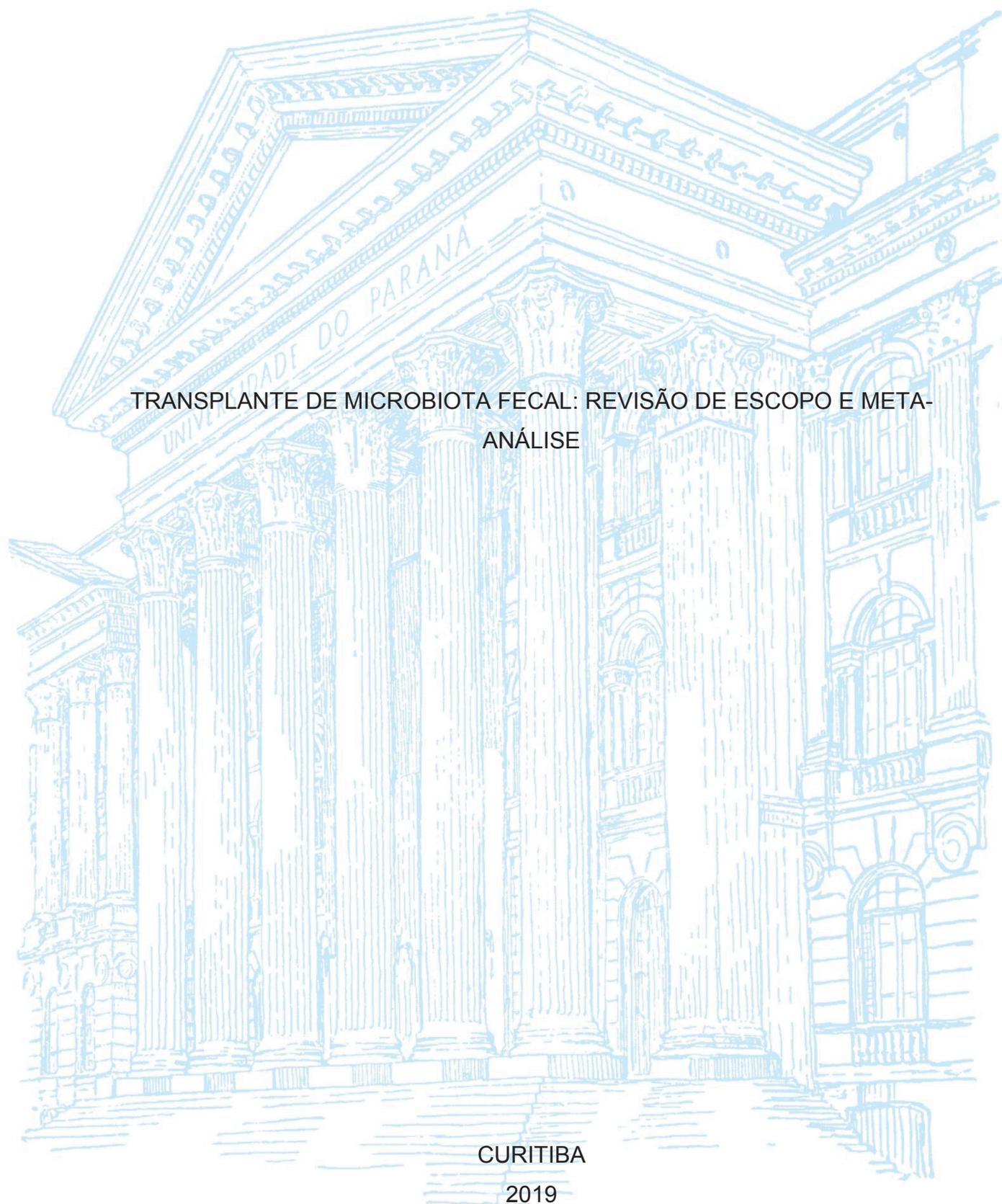


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCIANE DE FÁTIMA CALDEIRA

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: REVISÃO DE ESCOPO E META-  
ANÁLISE



CURITIBA

2019

LUCIANE DE FÁTIMA CALDEIRA

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: REVISÃO DE ESCOPO E META-  
ANÁLISE

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Profa. Dra. Helena H. L. Borba

CURITIBA

2019

Caldeira, Luciane de Fátima

Transplante de microbiota fecal [recurso eletrônico]: revisão de escopo e meta-análise / Luciane de Fátima Caldeira – Curitiba, 2019.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2019.

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Professora Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

1. *Clostridium difficile*. 2. Doença inflamatória intestinal . 3. Metanálise.  
4. Revisão de escopo. 5. Transplante de microbiota fecal. I. Pontarolo, Roberto.  
II. Borba, Helena Hiemisch Lobo. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 589.95



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **LUCIANE DE FATIMA CALDEIRA** intitulada: **TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: REVISÃO DE ESCOPO E META-ANÁLISE**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua *aprovação* no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 16 de Dezembro de 2019.

ROBERTO PONTAROLO  
Presidente da Banca Examinadora

THAIS MARTINS GUIMARÃES DE FRANCISCO  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

ROSA CAMILA LUCCHETTA  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

GERUSA CLAZER HALILA  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA)

ANA CAROLINA MELCHIORIS  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Aos meus pais Adelino e Mercedes, meus maiores exemplos de vida, a quem dedico todas as minhas conquistas.

A minha filha, Gabriela, a maior razão do meu viver.

A Deus por minha existência...

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por todo amparo, proteção e iluminação em mais esta etapa de aprendizagem e crescimento pessoal e profissional;

Aos meus pais por todo incentivo e apoio incondicional dedicados em todos os momentos da minha vida;

Aos meus irmãos, Rodrigo e Tatiane, pelo carinho, amizade e companheirismo, meu muito obrigado;

As minhas amigas Andréia, Ligiane e Poliana, pelo apoio, amizade e incentivo;

Agradeço aos colegas e amigos do grupo de estudos de avaliação de tecnologias em saúde (GEATS) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná;

Ao professor Dr. Fernando Fernandez-Llimos, que com carinho e atenção colaborou na inicialização desta nova etapa profissional;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Roberto Pontarolo que me recebeu com muito carinho nesta universidade. Agradeço pela amizade, carinho, compreensão e por todos os ensinamentos dedicados para realização deste trabalho;

A minha coorientadora, Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba, uma pessoa ímpar, a quem admiro muito. O meu muito obrigado, pela sua amizade, conhecimento, carinho e dedicação.

*Deus nos concede, a cada dia, uma página de vida nova no livro do tempo,  
aquilo que colocarmos nela corre por nossa conta.*

Chico Xavier

## RESUMO

O transplante de microbiota fecal (TMF) consiste na infusão de fezes de um doador saudável no trato gastrointestinal de um paciente receptor, com o intuito de tratar infecções causadas por *C. difficile*, doença inflamatória intestinal (DII) ou outras indicações clínicas relacionadas ou não ao trato gastrointestinal. O presente estudo teve como objetivos realizar uma revisão de escopo para mapear as evidências de estudos primários em seres humanos que utilizaram o TMF para fins de prevenção ou tratamento das diversas patologias, identificar os eventos adversos graves relacionados com o TMF, bem como avaliar a eficácia e a segurança do TMF em pacientes diagnosticado com DII por meio de meta-análise de estudos intervencionais ou observacionais. A revisão de escopo foi realizada conforme as recomendações preconizadas pelo *Joanna Briggs Institute* (2017) e Colaboração Cochrane. A busca foi realizada nas bases de dados Medline, Scopus e Web of Science, além da busca manual. A meta-análise foi elaborada por meio dos estudos intervencionais ou observacionais que avaliaram a eficácia ou segurança do TMF em pacientes diagnosticados com DII. Após as fases de triagem e leitura na íntegra, 230 artigos foram incluídos na revisão de escopo. Do total de publicações, 158 estavam relacionadas com o tratamento de infecção pelo *C. difficile*, 44 para DII, 13 relacionadas a outras causas intestinais e 15 estudos com outras indicações clínicas não intestinais. Eventos adversos graves, como óbitos relacionados ao TMF, foram reportados em 22 pacientes. Dos 44 estudos relacionados com a DII, foi possível realizar a síntese quantitativa, por meta-análise, de 25 estudos. Os estudos clínicos incluídos na meta-análise apresentaram baixo risco de viés e alta qualidade metodológica, mostrando que o TMF é uma alternativa segura, com taxas de remissão e resposta clínicas promissoras. A utilização do TMF para o manejo de pacientes com DII demonstrou uma taxa de resposta clínica de 51%, com remissão completa de 33%. Também foi identificado que o uso de material fecal congelado de doadores universais pode estar associado a melhores resultados de eficácia em pacientes com DII, especialmente aqueles com doença de Crohn. Assim, as evidências geradas por meio da presente revisão de escopo, que permitiu o mapeamento das publicações acerca do tema até o momento, podem auxiliar o delineamento de futuros estudos clínicos, bem como contribuir para que os órgãos competentes possam deliberar sobre o uso do TMF como alternativa de tratamento para desordens intestinais e não intestinais.

Palavras-chave: *Clostridium difficile*; doença inflamatória intestinal; meta-análise; revisão de escopo; transplante de microbiota fecal.

## ABSTRACT

Fecal microbiota transplantation (FMT) consists in the infusion of feces from a healthy donor into the gastrointestinal tract of an ill recipient to treat infection caused by *C. difficile*, inflammatory bowel disease (IBD) or other clinical conditions related or not related to the gastrointestinal tract. The present study aimed to conducting a scoping review to map the evidence from primary studies that used FMT for the prevention or treatment of various pathologies, identifying severe FMT-related adverse events, as well as to evaluate the efficacy and safety of FMT in patients diagnosed with IBD through meta-analyses of interventional or observational studies. The scoping review was performed according to the recommendations of Joanna Briggs Institute (2017) and Cochrane Collaboration. The searched databases were Medline, Scopus and Web of Science, and manual search was also conducted. The meta-analyses were performed for interventional or observational studies that evaluated the efficacy or safety of FMT in patients diagnosed with IBD. After the screening and full reading of the retrieved studies, 230 articles were included in the scoping review. Of all publications, 158 were related to the treatment of *C. difficile* infection, 44 to IBD, 13 to other intestinal causes, and 15 studies to non-intestinal clinical conditions. Serious adverse events, such as death related to FMT, were reported in 22 patients. Of the 44 IBD-related studies, it was possible to perform quantitative synthesis through meta-analysis of 25 studies. The clinical trials included in the meta-analysis presented a low risk of bias and high methodological quality, showing that FMT is a safe approach, with promising remission and clinical response rates. The use of FMT for the management of patients with IBD demonstrated a clinical response rate of 51%, with complete remission of 33%. In addition, it was observed that the use of frozen fecal material of universal donors may be related to better efficacy results in IBD patients, especially those with Crohn's disease. Hence, the evidence generated through this scoping review, which mapped the available publications on the subject, may guide the design of future clinical studies, as well as contribute to the competent agencies to deliberate on the implementation of FMT as an alternative treatment for both intestinal and non-intestinal disorders.

**Keywords:** *Clostridium difficile*; inflammatory bowel disease; meta-analysis; scoping review; fecal microbiota transplantation.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

*C. difficile* – *Clostridium difficile*

CIPO - Pseudo-obstrução intestinal crônica

DII - Doença inflamatória intestinal

ECR - Ensaio clínico randomizado

EUA - Estados Unidos da América

GvHD - Doença do enxerto contra hospedeiro

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

ICD – Infecção por *Clostridium difficile*

MBE - Medicina Baseada em Evidências

NOS - Escala de *Newcastle-Ottawa*

NOD2 - Oligomerização de nucleotídeos 2

OMS - Organização Mundial da Saúde

NAP1/BI/027 - cepa hipervirulenta

PBE - Prática Baseada em Evidências

PCR - Reação em cadeia pela polimerase

SII - Síndrome do intestino irritável

SFMO - Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos

SNC - Sistema Nervoso Central

SNE - Sistema Nervoso Entérico

TGI - Trato gastrointestinal

TMF - Transplante de microbiota fecal

TMP/SMX - Sulfametoxazol/Trimetoprima

WPR - (*weighted pooled resolution rate*) - taxa de resolução agrupada ponderada

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. ILUSTRAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE UM INDIVÍDUO SAUDÁVEL.....	18
Figura 2. REPRESENTAÇÃO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM A MICROBIOTA INTESTINAL.....	20
Figura 3. ESCALA DE FEZES DE BRISTOL.....	33
Figura 4. CRONOGRAMA PARA TRIAGEM DE DOADORES PARA TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL, DOAÇÃO DE FEZES E PREPARAÇÃO DE AMOSTRAS. ....	40
Figura 5. PREPARO DAS FEZES.....	42
Figura 6. SUGESTÃO PARA NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIAS.....	46
Figura 7. FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	63
Figura 8. PERFIL DOS ESTUDOS QUE UTILIZARAM O TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL POR ANO DE PUBLICAÇÃO.....	64
Figura 9. PERFIL DOS ESTUDOS QUE UTILIZARAM O TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL POR FINALIDADE TERAPÊUTICA E ANO DE PUBLICAÇÃO. ....	65
Figura 10. PERFIL DOS DESENHOS METODOLÓGICOS AVALIANDO O TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL.....	66
Figura 11. PERFIL DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS QUE UTILIZARAM O TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM RELAÇÃO AOS DESENHOS METODOLÓGICOS.....	67
Figura 12. ESTUDOS QUE REPORTARAM EVENTOS ADVERSOS GRAVES POR FINALIDADE DE TRATAMENTO NA UTILIZAÇÃO DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL.....	100
Figura 13: FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	107
Figura 14. AVALIAÇÃO GERAL DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE.....	108
Figura 15. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS POR DOMÍNIO PARA CADA ESTUDO INCLUÍDO NA META-ANÁLISE.....	108
Figura 16. GRÁFICO DE FLORESTA PARA REMISSÃO CLÍNICA.....	110
Figura 17. GRÁFICO DE FLORESTA PARA RESPOSTA CLÍNICA.....	111

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. EVOLUÇÃO DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL NA HISTÓRIA MÉDICA. ....	23
Quadro 2. CRITÉRIOS DE ROMA IV PARA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL. ....	33
Quadro 3. ESTRUTURA PARA UMA REVISÃO DE ESCOPO .....	48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. DEFINIÇÃO DE TERMOS PARA REPORTAR OS RESULTADOS DO TMF COM RELAÇÃO A FINALIDADE DE TRATAMENTO E O TIPO DE DESENHO METODOLÓGICO.....	58
Tabela 2. CARACTERÍSTICAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR C. DIFFICILE. ....	69
Tabela 3. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUASI-EXPERIMENTAIS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR C. DIFFICILE. ....	72
Tabela 4. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE COORTE RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR C. DIFFICILE.....	75
Tabela 5. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE SÉRIE DE CASOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR C. DIFFICILE. ....	80
Tabela 6. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE RELATO DE CASO RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR C. DIFFICILE. ....	83
Tabela 7. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL. ....	87
Tabela 8. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE OUTRAS CAUSAS INTESTINAIS.....	91
Tabela 9. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO OUTRAS INDICAÇÕES CLÍNICAS NÃO INTESTINAIS. ....	94
Tabela 10. CARACTERÍSTICAS DOS EVENTOS ADVERSOS GRAVES RELACIONADOS AO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL.....	102
Tabela 11. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL. ....	109
Tabela 12. EFICÁCIA DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL POR SUBGRUPOS. ....	113
Tabela 13. SEGURANÇA DO TRANSPLANTE FECAL POR SUBGRUPOS .....	116

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 MICROBIOTA INTESTINAL.....	17
2.2 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL.....	21
2.3 REVISÃO DE ESCOPO.....	44
3. OBJETIVOS.....	53
3.1 OBJETIVO GERAL.....	53
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	53
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	54
4.1 REVISÃO DE ESCOPO.....	54
4.2 META-ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TMF EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	59
5. RESULTADOS.....	62
5.1 REVISÃO DE ESCOPO.....	62
5.2 META-ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TMF EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	106
6. DISCUSSÃO.....	117
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	126
8. CONCLUSÃO.....	127
REFERÊNCIAS.....	128
APÊNDICE A: ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO DE ESCOPO E REVISÃO SISTEMÁTICA.....	158
APÊNDICE B: LISTA DOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO DE ESCOPO .....	159
APÊNDICE C: LISTA DE ARTIGOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO DE ESCOPO MOTIVO: TEMA DO ESTUDO.....	174

APÊNDICE D: LISTA DE ARTIGOS EXCLUIDOS DA REVISÃO DE ESCOPO MOTIVO: TIPO DE ESTUDO.....	176
APÊNDICE E: LISTA DE ARTIGOS EXCLUÍDOS NA REVISÃO DE ESCOPO: MOTIVO: IDIOMA .....	185
APÊNDICE F: LISTA DE ARTIGOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO DE ESCOPO MOTIVO: POR INDISPONIBILIDADE.....	186
APÊNDICE G: META-ANÁLISES DE PREVALÊNCIA .....	187

## 1. INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é composta por trilhões de micro-organismos diversificados, consistindo em grande parte de bactérias comensais anaeróbias não patogênicas. Uma microbiota intestinal saudável é composta pela diversidade de *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, que são os filos bacterianos mais prevalentes no intestino, mas também estão presentes *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia* (1, 2). O equilíbrio da microbiota intestinal é importante na prevenção do crescimento excessivo de micro-organismos patogênicos e a flora comensal impede o crescimento excessivo de patógenos entéricos, competindo por nutrientes, produzindo bacteriocinas e contribuindo para as respostas do hospedeiro (1). Um dos principais sintomas de desequilíbrio da flora intestinal é o aparecimento de diarreia ou surgimento de um quadro mais grave, como por exemplo a colite pseudomembranosa, que é provocada principalmente pelo *Clostridium difficile* toxigênico (3, 4, 5).

O transplante de microbiota fecal (TMF), também conhecido como bacterioterapia fecal ou infusão fecal (6, 7), surgiu como uma abordagem importante para o tratamento de diarreia associada a infecção por *C. difficile* resistente à antibioticoterapia, com o intuito de restaurar, pelo menos em parte, a microbiota intestinal funcional (8, 9, 4). O TMF consiste na infusão de fezes de um doador saudável no trato gastrointestinal de um paciente receptor, e o uso deste método vem aumentando em todo o mundo, principalmente em países desenvolvidos para tratar infecções causadas por *C. difficile* e outras desordens intestinais, bem como para outras condições clínicas, como em pacientes com encefalopatia hepática (10, 11), síndrome metabólica (2), autismo (12), dentre outras (13, 14, 2, 7).

O primeiro transplante de fezes foi relatado na literatura científica por Ben Eiseman (1958), em que quatro pacientes com o diagnóstico de colite pseudomembranosa receberam a infusão de fezes por meio de enema, com resultado positivo. Frente aos potenciais benefícios do TMF demonstrados em diversos estudos científicos nos últimos anos, esse método tem sido alvo de investigação e vem sendo gradativamente incorporado à prática clínica (15). Vários relatos, séries de casos e alguns ensaios clínicos randomizados demonstraram benefício do TMF em pacientes com infecção por *Clostridium difficile* (ICD) grave ou recorrente, com taxa média de cura de 87 a 90% para os mais de 500 casos relatados em literatura (16, 17, 18).

O material fecal utilizado para a realização do transplante deve ser coletado de pessoas saudáveis previamente selecionadas, que podem ser familiares e/ou conhecidos dos pacientes, bem como pode-se utilizar fezes de doadores universais e fezes oriundas de banco de fezes. Porém, a seleção e recrutamento de doadores de fezes é um grande desafio devido à falta de consensos e diretrizes padronizadas para esta prática (19). A forma de preparo, bem como a via de administração do material fecal, pode ser muito variada, de modo que as fezes podem ser frescas, congeladas ou liofilizadas, administradas em forma de cápsulas, enema, ou infundidas via endoscopia, colonoscopia ou de forma combinada (20, 21, 22, 23, 17, 24).

Considerando a abrangência do tema, bem como sua heterogeneidade, o objetivo desta revisão de escopo foi mapear as evidências de estudos primários realizados em seres humanos avaliando o TMF para fins de prevenção ou tratamento de diversas patologias.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 MICROBIOTA INTESTINAL

Microbiota se refere a uma população de organismos microscópicos que habitam um órgão do corpo ou parte do corpo de uma pessoa (25). A microbiota intestinal é principalmente povoada por bactérias (> 99%), enquanto a pele abriga também quantidades significativas de fungos ( $\pm$  10%). A grande maioria dos micro-organismos comensais reside no cólon, com estimativas de até  $10^{13}$  bactérias, seguidas pela pele que abriga cerca de  $10^{12}$  bactérias. Assim, a população de microbioma colonizando nosso corpo, aproximadamente  $10^{13}$  bactérias, supera em número as nossas próprias células do corpo nucleadas (aproximadamente  $10^{12}$ ) pelo fator 10, que já fornece uma estimativa do potencial biológico do nosso segundo genoma (25, 26).

A importância do intestino na saúde humana é reconhecida há muito tempo. As frases “A morte está situada nos intestinos” e “a má digestão é a raiz de todo mal” (“*death sits in the bowels*” and “*bad digestion is the root of all evil*”), foram citadas por Hipócrates há 400 anos a.C. Nas últimas décadas, a maioria das pesquisas sobre o impacto de bactérias na flora intestinal concentrou-se em patógenos gastrointestinais e a maneira como estes causam doenças. No entanto, houve recentemente um considerável aumento no estudo do efeito que os micróbios comensais exercem no intestino de mamíferos (27).

A microbiota intestinal dos humanos e de outros mamíferos é composta por micro-organismos que abrangem os três domínios de vida (Archaea, Bactérias e Eukarya). A simbiose que ocorre entre estes é formada por uma série de exposições a fatores ambientais que se iniciam no contato com a microbiota vaginal da mãe durante o parto e se modifica ao longo da vida (28).

Os filos bacterianos predominantes no intestino são *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*. As famílias bacterianas dominantes do intestino delgado e do cólon refletem diferenças fisiológicas ao longo do comprimento do intestino. Por exemplo, um gradiente de oxigênio, peptídeos antimicrobianos (incluindo ácidos biliares secretados pelo ducto biliar) e o pH limitam a densidade bacteriana na comunidade intestinal delgada, enquanto o cólon carrega altas cargas bacterianas. No intestino delgado, as famílias *Lactobacillaceae* e

*Enterobacteriaceae* dominam, enquanto o cólon é caracterizado pela presença de espécies das famílias *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae* (28). A Figura 1 ilustra a microbiota intestinal de um indivíduo saudável.

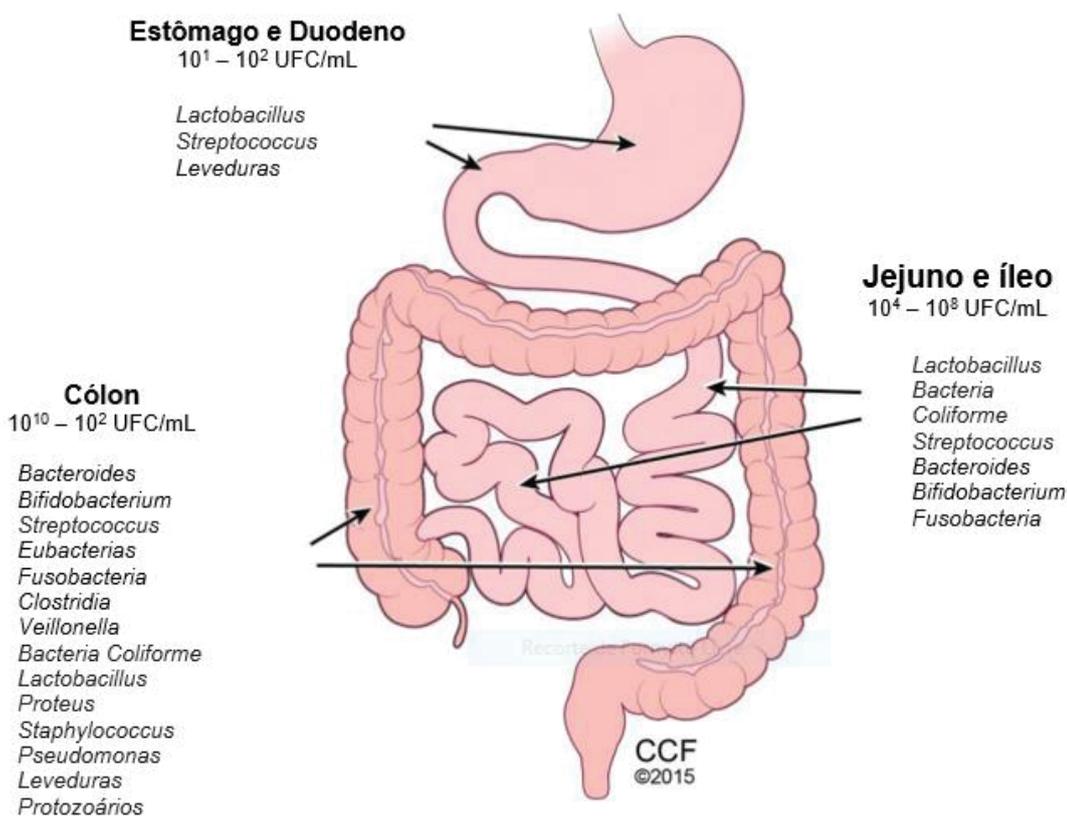


Figura 1. ILUSTRAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE UM INDIVÍDUO SAUDÁVEL.  
 FONTE: Cresci, 2015 (29).

Os phyls *Firmicutes* (bactérias gram-positivas) são os mais abundantes em humanos e representam 60-80%, incluindo *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* e *Roseburia*. As bactérias gram-negativas *Bacteroidetes* representam cerca de 20-30% e incluem os *Bacteroides*, *Prevotella* e *Xylanibacter*. As bactérias gram-positivas *Actinobacteria* representam uma minoria (10%), incluindo as *Bifidobacterium* e *Collinsella*. Em menor percentagem, encontram-se as bactérias gram-negativas *Proteobacteria* como *Escherichia* e *Enterobacteriaceae* (4, 22, 11).

