verificado, dado que os colonizadores pioneiros do intestino infantil são anaeróbios facultativos, como membros da família *Enterobacteriaceae*. Por tolerarem essas condições, esses microrganismos pioneiros criam um ambiente anaeróbio no lúmen intestinal, permitindo o crescimento posterior de bactérias anaeróbicas (PANTOJA et al., 2013).

Obesidade e sua relação com a microbiota

A microbiota intestinal e corpo humano mantém uma conexão estreita. Além de influenciar em doenças gastrointestinais, atua como um coadjuvante na fisiopatologia de outras doenças, dentre elas, obesidade, diabetes, doenças hepáticas, asma, dentre outras. Sua participação também é evidente em doenças neuropsiquiátricas, agindo como mediador na interação cérebro/intestino no autismo, depressão, esquizofrenia, esclerose múltipla (SCHAFFERT et al., 2009; CLARKE et al., 2012; VAISERMAN et al., 2017).

Recentemente, estudos demonstraram que há diferenças na composição

da microbiota intestinal entre indivíduos magros e obesos, influenciando no armazenamento de tecido adiposo, na absorção de nutrientes, na lipogênese, na permeabilidade intestinal e endotoxemia (ABDALLAH et al., 2011; ALANG; KELLY, 2015; CHAKRABORTI, 2015).

As primeiras evidências da atuação da microbiota intestinal na fisiopatologia da obesidade surgiram em 2004, quando Backhed et al. demonstrou que após camundongos com intestino estéril receberem a microbiota intestinal de outros camundongos que não possuíam o intestino estéril, apresentaram aumento de 60% na gordura corporal e desenvolveram resistência à insulina em 14 dias.

No estudo de Koliada et al. (2017), foi analisado a concentração de *Bacterioides*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e a razão *Firmicutes/Bacterioides* em 61 indivíduos adultos. Segundo os autores a população estudada demonstrou que o conteúdo de *Firmicutes* aumentava e a quantidade de *Bacterioides* diminuía conforme o aumento no índice de massa corpórea. A razão *Firmicutes/Bacterioides* mostrou-se aumentada em indivíduos com sobrepeso.

O estilo de vida sedentário associado a uma dieta pobre em fibras e rica em carboidratos leva a redução de microrganismos determinantes para a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), que são produtos formados a partir da hidrólise de sacarídeos não absorvidos pelo intestino. As bactérias *Clostridium cluster XIV* e *F. prausnitzii* são grandes produtores de butirato que é um dos principais AGCC que se encontram no intestino, sendo absorvido cerca de 90% (CHAKRABORTI, 2015; KAJI et al., 2014; RAJILIC-STOJANOVI et al., 2009).

O butirato apresenta capacidade anticancerígena, anti-inflamatória, contribui para a manutenção da função de barreira do intestino, previne endotoxemia metabólica, desempenha um papel importante em doenças relacionadas a idade e na obesidade, visto que ela está relacionada com uma inflamação crônica de baixo grau no intestino (KAJI et al., 2014; HARTSTRA et al., 2015; VAISERMAN et al., 2017).

O envelhecimento também causa uma diminuição significativa de microrganismos produtores de AGCC. Essas divergências na microbiota intestinal não estão diretamente ligadas a idade cronológica do indivíduo, mas ao declínio geral do estado de saúde e a crescente necessidade do uso de medicamentos conforme envelhecem (VAISERMAN et al., 2017).

O uso de antimicrobianos e sua relação com a disbiose

A disbiose é a alteração ocasionada na microbiota intestinal devido a perturbações diárias a que são expostas. Essas perturbações poderão afetar transitoriamente ou permanentemente o equilíbrio do ecossistema intestinal, no qual podem condicionar o indivíduo a uma predisposição para desenvolver obesidade, aumento da susceptibilidade a infecções, a indução e a disseminação da resistência aos antibióticos (DETHLEFSEN; RELMAN, 2011; SUBRAMANIN et al., 2014).

A microbiota juntamente com o sistema imunitário mantém a homeostase intestinal, e mesmo com o uso de antibióticos em um período curto desestabiliza a harmonia entre as espécies, perturbando a relação entre o microbioma intestinal e a mucosa subjacente. Isso influencia a resistência e a colonização de bactérias oportunistas como *C. difficile* a se desenvolverem e ocasionarem efeitos maléficos ao organismo (NOOD et al., 2014; SUBRAMANIN et al., 2014).

O processo de resistência bacteriana a antibióticos deriva de múltiplas mutações de DNA, sendo dependente de fatores como a resposta imune, a disputa entre as espécies e a pressão antibiótica exógena. Nem todas as bactérias expostas ao antibiótico se tornaram resistentes, algumas adquirem resistência e colaboram com as demais permitindo sua sobrevivência (LOUREIRO et al., 2016).

Como demonstrado na tabela 1, foram observados em vários estudos as alterações na microbiota intestinal após uso de antibióticos, tais como ciprofloxacina, clindamicina, amoxicilina e paromomicina, apresentando em todos alterações significativas no ecossistema do intestino (DETHLEFSEN; RELMAN, 2011; HEINSEN et al., 2015; JERNBERG et al., 2007; SCHUMANN et al., 2005).

Tabela 1 - Consequências do uso de antimicrobianos sobre a microbiota.

Estudos realizados	Antibiótico utilizado	Tempo de tratamento	Alterações ocasionadas na microbiota
Dethlefsen e Relman, 2011	Ciprofloxacina	5 dias	Mudança rápida na microbiota distal.
Jernberg et al., 2007	Clindamicina	7 dias	Diminuição de <i>Bacteroides</i> spp.
Schumann et al., 2005	Amoxicilina	7 dias	Diminuição de <i>Lactobacillus</i> spp no intestino.
Heinsen et al., 2015	Paromomicina	3 dias	Alteração na composição da microbiota.

Fonte: os autores.

Embora o efeito dos fármacos antimicrobianos sobre a microbiota seja conhecido, não existem evidências científicas elucidando o mecanismo exato de como os antibióticos agem sobre a microbiota, ou seja, se a ação é direta ou através de efeitos secundários (SOMMER et al., 2017)

Transplante fecal

O TF é um meio alternativo de modulação da microbiota intestinal, consistindo na transferência de propriedades funcionais da microbiota de um indivíduo doador para um receptor. Este procedimento é utilizado com a finalidade de tratar ou curar a doença, corrigindo a disbiose presente através do repovoamento da microbiota intestinal (DAVIDO et al., 2017; SOMMER et al., 2017).

A sua aplicação começou a ganhar atenção dos pesquisadores, quando em 1958 foi descrito a primeira infusão de fezes, com a finalidade de tratamento de colite pseudomembranosa, através de enemas contendo fezes de doadores (EISEMAN et al., 1958; SOMMER et al., 2017).

A transferência do material fecal é considerada um procedimento mais radical para restaurar o microbioma intestinal quando comparado a intervenções dietéticas, prébióticos, probióticos. Entretanto, é considerado mais completo devido à grande quantidade de microrganismos, podendo fornecer uma estratégia terapêutica promissora para prevenir diversas patologias

(VAISERMAN et al., 2017).

A primeira etapa do procedimento consiste na procura doadores de fezes compatíveis, sendo preferivelmente pessoas próximas, parentes ou cônjuges do paciente. O doador passará por anamnese e, testes de triagem para diversas doenças virais, bacterianas e parasitárias, a fim de evitar a transmissão de patógenos para o paciente (BAXTER et al., 2015; KANG et al., 2017; NOOD et al., 2014).

O procedimento é feito com 50 a 300g de bolo fecal diluído em cerca de 250ml de solução salina estéril não bacteriostático, homogeneizado em um misturador industrial. Após a diluição, a pasta formada é passada em filtro de chá de aço inoxidável ou papel filtro para remover as partículas maiores e em seguida centrifugado. O material fecal fresco é utilizado logo após a preparação, porém, no caso de armazenamento, é adicionado glicerol e armazenado a -80 graus de 1 a 8 semanas até serem infundidas (HAMILTON et al., 2012).