Em meados do século XIX, a ciência começou a compreender a interação do Sistema Nervoso Central (SNC) com o sistema digestório, ocasionando a descoberta do chamado Sistema Nervoso Entérico (SNE). Este tem sido referido como o

"segundo cérebro", com base em seu tamanho, complexidade e similaridade em neurotransmissores e moléculas de sinalização com o cérebro. As descobertas neurobiológicas recentes sobre a interação entre o intestino e o cérebro revelaram um sistema de comunicação bidirecional complexo que não apenas garante a manutenção adequada da homeostase e digestão gastrointestinal, mas é provável que tenha efeitos múltiplos em certos estados de sentimento e de intuição, tomada de decisão, motivação e funções cognitivas. Além disso, as alterações desse sistema têm sido implicadas em uma ampla gama de distúrbios, incluindo distúrbios gastrointestinais funcionais e inflamatórios, obesidade e distúrbios alimentares (30, 31).

A microbiota intestinal é um fator importante envolvido no metabolismo e regulação energética (32). Nesse sentido, até 10% das calorias diárias consumidas são fornecidas parcialmente pela microbiota intestinal por meio da degradação de polissacarídeos complexos (derivados de plantas) em ácidos graxos de cadeia curta, como, por exemplo, o butirato, por um processo chamado fermentação. Deste modo, a microbiota intestinal é um fator importante que contribui para a obesidade e suas sequelas, a exemplo do Diabetes Mellitus tipo 2. Outra característica relevante da microbiota é a relação com o sistema imunológico. O sistema imunológico da mucosa precisa tolerar a microbiota residente, ao mesmo tempo que precisa reagir contra patógenos. Esta homeostase é alcançada por uma intrínseca interação da microbiota e do hospedeiro (26).

Apesar da simbiose entre as bactérias intestinais e seu hospedeiro, alguns fatores podem alterar a flora intestinal, causando a disbiose (33). Os fatores que predis põe a esta disfunção incluem o uso de antimicrobianos, distúrbios imunológicos, mudanças na dieta, estresse psicológico e físico, alterações no trato gastrointestinal, estilo de vida (FIGURA 02). O trato gastrointestinal, em especial a microbiota, é sensível ao estresse e aos mediadores do estresse. As bactérias entéricas respondem à liberação de mediadores neuroquímicos relacionados ao estresse pelo hospedeiro, o que pode influenciar a resposta a uma infecção bacteriana (29).

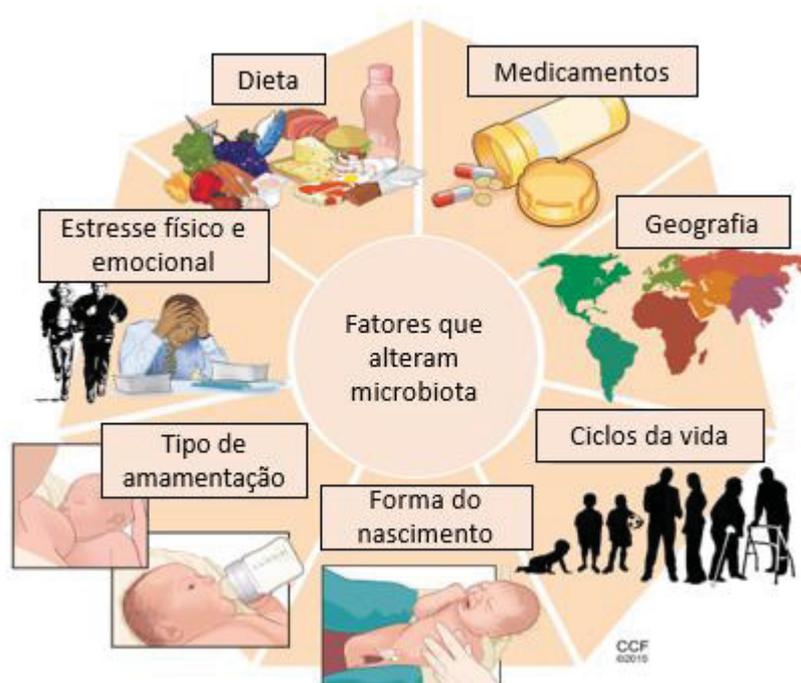


Figura 2. REPRESENTAÇÃO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM A MICROBIOTA INTESTINAL.  
 FONTE: Cresci, 2015 (29).

A localização geográfica, bem como a etnia, também influencia na diversidade e composição da microbiota intestinal. Um estudo realizado por Prideaux et al. (2013), examinou indivíduos caucasianos e chineses nos Estados Unidos e Hong Kong, respectivamente, e constatou que a composição microbiana diferia entre os países e entre as etnias do mesmo país (34).

A dieta emergiu como um dos fatores mais relevantes para influenciar a microbiota intestinal. Mudanças significativas na microbiota têm sido associadas a alterações na dieta, principalmente no consumo de fibras alimentares, frutas, vegetais e outras plantas. Uma dieta balanceada está associada a uma microbiota mais diversificada (29). Por outro lado, a má digestão contribui para o desequilíbrio desta microbiota, pois o estômago produz ácido suficiente para extinguir as bactérias patogênicas ingeridas na maioria das vezes com alimentos. Além disso, outros fatores que também têm importância clínica são o uso indiscriminado de medicamentos laxativos, o consumo excessivo de alimentos crus, exposição com frequência a toxinas ambientais, disponibilidade de material fermentável e o estado imunológico do hospedeiro (35).

O uso de antimicrobianos também podem interferir na flora intestinal. Um dos fatores potenciais da ação de um agente antimicrobiano em influenciar a microbiota

intestinal pode estar relacionado ao seu espectro de atividade (33). Assim, agentes antimicrobianos com atividade contra micro-organismos gram-positivos e gram-negativos terão um impacto maior na flora intestinal, que compreende bactérias comensais de ambos os tipos. Se um agente antimicrobiano afeta negativamente a flora intestinal saudável, pode ocorrer o crescimento excessivo de micro-organismos já presentes, como fungos ou agentes patogênicos (36). O crescimento excessivo desses micro-organismos enteropatogênicos, que resulta em disbiose, pode causar a diarreia associada a antibiótico, como por exemplo na infecção por *C. difficile* (37).

Para a manutenção normal das diversas funções do organismo humano, como a função imunológica, a função do trato gastrointestinal e a digestão dos alimentos, é imprescindível para uma flora intestinal saudável. Alguns micro-organismos fermentam componentes alimentares indigestos que sintetizam vitaminas e outros micronutrientes necessários, metabolizam toxinas e carcinógenos da dieta, garantem a maturação do sistema imunológico, regulam a angiogênese intestinal e protegem contra patógenos entéricos (38).

## 2.2 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

### 2.2.1 Histórico

O transplante de microbiota fecal é definido como a transferência de uma mistura complexa, biologicamente ativa, de micro-organismos vivos residentes na flora intestinal de pessoas saudáveis, com a intenção de repovoar o intestino de indivíduos doentes (39). Este procedimento foi relatado pela primeira vez na China do século IV por Ge Hong, que descreveu o uso da suspensão fecal humana por via oral em pacientes com intoxicação alimentar ou diarreia grave. Esta prática foi considerada um milagre da medicina, pois produziu resultados positivos em pacientes que estavam à beira da morte (40).

No século XVI, o transplante de fezes foi chamado de "sopa amarela" por Li Shizhen, que descreveu uma série de prescrições no livro mais conhecido da medicina tradicional chinesa "Ben Cao Gang Mu" (Compêndio da Matéria Médica) usando a administração por via oral de solução fecal fermentada, suspensão fecal fresca, fezes secas ou fezes infantis para o tratamento de doenças abdominais, diarreia grave, febre, dor, vômito e constipação (40). Entretanto, o primeiro relato na literatura

científica sobre o transplante de fezes em humanos, foi reportado por Ben Eiseman em 1958, em que quatro pacientes com o diagnóstico de colite pseudomembranosa que receberam a infusão de fezes por meio de enema, com resolução dos sintomas poucas horas após a transplante de fezes (41).

Schwan et. al. (1984) relataram o caso de uma mulher de 67 anos, com história de colón irritável, com diverticulite grave e realização de uma colectomia parcial para remover parte do colón sigmoide. Após uma semana de pós-operatório, devido ao quadro infeccioso por pneumonia fez uso de sulfametoxazol/trimetoprima (TMP/SMX). Três semanas após o tratamento, apresentou diarreia e febre, sendo diagnosticada com enterocolite por *C. difficile*. A paciente recebeu tratamento com vancomicina várias vezes, mas sempre apresentava recidivas duas a três semanas após descontinuação do tratamento. Devido à falta de perspectivas em relação ao tratamento convencional, foi proposta a infusão enemas de fezes, com o intuito de suprimir a proliferação do *C. difficile*, restabelecendo a flora intestinal. Quatro dias após o término do último ciclo com vancomicina, recebeu dois enemas de fezes obtidas do marido da paciente. A paciente foi acompanhada por um período de nove meses, sem relato de reações adversas desagradáveis, apresentou ganho de peso de 41 a 47 kg e sua função intestinal foi rapidamente normalizada, com fezes firmes, consistentes e sem odor fétido (42). Desde então, esta terapia está sendo estudada e incorporada à prática clínica (41).

Zhang et al. (2018), em seu artigo de revisão intitulado “*Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization*”, descreveu um relato histórico baseado nas experiências realizadas com o transplante de fezes, como demonstrado no QUADRO 1 (43):

## Quadro 1. EVOLUÇÃO DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL NA HISTÓRIA MÉDICA.

Histórico do Transplante de Microbiota Fecal	Relevância dos eventos
<p><b>Século IV (Ge, 2000; Zhang et al., 2012)</b></p> <p>Ge Hong, médico chinês, descreveu em seu livro "Zhou Hou Bei Ji Fang" a recuperação clínica de uma intoxicação alimentar grave, com febre e diarreia, ingerindo água fecal ou matéria fecal fermentada.</p>	Os métodos e indicações claras incentivaram a ampla prática nos 1.700 anos seguintes na China.
<p><b>1590 (Li; Zhang et al., 2012)</b></p> <p>Li Shizhen, médico chinês, descreveu mais de vinte condições efetivamente tratadas por água fecal ou matéria fecal fermentada no livro "Ben Cao Gang Mu".</p>	O registro mais completo sobre o uso clínico de matéria fecal na medicina humana tradicional.
<p><b>1958 (Eiseman et al., 1958)</b></p> <p>Eiseman et al., médico americano, relatou o tratamento bem-sucedido para colite pseudomembranosa usando o transplante de microbiota fecal por enema.</p>	Primeiro relato do uso de TMF na língua inglesa.
<p><b>1989 (Bennet and Brinkman; Borody et al., 1989)</b></p> <p>Bennet e Brinkman da América relataram o sucesso da utilização de água fecal via enema no tratamento de colite ulcerativa. Borody et al. na Austrália relataram o uso de enema de material fecal em 55 pacientes com constipação, doença inflamatória intestinal e síndrome do intestino irritável.</p>	Estes pesquisadores ampliaram a utilização de transplante fecal em doenças intestinais.
<p><b>2012 (Hamilton et al., 2012)</b></p> <p>Hamilton et al. da América relataram o método e a eficácia do uso de microbiota fecal congelada para infecção por <i>C. difficile</i>.</p>	A metodologia foi aprimorada para armazenamento da microbiota fecal (fezes congeladas).
<p><b>2012 (Vrieze et al., 2012)</b></p> <p>Vrieze et al. da Holanda relataram o uso do TMF na síndrome metabólica</p>	Surgiram evidências para usar o TMF na alteração da sensibilidade à insulina.
<p><b>2013 (Surawicz et al., 2013)</b></p> <p>O TMF foi recomendado por meio de diretrizes clínicas para o tratamento de três episódios de infecção recorrente por <i>C. difficile</i></p>	Desde 2013, o TMF não era prática clínica comum nos países americanos (Surawicz et al., 2013).
<p><b>2013 (Zhang et al., 2013)</b></p> <p>Zhang et al. da China relataram o TMF através do intestino médio na doença de Crohn com fistulas graves e com massa inflamatória abdominal.</p>	Evidências para usar o TMF em doença enteral e infecção grave na cavidade abdominal.
<p><b>2015 (Cui et al., 2015)</b></p> <p>Cui et al. da China relataram a purificação automática do material fecal e a intensificação do TMF como estratégia terapêutica.</p>	O processo modernizado e o reconhecimento aprimorado da estratégia do TMF.
<p><b>2016 (Kao et al., 2016)</b></p> <p>Kao et al. no Canadá reportaram o uso do TMF na Encefalopatia Hepática.</p>	Fornecer evidência para usar o TMF no tratamento de doença hepática.
<p><b>2016 (Kakihana et al., 2016)</b></p> <p>Fujioka et al. do Japão relataram o TMF para doença aguda do enxerto contra o hospedeiro (GvHD) do intestino.</p>	Nova opção para o tratamento da GvHD mediante o uso do TMF.
<p><b>2017 (He et al., 2017)</b></p> <p>He et al. da China relataram o uso do TMF para tratamento de epilepsia.</p>	Fornecer uma evidência para usar o TMF em doenças neurológicas.

FONTE: Adaptada de Zhang, 2018 (43).

LEGENDA: TMF, transplante de microbiota fecal; GvHD, doença do enxerto contra o hospedeiro.

O transplante de fezes vem sendo muito utilizado na prática clínica, uma vez que tem surgido evidências científicas advindas de ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas com meta-análises apontando para a eficácia do TMF no tratamento da infecção recorrente por *Clostridium difficile* (44). Além disso, há outros estudos que reportam o uso do TMF para o tratamento de outras patologias, como doenças inflamatórias intestinais, síndrome do intestino irritável, distúrbios metabólicos e neurológicos, doenças autoimunes e outras doenças associadas ao trato intestinal (6, 44).

Apesar do mecanismo de ação do TMF ainda não ter sido totalmente elucidado, acredita-se que o material fecal transplantado contribua para o estabelecimento de uma microbiota enriquecida que direta e indiretamente inibe a proliferação de *C. difficile* pela produção de proteínas bactericidas (bacteriocinas), além de competir por nutrição e recursos de colonização (45). O mecanismo se expande além das mudanças na estrutura da microbiota para incluir a restauração da funcionalidade microbiana. Especificamente, o TMF restabelece comunidades microbianas normais envolvidas no metabolismo secundário dos ácidos biliares, processo interrompido por antibióticos e suprimido na infecção recorrente por *C. difficile* (46).

Dados sugerem que bactérias com atividade conhecida da hidrolase do sal biliar são encontradas em níveis mais altos após o TMF quando comparado à microbiota anterior ao transplante. Essas bactérias incluem *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides vulgatus*, *Blautia obeum*, *Collinsella aerofaciens*, *Dorea longicatena*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Parabacteroides distasonis*, e *Ruminococcus torques* (47). Em geral, a restauração de dominância secundária de ácidos biliares no cólon parece criar um ambiente inibitório para a germinação de esporos de *C. difficile* e crescimento vegetativo (45).

Com relação à segurança do TMF, os principais eventos adversos estão relacionados com distúrbios gastrointestinais como diarreia, flatulência, náuseas e vômitos, que podem ser de leves a moderados. Wang et al. (2016) realizaram uma revisão sistemática para analisar os eventos adversos relacionados ao TMF. Dos 50 estudos incluídos nesta revisão, que abrangeu 1089 pacientes, foram identificados 78 tipos de eventos adversos, com uma incidência de 28,5%. O desconforto abdominal foi o evento adverso mais frequente, relatado em 19 estudos. Por outro lado, um total de 44 tipos de eventos graves ocorreram em 9,2% dos pacientes, incluindo óbito

(3,5%, 38/1089), infecção (2,5%, 27/1089), recidiva de doenças inflamatórias intestinais (0,6%, 7/1089) e infecção por *Clostridium difficile* (0,9%, 10/1089) (48).

O desenvolvimento e implantações de centros de referências de transplante de fezes para o tratamento de infecção por *C. difficile* na prática clínica está sendo incentivado e implementado em hospitais com conhecimentos e instalações necessárias para esta prática como, por exemplo, o *Centre for Digestive Diseases* na Austrália, *The Microbiome Treatment Centre (MTC)* na Universidade de Birmingham (Reino Unido) e o *Catholic University of the Sacred Heart* na Itália (7).

Embora algumas regras básicas tenham sido desenvolvidas, como por exemplo a mistura de fezes frescas com solução salina por meio de misturadores e filtragem da solução antes da infusão, as precauções de segurança podem variar entre países e instituições (49, 50).

Desde 2012, sete bancos de fezes foram abertos: *Open Biome*, Somerville, MA, (EUA 2012); *Medical University Graz*, (Áustria 2012); *Portsmouth*, (Inglaterra, 2013); *University Hospital Cologne*, (Alemanha 2014); *Saint-Antoine Hospital, AP-HP*, (Paris, França 2014); *Leiden University Medical Centre*, (Holanda, 2015); *Hospital Ramón y Cajal*, (Madrid, Espanha 2016); *Ásia Microbiota Bank*, (Hong Kong, 2016) (50).

No Brasil, há relatos na mídia nacional em 2017 sobre a implantação de um Centro de Transplante de Microbiota Fecal, instalado no âmbito do Laboratório de Pesquisas/Banco de Tumores e Tecidos do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG) do Hospital das Clínicas na Universidade Federal de Minas Gerais, com o intuito de realização de transplantes. O local também será um dos primeiros a manter um banco de fezes (51).

Em relação à realização do procedimento de transplante de fezes no Brasil, há apenas um relato na literatura. O procedimento foi realizado em um hospital brasileiro na cidade de São Paulo (Hospital Israelita *Albert Einstein*) para tratar um paciente de 82 anos com insuficiência renal crônica e diarreia por *C. difficile* há mais de 4 meses. O paciente foi tratado previamente com os antimicrobianos metronidazol e vancomicina por várias vezes, sempre com recidiva do quadro. O transplante de microbiota fecal foi oferecido como alternativa terapêutica e o paciente recebeu a infusão das fezes sob sedação, por via endoscópica no jejuno proximal. O procedimento transcorreu sem intercorrências e a diarreia cessou em 24 horas, permanecendo o paciente sem recidivas por 12 meses (52).

## 2.2.2 Principais indicações terapêuticas do transplante de microbiota fecal

### Infecção por *Clostridium difficile*

*Clostridioides difficile*, conhecido como *Clostridium difficile* e frequentemente chamado *C. difficile* ou *C. diff.*, é uma bactéria gram-positiva formadora de esporos, anaeróbica, encontrada tanto no ambiente quanto no trato intestinal de animais, incluindo humanos (53). Esse agente coloniza o intestino grosso e produz duas toxinas denominadas toxina A (enterotoxina) e toxina B (citotoxina), que causam colite em pessoas suscetíveis. A infecção é transmitida por esporos que são resistentes ao calor, ácidos e antibióticos, e muitas vezes são transmitidos pelas mãos e por superfícies contaminadas que entram no organismo pela via fecal-oral (54).

Um dos principais patógenos hospitalares responsáveis pela diarreia infecciosa associada ao uso de antimicrobianos nos países desenvolvidos é o *Clostridium difficile* (55). A incidência e a gravidade desta infecção são crescentes na maioria dos países, estando a mesma associada a importantes fatores de morbimortalidade (56).

Este cenário acarreta grande ônus econômico para os sistemas de saúde devido aos custos associados ao tratamento e permanências prolongadas de pacientes em leitos hospitalares. Os resultados de um estudo de modelo de decisão epidemiológico e econômico atribuíveis a infecções por *C. difficile*, em 2014, nos Estados Unidos, estimou que mais de 44.500 mortes por infecção por *C. difficile* poderiam ocorrer. Os indivíduos suscetíveis de alto risco, representando 5% da população total do hospital, representaram 23% dos pacientes internados com *C. difficile*. O custo econômico estimado relacionado ao *C. difficile* foi de US\$ 5,4 bilhões, sendo US\$ 4,7 bilhões (86,7%) em serviços de saúde; US\$ 725 milhões (13,3%) de gastos na comunidade, principalmente devido à hospitalização (53).

A infecção por *C. difficile* é definida como um quadro clínico com a presença de sintomas como diarreia, íleo e megacólon tóxicos em combinação com evidência microbiológica de toxinas livres nas fezes ou a presença de *C. difficile* toxigênico nas fezes, sem evidência razoável de causa alternativa de diarreia. A infecção ainda pode se manifestar como colite pseudomembranosa diagnosticada durante endoscopia, após colectomia ou na autópsia (57). Entretanto, apesar da gravidade das infecções causadas por este patógeno, muitos indivíduos infectados são assintomáticos (58).

Os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da infecção por *C. difficile* incluem admissão em unidades hospitalares, idade avançada, presença de

comorbidades, uso de inibidor de prótons, condições imunocomprometidas, uso de antineoplásicos e, principalmente, exposição a agentes antibacterianos (59). A maioria dos agentes antibacterianos tem implicação devido aos efeitos sobre a microbiota intestinal. Penicilinas, cefalosporinas, clindamicina e quinolonas são os antibióticos mais frequentemente relacionados à infecção por *C. difficile*, embora outros antimicrobianos tenham sido relacionados, como tigeciclina, carbapenêmicos, teicoplanina, porém de forma menos comum (54).

No início do século XX foi identificada uma cepa hipervirulenta denominada NAP1/BI/027, a qual tem sido associada a infecções recorrentes e de maior severidade. Esta cepa produz quadros mais graves e é mais resistente a alguns antibióticos, como as fluorquinolonas, e tem sido apontada como um dos fatores causadores do aumento da letalidade e da morbidade da doença associada ao *C. difficile* (60). Novos tratamentos para infecção por *C. difficile* estão sendo estudados como por exemplo a cadazolida, rifaximina, ridinilazol, fidaxomicina), alguns dos quais foram associados a um menor risco de recorrência (61, 57).

As diretrizes da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas fornecem uma atualização e uma revisão sobre a eficácia comparativa das modalidades de tratamento atualmente disponíveis para infecção por *C. difficile*, com recomendações baseadas em evidências sobre esse assunto. Dentre estas recomendações, foram estabelecidas as definições para classificar os tipos de infecção por este patógeno (62):

- Infecção por *C. difficile* recorrente ou recidiva: pelo menos três episódios de infecção de grau leve a moderado com falha terapêutica entre seis a oito semanas após uso de vancomicina, com ou sem utilização de um antibiótico alternativo (por exemplo, fidaxomicina, rifaximina), ou pelo menos dois episódios de infecção grave resultando em hospitalização e associada à morbidade significativa.
- Infecção por *C. difficile* refratária: infecção de grau moderado sem resposta clínica com terapia padrão com vancomicina por pelo menos uma semana.
- Infecção por *C. difficile* grave: leucócitos  $\geq 15.000$  células/mm<sup>3</sup>, albumina  $< 3$ g/dl e sensibilidade abdominal.
- Infecção por *C. difficile* complicada: admissão na unidade de terapia intensiva, hipotensão com ou sem o uso de vasopressores, febre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , íleo ou distensão abdominal significativa, alterações do estado mental, leucócitos

$\geq 35.000$  células/mm<sup>3</sup> ou  $< 2$  células/mm<sup>3</sup>, lactato sérico  $> 2,2$  mmol/L ou qualquer evidência de falência de órgãos-alvo.

O diagnóstico das infecções por *C. difficile* é realizado com base em aspectos clínicos e em resultados de exames laboratoriais, além de, em raros casos, endoscopia ou exames radiológicos. Entre os exames laboratoriais estão a coprocultura, pesquisas de citotoxina, testes moleculares por metodologia de reação em cadeia pela polimerase (PCR) e técnicas sorológicas por imunoenensaio. A coprocultura é o padrão-ouro para diagnóstico, com sensibilidade em torno de 100%, porém, por ser um exame trabalhoso e pela demora de seu resultado (em média 48 horas) limita-se o seu emprego na prática. O resultado falso-positivo ocorre em 10% dos casos, incluindo nessa porcentagem os portadores assintomáticos. A pesquisa na produção da toxina em coprocultura tem menor sensibilidade que a coprocultura tradicional, com sensibilidade de 70%. Os métodos laboratoriais mais utilizados são os exames imunoenzimáticos, com resultado em até 2 horas. No entanto, dependendo da metodologia do teste, a sensibilidade pode variar entre 50 a 99%, e a especificidade de 70 a 100%. Outro método que apresenta alta sensibilidade e especificidade é a reação de cadeia de polimerase, cuja sensibilidade é maior do que 90% e especificidade de 100% (63, 64).

O metronidazol é a droga recomendada para tratamento de primeira linha para infecção leve a moderada. A dose recomendada é de 500 mg de 8/8 horas, no período de 10 dias. Para infecções com um quadro severo, a recomendação é a utilização de vancomicina 125 mg 6/6 horas, via oral, de 10-14 dias. Na impossibilidade da via oral, deverá ser administrado vancomicina 500 mg 6/6h via endovenosa, associada ao metronidazol 500 mg de 8/8h. No caso de pacientes com infecções recorrentes ou refratárias poderá ser feito um novo ciclo de vancomicina. Uma segunda opção é a administração de fidaxomicina 200 mg, via oral, 12/12h, por 10-14 dias (63), entretanto este medicamento não está disponível no Brasil (65, 52).

A resposta clínica ao tratamento da infecção por *C. difficile* está presente quando a frequência das evacuações diminui ou a consistência das fezes melhora, e quando parâmetros da gravidade da doença (clínicos, laboratoriais, radiológicos) melhoram e não há desenvolvimento de novos sinais de doença grave. Caso contrário, o tratamento é considerado uma falha (62, 65).

A infecção por *C. difficile* existe hoje em proporções epidêmicas e continua a aumentar constantemente juntamente com altas taxas de complicações, incluindo

doenças recorrentes e morte. A infecção recorrente pode se tornar um desafio clínico, principalmente em pacientes idosos que precisam de antibióticos adicionais para outras indicações, aqueles com comorbidades, e em pacientes com doença grave. Para infecção recorrente por *C. difficile*, a vancomicina é o tratamento de primeira escolha, embora possa ser insuficiente para muitos pacientes com doença recorrente. Essa situação propiciou o desenvolvimento de várias terapias alternativas, no entanto, nenhuma ainda se mostrou altamente eficaz, segura e barata (66).

Uma revisão sistemática realizada por Moayyedi et al. (2017) analisou 284 pacientes de cinco ECR comparando a infusão de fezes versus placebo ou vancomicina, demonstrando maior eficácia do TMF em relação ao grupo controle (67). Como o TMF é uma terapia que restaura a riqueza filogenética da microbiota do intestino do receptor sem prolongar a perturbação da composição microbioma normal, está sendo utilizada como uma terapia alternativa promissora para pacientes com infecções recorrentes por *C. difficile* (66).

### Outras causas intestinais

Como a utilização do TMF gerou resultados positivos no tratamento de infecção recorrente por *C. difficile*, principalmente com relação à restauração da flora intestinal, esta prática foi expandida para outras áreas nas quais se considera que a alteração da microbiota intestinal é responsável por ocasionar distúrbios. Tais distúrbios incluem doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino irritável, constipação, pseudo-obstrução intestinal crônica (CIPO) e outras disbioses (68).

Os conceitos de doença gastrointestinal, motilidade e distúrbios gastrointestinais funcionais são baseados em três domínios clínicos principais observados em gastroenterologia (69):

- Distúrbios orgânicos (estruturais): são classificados em termos de morfologia de órgãos, de modo que o critério de classificação é uma patologia diagnosticada por meio exames de ecografia, endoscopia, exames patológicos e/ou histológicos, como por exemplo, esofagite, doença inflamatória intestinal, úlcera péptica etc.;

Distúrbio da motilidade: é classificado em termos de função de órgãos e motilidade especificamente alterados (por exemplo, gastroparesia, pseudo-obstrução intestinal). Apesar da dismotilidade referir-se à atividade muscular visceral anormal (como trânsito lento do intestino e atraso no esvaziamento

gástrico), presume-se que um distúrbio de motilidade seja dismotilidade persistente ou recorrente, reconhecida como um fator clínico e associada variavelmente aos sintomas;

- Distúrbio gastrointestinal funcional: relaciona-se à interpretação e relato do paciente de uma experiência de doença e é classificada principalmente em termos de sintomas (por exemplo, síndrome do intestino irritável, dispepsia funcional).

Os distúrbios gastrointestinais funcionais são classificados em cinco categorias distintas: síndrome do intestino irritável, constipação, diarreia funcional, distensão/distensão abdominal funcional e distensão abdominal funcional não especificada. A constipação induzida por opioides está sendo relatada com uma sexta categoria. É distinta dos demais distúrbios por ter uma etiologia específica que pode produzir sintomas semelhantes à constipação funcional (70).

Esses são os diagnósticos mais comuns e frequentes em gastroenterologia, e são reconhecidos por anormalidades morfológicas e fisiológicas que frequentemente ocorrem em combinação, incluindo distúrbios da motilidade, hipersensibilidade visceral, alterações mucosas e função imunológica, microbiota intestinal alterada e alterações no processamento do SNC (69). Estes distúrbios funcionais são altamente prevalentes e encontrados em todo o mundo. Têm o potencial de afetar todos os membros da sociedade, independentemente da idade, sexo, raça, credo, cor ou status socioeconômico (70).

As infecções gastrointestinais são uma causa significativa de morbimortalidade em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2013, as doenças infecciosas diarreicas e intestinais causaram aproximadamente 90 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade para todas as idades, com aproximadamente 1,5 milhão de mortes em 2015, classificando-as entre as 10 principais causas de morte no mundo (71). Os patógenos responsáveis pelas infecções gastrointestinais variam de acordo com os fatores sociodemográficos, incluindo a população de pacientes (por exemplo, pacientes imunocompetentes versus imunocomprometidos), o status socioeconômico (por exemplo, pacientes de alta e baixa renda), as localizações geográficas ou a localização do paciente no espectro do sistema de saúde no momento do diagnóstico (por exemplo, comunidade versus pacientes hospitalizados). Portanto, dependendo dos riscos epidemiológicos,

o diagnóstico diferencial para gastroenterite infecciosa pode ser amplo e incluir uma variedade de vírus, bactérias ou parasitas (72).

O sintoma primário (e às vezes único) das infecções gastrointestinais é diarreia, que em alguns pacientes pode ser autolimitada. A grande maioria dos quadros de diarreias de origem infecciosa é tratável; entretanto, em muitos casos, o isolamento do agente etiológico não é feito de forma adequada. Mesmo quando são realizados os exames adequados, cerca de 30% dos casos podem permanecer sem etiologia definida. Diversos motivos podem influenciar na dificuldade em se isolar o agente etiológico, sendo a diversidade desses agentes a principal causa (72).

As diarreias podem ser classificadas em três síndromes: inflamatória, com presença de disenteria; não inflamatória; e doença com repercussão sistêmica, febre entérica. As síndromes estão diretamente relacionadas às etiologias, resposta inflamatória e topografia da infecção. Os principais agentes bacterianos relacionados com gastroenterites incluem os gêneros *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Yersinia* e *Campylobacter* (73). Nos quadros de diarreia infecciosa o uso de antimicrobianos é necessário conforme o tipo de bactéria isolada, como por exemplo: *Campylobacter* ou *Shigella* (azitromicina ou ciprofloxacino), *Salmonella* entérica (ceftriaxona ou ciprofloxacino), *Yersinia enterocolitica* (sulfametoxazol/trimetropina) (71). Outra alternativa terapêutica que está sendo utilizada em casos de diarreias infecciosas causadas por bactérias multirresistente é infusão de fezes de doadores saudáveis (74, 75).

### Síndrome do Intestino Irritável

A síndrome do Intestino Irritável (SII) é definida por critérios diagnósticos baseados em sintomas como desconforto ou dor abdominal associada a alterações nos hábitos intestinais que ocorrem pelo menos três dias por mês durante os três meses anteriores e na ausência de causas orgânicas detectáveis (76). É um distúrbio funcional crônico do sistema gastrointestinal que afeta o intestino grosso. Os sinais e sintomas incluem cólicas, dor abdominal, inchaço, gases, alterações nas fezes em sua forma e frequência que podem variar entre diarreia ou constipação, ou ambos (77). A síndrome do intestino irritável é comum, com prevalência populacional de cerca de 10%, e causa redução na qualidade de vida. Esta fisiopatologia permanece incompletamente compreendida, embora comunicações anormais dentro do eixo do cérebro-intestino sejam consideradas importantes (78).

A SII é classificada com base nos critérios de Roma IV (QUADRO 2) que pode ser subdividida de acordo com as características das fezes do paciente, conforme a escala de fezes de Bristol (*Bristol Stool Form Scale*)” (FIGURA 3) e de acordo com os relatos dos pacientes em relação à proporção de tempo que eles têm fezes duras ou irregulares versus fezes soltas ou aquosas (69, 79, 78):

- Síndrome do intestino irritável com constipação: as fezes são tipicamente duras ou irregulares, soltas ou aquosas (> 25% duras/irregulares, <25% grumos/aquosas);
- Síndrome do intestino irritável com diarreia: as fezes são geralmente frouxas ou aquosas, duras ou irregulares (> 25% soltas/líquidas, <25% duras/irregulares);
- Síndrome do intestino irritável mista: constipação e diarreia alternadas. Os movimentos intestinais podem alternar entre fezes duras ou irregulares e fezes moles ou constipação (> 25% solto/líquidas, > 25% duras/irregulares);
- Síndrome do intestino irritável não classificada: Pacientes que atendem aos critérios de diagnóstico para a doença, mas cujos hábitos intestinais não podem ser categorizados com precisão em um dos três grupos anteriores. Devem ser categorizados como tendo síndrome do intestino irritável não classificado (<25% soltas/líquidas, <25% duras/grumos).

Quadro 2. CRITÉRIOS DE ROMA IV PARA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL.

Critérios
O paciente apresenta dor abdominal recorrente ( $\geq 1$ dia por semana, em média, durante três meses consecutivos), com início $\geq 6$ meses antes do diagnóstico
A dor abdominal está associada a pelo menos dois dos três sintomas a seguir: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dor relacionada à defecação</li> <li>- Mudança na frequência das fezes</li> <li>- Mudança na forma (aparência) das fezes</li> </ul>
O paciente não apresenta nenhum dos seguintes sinais de aviso: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade <math>\geq 50</math> anos, sem triagem prévia para câncer de cólon e presença de sintomas</li> <li>- Mudança recente no hábito intestinal</li> <li>- Evidência de hemorragia gastrointestinal evidente (ou seja, melena ou hematoquezia)</li> <li>- Dor noturna ou na passagem de fezes</li> <li>- Perda de peso não intencional</li> <li>- História familiar de câncer colorretal ou doença inflamatória intestinal</li> <li>- Massa abdominal palpável ou linfadenopatia</li> <li>- Evidência de anemia por deficiência de ferro no exame de sangue</li> <li>- Teste positivo para sangue oculto nas fezes</li> </ul>

FONTE: Adapto de Ford et. al. (2017) (79).



Figura 3. ESCALA DE FEZES DE BRISTOL.  
 FONTE: Adaptado de Thabit et. al. (2015) (80).

A escala de Bristol pode ser utilizada para avaliar, de maneira descritiva, a forma do conteúdo fecal, utilizando métodos gráficos que representam sete tipos de fezes, de acordo com sua forma e consistência. Ela apresenta imagens que ilustram as fezes, juntamente com descrições quanto à forma e à consistência, recorrendo a exemplos facilmente reconhecíveis. Fezes que apresentam o formato de uma linguiça com rachaduras na superfície (tipo 3) bem como fezes que se parecem com o formato de uma salsicha ou cobra, sendo estas de aspecto lisa e macia (tipo 4), representam fezes normais, sem alterações clínicas. Enquanto que fezes de consistência líquida sem pedaços sólidos (tipo 7) é considerada como fezes diarreicas, podendo ser um indicativo de alguma patologia (81).

Embora não haja evidência clara sobre as causas da SII, acredita-se que esta possa ser causada por diversos fatores que alteram o funcionamento do trato gastrointestinal. Os fatores psicossociais como estresse e distúrbios psicológicos, fatores ambientais e alterações na flora intestinal, contribuem para a ocorrência deste distúrbio. Os fatores ambientais podem incluir uma predisposição genética para anormalidades nas bactérias intestinais, tipo de dieta e infecções. Alterações frequentes na fisiologia do intestino, como problemas inflamatórios, movimentação e resíduos alimentares, bem como a maneira como o corpo responde a estas mudanças, também podem contribuir para o desenvolvimento da SII (82).

A microbiota intestinal é uma parte vital do sistema imunológico do intestino e, embora o mecanismo não tenha sido totalmente elucidado, a microbiota intestinal alterada provavelmente contribui para as alterações na imunidade do cólon observadas na síndrome do intestino irritável. Diminuição de *Lactobacillus* e *Bifidobacteria* na flora intestinal e o aumento de *Enterobacteraceae spp* foram demonstradas em pacientes com SII (83). Além disso, aproximadamente 10% dos pacientes que sofrem de gastroenterite aguda desenvolvem a SII pós-infecção, o que está relacionado ao aumento de 6-7 vezes no desenvolvimento da síndrome (84).

O tratamento recomendado para a SII é baseado em modificação da dieta alimentar com o aumento gradativo no aporte de fibras solúveis se o paciente apresentar constipação, ou instituindo alimentos de baixo teor de fermentação ("*Fodmaps - Fermentable Oligo-Di-Mono-saccharides and Polyols*"). Prática de exercícios físicos e redução de estresses são recomendados. O uso de medicamentos às vezes se faz necessário para o tratamento de sintomas como cólicas abdominais, diarreia, flatulências, entre outros. Os medicamentos opiáceos devem ser evitados,

pois o seu uso aumenta o risco de síndrome do intestino narcótico, uma variante da disfunção intestinal em que dores abdominais se desenvolvem com doses crescentes de opioides. Uma combinação de drogas direcionadas ao intestino e tratamento medicamentoso de ação central, além de terapias psicológicas, parecem minimizar os principais sintomas da síndrome do intestino irritável (79).

O impacto do TMF sobre os sintomas da SII tem sido avaliado com pouca frequência, de modo que se observa escassez de dados em torno de estudos maiores avaliando o transplante de fezes para o tratamento desta desordem quando comparado a estudos avaliando o TMF para o tratamento de infecção por *C. difficile*. Em um estudo composto de 13 pacientes com a doença resistente a modificação da dieta, probióticos, antibióticos e/ou antidepressivos, 70% dos indivíduos relataram melhora ou resolução de sintomas associados após o TMF. Neste mesmo estudo, apenas um paciente observou aumento transitório de flatos. Durante o período de seguimento de 11 meses, não foram relatados eventos adversos e nenhum dos participantes desenvolveu novas doenças (68).

Em estudo que realizou análise molecular global de amostras fecais de 62 pacientes com SII e 46 controles saudáveis verificou-se significância estatística na diferença da composição da microbiota intestinal. Especificamente, os pacientes com a doença apresentaram diminuição significativa em *Bacteroidetes*, redução de *Actinobacteria* e *Bifidobacteria*, e aumento significativo de *Firmicutes spp.* (85). Essas alterações da microbiota intestinal em pacientes com SII têm sido associadas à disfunção imunológica e função neurológica alterada, como diminuição do limiar da dor e aumento da ansiedade, sugerindo que a restauração da homeostase intestinal via TMF pode resultar em melhoria sintomática (83).

### Doença Inflamatória Intestinal

A doença inflamatória intestinal (DII) afeta cerca de 15% da população mundial (86). Os sinais e sintomas clínicos da DII incluem dor abdominal, anemia, diarreia, urgência fecal, náusea, fadiga crônica, perda de peso e sangramento gastrointestinal, culminando em deficiências vitamínicas. Além disso, estudos avaliando a carga da doença destacam o impacto negativo da DII ativa na qualidade de vida dos pacientes, principalmente no que diz respeito às atividades diárias e ao bem-estar (87, 88, 89).

A doença inflamatória intestinal representa um grupo de afecções intestinais inflamatórias crônicas idiopáticas. As duas principais categorias da doença são a

doença de Crohn e a colite ulcerativa, que apresentam algumas características clínico-patológicas sobrepostas. A patogênese da doença inflamatória intestinal não está completamente compreendida. Fatores genéticos e ambientais, como a modificação das bactérias luminais e o aumento da permeabilidade intestinal, desempenham um papel importante na má regulação da imunidade intestinal, o que leva à lesão gastrointestinal (90).

A colite ulcerativa é caracterizada por uma inflamação crônica apenas na mucosa do cólon, não envolvendo o intestino delgado. O padrão de atividade da doença é altamente variável, podendo alternar entre leve a severa, frequentemente descrita como recidivante e remitente (91). Normalmente, o processo inflamatório começa no reto e se espalha proximamente em um padrão de inflamação contínua e confluyente. Os locais mais comuns de envolvimento incluem o reto ou a área retossigmóide (denominado proctite), que representa 30% dos casos; reto, sigmóide e cólon descendente (colite do lado esquerdo), representando 40% dos casos; e o cólon inteiro (pancolite), correspondendo a 30% dos casos (92). Sangramento anal é o sintoma mais comum, embora outros sintomas que incluem a passagem de secreção mucopurulenta pelo reto, urgência fecal, tenesmo e cólicas abdominais, também estejam presentes (91).

A doença de Crohn é caracterizada por inflamação transmural (envolvendo todas as camadas da parede intestinal) em qualquer parte do trato gastrointestinal. Os locais mais comuns da doença incluem o intestino delgado, representando 30% dos casos (a maioria comumente no íleo terminal); o íleo/cólon, correspondendo a 40% dos casos; cólon, representando 25% dos casos; e estômago/duodeno, representando 5% dos casos (92). A sintomatologia mais comum é dor abdominal, muitas vezes localizada no quadrante inferior direito do abdômen e com piora pós-prandial. A fadiga também é um sintoma muito prevalente na doença de Crohn e pode ser originada de uma série de fatores, incluindo inflamação, anemia ou várias deficiências de vitaminas e minerais. Alguns pacientes apresentam sinais ou sintomas inerentes incluindo febre, perda de peso ou, no caso de pacientes mais jovens, falha no crescimento (93).

Em indivíduos geneticamente suscetíveis, a disbiose relacionada a uma resposta imunológica desordenada de bactérias comensais da flora intestinal têm sido sugerida como um possível causador ou fator contribuinte para a patogênese de

ambas as doenças. Estudos genéticos destacam a importância da interação hospedeiro-micróbio na patogênese dessas doenças (94).

Um dos destaques entre esses achados genéticos são regiões genômicas que contêm o domínio de oligomerização de nucleotídeos 2 (NOD2), genes autofágicos e componentes da célula T auxiliar da interleucina-23 do tipo 17 (Th17). A proteína NOD2 é um sensor intracelular do peptidoglicano bacteriano, e a autofagia permite que as células regulem e degradem diversas substâncias intracelulares incluindo patógenos. O gene da autofagia, ATG16L1, tem sido associado com doença de Crohn, mas não com a colite ulcerativa. A interleucina-23 – Th17 permeia a defesa microbiana e a inflamação intestinal. Múltiplos genes que regulam esse caminho têm sido associados em ambas as doenças (94).

A microbiota intestinal pode desempenhar um papel na iniciação, manutenção e perpetuação da inflamação da mucosa. A disbiose foi documentada em pacientes com doença inflamatória intestinal, com diversidade reduzida de espécies, incluindo *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, e um aumento de bactérias patogênicas aderentes à mucosa, como *Proteobacteria*, que é um filo composto por bactérias gram-negativas definido principalmente pela sequência genética 16S rRNA (68).

Agentes infecciosos têm sido repetidamente implicados na patogênese da doença inflamatória intestinal. Esses agentes incluem inúmeros patógenos como o *Paramixovírus* (sarampo), *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, entre outros. Além disso, gatilhos ambientais como estresse psicossocial, tabagismo, fatores alimentares, e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) foram implicados. Foi suposto que agentes infecciosos ou outros agentes ambientais podem atravessar a barreira intestinal e iniciar uma sequência de eventos que resultam em inflamação. Até o momento, nenhum agente infeccioso foi isolado ou qualquer fator ambiental foi identificado como claramente implicado na patogênese da doença inflamatória intestinal (92).

A doença inflamatória intestinal é uma desordem crônica intermitente. Durante as recidivas, a gravidade dos sintomas varia de leve a severa, e durante as remissões, muitos deles podem diminuir ou até mesmo desaparecer. Em geral, os sintomas dependem do segmento do trato intestinal envolvido. Os sintomas mais comuns são: diarreia, fezes com muco ou sangue, incontinência fecal, constipação (pode estar relacionada com um sintoma primário da colite ulcerativa – proctite), obstrução intestinal, dor ou sangramento ao evacuar, tenesmo (vontade frequente em evacuar

mesmo que não haja necessidade), câimbras ou dores abdominais. Na doença de Crohn as dores abdominais são comuns no quadrante inferior direito do abdômen ou ao redor do umbigo, enquanto na colite ulcerativa moderada ou severa a dores aparecem no quadrante esquerdo inferior .

O diagnóstico da doença inflamatória intestinal é realizado por meio de exames clínicos, exames de sangue e fezes, exames de diagnóstico por imagem, endoscopia e/ou colonoscopia, conforme a indicação. O objetivo do tratamento da DII é controlar o processo inflamatório, alcançando a remissão da doença. As terapias atuais incluem corticosteróides, agentes do fator de necrose antitumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (por exemplo, vedolizumabe e ustekinumabe), aminosalicilatos, imunomoduladores (por exemplo, metotrexato) e cirurgia (5). Apesar da quantidade de terapias disponíveis, muitos pacientes não respondem a esses tratamentos ou apresentam falha secundária durante o tratamento. Portanto, é necessário o desenvolvimento de novas terapias e a investigação de estratégias alternativas (90).

Conforme relatado anteriormente, a primeira descrição sobre o uso do TMF para o tratamento da DII ocorreu em 1989, quando Justin D. Bennet, que sofria de colite ulcerativa, realizou a autoadministração de infusão fecal de um doador saudável. Bennet tinha colite ulcerativa ativa e grave há sete anos, confirmada por endoscopia e histologia, sendo esta refratária a esteroides e salicilatos. O transplante fecal foi realizado por enemas de retenção de grande volume, com resultados positivos. Bennet se manteve livre de sintomas por seis meses após o procedimento, e as amostras de biópsia da mucosa intestinal revelaram apenas sinais de inflamação crônica de longa data, sem características de quadro agudo de inflamação (95).

Tipicamente, a doença inflamatória intestinal é caracterizada por uma redução na diversidade microbiana. Assim, um método adicional de manipulação da microbiota no manejo desta desordem é a introdução de bactérias específicas, ou probióticos, na tentativa de controlar o crescimento de organismos patogênicos, ou mudar a composição global em direção à flora saudável. Neste sentido, o TMF pode representar um método mais robusto de manipular a microbiota intestinal como terapia para pacientes com DII (96).

#### Outras indicações clínicas não intestinais

Desequilíbrios que ocorrem na composição da microbiota intestinal, ou disbiose, têm sido associados não apenas a doenças gastrointestinais, mas também a patologias não intestinais (7).

Outras indicações terapêuticas potenciais para o transplante incluem síndrome metabólica (97), encefalopatia hepática (10, 11), descolonização intestinal de organismos multirresistentes (98), colangite esclerosante primária (99), autismo (12) e alguns distúrbios psicológicos (100). No entanto, novos estudos são necessários antes que o TMF possa ser recomendado como opção de tratamento para qualquer uma dessas indicações na prática clínica. Cammarota et al. (2017), por meio de um *guideline* elaborado no consenso internacional sobre utilização do transplante fecal, verificaram que a qualidade das evidências científicas para a utilização do transplante para outros fins terapêuticos ainda é insipiente, e recomendam que o uso deve ser limitado ao ambiente de pesquisa ou como uma alternativa na ausência de opções terapêuticas (7).

### 2.2.3 Recomendações para a realização do transplante de microbiota fecal

Uma questão que tem sido discutida recentemente é a padronização de normas e metodologias para a implementação de procedimentos práticos e seguros que envolvam o transplante de microbiota. O *“European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice”* reuniu 28 especialistas de dez países como Estados Unidos da América (EUA), Áustria, França, entre outros, que elaboraram um conjunto de recomendações baseadas em evidências científicas que permearam as seguintes questões: indicações do TMF; seleção de doadores (FIGURA 4); preparação de material fecal; manejo clínico; forma de administração; requisitos básicos para a implementação de um centro de TMF; como incentivar e impulsionar a divulgação do procedimento e promover mais pesquisas clínicas na área (7).

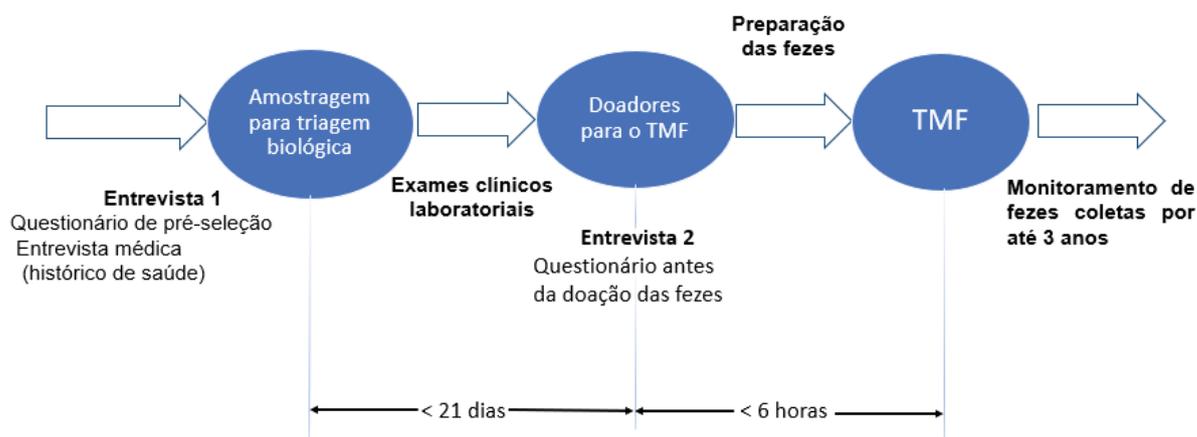


Figura 4. CRONOGRAMA PARA TRIAGEM DE DOADORES PARA TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL, DOAÇÃO DE FEZES E PREPARAÇÃO DE AMOSTRAS.  
 FONTE: Adaptado de Sokol et al. (2016) (101).

A seguir estão elencadas as principais recomendações do consenso Europeu (7):

- Indicação: a única indicação clínica com evidência suficiente para implementação na prática clínica é o tratamento de infecção por *Clostridium difficile* de grau leve a severa. A infusão de fezes de um doador saudável em paciente (receptor) infectado pelo *C. difficile* pode restaurar a flora microbiana saudável no cólon doente, levando à resolução dos sintomas. Não há recomendação da evidência científica de forte qualidade para o uso do TMF em outras condições clínicas (7), apesar da publicação de resultados interessantes para o tratamento de colite ulcerativa (102), síndrome metabólica (103) e doença inflamatória intestinal (104, 105).
- Seleção do doador: Os potenciais doadores de microbiota fecal devem ser submetidos, no início do processo de seleção, a uma entrevista médica para analisar o histórico de saúde e excluir fatores de risco como doenças infecciosas, metabólicas ou do trato gastrointestinal, uso de antimicrobianos ou outras drogas que possam alterar a flora intestinal. Após, deverão ser submetidos a exames clínicos laboratoriais como exames de sangue (Citomegalovirus, Hepatites, Sífilis, Vírus da imunodeficiência humana (HIV), proteína C-reativa, albumina, entre outros), bem como exames laboratoriais para situações mais específicas. Também deverá ser realizado o exame de fezes tanto parasitológico como microbiológico para a detecção patógenos enterogênicos como o de *C. difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, Enterococos

resistente à vancomicina, sangue oculto nas fezes e, em situações específicas, vibrião da Cólera, rotavirus, *Helicobacter pylori*, entre outros. Estes exames são necessários para que não haja risco de transmissibilidade de doenças para os receptores.