O processo de congelamento do material fecal não altera significativamente a quantidade de bactérias viáveis. Entretanto, o processo de homogeneização durante a preparação compromete a quantidade de bactérias, devido a exposição ao oxigênio. Isso se dá porque o oxigênio é um fator importante para a colonização bacteriana, sendo capaz de inibir o crescimento de microrganismos sensíveis ao mesmo (CHU et al., 2017; LEE et al., 2016).

O material biológico utilizado na forma liofilizado é o de maior interesse, pois, pode ser introduzido em cápsulas, aumentando o número de aplicações de um modo não invasivo. No entanto, as fezes liofilizadas utilizadas em tratamento de infecção recorrente por *C. difficile* são as com menor eficácia quando comparada com o congelado e o material fresco (JIANG et al., 2017).

A infusão do material biológico pode ser feita tanto no TGI superior ou inferior. Foram relatados diferenciados protocolos e estratégias de infusão, como por enema, cápsulas, tubo gástrico, naso-duodenal, naso-jejunal e colonoscopia. Assim, não é relatado uma via de inserção preferencial para o transplante fecal, visto que todas demonstram ser eficientes (JIANG et al., 2017; NOOD et al., 2014; WEI et al., 2015; YOUNGSTER et al., 2017).

Após o TF é recomendado ao paciente que não evacue dentro de 8 horas, manter uma dieta com alto teor de fibras, evitar o uso de antibióticos e medicamentos similares sempre que possível, para que as bactérias infundidas se ajustem ao novo ambiente intestinal (LEIS et al., 2015).

Embora seja raro o risco, já foram relatados efeitos colaterais como febre e sintomas gastrintestinais leves. Foram correlacionados também pneumonia e proteína c reativa alta, quando administrado pela via naso-jejunal (BAXTER et al., 2015; KANG et al., 2017; NOOD et al., 2014).

Aplicações do transplante fecal

Atualmente, o TF é utilizado principalmente no tratamento de infecção recorrente por *C. difficile*, porém já foram relatados a transferência de material fecal para o tratamento de várias doenças. Entretanto, essa estratégia terapêutica é usada apenas em casos de pesquisas ou quando a terapia com antibióticos é ineficaz (HAMILTON et al., 2012; NOOD et al., 2014).

Aroniadis et al. (2016) investigaram sobre o uso do TF em pacientes acometidos com infecção intestinal causada por *C. difficile*, em pacientes com idade superior a 18 anos. Segundo os autores, 17 pacientes com idade média de 66,4 anos foram incluídos no estudo e em 94,1% dos pacientes cessaram a

diarreia em média de 5,7 dias e 64,7% dos pacientes resolveram a dor abdominal em cerca de 9,6 dias.

Um estudo realizado por Kang et al. (2017) observou melhoras em crianças autistas, após transplantes de microbiota fecal. As avaliações clínicas mostraram que os sintomas comportamentais melhoraram significativamente e houve também uma redução de 80% dos sintomas gastrointestinais. Os resultados obtidos são promissores e podem fornecer um passo crucial para a compreensão da conexão entre o microbioma e o autismo.

Na pesquisa realizada por Johnsen et al. (2018), um estudo duplo cego controlado por placebo para avaliar a síndrome do intestino irritável em 83 pacientes com idade entre 18 a 75 anos. Segundo os autores, 65% dos participantes que receberam o transplante de fezes e 43% dos participantes que receberam placebo demonstraram melhoras após três meses do procedimento.

A descolonização de pacientes portadores de bactérias resistentes a antibióticos de última geração também é possível com o TF. Visto que, um estudo de 5 casos de enterocolite causada por *S. aureus* resistente a metilicina, obteve-se 100% de eficácia no tratamento após o TF. Em outro estudo, de 8 pacientes o TF proporcionou a descolonização em dois pacientes com *Enterobacteriaceae Carbapenem Resistent* (CRE) e um paciente com *Enterococo Vancomicina Resistente* (VRE) (DAVIDO et al., 2017; WEI et al., 2015).