- Tipo de doadores: Os doadores podem ser conhecidos do receptor ou anônimos, sendo estes denominados doadores universais. O uso de doadores universais pode ser útil nos centros de TMF, com grande volume de pacientes, para satisfazer as solicitações dos transplantes. A disponibilidade de um banco de fezes nesses centros é de extrema importância. A escolha de doadores relacionados ou não relacionados pode ser orientada por necessidades específicas como, por exemplo, quando houver uma vantagem potencial de escolher doadores não relacionados para tratar condições patogênicas de base genética.
- Preparo do material fecal: As fezes utilizadas podem ser frescas ou congeladas. Foram recomendadas algumas etapas gerais mínimas a serem seguidas para a preparação de material fecal fresco e congelado (FIGURA 5):
  - Fezes frescas:
    - Devem ser administradas em até seis horas após a defecação;
    - Para proteger bactérias anaeróbias, o armazenamento e a preparação devem ser o mais breve possível;
    - Até o processamento posterior, a amostra de fezes pode ser armazenada à temperatura ambiente (20°C – 30°C);
    - Deve ser utilizada uma quantidade mínima de 30 g de fezes;
    - O material fecal deve ser suspenso em solução salina 0,9%, misturado por meio de um liquidificador ou esforço manual e peneirado para evitar o entupimento no momento da infusão por meio de seringas ou sondas;
    - O local para o preparo e manipulação das fezes deverá ser asséptico para evitar contaminações;
    - Uso de equipamentos de proteção como luvas e máscaras faciais devem ser utilizados durante a preparação.
  - Fezes congeladas:

- Devem ser utilizados pelo menos 30 g de fezes de doadores e 150 mL de solução salina 0,9%;
- Antes do congelamento, deve ser adicionado glicerol a uma concentração final de 10%;
- A suspensão final deve ser claramente rotulada e rastreável e armazenada a - 80°C;
- No dia da infusão fecal, a suspensão deve ser descongelada em um banho de água quente (37°C) e infundida dentro de seis horas após o descongelamento. Após o descongelamento, pode ser adicionada solução salina para obter o volume de suspensão desejado. Descongelamento e congelamento repetitivos devem ser evitados.

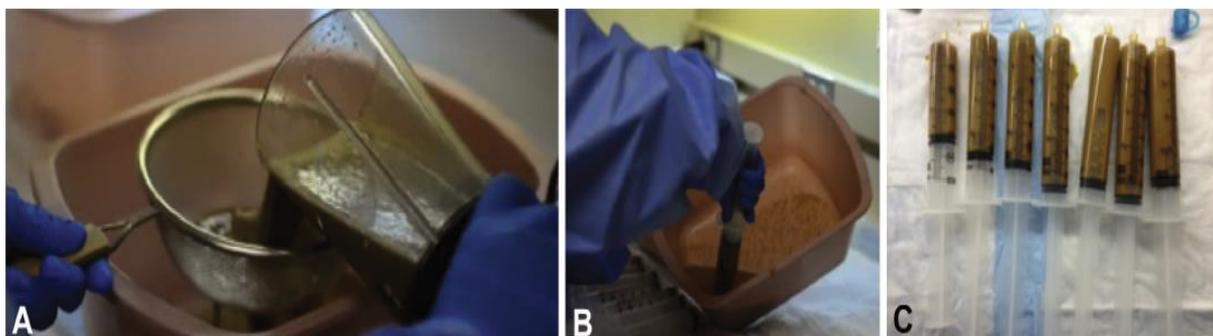


Figura 5. PREPARO DAS FEZES.

A. Fezes sendo coadas após a mistura para remover qualquer material sólido; B. Fezes processadas sendo aspiradas em seringas; C. Fezes processadas prontas para serem instiladas através do tubo do endoscópio.

FONTE: Adaptado de Allegretti et al. (2018) (45).

- Manejo clínico: Poderá ocorrer preparação do receptor com utilização de antimicrobianos pré-tratamento para infecção recorrente de *C. difficile*. A recomendação é a administração de antibióticos como vancomicina ou fidaxomicina (não disponível no Brasil), três dias antes do transplante, com suspensão entre 12-48 horas antes da infusão de fezes. Também poderá ser realizada uma lavagem intestinal com polietilenoglicol (laxativo osmótico) antes do procedimento.
- Tipos de vias de administração:
  - Colonoscopia: A infusão de fezes por meio da colonoscopia deverá ocorrer no colón direito por meio do colonoscópio. Em casos de colite

- ulcerativa severa, a suspensão fecal deverá ser no colón esquerdo por razões de segurança.
- Via retal: O enema via retal pode ser utilizado em pacientes pediátricos ou pacientes críticos que têm contraindicação para utilização da via colonoscópica. Com o uso de enemas os pacientes são orientados a manterem a infusão das fezes por no mínimo 30 minutos e permanecerem em decúbito dorsal para minimizar a urgência em defecar. Em alguns casos, há necessidade de repetir o procedimento. A administração por esta via pode ser vantajosa em alguns casos, pois é amplamente disponível e não requer dispositivos caros, sendo menos invasiva do que outras vias.
  - Trato gastrointestinal superior: Por esta via de administração, a infusão é realizada por meio de um endoscópio, tubo nasogástrico, nasojejunal ou através do tubo de gastrostomia, e o volume da solução deverá ser de 25-50ml. Os pacientes são orientados a ficarem em uma posição de 45° graus por quatro horas para evitarem o risco de aspiração do material fecal.
  - Via oral: A administração de cápsulas orais com material fecal é uma opção, podendo expandir a disponibilidade da terapia em termos de acessibilidade e conveniência para o paciente. No entanto, faltam resultados conclusivos, pois ensaios comparativos ainda não foram realizados.
- Monitoramento de eventos adversos e eficácia do tratamento: Após o procedimento, os pacientes devem ser monitorados para identificação de eventos adversos relacionados ao transplante fecal como diarreia, flatulência, distensão abdominal, constipação, entre outros. Porém, o período deste acompanhamento ainda não está bem definido, podendo variar conforme a via de administração e as condições de saúde do paciente. Com relação ao acompanhamento dos resultados de eficácia, é recomendado que pacientes que receberam o TMF com a finalidade de tratamento de infecção por *C. difficile* sejam acompanhados por pelo menos oito semanas.

## 2.3 REVISÃO DE ESCOPO

A utilização e desenvolvimento de métodos mais rigorosos que respondam a questões clínicas sobre eficácia, efetividade, eficiência e segurança de determinado tratamento e prevenção, bem como sobre a sensibilidade e especificidade de testes diagnósticos e aspectos prognósticos de certa doença na área de saúde, foi denominado de Medicina Baseada em Evidências (MBE) (106). Também denominada Prática Baseada em Evidências (PBE) e cuidado em saúde baseado em evidências, a MBE é empregada por diferentes profissionais e em diversos contextos de saúde com o intuito de reunir de forma criteriosa e conscienciosa a melhor e mais atual evidência de pesquisa na tomada de decisões clínicas sobre o cuidado de pacientes (107).

A expansão da prática baseada em evidências juntamente com o rápido aumento na disponibilidade de pesquisas primárias, fez com que a condução de revisões da literatura também aumentasse. Diferentes formas de evidência e diferentes tipos de objetivos e perguntas clínicas exigem o desenvolvimento de novas abordagens projetadas para sintetizar com mais eficácia e rigor as evidências científicas (108). Assim, estudos secundários de síntese, com destaque para as revisões sistemáticas, estão sendo realizados com o intuito de fornecer uma síntese abrangente e imparcial de investigações relevantes em um único documento, por meio de métodos rigorosos, sistematizados e transparentes, produzindo evidências científicas para práticas clínicas e políticas de saúde pública (109).

Os estudos secundários de síntese reúnem evidências de estudos primários, os quais podem se enquadrar em duas categorias gerais: experimental e observacional, com base no fato de o investigador atribuir as exposições ou não. Os estudos experimentais caracterizam-se pela manipulação artificial da intervenção por parte do pesquisador, administrando-se uma intervenção e observando-se seu efeito sobre o desfecho e podem ser subdivididos em randomizados e não randomizados (110). O ECR é um tipo de estudo experimental no qual os participantes são alocados aleatoriamente no grupo intervenção ou grupo controle. Esse é considerado o padrão de excelência ou padrão-ouro entre todos os métodos de investigação clínica utilizados, pois é capaz de produzir evidências científicas diretas e com menor probabilidade de erro para esclarecer uma relação causa-efeito entre dois eventos. No ensaio clínico não randomizado (quasi-experimental) há um grupo intervenção e

pode haver um grupo controle, sendo que neste último caso a designação dos participantes para cada grupo não se dá de forma aleatória (111).

Os estudos observacionais podem ser analíticos ou descritivos. Os estudos analíticos apresentam um grupo de comparação (controle), enquanto os estudos descritivos não. Dentre os estudos analíticos, os estudos de coorte acompanham as pessoas no tempo a partir da exposição ao resultado. Por outro lado, os estudos de caso-controle funcionam em sentido inverso, remontando do resultado à exposição. Estudos descritivos são aqueles sem grupos de comparação, como as séries de casos e relatos de caso (112, 111).

Devido a sua particularidade metodológica proposta de uma forma explícita e sistematizada para identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências, as revisões sistemáticas são tipos de estudos produzidos por uma metodologia confiável, rigorosa e reproduzível. Tem por objetivo localizar, avaliar criticamente e interpretar todos os estudos disponíveis para uma questão de pesquisa, área do conhecimento ou fenômeno de interesse. O resultado dessa revisão representa o atual conhecimento sobre determinado fator de exposição (síntese qualitativa), enquanto o método estatístico geralmente empregado (meta-análise) sumariza em uma única medida de associação resultados de diferentes estudos (síntese quantitativa), elevando a precisão destas estimativas (109).

A meta-análise é uma análise estatística que combina os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito. A meta-análise estima com mais poder e precisão o “verdadeiro” tamanho do efeito da intervenção, muitas vezes não demonstrado em estudos únicos, com metodologia inadequada e tamanho de amostra insuficiente (109). Estes tipos de estudos estão no ápice da pirâmide de hierarquia da evidência científica conforme a classificação dos tipos de estudos epidemiológicos de acordo com sua qualidade de evidência, segundo Sampaio e Mancini (2007) (107).

Entretanto, Murad et. al. (2016) propuseram uma visualização da pirâmide de evidência de forma diferente, pois estes consideravam a pirâmide original simplista. Segundo os autores, é importante se deixar espaço para o mérito metodológico de diferentes tipos de estudo, valorizando não apenas os ensaios clínicos randomizados como padrão-ouro de avaliação. A primeira modificação foi alterar as linhas retas que separam os níveis da pirâmide por linhas onduladas, permitindo a transitividade entre desenhos de estudo de acordo com sua qualidade metodológica e considerando o

cenário de avaliação (p ex. finalidade de tratamento) e evidências disponíveis. A segunda modificação foi remover as revisões sistemáticas com meta-análise do topo da pirâmide e usá-las como “lente” através da qual os estudos primários devem ser visualizados e avaliados (113, 114), conforme a FIGURA 6:

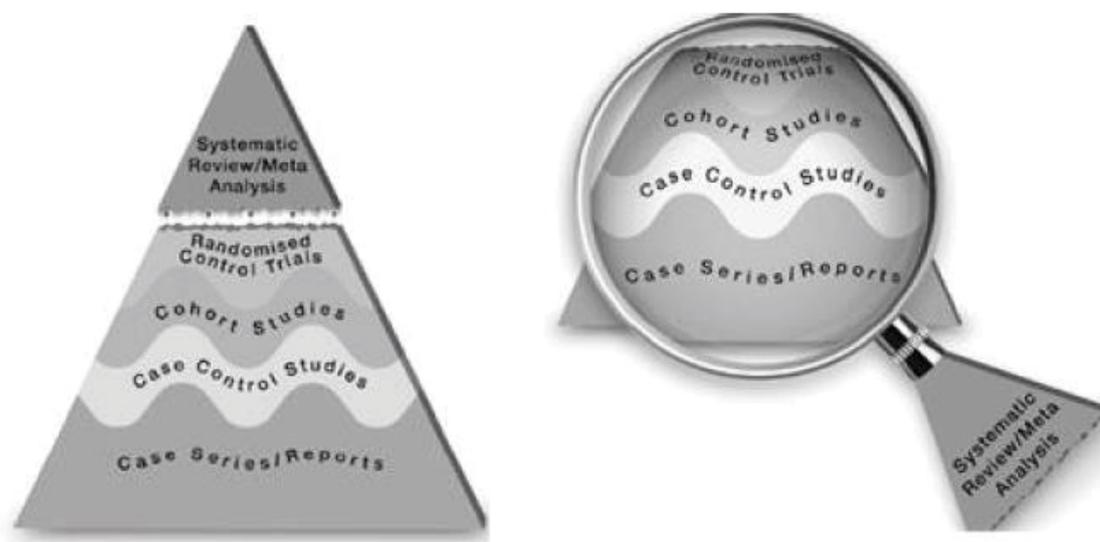


Figura 6. SUGESTÃO PARA NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIAS

NOTA: Investigações com localização superior na hierarquia indicam maior força da evidência.

FONTE: Adaptada de Tonin (2019) (114).

Atualmente, as revisões sistemáticas são realizadas para uma ampla gama de propósitos em diversos campos de investigação (115). Entretanto, outros métodos semelhantes às revisões sistemáticas, como as revisões de escopo, estão disponíveis para a síntese de evidências científicas (116).

As revisões de escopo são usadas para mapear os conceitos subjacentes a uma área de pesquisa e as principais fontes e tipos de evidências disponíveis (117). Embora estejam relacionadas, as revisões de escopo diferem das revisões sistemáticas de várias maneiras. Revisões de escopo apresentam uma visão geral das evidências referentes a um tópico, independentemente da qualidade do estudo, e são úteis ao examinar áreas emergentes para esclarecer conceitos-chave e identificar lacunas. Por outro lado, as revisões sistemáticas são utilizadas para abordar questões mais específicas, com base em critérios de interesses específicos e bem definidos (108, 118).

Tanto as revisões sistemáticas quanto as revisões de escopo começam com o desenvolvimento de um protocolo inicial contendo uma pergunta clínica bem definida e critérios de inclusão e exclusão que se relacionam claramente aos objetivos e às questões de revisão. Uma revisão sistemática visa responder a uma pergunta específica (ou série de perguntas) com base em critérios de inclusão muito precisos, iniciando-se com uma pergunta com base nos elementos do acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador e Resultado - *outcome*), enquanto uma revisão de escopo é mais ampla, com critérios de inclusão menos restritivos, sendo a pergunta da pesquisa baseada nos elementos PCC (População, Conceito e Contexto) (119).

A estrutura de uma revisão de escopo foi proposta inicialmente *por* Arksey e O'Malley (2005) (117). Posteriormente, esta estrutura foi aprimorada por *Levac, Colquhoun e O'Brien* (2010) (120), com detalhes mais específicos de cada etapa do processo de revisão, aumentando a clareza e o rigor deste processo. Ambas as estruturas foram delineadas no desenvolvimento da abordagem do *Joanna Briggs Institute (JBI)* para a realização de revisão de escopo (*scoping review*), conforme demonstrado no quadro a seguir: (QUADRO 3) (108).

Quadro 3. ESTRUTURA PARA UMA REVISÃO DE ESCOPO

Etapa	Arksey e O'Malley (2005)	Levac, Colquhoun e O'Brien (2010)	Peters et. al (2015)
1	Identificar a questão da pesquisa	Esclarecer e vincular o objetivo e a questão da pesquisa	Definir e alinhar o objetivo (s) e a pergunta (s)
2	Identificar os estudos relevantes	Ponderar a viabilidade com amplitude e abrangência na definição do processo do escopo	Desenvolver e alinhar os critérios de inclusão com o objetivo (s) e pergunta (s)
3	Selecionar os estudos	Utilizar uma abordagem de equipe interativa para selecionar estudos e extrair dados	Descrever a abordagem planejada para a pesquisa de evidências e seleção
4	Caracterizar os dados	Incorporar um resumo numérico e análise temática qualitativa	Procurar a evidência
5	Coletar, sumarizar e relatar os resultados	Identificar as implicações dos resultados do estudo para políticas, práticas ou pesquisas	Selecionar a evidência
6	Consulta (opcional)	Adotar a consulta como um componente necessário da metodologia do estudo de escopo	Extrair a evidência
7	-	-	Delinear a evidência
8	-	-	Resumir a evidência em relação ao (s) objetivo (s) e questão (s)
9	-	-	Consultar bibliotecários e/ou especialistas (em todo o processo)

FONTE: Adaptada de Peters et. al (2017) (119).

Com base nas recomendações do *JB1* (2017) (119), assim como as revisões sistemáticas padronizadas pela Colaboração *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2011), as revisões de escopo devem obedecer a critérios e protocolos padronizados para sua elaboração. A revisão de escopo deve ser norteada por um *checklist* que compreende 22 itens seguindo as recomendações do PRISMA-ScR - *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (121).

As revisões de escopo devem ser executadas por no mínimo dois revisores e, semelhante às revisões sistemáticas, a recomendação do *JB1* (2017) é de que seja desenvolvido um protocolo antes da realização da revisão, com o intuito de pré-definir os objetivos e métodos da revisão. O protocolo deve detalhar os critérios que os revisores pretendem utilizar para inclusão e exclusão de estudos, identificar quais

dados são relevantes e como estes serão extraídos e mapeados. Caso ocorram discrepâncias no processo, estas devem ser claramente detalhadas e justificadas na seção de métodos. O seguimento destas etapas é importante pois permite que haja transparência no processo, permitindo que os leitores vejam como os resultados da revisão de escopo foram alcançados e limitar a ocorrência do risco de viés. Os demais itens que norteiam o desenvolvimento de uma revisão de escopo serão detalhados a seguir (108, 119):

- Título: deve ser informativo, conciso e claro o suficiente para refletir a pergunta da pesquisa, baseada no acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto). Recomenda-se que o título sempre inclua a frase: "...: uma revisão de escopo" para facilitar a identificação do tipo de documento que ele representa. Os protocolos também devem ser identificados da mesma forma;

- Objetivo: deve ser claramente indicado e ser concordante com o título. O objetivo da revisão de escopo deve indicar o que o projeto está tentando alcançar. O objetivo pode ser amplo e deve sustentar a questão colocada pela revisão e direcionar o desenvolvimento de critérios de inclusão específicos com base no PCC claramente identificável;

- Pergunta da pesquisa: A pergunta da revisão de escopo orienta e direciona o desenvolvimento dos critérios de inclusão específicos. A clareza na pergunta da revisão auxilia no desenvolvimento do protocolo, facilita a eficácia na pesquisa de literatura e fornece uma estrutura clara para o desenvolvimento da apresentação da revisão de escopo. Uma revisão de escopo geralmente terá uma pergunta principal e deve incorporar os elementos do PCC, como descrito anteriormente no título da pesquisa.

- Critérios de inclusão: estes detalham que tipos de estudo serão considerados para a inclusão na revisão de escopo e devem estar bem definidos. Estes critérios fornecem um entendimento ao leitor do que está sendo proposto pelos revisores, servindo também para os próprios revisores como base para suas decisões sobre as informações que devem ser incluídas na revisão. Deve haver uma congruência clara com o título, objetivos, pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão da revisão de escopo. Os critérios de inclusão devem abordar os seguintes itens:

- População: neste item deverá estar incluso o tipo de participante (população) com detalhamento das características principais, como por

exemplo idade, sexo, ou outros critérios de qualificação que estejam relacionados com a pesquisa;

- Conceito: o principal foco ou conceito examinado pela revisão do escopo deve ser claramente detalhado para orientar o objetivo e a abrangência da revisão. A explicação do conceito pode incluir detalhes que pertencem às "intervenções" e/ou "fenômenos de interesse" que seriam especificados em mais detalhes em uma revisão sistemática. O conceito examinado em uma revisão de escopo pode não estar relacionado a intervenções ou fenômenos de interesse e podem, em vez disso, estar relacionado a projetos de pesquisa, estruturas, teorias ou classificações.
- Contexto: este item pode variar de acordo com o (s) objetivo (s) e pergunta (s) da revisão. O contexto deve ser claramente definido e pode incluir, mas não se limita a, consideração de fatores culturais, como localização geográfica e/ou interesses raciais ou de gênero específicos. Em alguns casos, o contexto também pode incluir detalhes sobre o ambiente específico (como cuidados agudos, atenção primária à saúde ou comunidade). Os revisores podem optar por limitar o contexto de sua revisão a um país ou sistema de saúde ou ambiente de saúde específico, dependendo do tópico e dos objetivos.

- Tipos de fontes de pesquisa: a "fonte" de informação pode incluir qualquer literatura existente: estudos primários de pesquisa, revisões sistemáticas, meta-análises, cartas, diretrizes, protocolos, entre outros. Os revisores podem deixar a fonte de pesquisa de forma ampliada ou podem determinar quais fontes serão incluídas.

- Estratégia de busca: a estratégia de pesquisa deve ser abrangente para identificar evidências publicadas e não publicadas (literatura cinza). Cada etapa deve ser indicada no protocolo. A primeira etapa consiste numa pesquisa inicial limitada de uma seleção de bancos de dados relevantes, seguida de uma análise de palavras do texto contidas no título e no resumo e nas palavras chaves utilizadas para descrever o artigo. Na segunda etapa utiliza-se de todas as palavras-chave identificadas e seus descritores indexados (*Mesh Terms*), de modo que a busca deve ser realizada em todas as bases de dados selecionadas. Na terceira etapa pode-se examinar as listas de referência de todos os estudos identificados ou examinar apenas as listas de referência dos estudos que foram selecionados a partir de texto completo e / ou incluídos na revisão, ou ainda podem ser pesquisados estudos adicionais. De

qualquer forma, deve ser claramente indicado qual grupo de estudos será examinado. Os revisores devem incluir os idiomas que serão considerados para inclusão na revisão, bem como a data de publicação, com uma justificativa apropriada e clara para estas escolhas;

- Extração dos resultados: este processo fornece ao leitor um resumo lógico e descritivo dos resultados, alinhado com os objetivos e perguntas da revisão de escopo. Os dados devem ser previamente registrados em planilhas ou tabelas com o intuito de elencar as principais informações da fonte, como autor, referência e resultados ou desfechos relevantes para as perguntas da revisão. Algumas informações são importantes de serem mapeadas: autor (s), ano de publicação, país de origem da condução da pesquisa, objetivos e/ou finalidade, caracterização da população (quando aplicável), métodos, tipos de intervenções ou comparadores, duração da intervenção (quando aplicável), desfechos e resultados relacionados com a pergunta da revisão.

- Apresentação dos resultados: Os resultados de uma revisão de escopo podem ser apresentados como um mapa dos dados extraídos dos artigos incluídos em forma de diagrama, tabela e/ou em um formato descritivo que se alinha com o (s) objetivo (s) e escopo da revisão. Os elementos dos critérios de inclusão do PCC podem ser úteis para orientar como os dados devem ser mapeados da maneira mais apropriada.

- Discussão, conclusão e limitações do estudo: Nesta seção deverão ser discutidos os resultados da revisão, bem como quaisquer limitações das fontes incluídas na revisão. Em uma revisão de escopo, nenhuma classificação da qualidade da evidência é fornecida; portanto, as recomendações para a prática não podem ser classificadas.

Anderson et al. (2008) ressaltam que o valor das revisões de escopo para a prática baseada em evidências está no exame de uma área mais ampla para identificar lacunas na base de conhecimento da pesquisa, esclarecer conceitos-chave e relatar os tipos de evidências que abordam e informam a prática em determinada área. Estas revisões podem ser utilizadas para mapear evidências em relação ao tempo (quando foi publicado), ao local (país), fonte de pesquisa (revisão por pares ou literatura cinza), tipo de abordagem (como foi estudada/pesquisada) e/ou origem (assistência médica ou disciplina acadêmica) ou quando há suspeita de que não é suficiente a literatura existente (122).

Embora as revisões de escopo sejam conduzidas para diferentes propósitos quando comparadas às revisões sistemáticas, estas exigem métodos rigorosos e transparentes na sua conduta para garantir que os resultados sejam confiáveis (116).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo desta revisão de escopo foi mapear as evidências de estudos primários realizados em seres humanos avaliando o transplante de microbiota fecal para fins de prevenção ou tratamento de diversas patologias.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os tipos de estudos publicados, as finalidades de uso do transplante, as principais formas de aplicação, tipos de fezes utilizadas, tipo de doador e o ambiente onde os TMF foram realizados;
- Avaliar (de forma qualitativa) a eficácia do transplante de microbiota fecal;
- Identificar os principais eventos adversos relacionados ao transplante de microbiota fecal;
- Avaliar (de forma quantitativa) a eficácia e a segurança do TMF em pacientes com doença inflamatória intestinal.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 REVISÃO DE ESCOPO

Foi realizada uma revisão de escopo conforme as recomendações preconizadas pelo *Joanna Briggs Institute* (119), seguindo o PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*) (121), bem como as recomendações da Colaboração Cochrane (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*) (123).

#### 4.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos estudos publicados até fevereiro de 2019. Todos os estudos primários como estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos transversais, ensaios clínicos randomizados (ECR), relatos de caso e séries de casos que avaliaram o transplante de microbiota fecal para tratamento ou profilaxia em seres humanos, independentemente do perfil do paciente e do tipo de doença, foram incluídos.

Para esta revisão, foi utilizado o acrônimo “PCC”, que proporciona uma busca mais ampla da literatura (119):

- 1) P (População): estudos realizados em seres humanos;
- 2) C (Conceito): transplante de microbiota fecal por meio da infusão de fezes no trato gastrointestinal ou através da administração de cápsulas orais para prevenção ou tratamento de doenças;
- 3) C (Contexto): uso preventivo ou tratamento relatado em estudos primários.

#### 4.1.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram subdivididos em:

- Desenho do estudo (tipo de desenho metodológico utilizado): estudos secundários (revisões de literatura, revisão sistemática, meta-análises), protocolos que descrevem métodos de ECR; tipos de documentos (editorial, carta ao editor, revisão de correção).
- Tema de estudo: estudos realizados em animais ou *in vitro*, estudos relacionados aos componentes das cápsulas, caracterização ou composição da microbiota do

intestino, relacionados à caracterização ou tipo de doadores, estudos com foco na descrição dos processos e/ou mecanismos de doenças (gastrointestinais ou não), estudos que descrevem a patogênese da doença.

- Idioma: estudos publicados em caracteres não romanos.

#### 4.1.3 Estratégia de busca

Para a elaboração desta revisão foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas: Medline, Scopus e Web of Science. Os descritores utilizados que tiverem seus termos relacionados a um mesmo domínio foram combinados por meio do operador booleano “OR”, sendo que a intersecção dos termos foi realizada pelo operador “AND”. Os termos incluídos na busca foram: "Fecal Microbiota Transplantation"; "Fecal Microbiota"; "Foecal Microbiota"; "Faecal Microbiota"; Transplant\*; encapsul\*; capsul\*; Fecal; Microbiota; Bacteriotherapy. A estratégia de busca completa por base de dados está disponível no APÊNDICE A. Uma busca manual também foi realizada pelos pesquisadores nas listas de referências dos artigos incluídos, para resgatar estudos publicados em outras fontes.

#### 4.1.4 Seleção dos Estudos e extração dos dados

Após a busca nas bases de dados, dois pesquisadores independentes (L.C. e H.B.) iniciaram o processo de seleção dos artigos. Os estudos duplicados foram retirados. Por meio dos critérios de elegibilidade previamente definidos, foram lidos os títulos e resumos independentemente para selecionar os artigos que seriam lidos na íntegra (etapa de triagem). Para resolver discrepâncias entre os pesquisadores, um terceiro revisor foi contatado.

Após a etapa de triagem, dois revisores (L.C. e H.B.) independentemente realizaram a leitura na íntegra dos estudos selecionados e posteriormente extraíram os dados dos estudos incluídos utilizando uma tabela previamente elaborada e padronizada. As discrepâncias foram corrigidas por consensos e, em caso de discordância entre os dois revisores, um terceiro foi contatado. As etapas da revisão de escopo foram conduzidas com auxílio do gerenciador de referências Endnote X9® e do software Microsoft Excel 2013®.

As seguintes informações foram recuperadas dos estudos incluídos: país de publicação; período de condução do estudo; ano de publicação; desenho do estudo; objetivo; número de pacientes; média de idade; sexo dos pacientes; comorbidades pré-existentes; uso de antibióticos para tratamento de outras doenças; finalidade da realização do TMF. Os dados sobre os procedimentos relacionados ao transplante incluíram: tipo de fezes; tipo de doador; local do procedimento; forma de aplicação/administração do transplante; e uso de antibióticos concomitantemente ao TMF. Resultados relacionados a eficácia, efetividade, bem como os eventos adversos relacionados ao TMF, também foram extraídos.

#### 4.1.5 Definições utilizadas para este estudo

Para auxiliar na extração e síntese dos dados, alguns conceitos e definições foram elaborados:

- Comorbidades ou doenças prévias: foram definidas como comorbidades todas as doenças apresentadas pelos pacientes quando estes foram submetidos ao TMF.
- Finalidade do transplante de fezes: corresponde às patologias que levaram os pacientes a serem submetidos ao TMF. Estas foram subdivididas em:
  - Infecção por *Clostridium difficile* (recorrente e /ou refratário);
  - Doença inflamatória intestinal: doença de Crohn, colite ulcerativa e/ou retocolite ulcerativa;
  - Outras causas intestinais: síndrome do intestino irritável, constipação, síndrome do intestino lento, pseudo-obstrução intestinal crônica (CIPO), disbiose, gastroenterites infecciosas e/ou não infecciosas e gastroenterite eosinofílica;
  - Outras indicações clínicas não intestinais: ansiedade, autismo, encefalopatia hepática, síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SFMO), Doença do enxerto contra hospedeiro (GvHD).
- Desenho do estudo (tipo de desenho metodológico utilizado): ensaio clínico randomizado (ECR), quasi-experimental; coorte; séries de casos e relato de caso;
- Uso de antimicrobiano prévio ao TMF: antimicrobianos que foram utilizados para tratamento prévio de outras patologias;

- Uso de antimicrobiano concomitantemente ao TMF: antimicrobianos utilizados como pré-tratamento e/ou como profilaxia para bactérias intestinais;
- Local do procedimento: local no qual foram realizados os procedimentos de TMF como hospital e/ou ambulatoriais, residência do paciente, neste estudo denominado de domicílio ou ambos os locais (hospital ou domicílio).
- Tipo de via de administração: método que foi utilizado para administrar o TMF:
  - via trato gastrointestinal superior: contemplam as vias de administração utilizadas para a infusão das fezes por meio de endoscópio, tubo nasoenteral, tubo nasogástrico ou jejunal, tubo de gastrostomia;
  - via trato gastrointestinal baixa: corresponde a utilização de colonoscopia ou sigmoidoscopia;
  - via retal: infusão de vezes por meio de enema;
  - via oral: cápsulas contendo material fecal liofilizado ou não para administração via oral;
- Tipo de Doador: doador universal, familiar e/ou conhecido;
- Tipo de fezes utilizadas: frescas, congeladas, liofilizadas e/ou cápsulas;
- Resultados de eficácia e/ou efetividade relacionados ao TMF: para esta revisão de escopo, devido à falta de padronização de conceitos e terminologias, bem como a heterogeneidade entre os estudos, foram definidos alguns termos para reportar os resultados de eficácia e/ou efetividade do TMF quanto as finalidades de tratamento e seus respectivos desenhos metodológicos. Deste modo, também não está sendo considerado o tempo de recidiva da doença e o período de acompanhamento dos pacientes. Apenas foi considerado se o resultado foi positivo ou negativo para a indicação do TMF que se queria tratar (TABELA 1).

Tabela 1. DEFINIÇÃO DE TERMOS PARA REPORTAR OS RESULTADOS DO TMF COM RELAÇÃO A FINALIDADE DE TRATAMENTO E O TIPO DE DESENHO METODOLÓGICO.

<b>Finalidade de tratamento</b>	<b>Definição</b>	<b>Desenho metodológico</b>
- Infecção por <i>C. difficile</i>	Resolução: será o termo definido para reportar os resultados de eficácia e/ou efetividade relacionado ao TMF	- Relato de caso - Séries de casos - Quasi-experimental - Coorte
	Eficácia: será o termo definido para reportar os resultados de eficácia relacionado ao TMF	- ECR
- Outras causas intestinais - Outras patologias não intestinais	Resolução: será o termo definido para reportar os resultados de eficácia e/ou efetividade relacionado ao TMF	- Relato de caso - Séries de casos - Quasi-experimental - Coorte - ECR
Doença inflamatória intestinal (DII)	- Remissão clínica (ausência dos sinais e sintomas da doença) - Resposta clínica (redução dos sinais e sintomas da doença)	- ECR - Quasi-experimental - Coorte - Séries de casos - Relato de caso

Fonte: Autor (2019).

Nota: *C. difficile* - *Clostridium difficile*; DII – doença inflamatória intestinal; ECR – ensaio clínico randomizado; TMF - transplante de microbiota fecal.

- Resultados de segurança e/ou eventos adversos relacionados ao TMF: serão reportados os eventos adversos ou qualquer ocorrência médica desfavorável em um paciente após a administração de TMF que não tenha necessariamente uma relação causal com este tratamento. Entretanto serão utilizadas as seguintes definições:
  - Eventos adversos graves: serão reportados os eventos adversos ou ocorrências médicas desfavoráveis como óbito, hospitalização,

desenvolvimento de doenças graves não apresentadas antes do TMF, procedimentos inadequados com danos para o paciente, que estejam relacionados ao transplante de fezes;

- Eventos adversos atípicos: serão reportados os eventos adversos ou ocorrências não relacionadas a finalidade do tratamento e/ou que não estavam previstos pelos autores após a infusão do TMF.

#### 4.1.6 Síntese dos resultados

Uma análise qualitativa foi realizada para sintetizar os dados extraídos. Os dados foram mapeados seguindo as recomendações preconizadas para uma revisão de escopo pelo *Joanna Briggs Institute* (2017), que considera a possibilidade de os autores descreverem os resultados em grupos conceituais. Estes serão agrupados e apresentados por meio de figuras e tabelas que descrevem as características dos estudos por tipo de finalidade (indicação) do transplante de microbiota fecal (108).

A descrição das características dos estudos incluídos foi agrupada da seguinte maneira:

- Perfil dos estudos que utilizaram o transplante de microbiota fecal: total de estudos por ano de publicação, total de estudos por tipo de desenho metodológico, total de estudos por finalidade (indicação) e ano de publicação;

- Características dos estudos relacionados para cada indicação do TMF: total de estudo, ano, país de origem, desenho metodológico, número de pacientes envolvidos, utilização de antimicrobiano concomitante ao TMF, local do procedimento, tipo de via de administração, tipo de fezes utilizadas, tipo de doador, finalidade do TMF (indicação clínica) e resolução (resultados de efetividade e/ou eficácia terapêutica);

- Eventos adversos graves: resultados de eventos adversos graves ou qualquer ocorrência médica que tenha necessariamente uma relação causal após a administração de TMF.

## 4.2 META-ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TMF EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A partir da revisão de escopo foi possível realizar análise quantitativa (meta-análise) de estudos comparáveis referentes à DII.

O desfecho primário foi a remissão clínica. Esta foi definida conforme o estudo incluído de Moayyedi et. al. (2018), por exemplo, definido como escore completo de Mayo Clinic  $<3$  e escore endoscópico de Mayo Clinic = 0 para Colite Ulcerativa (102) e definido como o Índice Harvey Bradshaw (HBI)  $\leq 4$  para a Doença de Crohn, conforme estudo de Wang et. al. (2018) (124). Os resultados secundários foram resposta clínica (conforme definido pelo estudo incluído - por exemplo, definido como uma redução na pontuação clínica total de Mayo de pelo menos 3 pontos para a Colite Ulcerativa (102) e definido como a pontuação do HBI diminuindo para maior que 3 pontos na Doença de Crohn (124) e qualquer acontecimento adverso

#### 4.2.1 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos ECR incluídos foi avaliada usando a ferramenta de risco de viés da *Cochrane* para estudos randomizados. Nesta ferramenta a avaliação do risco de viés é feita de maneira subjetiva sob a perspectiva de seis domínios: viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outros vieses. Para cada domínio, o estudo é classificado como tendo risco de viés baixo, alto ou incerto (123).

Para os estudos do tipo quasi-experimental foi utilizada a escala de pontuação de *Newcastle-Ottawa* (NOS), que avalia a qualidade de estudos não randomizados. Por meio desta ferramenta o estudo é julgado em três perspectivas amplas: seleção dos pacientes (generalização e aplicabilidade), comparabilidade dos grupos no estudo, métodos para avaliação dos desfechos, comprovação da exposição (89, 125). A qualidade dos estudos não foi utilizada como critério para seleção dos mesmos.

#### 4.2.2 Análises estatísticas

Para estudos com variáveis comparáveis uma meta-análise de pares foi realizada por meio do software *Review Manager*, versão 5.1 (The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Suécia). Os resultados foram expressos como risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. A estatística de Mantel Haenszel e o modelo de efeitos randômicos foram aplicados.

Valores de p menores que 0,05 (bicaudais) foram considerados indicativos de diferença estatisticamente significativa entre os grupos (111).

Para os estudos sem comparadores foram realizadas meta-análises de braço único, a fim de avaliar as proporções dos eventos, utilizando modelo de efeitos randômicos e IC de 95%. Além disso, análises de subgrupo considerando o tipo de fezes (frescas ou congeladas), tipo de doador (familiar, conhecido ou universal) e tipo de DII (Crohn ou colite ulcerativa) foram realizadas por meio do software *Comprehensive Meta-Analysis* (CMA) (Versão 2.0 Biostat, Englewood, NJ). Tanto para as meta-análises de pares quanto para as de prevalência, a heterogeneidade entre estudos foi avaliada usando o índice de inconsistência  $I^2$  ( $I^2 > 50\%$  indica alta heterogeneidade) (126).

Para avaliar a precisão dos resultados e o efeito de estudos individuais sobre a heterogeneidade dos dados, análises de sensibilidade foram realizadas pela remoção hipotética e sequencial de estudos das meta-análises. Nenhum estudo foi removido permanentemente após a análise de sensibilidade.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 REVISÃO DE ESCOPO

A revisão de escopo foi realizada em três bases de dados, definidas conforme as estratégias de busca (APÊNDICE A). A primeira etapa identificou 3607 estudos: *Medline* (n=1089), *Scopus* (n=1443), *Web of Science* (n=1075). Após a remoção das duplicatas (n = 1730), 1877 artigos foram selecionados para triagem por dois revisores independentes. Após a etapa de triagem foram incluídos 486 artigos para leitura na íntegra. Dois estudos foram incluídos por meio de busca manual pelos revisores nas listas de referências dos artigos incluídos. Do total de estudos lidos na íntegra, 258 foram excluídos por não contemplarem os critérios de elegibilidade: 202 artigos não estavam relacionados com o desenho metodológico (tipo de estudo), 31 não estavam relacionados com o tema (como por exemplo, estudos que foram realizados em animais ou in vitro), 21 estavam escritos em caracteres não romanos, quatro não estavam disponíveis na íntegra. No total, foram incluídos 230 estudos para a revisão de escopo, conforme demonstrado na FIGURA 7. A lista completa dos artigos que foram incluídos está disponível no APÊNDICE B. Os artigos excluídos, com os seus respectivos motivos, estão nos APÊNDICES C, D, e E.

O estudo Oprita et al. (2016) "*Fecal transplantation - the new, inexpensive, safe, and rapidly effective approach in the treatment of gastrointestinal tract diseases*"(127) foi considerado na descrição dos resultados para a indicação em infecções por *C. difficile* bem como para a indicação para DII (TABELA 4), já que este estudo trouxe resultados para as duas indicações.

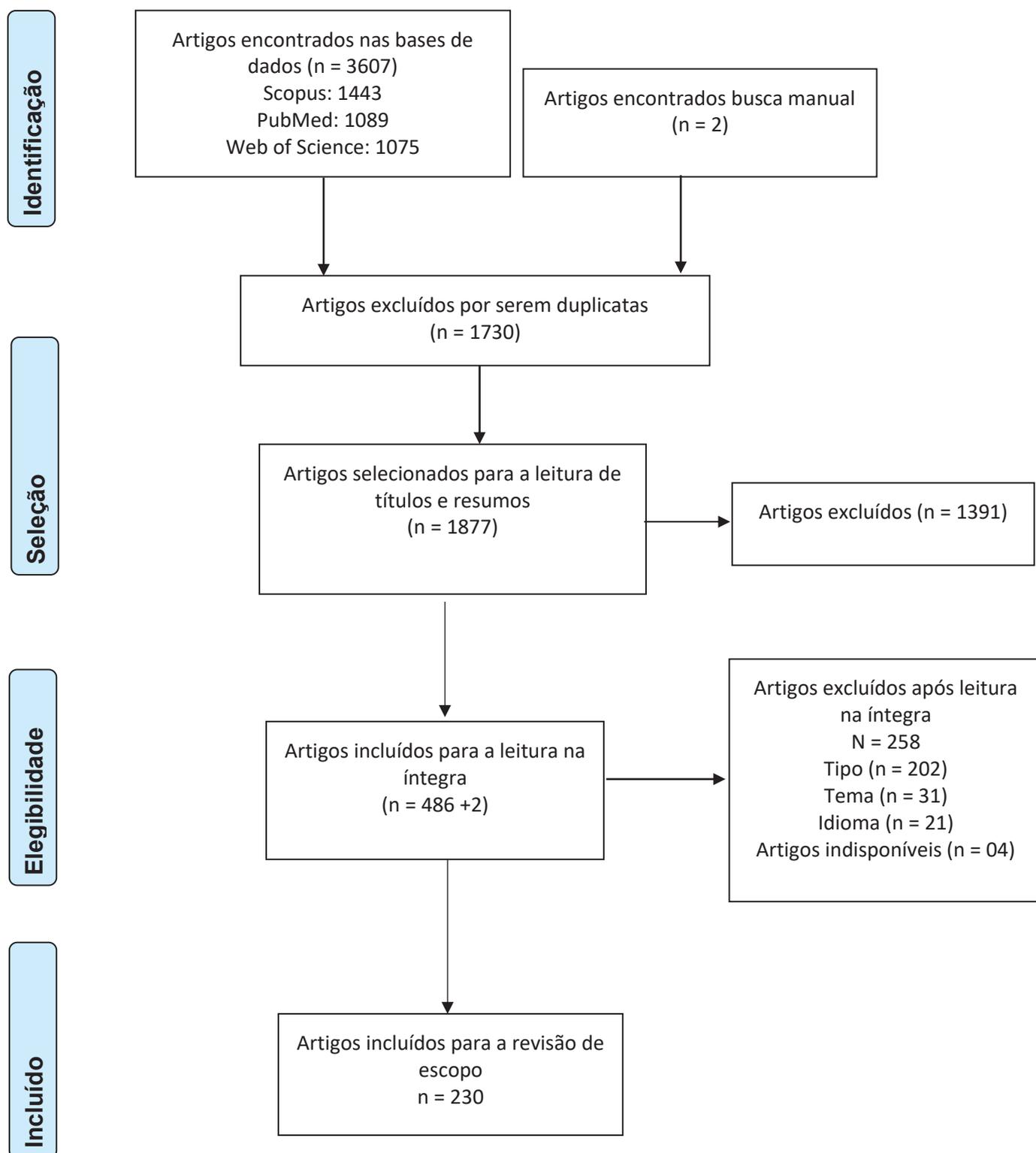


Figura 7. FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS.  
FONTE: Autor (2019).

### 5.1.1 Perfil dos estudos que utilizaram o transplante de microbiota fecal

Dos 230 estudos incluídos, podemos observar que houve um aumento do interesse científico na utilização desta modalidade terapêutica a partir do ano de 2010 (n=3) (128, 129, 130), com uma progressão destas publicações nos anos de 2012 (n=6) (131, 132, 133, 134, 135, 136), 2013 (n=16) (137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148) e assim sucessivamente, conforme demonstra a FIGURA 8, com exceção do ano de 2018 e 2019.

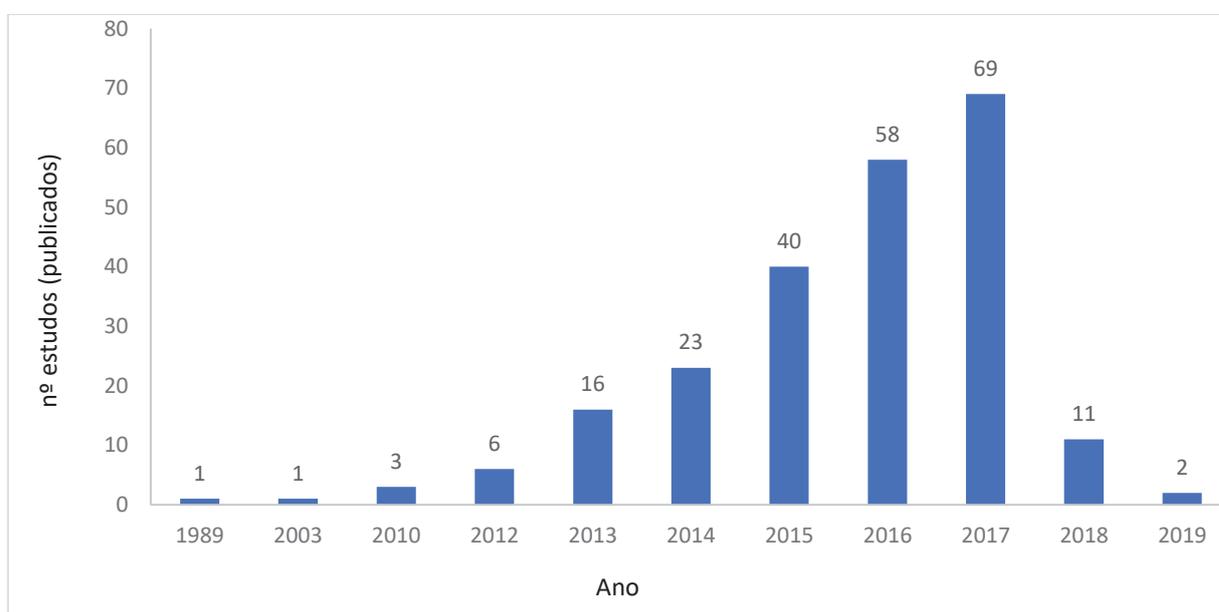


Figura 8. PERFIL DOS ESTUDOS QUE UTILIZARAM O TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL POR ANO DE PUBLICAÇÃO.  
FONTE: Autor (2019).

Do total de publicações (n=230), 158 estavam relacionadas com o tratamento de infecção pelo *C. difficile*, 44 com o tratamento de doença inflamatória intestinal (principalmente doença de Crohn e colite ulcerativa), 13 estavam relacionadas com o tratamento de outras causas intestinais e 15 estudos com o tratamento de distúrbios clínicos não intestinais (FIGURA 9) (APÊNDICE B). As definições e agrupamento destas indicações foram definidos pelo autor, com base na Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID10) (149).

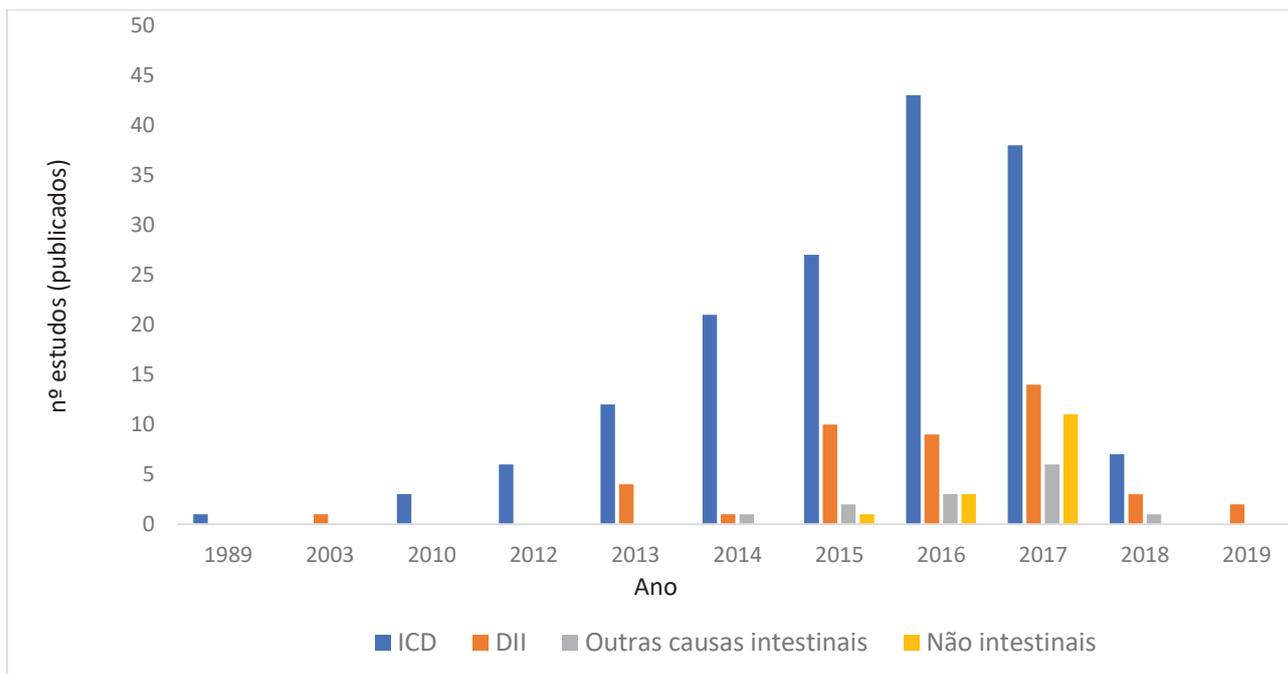


Figura 9. PERFIL DOS ESTUDOS QUE UTILIZARAM O TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL POR FINALIDADE TERAPÊUTICA E ANO DE PUBLICAÇÃO.

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: ICD: infecção por *C. difficile*; DII: Doença inflamatória intestinal.

Observa-se que houve um aumento nas publicações de estudos relacionados ao tratamento por *C. difficile* a partir do ano de 2013 (n=12) (150, 138, 139, 151, 140, 143, 144, 145, 23, 146, 147, 152) comparando com os anos anteriores, sendo que o maior número de publicações (n=43) (153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 127, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193) foi em 2016. Para os estudos contemplando o tratamento de doenças inflamatórias intestinais, o maior número de publicações ocorreu nos anos de 2015 (n=10) (194, 195, 196, 197, 102, 198, 199, 200, 201, 202) e 2017 (n=14) (203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216). Somente a partir de 2015 (n=1) foi reportado um estudo que utilizou o TMF para outras indicações clínicas não intestinais (217), conforme os critérios de elegibilidade para esta revisão de escopo (FIGURA 9).

A FIGURA 10 representa a frequência dos tipos de desenhos metodológicos que foram utilizados no tratamento com TMF. Observa-se que o relato de caso é o tipo de estudo mais frequente (n=71) (128, 129, 135, 136, 150, 138, 139, 143, 146, 148, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 217, 232, 233, 234, 235, 201, 236, 237, 156, 158, 161, 162, 164, 166, 238, 169, 239, 240, 241, 178, 179, 180, 182, 242, 243, 183, 244, 184, 185, 189, 203, 245, 246, 247, 248, 249,

205, 206, 191, 11, 250, 75, 251, 252, 253) quando comparado aos demais desenhos de estudo.

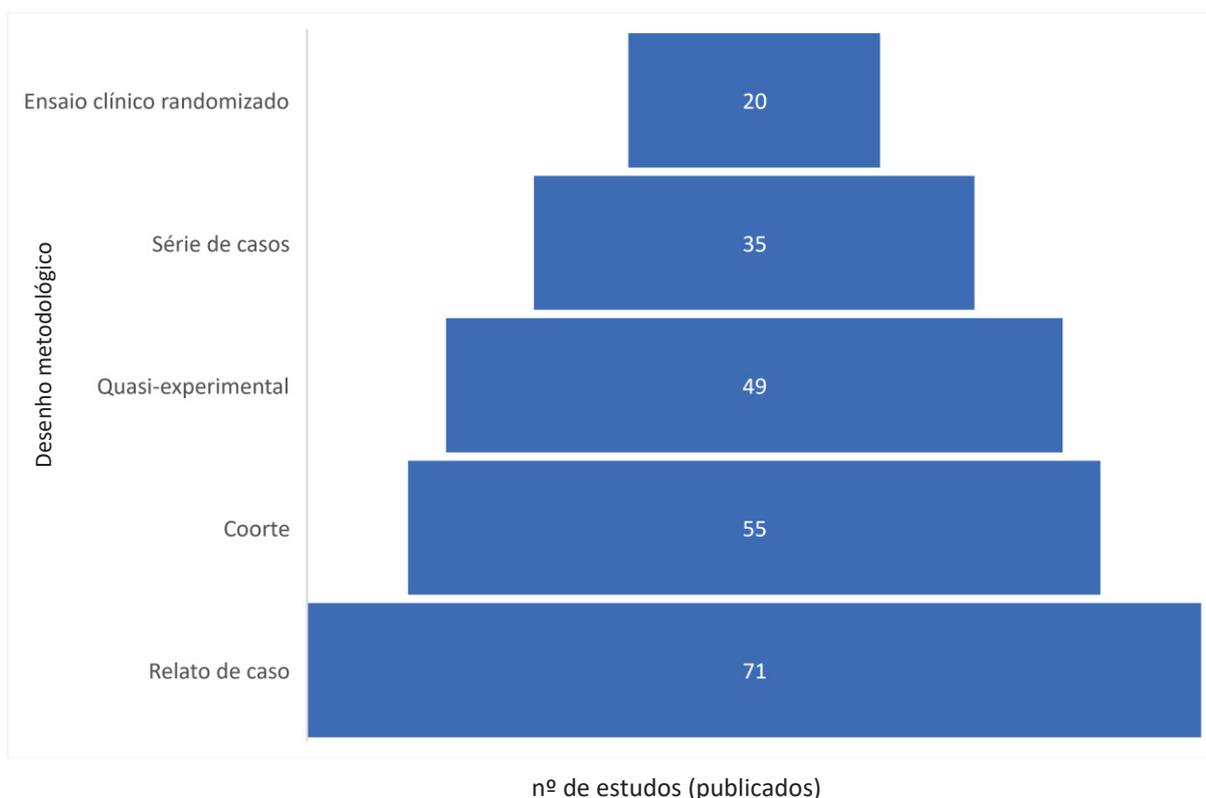


Figura 10. PERFIL DOS DESENHOS METODOLÓGICOS AVALIANDO O TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL.  
FONTE: Autor (2019).