No estudo de Vrieze et al. (2012), utilizaram o transplante de fezes provenientes de pacientes magros, com índice de massa corporal inferior a 23 kg/m² e infundiram em 20 pacientes do sexo masculino com índice de massa corporal acima de 30 kg/m². Segundo os autores o procedimento utilizado levou a redução do peso corporal e melhora da sensibilidade a insulina após seis semanas do tratamento.

Outro estudo relatou o caso de um paciente que recebeu o transplante de fezes para o tratamento de infecção intestinal por *C. difficile* e desenvolveu obesidade após receber as fezes de um doador com sobrepeso. Estes dados corroboram com um estudo em roedores livre de germes, que após receberem o material fecal de ratos obesos aumentaram a absorção de nutriente e de massa corpórea (ALANG; KELLY, 2015; BACKHED et al., 2004).

Observando a eficácia apresentada com este tratamento na infecção recorrente por *C. difficile*, no autismo, na síndrome do intestino irritável, síndrome metabólica e na descolonização de bactérias resistentes a antibióticos, cria-se a possibilidade de sua eficácia também no tratamento da obesidade, já que esta enfermidade está intimamente relacionada com a microbiota intestinal (HAMILTON et al., 2012; NOOD et al., 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transplante fecal tem ganhado cada vez mais importância e mais estudos científicos sobre sua utilização terapêutica têm sido produzidas. Até a presente data, o transplante de fezes é uma modalidade de tratamento estabelecida para infecções intestinais por *C. difficile*. Evidências científicas demonstraram que o transplante da microbiota fecal provenientes de doadores magros pode melhorar significativamente a resistência à insulina. Do mesmo modo, sua potencial utilização como tratamento da obesidade.

Apesar dos recentes avanços no campo do transplante fecal, permanecem muitas perguntas sem respostas e mais pesquisas são

necessárias para examinar os parâmetros, indicações e resultados ideais para a técnica. A expansão das evidências científicas indica que procedimentos para alterar a microbiota intestinal se constituirão como alternativas para o tratamento da obesidade e doenças associadas a microbiota intestinal.

REFERÊNCIAS

ABDALLAH, I. et al. Frequency of firmicutes and bacterioides in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. **Archives of medical science**, v. 7, n. 3, p. 501 – 507, 2011.

ALANG, N.; KELLY, C. Weight gain after fecal microbiota transplantation. **Open forum infectious disease**, v. 2, p. 1 – 2, 2015.

ARONIADIS, O. et al. Long-term follow up study of fecal microbiota transplantation for severe and/or complicated *Clostridium difficile* infection: a multicenter experience. **Clinical gastroenterology**, v. 50, n. 5, p. 398 – 402, 2016.

BACKHED, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America**, v. 101, n. 44, p. 15718 – 15723, 2004.

BAXTER, M. et al. Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant. **Clinical infectious diseases**, v. 61, p. 136 – 137, 2015.

CHAKRABORTI, C. New-found link between microbiota and obesity. **World journal gastrointest pathophysiol**, v. 6, n. 4, p. 110 – 119, 2015.

CLARKE, S. F. et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity. **Gut microbes**, v. 3, n. 3, p. 186 - 202, 2012.

CHU, N. D. et al. Profiling living bacteria informs preparation of fecal microbiota transplantation. **Revista plos one**, v. 12, 2017.

DAVIDO, B. et al. Transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? **Journal of hospital infection**, v. 95, n. 4, p. 433 – 437, 2017.

DETHLEFSEN, L.; RELMAN, D. A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 108, p. 4554 – 4561, 2011.

EISEMAN, B. et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. **Journal surgery**, v. 44, n. 5, p. 854 – 859, 1958.

GILLILLAND, M. G. et al. Ecological succession of bacterial communities during conventionalization of germ-free mice. **Applied and environmental**

microbiology, v. 28, n. 7, p. 2359 – 2356, 2012.

HAMILTON, M. J. et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. **The American journal of gastroenterology**, v. 107, n. 5, p. 761 – 767, 2012.

HARTSTRA, A.V. et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 38, p. 159 – 165, 2015.