As indicações terapêuticas do TMF conforme o desenho do estudo estão representadas na FIGURA 11. Os relatos de casos são mais frequentes para o tratamento de infecção por *C. difficile* (n= 53) (128, 129, 135, 136, 150, 138, 139, 143, 146, 218, 220, 221, 222, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 156, 158, 161, 162, 164, 166, 169, 178, 179, 180, 182, 183, 244, 184, 185, 189, 245, 247, 248, 249, 191, 254, 251, 252, 253) e indicações não intestinais (n=4) (239, 246, 11); enquanto o desenho quasi-experimental foi mais frequente nos tratamentos para doenças inflamatórias intestinais (n=24) (255, 256, 257, 258, 199, 200, 202, 259, 260, 261, 204, 207, 262, 263, 210, 264, 265, 215, 216, 266, 267, 268, 269) e outras causas intestinais (n=5) (270, 271, 272, 273, 274).

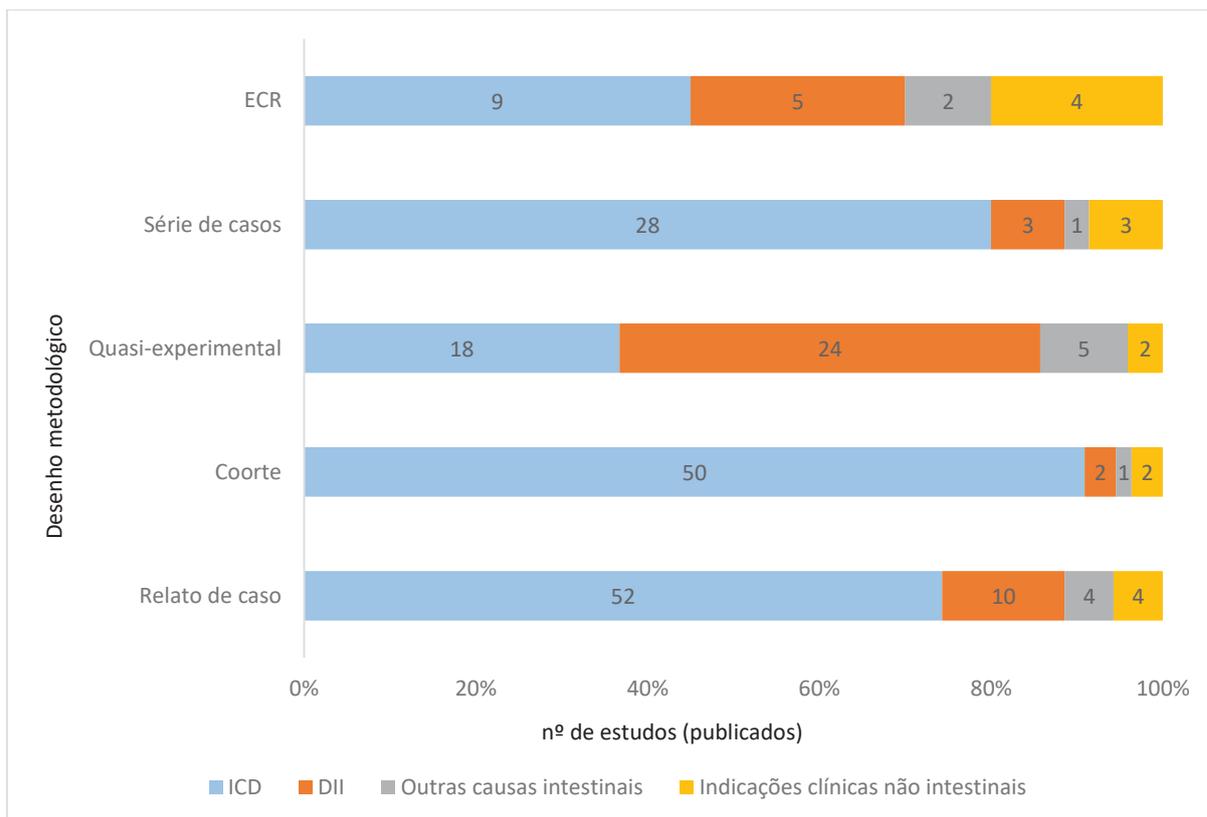


Figura 11. PERFIL DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS QUE UTILIZARAM O TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM RELAÇÃO AOS DESENHOS METODOLÓGICOS.

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: ECR: ensaio clínico randomizado; ICD: infecção por *C. difficile*; DII: Doença intestinal inflamatória.

## 5.1.2 Características dos estudos relacionados conforme finalidade terapêutica

### 5.1.2.1 Infecções por *C. Difficile*

As características dos 158 estudos incluídos nesta revisão de escopo estão relacionadas ao tratamento de infecções por *C. difficile* e serão agrupadas por tipo de desenho metodológico.

A TABELA 2 demonstra as características dos ensaios clínicos randomizados (n=9). Destes, três estudos foram realizados no Canadá (174, 190, 275) e dois nos EUA (170, 276). Os estudos de Lee et al. (2016) (174) e Kao et al. (2017) (275) envolveram o maior número de pacientes (n=219; n=116), respectivamente. O uso prévio ou concomitante de antimicrobiano ao procedimento de TMF foi frequente em sete estudos, sendo a vancomicina o antibiótico de escolha (17, 277, 170, 278, 190, 275, 279). A colonoscopia foi usada em quatro estudos como via de administração

das fezes (277, 170, 276, 275). Os estudos apresentaram resultados de eficácia em relação ao uso de TMF.

**Tabela 2. CARACTERÍSTICAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR C. DIFFICILE.**

Autor, ano	País	Total (N)	Sexo (N)	Idade (média)**	Uso de ATB	Local	Via de administração	Tipo de fezes	Tipo de doador	Finalidade	Eficácia (n/N)
Zuo, 2017 (279)	China	14 TMF: 09 GC: 05	6 F 8 M	FMT: 63,22 GC: 88,20	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Ambos	ICD	TMF: 6/9 GC: 3/5
Kao, 2017 (275)	Canadá	116 TMF_colonosopia: 59 TMF_cápsulas (GC): 57	79 F 37 M	TMF_cap: 58,7 (18,5) TMF_colon: 57,4 (19,1)	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia ou cápsulas (VO)	Congeladas	Doador universal	ICDr	TMF_colonosopia: 50/52 TMF_cápsulas: 51/53 (GC) (excluídos: n=11)
Jiang, 2017 (276)	EUA	72 TMF_fresco: 25 TMF_congelado: 24 TMF_liofilizado: 23	52 F 20 M	TMF_fresco: 75 (19-97) TMF_congelado: 62,5 (33-88) TMF_liofilizado: 63 (20-87)	NR	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Doador universal	ICDr	TMF_fresco: 25/25 TMF_congelado: 20/24 (GC) TMF_liofilizado: 18/23 (GC)
Camacho-Ortiz, 2017 (278)	México	19 TMF: 9 GC: 10	6 F 10 M #	TMF: 39,7 ± 24,8 GC: 46,7 ± 15,8	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Congeladas	Doador universal	ICD	FMT: 5/7* GC: 8/9 (excluídos: n=3)
Hota, 2016 (190)	Canadá	28 TMF: 16 GC: 12	19 F 9 M	TMF: 75,7 (14,5) CG: 69,6 (14,2)	Vancomicina	Hospital	Enema (VR)	Frescas	Doador universal	ICDr	TMF: 7/16 GC: 7/12
Lee, 2016 (174)	Canadá	219 TMF: 114 GC: 118	146 F 73 M	ITT TMF_congelado: 73,0 (16,4) TMF_fresco: 72,5 (16,2) PP TMF_congelado: 72,2 (15,9) TMF_fresco: 72,9 (15,4)	NE	Hospital	Enema (VR)	Ambas	Doador universal	ICDr	TMF_PP: 76/91 TMF_congelado: 76/91 TMF_fresco: 74/87 TMF_ITT: 81/108 TMF_fresco: 78/111
Kelly, 2016 (170)	EUA	46 TMF: 22 GC: 24	37 F 9 M	TMF_heterólogo: 48 (16) TMF_autólogo: 55 (14)	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Ambos	ICDr	TMF_heterólogo: 20/22 TMF_autólogo: 15/24
Cammarota, 2015 (277)	Itália	39 TMF: 20 GC: 19	23 F 16 M	73 - (71-75)	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido	ICDr	TMF: 13/20 GC: 5/19
van Nood, 2013 (147)	Holanda	42 TMF: 16 GC_ATB: 13 GC_ATB+lavagem: 13	18 F 24 M	TMF: 73±13 GC_ATB: 66±14 GC_ATB+lavagem: 69±16	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Doador universal	ICDr	TMF: 15/16* GC_ATB: 4/13 GC_ATB+lavagem: 3/13

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: ICD: infecção por *C. difficile*; ICDr: infecção por *C. difficile* recorrente e/ou refratário; rCDI (NAP1/B1/027): espécie de *C. difficile*; TMF: transplante de microbiota fecal, TMF\_cap: transplante de microbiota fecal administrado via oral por cápsulas; TMF\_colon: transplante de microbiota fecal administrado via colonoscopia; TGI: trato gastrointestinal; GC: grupo controle; ATB: antimicrobiano; NTT: número necessário para tratar; PP: análise conforme protocolo; NR: não reportado; NE: não especificado; n: número de pacientes; N: número total de pacientes; F: sexo feminino; M: sexo masculino; VO: via oral; VR: via retal.

\*Neste estudo, alguns pacientes receberam mais de uma infusão de TMF.

\*\*Média de idade: as idades foram reportadas conforme os dados basais dos estudos analisados.

# Neste estudo, três pacientes do sexo masculino foram excluídos (TMF=2; GC=1).

As características dos estudos quasi-experimentais (n=18) estão demonstradas na TABELA 3. Em relação ao uso prévio de antimicrobiano, a vancomicina foi utilizada como monoterapia em oito estudos (140, 280, 46, 168, 281, 282, 283, 284), em terapia combinada com metronidazol em um estudo (285), e com metronidazol e fidaxomicina em dois estudos (286, 171). Todos os transplantes foram realizados em ambiente hospitalar (n=18) e a colonoscopia foi a via de administração do TMF mais utilizada (n=10) (140, 287, 280, 46, 288, 289, 168, 282, 290, 283) (TABELA 3).

Fezes frescas foram utilizadas em sete estudos (287, 288, 289, 286, 285, 290, 284), enquanto as congeladas em dois estudos (140, 291). No estudo de Lagier, et al., 2015 (286), todos os pacientes (n=61) eram portadores da bactéria *C. difficile* ribotipo tipo 2 (B1/NAP1/027). Destes, 13 pacientes do grupo intervenção (n=16) tiveram a resolução da infecção. A resolução total dos pacientes (100%) com infecção por *C. difficile* foi reportada em sete estudos (287, 280, 288, 289, 290, 292) (TABELA 3).

**Tabela 3. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUASI-EXPERIMENTAIS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR *C. DIFFICILE*.**

Autor, ano	País	Total (N)	Sexo (N)	Idade (média)**	Uso de ATB	Local	Via de administração	Tipo de fezes	Tipo de doador	Finalidade	Resolução (n/N)
Leung, 2018 (284)	Canadá	8	NR	NR	Vancomicina	Hospital	Enema (VR)	Frescas	Familiar ou conhecido	ICD	7/8
Allegretti, 2018 (283)	EUA	20	17 F 3 M	58,3	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICDr	17/20
Khanna, 2017 (290)	EUA	38	31 F 7 M	53,1 (21,9–82,7)	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar ou doador universal	ICD	38/38
Fischer, 2017 (282)	EUA	57	34 F 23 M	72 (60 – 79; 25 – 99)	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Conhecido ou doador universal	ICDr	52/57
Orenstein, 2016 (281)	EUA	34	23 F 11 M	66,8 (26,7–89,6)	Vancomicina	Hospital	Enema (VR)	Ambas	Doador universal	ICDr	27/31*
Konturek, 2016 (173)	Alemanha	18	12 F 6 M	66,9	NR	Hospital	TGI_superior + colonoscopia	NR	NR	ICDr	17/18*
Khanna, 2016 (171)	EUA	30	20 F 10 M	66,5 (22-88)	NE	Hospital	Cápsulas (VO)	NR	Doador universal	ICDr	29/30
Jalanka, 2016 (168)	Finlândia	14	10 F 4 M	59,42	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Doador universal	ICD	14/14
Polak, 2015 (285)	República Checa	80	54 F 26 M	78 (35-94)	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior ou enema (VR)	Frescas	NR	ICDr	57/71*
Lagier, 2015 (286)	França	61	40 F 21 M	84 (66-101)	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar ou doador universal	ICD/NAP1	TMF: 13/16 GC: 16/45
Hourigan, 2015 (289)	EUA	8	NR	13,12 (6-17)	NE	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICDr	8/8
Dumitru, 2015 (288)	Romenia	36	12 F 24 M	60,2 (42-79)	NE	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar ou doador universal	ICD	36/36
Youngster, 2015 (291)	EUA	20	9 F 11 M	64,5 (53,5-78,3)	NE	Hospital	Cápsulas (VO)	Congeladas	Doador universal	ICDr	19/20*
Weingarden, 2014	EUA	12	10 F 2 M	57,41 (29-87)	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Doador universal	ICD	11/12
Shankar, 2014 (280)	EUA	3	NR	NR	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Doador universal	ICD	3/3
Dutta, 2014 (287)	EUA	27	22 F 5 M	64,5 (18–89)	NR	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	NR	Familiar ou conhecido	ICDr	27/27
Allegretti, 2014 (293)	EUA	22	18 F 4 M	55,18 (22-89)	NR	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido	ICDr	20/22 TMF_DII: 9/9 TMF_semDII: 11/13
Hamilton, 2013 (140)	EUA	3	1 F 2 M	72,3 (67-76)	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Congeladas	Doador universal	ICD	3/3

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: ICD: infecção por *C. difficile*; ICDr: infecção por *C. difficile* recorrente e/ou refratário; DI: doença intestinal inflamatória; TMF: transplante de microbiota fecal, GC: grupo controle; ATB: antimicrobiano; NR: não reportado; NE: não especificado; n: número de pacientes; N: número total de pacientes; F: sexo feminino; M: sexo masculino; VR: via retal; VO: via oral

\*Neste estudo, alguns pacientes receberam mais de uma infusão de TMF.

\*\*Média de idade: as idades foram reportadas conforme os dados basais dos estudos analisados.

A TABELA 4 demonstra as características dos estudos de coorte para o tratamento da infecção por *C. difficile* (n=50) (131, 134, 144, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 153, 304, 154, 155, 157, 160, 163, 165, 167, 172, 176, 177, 127, 181, 186, 188, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 192, 318, 319, 320, 321, 322, 292). Neste tipo de desenho metodológico, os EUA foram o país que mais publicou artigos com esta finalidade de tratamento (n=27), envolvendo 1781 pacientes .

A utilização de cápsulas como via de administração oral do TMF foi reportada em quatro estudos (323, 188, 317, 318). No estudo de Moss et al., (2017) (317) todos os pacientes obtiveram a resolução da infecção por *C. difficile* (n=8/8), no de Hirsch et al. (2015) (135) 17 pacientes obtiveram a resolução da infecção (n=17/19) (323), de Staley et al. (2017) 43 (n=43/49), e 147 apresentaram resolução da infecção (n=147/180) no estudo de Youngster et al. (2016)(188). Dois estudos que utilizaram a mesma via de administração (colonoscopia) e o mesmo tipo de fezes (frescas) também reportaram resolução da infecção em todos os pacientes tratados com TMF (n=20/20)(299) (n=12/12)(294) (TABELA 4).

O estudo de coorte realizado por Chin et al. (2017), incluiu 43 pacientes com doença inflamatória intestinal para o tratamento da infecção por *C. difficile* por meio de fezes congelas. Dos 13 (n=43) pacientes que realizaram o exame microbiológico para detecção do CD, 12 obtiveram resultados negativos para a bactéria, confirmando a ausência da infecção (TABELA 4) (310). Outros estudos referidos na mesma tabela reportaram resolução clínica favorável em relação ao tratamento proposto.

**Tabela 4. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE COORTE RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR C. DIFFICILE.**

Autor, ano	País	Total (N)	Sexo (N)	Idade (média)***	Uso de ATB	Local	Via de administração	Tipo de fezes	Tipo de doador	Finalidade	Resolução (n/N)
Friedman-Korn, 2018 (322)	Israel	34	21 F 13 M	TMF: 78 (60-92) GC: 83 (65-94)	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Ambas	Familiar ou doador universal	ICDr	TMF: 10/11 GC: 9/23
Allegretti, 2018 (321)	EUA, Canadá	349	226 F 123 M	62,8	NR	Hospital	Ambos	Ambas	Próprio paciente ou doador universal	ICD	305/349
Walton, 2017 (320)	EUA	36	21 F 15 M	70 (30-86)	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina, Rifaximina	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido ou doador universal	ICD	35/36
Jalanka, 2017 (292)	Finlândia	84 TMF: 45 GC: 39	66 F 18 M	TMF: 57 (23-91) GC: 56 (22-91)	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Familiar ou doador universal	ICDr	TMF: 45 TMF: 35/45 ** GC: 9/39 **
van Beurden, 2017 (319)	Holanda	39	23 F 16 M	73 (17-97)	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar ou doador universal	ICDr	38/39*
Staley, 2017 (318)	EUA	49	43 F 6 M	62,3	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina, Rifaximina	Domicílio	Cápsulas (VO)	Liofilizadas	Doador universal	ICDr	43/49
Moss, 2017 (317)	EUA	8	5 F 3 M	53,75	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	NR	Cápsulas (VO)	Congeladas	Doador universal	ICD	8/8
Meighani, 2017 (316)	EUA	201	124 F 77 M	TMF DII: 68,79 TMF_semDII: 46,90	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	NR	Familiar ou doador universal	ICD	Paciente sem DII: TMF: 158/181 Paciente com DII: TMF: 15/20
López-Sanromán, 2017 (315)	Espanha	12	11 F 1 M	84,6 (38,2-98,2)	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Doador universal	ICDr	11/12
Lan, 2017 (314)	EUA	13	3 F 10 M	44,5	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	Ambos	TGI_superior + enema (VR)	Frescas	Familiar ou doador universal	ICDr	11/13
Ianiro, 2017 (313)	Itália	64	39 F 25 M	74 (29-94)	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Familiar ou doador universal	ICD	62/64*
Hocquart, 2017 (312)	França	111 TMF: 66 GC: 45	75 F 36 M	TMF: 81 (69-87) GC: 83 (72-88)	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Ambas	Familiar ou doador universal	ICDr	TMF: 58/66 GC: 26/45

Gundacker, 2017 (311)	EUA	50	39 F 11 M	TNG: 63,6 Endoscopia_baixa: 58,6	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar ou doador universal	ICDr	TNG: 29/32 Endoscopia_baixa: 18/18
Chin, 2017 (310)	EUA	35	16 F 19 M	43 (8-93)	NR	NR	Ambos	Congeladas	Doador universal	ICD	12/13 (13/45 realizaram exame para ICD)
Brumbaugh, 2017 (309)	EUA	42	23 F 19 M	9 (1-18)	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Congeladas	Doador universal	ICDr	32/42
Anand, 2017 (308)	EUA	28	22 F 6 M	G_Doadores >60 anos: 63 (20-89) Doadores <60 anos: 61,5 (44-79)	NR	Hospital	TGI_superior + colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido	ICD	28/28
Alrabaa, 2017 (307)	EUA	13	8 F 5 M	69 (59, 74)	Vancomicina ou Metronidazol ou Fidaxomicina	Hospital	TGI_superior	Congeladas	Doador universal	ICDr	10/13
Allegretti, 2017 (306)	EUA	28	20 F 8 M	TMF_A: 56,4 (11,4) TMF_B: 66,1 (20,4) TMF_C: 41,5 (20,2)	NR	Hospital	Colonoscopia	NR	NR	ICD	21/28*
Allegretti, 2017 (305)	EUA	167	NR	NR	NR	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar ou doador universal	ICD	109/167*
Patron, 2016 (192)	EUA	109	70 F 39 M	TMF_falha: 65,4 (37-92) TMF_sucesso: 63,3 (20-91)	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina, Rifaximina	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Doador universal	ICD	99/109
Youngster, 2016 (188)	EUA	180	NR	64 (7-95)	NE	Hospital	Cápsulas (VO)	Congeladas	Doador universal	ICDr	147/180*
Waye, 2016 (186)	Canadá	75	36 F 39 M	65,6	Vancomicina	Hospital	TGI_superior + colonoscopia	Ambas	Familiar ou doador universal	ICD	70/75
Ramsauer, 2016 (181)	Alemanha	16	10 F 6 M	76,2 (51-89)	NE	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Conhecido ou doador universal	ICDr	14/16 *
Oprita, 2016 (127)	Romênia	33	NR	NR	Vancomicina	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Conhecido	ICDr e CU ♦	Pacientes com ICD: 28 28/28* Pacientes com CU: 05 4/5*
Millan, 2016 (177)	Canadá	20	8 F 12 M	NR	NE	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Doador universal	ICD	20/20*
Meighani, 2016 (176)	EUA	201	125 F 76 M	66,6	NE	Hospital	Ambos	NR	NR	ICDr	176/201
Khoruts, 2016 (172)	EUA	272	189 F 83 M	DII: 60,8 (16-100) sem DII: 38,8 (16-84)	Vancomicina ou Fidaxomicina	Hospital	Colonoscopia	Ambas	NR	ICDr	DII: 35/43* sem DII: 226 /229*
Hagel, 2016 (167)	Alemanha	133	86 F 47 M	75 (59,5-81,5).	Vancomicina, Metronidazol,	Hospital	Ambos	Ambas	NR	ICDr	124/132*

Gweon, 2016 (165)	Coréia do Sul	7	1 F 6 M	75,6 (55-87)	Fidaxomicina, Rifaximina	Hospital	TGI_superior	NR	Familiar ou doador universal	ICDr	7/7
Girotra, 2016 (163)	EUA	29	23 F 6 M	80,0 (70-91)	NR	Hospital	TGI_superior + colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido	ICDr	27/29
Fischer, 2016 (160)	EUA e Canadá	328	241 F 87 M	61,45 (19.30)	NE	Hospital	Colonoscopia	NR	NR	ICD	267/328
Fischer, 2016 (160)	EUA	67	39 F 28 M	45,42	Vancomicina, Fidaxomicina, Rifaximina	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Familiar ou doador universal	ICD	60/67*
Cohen, 2016 (157)	Israel	22	9 F 13 M	71,5 (16-92)	NE	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Ambas	Doador universal	ICD	Total: 16/22 TGI_superior: 5/10 Colonoscopia: 5/12
Aroniadis, 2016 (155)	EUA, Austrália	17	13 F 4 M	66	Vancomicina	Hospital	Ambos	NR	Familiar ou doador universal	ICD	6/17*
Agrawal, 2016 (154)	EUA, Canadá, Austrália	146	100 F 46 M	78,6 (65 - 97)	Vancomicina	Hospital	Ambos	NR	Doador universal	ICD	121/146
Tauxe, 2016 (153)	EUA	31	18 F 13 M	77 (65 -96)	Vancomicina	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	NR	Familiar ou doador universal	ICDr	27/31
Zainah, 2015 (304)	EUA	14	9 F 5 M	73,4	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Familiar ou doador universal	ICDr	11/14
Satokari, 2015 (303)	Finlândia	49	34 F 15 M	TMF_fresco: 52 (22-81) TMF_congelado: 61 (20-88)	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Doador universal	ICDr	TMF_fresco: 25/26 TMF_congelado: 22/23
Hirsch, 2015 (302)	EUA	19	13 F 6 M	61 (26-92)	NE	Hospital	Cápsulas (VO)	Congeladas	Doador universal	ICDr	17/19*
Fischer, 2015 (301)	EUA	29	17 F 12 M	65,2 (25-92)	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Conhecido ou doador universal	ICD	27/29
Costello, 2015 (300)	Austrália	16	NR	69 (43-77)	NR	Hospital	Colonoscopia	Congeladas	Doador universal	ICD	16/16*
Ray, 2014 (299)	EUA	20	16 F 4 M	62 (27-89)	NE	Hospital e centro de endoscopia	Colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido	ICDr	20/20
Lee, 2014 (298)	Canadá	94	53 F 41 M	71,8 (15,7) (24-95)	NR	Hospital	Enema (VR)	Frescas	Doador universal	ICDr	94/94 (ATB+TMF)*
Khan, 2014 (297)	EUA	20	13 F 7 M	ICD_comunitário: 64 ICD_hospitalar:68.2	NE	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar ou doador universal	ICD	ICD_comunitário: 9/9 ICD_hospitalar: 9/11

Kelly, 2014 (296)	EUA, Austrália	80	38 F 42 M	Adulto: 53 (20-88) Pediatríco: 10,9 (6,5-16)	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	NR	NR	ICDr	70/80*
Emanuelso, 2014 (295) Pathak, 2014 (294)	Suécia EUA	31 12	19 F 12 M 8 F 4 M	69 (25-99) 71,9 (37-92)	NE Vancomicina, Fidaxomicina	Hospital Hospital	Enema (VR) Colonoscopia	Frescas Frescas	Familiar ou conhecido Conhecido	ICDr ICD	23/31* 12/12
Patel, 2013 (144)	EUA	31	17 F 14 M	61,26	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Conhecido	ICDr	29/30 melhora ou resolução da diarreia* 17/23 melhora ou resolução da dor abdominal 16/29 melhora ou resolução da fadiga 70 ICD
Mattila, 2012 (134)	Finlândia	70	42 F 28 M	73 (22-90)	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Ambos	ICDr	36 (NAP1/B1/027 positivo) 34 (NAP1/B1/027 negativo) 66/70 32/36 ICD (NAP1/B1/027 positivo) 34/34 ICD (NAP1/B1/027 negativo)
Brandt, 2012 (131)	EUA	77	56 F 21 M	65 (22 – 87)	NE	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido ou doador universal	ICDr	Diarreia: 63/77 Dor abdominal: 39/56 Fadiga: 38/74**

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: ICD: infecção por *C. difficile*; ICDr: infecção por *C. difficile* recorrente e/ou refratário; rCDI (NAP1/B1/027): espécie de *C. difficile* DII: doença intestinal inflamatória; CU: colite ulcerativa; TMF: transplante de microbiota fecal, GC: grupo controle; ATB: antimicrobiano; NR: não reportado; NE: não especificado; n: número de pacientes; N: número total de pacientes; F: sexo feminino; M: sexo masculino. TNG: tubo nasogástrico; ATB+TMF: pacientes que receberam TMF e antibióticos. TMF\_falha: pacientes que receberam TMF, mas obtiveram insucesso com o tratamento; TMF\_sucesso: pacientes que receberam o TMF e obtiveram sucesso no tratamento (resposta clínica).