HEINSEN, F. A. et al. Dynamic changes of the luminal and mucosa associated gut microbiota during and after antibiotic therapy with paromomycin. **Journal gut microbes**, v. 6, n. 4, p. 243 – 254, 2015.

JERNBERG, C. et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. **Journal ISME**, v.1, p. 56 – 66, 2007.

JIANG, Z. D. et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. **Revista alimentary pharmacology e therapeutics**, v. 45, n. 7, p. 899 – 908, 2017.

JOHNSEN, P. et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, single-centre-trial. **The lancet gastroenterology e hepatology**, v. 3, p. 17 – 24, 2018.

KAJI, I.; KARAKI, S.; KUWAHARA, A. Short-chain fatty acid receptor and its contribution to glucagon-like peptide-1 release. **Digestion**, v. 89, p. 31 – 36, 2014.

KANG, D. W. et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. **Microbiome**, v. 5, 2017.

KASHTANOVA, D. A. et al. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. **Nutrition**, v. 32, n. 6, p. 620 – 627, 2016.

KOLIADA, A. et al. Association between body mass index and Firmicutes/bacteroidetes ratio in adult Ukrainian population. **BMC Microbiology**, v. 17, p. 120, 2017.

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, n. 2, p. 142 – 149, 2016.

LEIS, S. et al. Fecal microbiota transplantation: A 'How-To' guide for nurses. **Collegian**, v. 22, 2015.

LOUREIRO, R. J.; ROQUEA, F.; RODRIGUES, A. T. O uso de antibióticos e as

resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista portuguesa de saúde pública**, v. 34, p. 77 – 84, 2016.

MIQUEL, S. et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. **Journal current opinion in microbiology**, v. 16, n. 3, p. 255 – 261, 2013.

NOOD, E. V. et al. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. **Journal current opinion in gastroenterology**, v. 30, p.34 – 39, 2014.

NOOD, E. V. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. **The new England journal of medicine**, v. 368, n. 22, p. 407 – 415, 2013.

NOVAK, F. R. et al. Human colostrum: a natural source of probiotics? **Jornal de pediatria**, v. 77, n. 4, p. 265 – 270, 2011.

PANTOJA, F. I. G. et al. Biphasic assembly of the murine intestinal microbiota during early development. **The journal ISME**, v. 7, n. 6, p. 1112 – 1115, 2013.

QIN, J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, v. 464, n. 4, p. 59 - 65, 2010.

RAJILIC-STOJANOVI, M.; DEVOS, W. M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. **FEMS microbiol reviews**, v. 38, n.5, p. 996 – 1047, 2014.

SCHAFFERT, C. S. et al. Alcohol metabolites and lipopolysaccharide: roles in the development and/or progression of alcoholic liver disease. **World journal of gastroenterology**, v. 15, n. 10, p. 1209 – 1218, 2009.

SOMMER, F. et al. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. **Nature reviews microbiology**, v. 15, n. 10, p. 630 – 638, 2017.

SCHUMANN, A. et al. Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome. **Physiological genomics**, v. 23, n. 2, p. 235 – 245, 2005.

SUBRAMANIN, S. et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. **Revista nature**, v. 510, p. 417 – 421, 2014.

VAISERMAN, A. M.; KOLIADA, A. K.; MAROTTA, F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. **Ageing research reviews**, v. 35, p. 36 – 45, 2017.

VRIEZE, A. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. **Gastroenterology**, v. 143, n. 4, p. 913 – 916, 2012.

WEI, Y. et al. Fecal microbiota transplantation restores dysbiosis in patients with methicillin resistant Staphylococcus aureus enterocolitis. **BMC infectious**

diseases, v. 15, 2015.

YOUNG, V. Treatment with fecal microbiota transplantation: The need for complete methodological reporting for clinical trials. **Annals of internal medicine**, v. 167, p. 61 – 62, 2017.

YOUNGSTER, I. et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing clostridium difficile infection. **Journal of the American medical association**, v. 312, n. 17, p. 1772 – 1778, 2014.

ZHANG, F. et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? **The American journal of gastroenterology**, v. 107, n. 11, 2012.