\* Pacientes que receberam mais de uma infusão de TMF.

\*\* Pacientes que apresentam outros resultados clínicos além da finalidade principal ICD.

\*\*\* Média de idade: as idades foram reportadas conforme os dados basais dos estudos analisados.

◆ indicação de tratamento para colite ulcerativa.

A descrição dos estudos do tipo “série de casos” está demonstrada na TABELA 5 (n=28). A infusão de fezes por enema foi utilizada em três estudos, e destes, dois utilizaram fezes frescas e ambos reportaram sucesso na terapia em todos os pacientes (n=7/7)(130) e (n=6/6)(324), respectivamente. Um estudo utilizou fezes congeladas e frescas, com resposta em 35 pacientes (n=35/55) (325).

No que tange ao uso de antimicrobianos, no estudo de Bluestone et al. (2017) dois dos três pacientes avaliados utilizaram esta terapia concomitante ao TMF: um paciente utilizou de forma combinada o sulfametoxazol/trimetropina (TMP/SMX) e penicilina e o outro usou a penicilina e vanciclovir como antimicrobiano profilático antes do transplante de fezes. Apenas o paciente que recebeu TMP/SMX e penicilina apresentou resolução da infecção por *C. difficile* com a utilização do TMF (n=1) (326) (TABELA 5).

Tabela 5. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE SÉRIE DE CASOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR *C. DIFFICILE*.

Autor, ano	País	Total (N)	Sexo (N)	Idade (média)***	Uso de ATB	Local	Via de administração	Tipo de fezes	Tipo de doador	Finalidade	Resolução (n/N)
Vigvári, 2017 (327)	Hungria	19	9 F 10 M	67,73 (38-94)	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior	Liofilizadas	Doador universal	ICDr	17/19*
Rebello, 2017 (328)	EUA	2	2 M	29 (20-38)	Vancomicina, Metronidazol	NR	NR	NR	NR	ICD	2/2**
Pérez-Topete, 2016 (193)	México	3 TMF= 01♦	2 F 1 M	71 (66-74)	Vancomicina, Metronidazol, Tigeciclina	Hospital	NR	NR	Familiar	ICD	TMF: 1/1♦
Lahtinen, 2017 (329)	Finlândia	21	13 F 8 M	ICD: 61,30 GC: 36,5	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior + colonoscopia	Congeladas	Familiar ou doador universal	ICDr	11/13**
Hefazi, 2017 (330)	EUA	23	13 F 10 M	66 (23-88)	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Familiar ou conhecido ou doador universal	ICDr	Resolução primária diarreia: 19/22
Gundacker, 2017 (331)	EUA	8	7 F 1 M	68 (61-75)	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	Hospital	Ambos	NR	Familiar ou doador universal	ICDr	6/8*
Bluestone, 2017 (326)	EUA	3	1 F 2 M	7,33	TMP/SMX e Penicilina (n=1) Penicilina e Valaciclovir (n=1) NIU (n=1)	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	NR	Familiar ou doador universal	ICDr	1/3 (paciente que recebeu TMP/SMX e penicilina)
Barfield, 2018 (332)	EUA	6	3 F 3 M	10,6 (1,9-19)	NR	Hospital	Colonoscopia	Congeladas	Doador universal	ICD	6/6*
Bang, 2017 (333)	Coréia	9	4 F 5 M	74,4	NR	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Familiar ou doador universal	ICDr	8/9
Bamba, 2017 (334)	Japão	4	3 F 1 M	83,7	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar ou doador universal	ICD	3/3
Webb, 2016 (187)	EUA	7	3 F 4 M	43 (25-67)	Vancomicina	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Ambas	NR	ICDr	7/7
Link, 2016 (175)	Alemanha	6	2 F 4 M	77,8 (69-82)	Vancomicina	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Doador universal	ICDr	6/6
Tvede, 2015 (325)	Dinamarca	55	29 F 26 M	65,6 (21,1-93,1)	Vancomicina	Hospital e consultório médico	Enema (VR)	Ambas	Doador universal	ICDr	35/55

	Portugal	6	4 F 2 M	71 (50-84)	NE	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Doador universal	ICD	TMF_colonosopia: 1/1 TMF_endoscopia: 5/6
Ponte, 2015 (335)											
Kronman, 2015 (336)	EUA	10	6 F 4 M	5,4 (2,7-10,6)	Vancomicina, Fidaxomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	ICDr	9/10*
Walia, 2014 (337)	EUA	2	1 = M 1 = NR	25 meses (20-30 meses)	NR	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICD	2/2**
Vejmelka, 2014 (338)	República Checa	2	1 F 1 M	82,5 (81-84)	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar ou conhecido	ICD	2/2
Russell, 2014 (339)	EUA	10	6 F 4 M	7,8 (1-19)	NE	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Familiar	ICDr/NAP1	9/10
Pierog, 2014 (340)	EUA	6	2 F 4 M	12 (4-21)	NE	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICD	6/6
Friedman- Moraco, 2014 (341)	EUA	2	2 F	69 (65-73)	NR	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	NR	Familiar	ICDr	2/2*
Weingarden, 2013 (152)	EUA	4	3 F 1 M	72,75 (66-83)	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Doador universal	ICD	2/4
Rubin, 2013 (23)	EUA	75	49 F 26 M	63 (6-94)	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	ICD	68/75*
Petrof, 2013 (145)	Canadá	2	2 F	72 (70-74)	NE	Hospital	Colonoscopia	Congeladas	Doador universal	ICD	2/2
Elopre, 2013 (151)	EUA	2	1 F 1 M	48	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	ICD	2/2
Kelly, 2012 (133)	EUA	26	24 F 2 M	59 (19-86)	Vancomicina, Metronidazol, Rifaximina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICD	24/26
Hamilton, 2012 (132)	EUA	43	31 F 12 M	DII: 44,6 GC: 64,7	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Familiar ou conhecido	ICDr	36/43
Silverman, 2010 (130)	Canadá	7	3 F 4 M	64,7 (30-88)	Vancomicina, Metronidazol	Domicílio	Enema (VR)	Frescas	Familiar	ICDr	7/7
Tvede, 1989 (324)	Dinamarca	6	5 F 1 M	70,66 (59-83)	NR	Hospital	Enema (VR)	Frescas	Familiar ou doador universal	ICD	6/6

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: ICD: infecção por *C. difficile*; ICDr: infecção por *C. difficile* recorrente e/ou refratária; CDIr (NAP1/B1/027): espécie de *C. difficile*; TMF: transplante de microbiota fecal, GC: grupo controle; ATB: antimicrobiano; TMP/SMX: Trimetoprima/Sulfametoxazol; NR: não reportado; NE: não especificado n: número de pacientes; N: número total de pacientes; F: sexo feminino; M: sexo masculino. VR: via retal.

\*Neste estudo, alguns pacientes receberam mais de uma infusão de TMF.

\*\* Neste estudo, alguns pacientes apresentaram outros resultados clínicos além da finalidade principal ICD.

\*\*\*Média de idade: as idades foram reportadas conforme os dados basais dos estudos analisados.

◆ Apenas um paciente recebeu o TMF.

As particularidades dos estudos de relato de caso para o tratamento da infecção por *C. difficile* estão descritas na TABELA 6 (n=53). Destes, um estudo (Ganc, 2015) foi desenvolvido no Brasil (342).

Em relação ao uso de antimicrobiano prévio ou concomitante ao TMF, a fidaxomicina foi utilizada como monoterapia em um estudo (164) e em associação com outros antimicrobianos (vancomicina e metronidazol) em três estudos (161, 180, 254). Em um outro relato a fidaxomicina foi utilizada de forma combinada com o TMF. Primeiramente o paciente usou a vancomicina e o metronidazol antes da aplicação do transplante e sete dias após o TMF utilizou a fidaxomicina para a finalização do tratamento, com sucesso no resultado (n=1/1) (191). O uso de tigeciclina de forma combinada com a vancomicina e metronidazol foi relatada em dois estudos (228, 250), com remissão clínica da infecção por *C. difficile* TABELA 6.

O uso de *swab* via retal foi citado por Orenstein et al. (2018) como via de administração do transplante de fezes (253). Dos 53 relatos de casos que utilizaram o TMF para o tratamento de *C. difficile*, conforme os critérios para esta revisão de escopo, o estudo de Espinoza et al. (2014), realizado no Chile, relatou que o paciente após a infusão do TMF apresentou uma bacteremia causada por *Escherichia coli*, sendo esta infecção considerada como falha terapêutica ao tratamento com fezes (221) (TABELA 6).

Tabela 6. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE RELATO DE CASO RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR *C. DIFFICILE*.

Autor, ano	País	Sexo (N)	Idade	Uso de ATB	Local	Via de administração	Tipo de fezes	Tipo de doador	Finalidade	Resolução (n/N)
Orenstein, 2018 (253)	EUA	M	73	NR	Hospital	Swab via retal	Ambas	Doador universal	ICD	1/1
Nanki, 2018 (252)	Japão	F	82	Vanicomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Waldbaum, 2017 (251)	Argentina	1 M	70	Vanicomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Saeedi, 2017 (254)	EUA	F	28	Vanicomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Doador universal	ICD	1/1
Preda, 2017 (250)	Romênia	M	40	Vanicomicina, Metronidazol, Tigeciclina	Hospital	TGI_superior	NR	Doador universal	ICD	ICDr/(NAP1: 1/1)**
Konturek, 2016 (191)	Alemanha	F	76	Vanicomicina, Metronidazol	Hospital	Colonoscopia	NR	Doador universal	ICD	TMF + fidaxomicina (após 7 dias): 1/1*
Gravito-Soares, 2017 (249)	Portugal	M	61	Vanicomicina, Metronidazol	Hospital	Colonoscopia + enema	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Flannigan, 2017 (248)	Canadá	M	05	NR	Hospital	Enema + cápsulas	NR	Familiar	ICD	1/1*
Diamond, 2017 (247)	Irlanda do Norte	F	77	NE	Hospital	TGI_superior	NR	NR	ICD	1/1
Coffman, 2017 (245)	EUA	M	68	NR	Hospital	Colonoscopia	NR	NR	ICD	TMF: 1/1 TMF/ IVIG: 1/1
Yu, 2016 (189)	EUA	M	26	Vanicomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICD	1/1*
van Beurden, 2016 (185)	Holanda	F	68	NR	Hospital	TGI_superior	NR	Doador universal	ICDr	1/1
Tanaka, 2016 (184)	Japão	F	64	NU	Hospital	Colonoscopia	NR	Doador universal	ICD	1/1
Singh, 2015 (244)	EUA	F	56	NE	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICDr	1/1
Shin, 2016 (183)	Coréia	F	69	NE	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Samuel, 2016 (182)	EUA	M	2	NR	Ambos	Ambos	Frescas	Familiar	ICDr	1/1*
Ramay, 2016 (180)	EUA	M	65	Vanicomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	Hospital	Colonoscopia	NR	Doador universal	ICD	1/1*
Preda, 2016 (179)	Romenia	M	40	NR	Hospital	TGI_superior	NR	Doador universal	ICD	1/1** remissão clínica do DII, não foi relatado sucesso no CDI

Oppfeldt, 2016 (178)	Dinamarca	F	19	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICD	1/1*
Jeon, 2016 (169)	Coréia do Sul	M	65	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	ICD	1/1 ♀ (fez uso de vancomicina concomitante)
Haemers, 2016 (166)	Bélgica	F	76	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Goeser, 2016 (164)	Alemanha	M	85	Fidaxomicina	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Familiar	ICDr	1/1
Gathe Jr, 2016 (162)	EUA	F	62	NR	Hospital	Ambos	NR	Familiar	ICD	1/1*
García-Fernández, 2016 (161)	Espanha	F	84	Vancomicina, Metronidazol, Fidaxomicina	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICDr/NAP1	1/1
Didesch, 2016 (158)	EUA	M	71	NR	Hospital	NR	NR	NR	ICD	1/1
Berro, 2016 (156)	Libano	M	65	NR	Hospital	TGI_superior	NR	Doador universal	ICD	1/1
Wang, 2015 (236)	China	M	13 meses	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Ganc, 2015 (342)	Brasil	M	82	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior	NR	NR	ICD	1/1
Stripling, 2015 (235)	EUA	F	33	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	NR	Familiar	ICD	1/1
Popa, 2015 (234)	Romênia	F	65	Vancomicina	Hospital e Domicílio	TGI_superior ou enema	Frescas	Familiar	ICD	1/1*
Moscoso, 2015 (233)	Chile	F	57	Vancomicina, Rifaximina	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICD	1/1
Mende, 2015 (232)	Alemanha	NR	32	NR	NR	NR	NR	Familiar	ICD	1/1**
Jang, 2015 (231)	Coréia	M	33	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior ou enema	Frescas	Familiar	ICDr	1/1*
Gweon, 2015 (230)	Coréia do Sul	M	74	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior + colonoscopia	Frescas	Doador universal	ICD	1/1*
Crum-Cianflone, 2015 (229)	EUA	M	66	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICD	1/1
Brechmann, 2015 (228)	Alemanha	M	65	Vancomicina, Metronidazol, Tigeciclina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICDr	1/1
Bilal, 2015 (227)	EUA	M	62	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICDr	1/1
Alang, 2015 (226)	EUA	F	32	NR	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICDr	1/1
Satokari, 2014 (225)	Finlândia	M	46	NR	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICD	1/1*

Kim, 2014 (224)	Coréia do Sul	M	83	NR	Hospital	TGI_superior	NR	Familiar	ICD	1/1
Floe, 2014 (222)	Dinamarca	M	81	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Criança de 2 anos	ICD	1/1
Espinoza, 2014 (221)	Chile	M	62	NE	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICDr	O/1 O paciente apresentou bacteremia por E. coli após a infusão do TMF
Duke, 2014 (220)	Canadá	F	66	Vancomicina	Domicílio	Enema	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Brace, 2014 (218)	Canadá	F	87	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICD	1/1*
Trubiano, 2013 (146)	Austrália	F	75	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Lofland, 2013 (139)	EUA	F	53	NR	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICD	1/1
De Leon, 2013 (139)	EUA	M	78	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	ICDr	1/1
Broecker, 2013 (138)	Suíça	F	51	NR	Hospital	Enema	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Bookstaver, 2013 (150)	EUA	F	53	NE	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Zainah, 2012 (136)	EUA	M	51	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Neemann, 2012 (135)	EUA	F	21	NE	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Russell, 2010 (129)	EUA	F	2	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	ICD	1/1
Khoruts, 2010 (128)	EUA	F	61	NR	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	ICD	1/1

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: ICD: infecção por *C. difficile*; ICDr: infecção por *C. difficile* recorrente e/ou refratário; rCDI (NAP1/B1/027): cepa de *C. difficile*; TMF: transplante de microbiota fecal, GC: grupo controle; ATB: antimicrobiano; NR: não reportado; NE: não especificado; NU: não utilizou; IVIG: imunoglobulina; n: número de pacientes; N: número total de pacientes; F: sexo feminino; M: sexo masculino. E coli: *Escherichia coli*.

\*Neste estudo, paciente recebeu mais de uma infusão de TMF.

\*\* Neste estudo, paciente apresentou outros resultados clínicos além da finalidade principal ICD.

♀ Neste estudo paciente recebeu o TMF e vancomicina concomitante.

### 5.1.2.2 Doença inflamatória intestinal

As características dos estudos relacionados com as doenças inflamatórias intestinais (n=44) estão descritas na TABELA 7. O estudo de Oprita et al. (2017), já incluído anteriormente nos estudos com finalidade para tratamento da infecção por *C. difficile* (TABELA 4), também foi referido nesta finalidade de tratamento por reportar cinco pacientes portadores de colite ulcerativa, que não apresentaram infecção para esta bactéria (127). Os resultados de eficácia e/ou efetividade terapêutica para estes estudos (n=44) serão relatados como remissão clínica e resposta clínica.

Em relação ao tipo de desenho metodológico, 24 estudos são do tipo quasi-experimental (343, 255, 256, 257, 258, 199, 200, 202, 344, 259, 260, 261, 345, 207, 262, 263, 210, 264, 265, 215, 216, 266, 267, 268, 269), 10 relatos de caso (148, 223, 201, 240, 241, 242, 243, 203, 205, 206), cinco ECR (102, 198, 346, 214, 347), dois estudos de coorte (256, 211) e três séries de casos (348, 137, 349). A finalidade de tratamento do TMF mais frequente foi a colite ulcerativa (n=27) (348, 137, 343, 255, 195, 257, 102, 198, 200, 201, 240, 349, 241, 127, 242, 243, 346, 261, 206, 262, 263, 264, 265, 214, 215, 267, 347, 269), seguida da doença de Crohn (n=10) (148, 223, 256, 199, 259, 203, 206, 207, 216, 124, 268). Cinco estudos não definiram o tipo doença intestinal inflamatória e estas foram referidas como “não especificadas” (202, 260, 345, 210, 266), um estudo tratou de pouchite crônica (258), um de colite alérgica infantil (211), um de colangio colitis (205) (TABELA 7).

A utilização de fezes frescas foi reportada em 34 estudos (137, 343, 255, 148, 223, 257, 258, 102, 198, 201, 202, 240, 349, 241, 127, 242, 243, 260, 346, 261, 203, 345, 205, 206, 262, 263, 211, 264, 265, 215, 266, 269), e a via de administração mais frequente foi a colonoscopia (n=18) (343, 223, 257, 201, 349, 241, 242, 259, 346, 262, 263, 211, 264, 265, 215, 268, 347, 269), seguida da via trato gastrointestinal superior (n=12) (148, 256, 258, 198, 199, 200, 261, 203, 206, 210, 216). Em relação à remissão clínica da colite ulcerativa, quatro estudos reportaram insucesso com o tratamento de TMF: Nishida et al. (2017) (n=0/41) (265), Kump et al. (2013) (n=0/6) (343), Suskind et al. (2015b) (n=0/4) (200) e o estudo de Angelberger et al. (2013) (n=0/5) (137). O estudo de Fang et al. (2017) também obteve insucesso (n=0/5) (345), entretanto este estudo não especificou o tipo de DII (TABELA 7).

Tabela 7. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.

Autor	País	Desenho	Total (N)	Sexo	Idade (média)*	Uso ATB	Local	Via de administração	Tipo de fezes	Tipo Doador	Finalidade	Remissão Clínica (n/N)	Resposta Clínica (n/N)
Costello, 2019 (347)	Austrália	ECR	73 TMF: 38 GC: 35	33 F 40 M	TMF: 30,5 (22-48) GC: 29 (21-39)	NR	Hospital	Colonoscopia	Congeladas	Doador universal	Colite Ulcerativa	TMF: 18/38 GC: 6/35	TMF: 21/38 GC: 8/35
Paramsothy, 2017 (214)	Austrália	ECR	81 TMF: 41 GC: 40	34 F 47 M	TMF: 35,6 (27,8-48,9) GC: 35,4 (27,7-45,6)	NU	Ambos	Colonoscopia ou enema (VR)	Congeladas	Doador universal	Colite Ulcerativa	TMF: 18/41 GC: 8/40	TMF: 22/41 GC: 9/40
Wei, 2016 (346)	China	ECR	20 TMF: 10 GC: 10	11 F 9 M	TMF: 43,50 (15) GC: 37,40 (9,92)	Vancomicina	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Doador universal	Colite Ulcerativa	TMF: 3/10 GC: 4/10	TMF: 7/10 GC: 6/10
Rossen, 2015 (198)	Holanda	ECR	48 TMF: 23 GC: 25	26 F 22 M	TMF: 40 (33-56) GC: 41 (30-48)	NU	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar ou conhecido ou doador universal	Colite Ulcerativa	TMF: 7/23 GC: 8/25	TMF: 11/23 GC: 13/25
Moayyedi, 2015 (102)	Canadá	ECR	75 TMF: 38 GC: 37	31 F 44 M	TMF: 42,2 GC: 35,8	NU	Hospital	Enema (VR)	Ambas	Familiar ou doador universal	Colite Ulcerativa	TMF: 9/38 GC: 2/37	TMF: 15/38 GC: 9/37
Sood, 2019 (269)	Índia	Quasi-experimental	41	17 F 24 M	36,5	NU	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Doador universal	Colite Ulcerativa	19/41	31/41
Wang, 2018 (268)	China	Quasi-experimental	139	53 F 86 M	32 (mediana)	NU	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Familiar ou conhecido ou doador universal	Doença de Crohn	4/20	(9/20)
Kump, 2018 (267)	Áustria	Quasi-experimental	27 TMF: 17 GC: 10	10 F 17 M	TMF: 44 GC: 36	Vancomicina, Paromomicina, Nistatina	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido ou doador universal	Colite Ulcerativa	TMF: 4/17# GC: 0/8	TMF: 10/17# GC: 1/8
Goyal, 2018 (266)	EUA	Quasi-experimental	21	9 F 12 M	12 (8-21)	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido	DII (não especificado)	TMF: 2/21	TMF: 6/21
Uygun, 2017 (215)	Turquia	Quasi-experimental	30	16 F 14 M	34,6	NR	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido ou doador universal	Colite Ulcerativa	TMF: 13/30	TMF: 21/30
Nishida, 2017 (265)	Japão	Quasi-experimental	41	13 F 28 M	39,6	NR	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	Colite Ulcerativa	TMF: 0/41 GC NT	TMF: 11/41
Mizuno, 2017 (264)	Japão	Quasi-experimental	10	3 F 7 M	31 (17-48)	NR	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	Colite Ulcerativa	-	TMF: 1/10

Karolewska-Bochenek, 2017 (210)	Polónia	Quasi-experimental	10	7 F 3 M	16,5 (10-17)	NU	Hospital	TGI_superior	Congeladas	Doador universal	DII (não especificado)	TMF: 5/10	TMF: 9/10
Jacob, 2017(263)	EUA	Quasi-experimental	20	18 F 12 M	38,4	NU	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Doador universal	Colite Ulcerativa	TMF: 3/20	TMF: 7/20
Ishikawa, 2017 (262)	Japão	Quasi-experimental	41 TMF:17/21 GC:19/20	11 F 25 M	TMF: 40,4 GC: 44,7	TMF+ATB: Amoxicilina, Fosfomicina, Metronidazol	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	Colite Ulcerativa	TMF: 6/17 \$ GC: 3/19 \$	TMF: 14/17 Δ GC: 13/19
He, 2017 (207)	China	Quasi-experimental	25	12 F 13 M	36,4	Metronidazol e Levofloxacino	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Doador universal	Doença de Crohn	TMF: 13/25	TMF: 17/25
Fang, 2017 (345)	China	Quasi-experimental	5	1 F 4 M	7 (1-11)	Vancomicina	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia ou enema (VR)	Frescas	Familiar	DII (não especificado)	TMF: 0/5	TMF: 2/5
Zhu, 2017 (216)	China	Quasi-experimental	22	9 F 13 M	33,45 (19-62)	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	NR	Doença de Crohn	-	TMF: 16/22
Zhang, 2016 (261)	China	Quasi-experimental	28 TMF: 19 GC: 9	17 F 11 M	TMF: 39,2 GC: 38,1	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	NR	Colite Ulcerativa	TMF: 2/19	TMF: 11/19
Vermeire, 2016 (260)	Bélgica	Quasi-experimental	14	7 F 7 M	38 (28-53)	NR	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Familiar ou doador universal	DII (não especificado)	TMF: 2/14	TMF: 4/14
Vaughn, 2016 (259)	EUA	Quasi-experimental	19	7 F 12 M	36 (12.3)	NU	Hospital	Colonoscopia	Congeladas	Doador universal	Doença de Crohn	TMF: 10/19	TMF: 11/19
Wei, 2015 (202)	China	Quasi-experimental	14	8 F 6 M	43,46	Vancomicina	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Doador universal	DII (não especificado)	TMF: 14/14	TMF: 14/14
Damman, 2015 (257)	EUA	Quasi-experimental	7	5 F 2 M	41 (25-61)	NU	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido	Colite Ulcerativa	TMF: 1/7	TMF: 1/7
Cui, 2015 (256)	China	Quasi-experimental	30	11 F 19 M	38,0	NR	Hospital	TGI_superior	Ambas	Familiar ou doador universal	Doença de Crohn	TMF: 23/30	TMF: 26/30
Kunde, 2013 (255)	EUA	Quasi-experimental	10	4 F 6 M	16,5 (7-20)	NU	Hospital	Enema	Frescas	Familiar ou conhecido	Colite Ulcerativa	TMF: 3/9	TMF: 6/9
Kump, 2013 (343)	Austria	Quasi-experimental	6	3 F 3 M	36 (17-52)	NR	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Doador universal	Colite Ulcerativa	TMF: 0/6	TMF: 2/6
Landy, 2015 (258)	Reino Unido	Quasi-experimental	8	5 F 3 M	46 (24-63)	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar ou doador universal	Pouchite crônica	TMF: 0/8	TMF: 0/8
Suskind, 2015 (199)	EUA	Quasi-experimental	9	4 F 5 M	16,2	Rifaximina	Hospital	TGI_superior	NR	Familiar	Doença de Crohn	TMF: 5/9	-
Suskind, 2015 b (200)	EUA	Quasi-experimental	4	4 M	14,5	Rifaximina	Hospital	TGI_superior	NR	Familiar	Colite Ulcerativa	TMF: 0/4	TMF: 0/4

Liu, 2017 (211)	China	Coorte	19	8 F 11 M	4-11 meses	NR	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar ou conhecido	Colite alergénica infantil	TMF: 19/19	-
Oprita, 2016 (127)	Roménia	Coorte	5	5 F	NR	NR	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Conhecido	Colite Ulcerativa	-	TMF: 4/5
Cui, 2015 (195)	China	Coorte	15	4 F 11 M	31,7 (11-48)	NR	Hospital	TGI_superior	NR	Conhecido	Colite Ulcerativa	TMF: 4/14	TMF: 8/14
Laszlo, 2016 (349)	Roménia	Série de casos	5	1 F 4 M	42 (26-61)	NR	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Conhecido	Colite Ulcerativa	TMF: 5/5	TMF: 5/5
Angelberger, 2013 (137)	Áustria	Série de casos	5	2 F 3 M	27 (22-51)	Metronidazol	Hospital	TGI_superior ou enema (VR)	Frescas	Doador universal	Colite Ulcerativa	TMF: 0/5	TMF: 1/5
Borody, 2003 (348)	Austrália	Série de casos	6	3 F 3 M	34 (25-53)	Vancomicina, Metronidazol, Rifampicina	Hospital	Enema (VR)	NR	Ambos	Colite Ulcerativa	TMF: 6/6	TMF: 6/6
He, 2017 (206)	China	Relato de caso	1	F	22	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	Doador universal	Doença de Crohn	-	1/1
Günaltay, 2017 (205)	Suécia	Relato de caso	1	F	72	NR	Hospital	Colonoscopia + enema (VR)	Frescas	Familiar	Colangeo colitis	1/1	-
Ho Bak, 2017 (203)	Coreia	Relato de caso	1	F	16	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	Doença de Crohn	1/1	-
Shimizu, 2016 (243)	Japão	Relato de caso	1	F	11	NR	Hospital	Colonoscopia ou enema (VR)	Frescas	Familiar	Colite ulcerativa	1/1	-
Seth, 2016 (242)	Índia	Relato de caso	1	M	44	NR	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	Colite ulcerativa	Score de Mayo=0 1/1	1/1
Ni, 2016 (241)	China	Relato de caso	1	M	24	NR	Ambos	Colonoscopia	Frescas	Familiar	Colite ulcerativa	-	1/1
Kumagai, 2016 (240)	Japão	Relato de caso	1	F	3	NR	Hospital	TGI_superior e enema (VR)	Frescas	Familiar	Colite ulcerativa	-	0/1
Vandenplas, 2015 (201)	Belgica	Relato de caso	1	F	18 meses	NR	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	Colite ulcerativa	1/1	-
Kao, 2014 (223)	EUA	Relato de caso	1	M	26	Ciprofloxacino, Metronidazol	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Doador universal	Doença de Crohn	1/1	-
Zhang, 2013 (148)	China	Relato de caso	1	M	32	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	Doença de Crohn	1/1	-

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: DI: doença intestinal inflamatória; TMF: transplante de microbiota fecal, GC: grupo controle; ATB: antimicrobiano; NR: não reportado; NE: não especificado; NU: não utilizado; n: número de pacientes; N: número total de pacientes; F: sexo feminino; M: sexo masculino; VR: via retal.

Score de Mayo: escore de pontuação utilizado para avaliar para o índice de atividade da doença.

\*Média de idade: as idades foram reportadas conforme os dados basais dos estudos analisados

‡ Reportado o resultado de remissão e a resposta clínica após 3 meses do TMF.

Δ Neste estudo o número total de participantes: TMF (n=21), destes apenas 17 pacientes terminaram o tratamento.

### 5.1.2.3 Outras causas intestinais

Para esta finalidade de tratamento tanto os resultados de efetividade quanto os de eficácia serão reportados pelo termo “resolução”.

Quanto ao desenho metodológico dos estudos abordando outras causas intestinais (n=13), os mais frequentes foram do tipo quasi-experimental (n=5) (350, 270, 271, 272, 273) e relato de caso (n=4) (219, 237, 238, 75). As patologias para as quais o TMF foi mais explorado nestes estudos foram a SII (n=3) (237, 272, 351) seguida da constipação lenta do trânsito intestinal (n=3) (350, 270, 352). Dois estudos reportaram uso do transplante para enterocolite causada por bactéria multirresistente, e ambos utilizaram fezes frescas em seus pacientes (74, 75), com resultados satisfatórios. Um relato de caso publicado por Dai et al.(2014) utilizou o transplante para o tratamento de gastroenterite eosinofílica (219) (TABELA 8).

Os países asiáticos, China (n=7) (74, 350, 270, 271, 352) e Japão (n=1) (272) foram os que mais publicaram estudos com a utilização de TMF para esta finalidade, conforme os critérios desta revisão. O ambiente hospitalar foi o local utilizado em todos os estudos (n=13) (219, 74, 237, 350, 238, 270, 271, 272, 75, 352, 273, 353, 351) sendo a via de administração do trato gastrointestinal superior (n=9) (219, 74, 350, 270, 271, 75, 352, 353, 351) a mais usada para a infusão do TMF. Em todos os estudos foram reportados resultados satisfatórios em relação à finalidade terapêutica proposta para tratamento (TABELA 8).

Tabela 8. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DE OUTRAS CAUSAS INTESTINAIS.

Autor, ano	País	Desenho	Total (N)	N por sexo	Idade (média)***	Uso de ATB	Local	Via de administração	Tipo de fezes	Tipo de doador	Finalidade	Resolução (n/N)
Johnsen, 2018 (351)	Noruega	ECR	90 83 randomizados TMF: 44 GC: 45	55 F 28 M	TMF: 44 (33 - 54) GC: 45 (34 - 57)	NU	Hospital	TGI_superior	Ambas	Doador universal	Síndrome do intestino irritável	TMF: 36/55 GC: 12/28
Tian, 2017 (352)	China	ECR	60 TMF: 30 GC: 30	40 F 20 M	TMF: 53,1 GC: 55,4	NR	Hospital	TGI_superior	Ambas	Conhecido	Constipação lenta do trânsito intestinal	TMF_ITT: 11/30 TMF_PP: 9/25
Vujkovic-Cvijin, 2017 (273)	USA	Quasi-experimental	8 TMF: 06 GC: 02	1 F 7 M	61 (31-72)	NR	Hospital	Colonoscopia	Congeladas	Doador universal	Disbiose	Marcaadores de inflamação associada ao HIV permaneceram estáveis após TMF
Mizuno, 2017 (272)	Japão	Quasi-experimental	10	3 F 7 M	40,1 (25-57)	NU	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Familiar	Síndrome do intestino irritável	Escala de Bristol TMF: 6/10**
Gu, 2017 (271)	China	Quasi-experimental	9	5 F 4 M	32,33 (16-68)	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Congeladas	Doador universal	CIPO	CIPO (+) Pré_TMF: 7/9 CIPO (-) Pós_TMF: 5/7
Tian, 2016 (270)	China	Quasi-experimental	24	13 F 11 M	53,1	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	NR	Constipação lenta do trânsito intestinal	9/24 (remissão clínica)
Ge, 2016 (350)	China	Quasi-experimental	21	15 F 6 M	49,8	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Ambas	NR	Constipação lenta do trânsito intestinal	9/21**
Wei, 2015 (74)	China	Coorte	5	2 F 3 M	28 (19-45)	Vancomicina	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar ou conhecido ou doador universal	Enterocolite por MRSA	5/5
Wurm, 2017 (353)	Austria	Série de casos	3 TMF: 1♦	2 F 1 M	30,0 (16-46) TMF: 16 anos	NR	Hospital	TGI_superior	NR	Familiar	Enterocolite necrosante	1/1♦
Stalenhoef, 2017 (75)	Holanda	Relato de caso	1	M	34	NU	Hospital	TGI_superior	Frescas	Doador universal	Enterite bacteriana multidroga-resistente	Melhora clínica após 18 meses de acompanhamento, não houve reinfeção pela P.

Huang, 2016 (238)	China	Relato de caso	1	F	58	Vancomicina, Metronidazol	Hospital	Colonoscopia	Frescas	NR	Constipação	aeruginosa, entretanto, antes da realização do TMF, o paciente já tinha um resultado negativo para <i>P. aeruginosa</i> e positiva para <i>E. coli</i> (ESBL)
Zoller, 2015 (237)	Alemanha	Relato de caso	1	1 M	47	Ciprofloxacino, Metronidazol	Hospital	Colonoscopia	NR	Familiar	Síndrome do intestino irritável	1/1
Dai, 2014 (219)	China	Relato de caso	1	M	35	NR	Hospital	TGL superior	NR	Familiar	Gastroenterite Eosinofílica	1/1

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: TMF: transplante de microbiota fecal, GC: grupo controle; ATB: antimicrobiano; NR: não reportado; NE: não especificado; NU: não utilizado; n: número de pacientes; N: número total de pacientes; F: sexo feminino; M: sexo masculino; TGI: trato gastrointestinal; CIPO: pseudo-obstrução intestinal crônica; CIPO (+) : resultado positivo; CIPO (-): resultado negativo; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; ESBL: *Escherichia coli* beta-lactamase de espectro estendido; HIV: vírus da imunodeficiência humana; NTT: número necessário para tratar; PP: análise conforme protocolo.

\*\*Neste estudo, o paciente apresentou outros resultados clínicos além da finalidade principal.

\*\*\*Média de idade: as idades foram reportadas conforme os dados basais dos estudos analisados.

◆ Neste estudo, apenas um paciente recebeu o TMF.

#### 5.1.2.4 Outras indicações clínicas não intestinais

Os resultados de efetividade e de eficácia serão reportados pelo termo “resolução”, e as características destes estudos estão reportadas na TABELA 9.

Os tipos de desenhos metodológicos foram: quatro ECR (10, 354, 97, 355); dois do tipo quasi-experimental (105, 356), dois estudos de coorte (357, 358), três séries de caso (359, 360, 100) e quatro relatos de caso (217, 239, 246, 11) (TABELA 9).

No que se refere às indicações clínicas, cinco estudos trataram de doenças hepáticas, sendo três para encefalopatia hepática (239, 10, 11), um para hepatite B (355) e um para hepatite alcoólica (11). Outras indicações clínicas incluíram: autismo (n=1) (354), síndrome metabólica (n=1) (97); infecções sistêmicas (n=2) (217, 356), ansiedade e outras causas intestinais (n=1) (100), acidose d-láctica recorrente (n=1) (246), doença do enxerto contra o hospedeiro (n=2) (105, 360); síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SFMO) (n=1) (359) e infecção por enterobactéria resistente a carbapenêmicos e vancomicina (n=01) (357) (TABELA 9).

O enema de fezes foi reportado em dois estudos, sendo que ambos utilizaram fezes congeladas de doadores universais (10, 354). Destes, no estudo que utilizou o transplante de fezes para o tratamento da desordem do espectro do autismo (n=16/18), os autores reportaram que as avaliações clínicas foram benéficas em relação aos valores basais e permaneceram após oito semanas do término do transplante (354) (TABELA 9).

O estudo realizado por Zamudio-Tiburcio et al. (2017), no Chile, analisou seis pacientes com ansiedade e outras comorbidades, com melhora clínica de alguns sintomas que variaram de 5 a 7 numa escala de 0 a 10 (100) (TABELA 9).

Tabela 9. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO OUTRAS INDICAÇÕES CLÍNICAS NÃO INTESTINAIS.

Autor, ano	País	Tipo de estudo	Total (N)	Sexo	Idade (média)***	Uso de ATB	Local	Via de administração	Tipo de fezes	Tipo de doador	Finalidade	Resolução
Ren, 2017 (355)	China	ECR	18 TMF: 5 GC: 13	18 M	TMF: 27 (24-42) GC: 33 (19-68)	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	Doador universal	Hepatite B (HBeAg)	TMF: Houve um declínio gradual após cada infusão de TMF na titulação de HBeAg GC: nenhum dos pacientes obtiveram diminuição na titulação de HBeAg
Kootte, 2017 (97)	Holanda	ECR	38 TMF_autólogo: 12 TMF_alogênico: 26	38 M	TMF_autólogo: 54 (49-58) TMF_alogênico 54 (49-60)	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	TMF_Autólogo: doador saudável TMF_Alogênico: doador magro e saudável	Síndrome metabólica	Melhora clínica em 6 semanas TMF_Alogênico: n= 13/26 (55%) Embora os efeitos metabólicos gerais dos receptores do TMF do doador magro sejam modestos e se mostrem em uma ampla variedade de pacientes, nossos dados sugerem que alterações nos metabólitos plasmáticos (predominantemente aminoácidos), como consequência da composição alterada da microbiota intestinal, podem ser uma explicação para os efeitos benéficos do TMF da doadora magra na sensibilidade periférica à insulina. Em consonância, nenhum TMF alogênico de infusão única ou repetida teve efeitos significativos sobre a supressão hepática (expressa como supressão mediada por insulina da produção de glicose endógena) ou sensibilidade à insulina periférica (expressa como taxa de desaparecimento de glicose em 18 semanas). Nossos resultados confirmam que a menor diversidade microbiana fecal no início do estudo é preditiva de melhora metabólica após o tratamento com TMF.
Kang, 2017 (354)	USA	ECR	28 TMF: 18 GC: 20	4 F 24 M	TMF = 10.8 GC = 11.4	TMF: Vancomicina	Ambos	Enema (VR)	Congeladas	Doador universal	Autismo	TMF: n= 16/18 responderam mais de 50% à melhora clínica, relacionado aos sintomas TGI (constipação, diarreia, indigestão e dor abdominal) TMF: GSRs (escala de sintomas do TGI): 82% para 77%, p < 0.001, em relação ao valor basal Avaliações clínicas mostraram que os sintomas comportamentais do espectro do autismo melhoraram significativamente e permaneceu por 8 semanas após o término do tratamento.

Bejaj, 2017 (10)	USA	ECR	20 TMF: 10 GC: 10	20 M	FMT: 64,5 GC: 62,9	TMF: metronidazol, ciprofloxacino e amoxicilina	Hospital	Enema (VR)	Congeladas	Doador universal	Encefalopatia Hepática (HE)	Hospitalização por alteração do status mental após 150 dias do TMF: TMF= n=0/10 (0%) (desfecho positivo) GC= n=5/10 (50%)  Alteração na escala de MELD TMF: o uso de ATB piorou a escala de MELD (piora de bilirrubina; creatinina mantive-se estável). No entanto, o TMF recuperou a escala de MELD para o nível basal GC: não houve alteração na escala neste grupo  Desfecho Cognitivo: PHE TMF: houve uma melhora significativa na escala de PHE (p=0,003) e Stroop (p=0,01), comparado com os dados basais GC: não houve melhora na escala de PHE e Stroop  Descolonização de ARB completa após 01 mês TMF_com ATB: n=4/11 TMF_sem ATB: n=11/14 Descolonização de ARB completa após 06 meses TMF_com ATB: n=4/5 TMF_sem ATB: n= 9/9
Bilinski, 2017 (356)	Polonia	Quasi- experimental	20	6 F 14 M	51 (22-77) (mediana)	NE	Hospital	TGI_superior	Frescas	Doador universal	Infecções sistêmica resistentes a carbapenêmicos	Descolonização de ARB parcial após 01 mês TMF_com ATB: n=7/11 TMF_sem ATB: n=13/14 Descolonização de ARB parcial após 06 meses TMF_com ATB: n=4/5 TMF_sem ATB: n=9/9  O TMF foi eficaz em todos os pacientes, com resposta completa em 3 pacientes e resposta parcial em 1 caso (n=4), e a melhora dos sintomas gastrointestinais foi observada em vários dias nos casos de pacientes resistentes a esteróides.  Os índices da severidade da Doença Hepática melhoraram significativamente após a 01 semana do TMF comparado ao histórico do grupo controle (HC). Este efeito foi contínuo e durou média de 355 dias (220-368) Resolução da ascite: TMF: n= 5/8 (57,1%) Resolução da encefalopatia hepática: TMF: n= 6/8 (71,4%)
Kakihana, 2016 (105)	Japão	Quasi- experimental	4	2 F 2 M	49,5 (42-64)	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar ou conhecido	Doença do exerto contra hospedeiro resistente (GvHD)	O TMF foi eficaz em todos os pacientes, com resposta completa em 3 pacientes e resposta parcial em 1 caso (n=4), e a melhora dos sintomas gastrointestinais foi observada em vários dias nos casos de pacientes resistentes a esteróides.  Os índices da severidade da Doença Hepática melhoraram significativamente após a 01 semana do TMF comparado ao histórico do grupo controle (HC). Este efeito foi contínuo e durou média de 355 dias (220-368) Resolução da ascite: TMF: n= 5/8 (57,1%) Resolução da encefalopatia hepática: TMF: n= 6/8 (71,4%)
Philips, 2017 (11)	Índia	Coorte	TMF: 8 GC: 18	8 M	NR	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	Doador universal	Hepate Alcolica severa (SAH)	O TMF foi eficaz em todos os pacientes, com resposta completa em 3 pacientes e resposta parcial em 1 caso (n=4), e a melhora dos sintomas gastrointestinais foi observada em vários dias nos casos de pacientes resistentes a esteróides.  Os índices da severidade da Doença Hepática melhoraram significativamente após a 01 semana do TMF comparado ao histórico do grupo controle (HC). Este efeito foi contínuo e durou média de 355 dias (220-368) Resolução da ascite: TMF: n= 5/8 (57,1%) Resolução da encefalopatia hepática: TMF: n= 6/8 (71,4%)





Kao, 2016 (239)	Canada	Relato de caso	1	M	57	NR	Hospital	Colonoscopia ou enema (VR)	NR	Doador universal	Encefalopatia Hepática (HE)	<p>frequência do hábito intestinal foi de 2-3 vezes</p> <p>Após 6 meses do TMF: não apresentou mais recorrência na acidose D-láctica (nível sérico &lt; 0,25mmol/L)</p> <p>Paciente apresentou ganho de peso de 3kg em 4 meses.</p> <p>Na primeira semana de tratamento houve melhora significativa: medidas objetivas de reação de tempo e espaço, teste Stroop, resultado de exame laboratorial de amônia sérica e qualidade de vida. Na quarta semana, após 3 infusões do TMF, suas pontuações no teste de controle inibitório (ICT) e teste de Stroop normalizaram-se em relação ao nível basal. Na 10 semana o paciente desenvolveu pancreatite por cálculos biliares e foi hospitalizado para controle da dor, com piora do quadro de encefalopatia. Na 14 semana, seu as pontuações ICT e Stroop haviam revertido para a linha de base, sugerindo que o efeito benéfico do TMF é transitório e que a terapia repetida seria necessária para manter a resposta. Para a interpretação do teste de amônia os dados são limitados, pois esses níveis não foram traçados de maneira padronizada no tempo ou no estado de jejum.</p> <p>Após 07 dias do TMF houve resultado de cultura negativa e resolução dos sintomas sépticos e normalização da consistência, frequência e volume das fezes (n=1)</p> <p>Modificação significativa da composição da microbiota, caracterizada por um aumento intenso dos comensais no filo de Firmicutes e depleção de organismos oportunistas no filo de Proteobacteria, que foi associada a uma diminuição no débito fecal do paciente e nos níveis de marcadores inflamação e células T auxiliares.</p>
Li, 2015 (217)	China	Relato de caso	1	F	44	NR	Hospital	TGI_superior	Frescas	Familiar	Sepsis/Diarréia severa com falência terapêutica	<p>Após 07 dias do TMF houve resultado de cultura negativa e resolução dos sintomas sépticos e normalização da consistência, frequência e volume das fezes (n=1)</p> <p>Modificação significativa da composição da microbiota, caracterizada por um aumento intenso dos comensais no filo de Firmicutes e depleção de organismos oportunistas no filo de Proteobacteria, que foi associada a uma diminuição no débito fecal do paciente e nos níveis de marcadores inflamação e células T auxiliares.</p>

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: TMF: transplante de microbiota fecal, GC: grupo controle; ATB: antimicrobiano; NR: não reportado; NE: não especificado; NU: não utilizado; ECR: ensaio clínico randomizado; n: número de pacientes; N: número total de pacientes; F: sexo feminino; M: sexo masculino; HbeAg: proteína "e" do vírus da hepatite B; PHE (*hepatic encephalopathy score*): escala de encefalopatia hepática; CRE: enterobactéria resistente a carbapenem; VRE: enterobactéria resistente à vancomicina; GvHD: doença do enxerto contra hospedeiro; PHE (*hepatic encephalopathy score*): Escala de Encefalopatia Hepática; CRE:

enterobactéria resistente a carbapenem; VRE: enterobactéria resistente a vancomicina. SFMO: Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos; Escala de Meld: escala que quantifica a urgência de transplante hepático; PCR: proteína C-reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCT: teste de procalcitonina; IL-6: interleucina 6.

\*\*Neste estudo, alguns pacientes apresentaram outros resultados clínicos além da finalidade principal.

\*\*\*Média de idade: as idades foram reportadas conforme os dados basais dos estudos analisados.

### 5.1.2.5 Eventos adversos graves relacionados ao transplante de microbiota fecal

Devido à diversidade dos eventos adversos nestas publicações, para a revisão de escopo foi feita uma adaptação dos conceitos de eventos adversos conforme referido pelo estudo Kelly et al. (2014) (361), e serão reportados somente os eventos graves que tiveram uma relação causal com o TMF. Estes incluem os óbitos, hospitalizações, procedimentos inadequados com danos e/ou o desenvolvimento de doenças graves não apresentadas antes do procedimento. Foram identificados 31 estudos com eventos adversos graves relacionados com o TMF. Os mesmos estão caracterizados em cada estudo por tipo de evento e número de pacientes acometidos por estes incidentes (FIGURA12, TABELA 10).

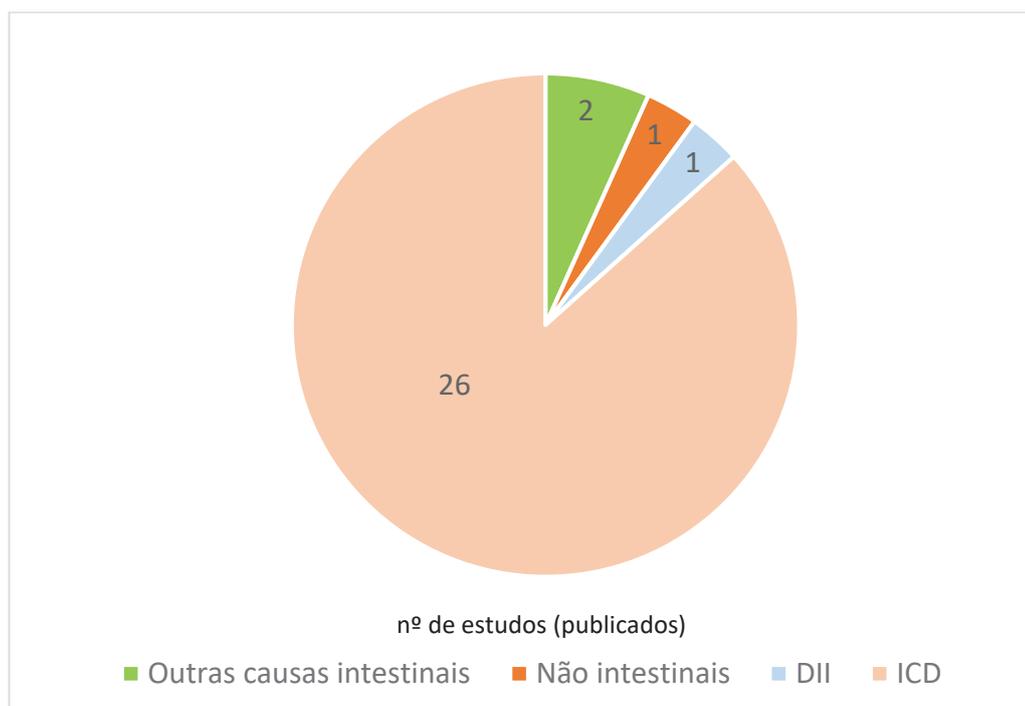


Figura 12. ESTUDOS QUE REPORTARAM EVENTOS ADVERSOS GRAVES POR FINALIDADE DE TRATAMENTO NA UTILIZAÇÃO DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL.

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: ICD: infecção por *C. difficile*, DII: doença intestinal inflamatória.

Os óbitos relacionados a complicações ou recorrência das infecções causadas por *C. difficile* foram frequentes em sete estudos e acometeram 15 pacientes: Cammarota et al. (2015) n=2 (277), Hocquart et al. (2017) n=6 (312); Gundacker et al. (2017) n=1 (311); Cohen et al. (2016) n=1 (157), Fischer et al. (2017) n=3 (282), Gundacker et al (2017) n=1 (331); Tvede et al. (2015) n=1 (325) (TABELA 10).

Outros casos de ocorrência de óbitos reportados incluíram: o estudo do tipo quasi-experimental de Bilinski et al. (2017) (356) usou o TMF para tratar 20 pacientes que apresentavam infecções sistêmicas por bactérias resistentes a carbapenêmicos. Neste, um paciente foi a óbito (n=1) por choque séptico causado pela bactéria *E. coli*, um mês após a realização do transplante de fezes. O estudo de coorte com 16 pacientes infectados com *C. difficile* realizado por Ramsauer et al. (2016) (181) também relatou um incidente com óbito (n=1) devido ao choque séptico causado pela bactéria *E. coli*, após o TMF. Em uma outra coorte realizada por Kelly et al. (2014), um paciente foi a óbito por insuficiência respiratória um dia após ter aspirado conteúdo do TMF durante anestesia (296) (TABELA 10).

Fisher et al. (2017) (282) aplicaram as fezes por meio de colonoscopia em 57 pacientes para o tratamento de infecção por *C. difficile*, reportando a ocorrência de óbito em dois pacientes: um paciente devido ao choque séptico 24 horas após a infusão, e o outro foi a óbito após realizar uma colectomia devido ao insucesso após três infusões do transplante. Outros três autores também reportaram óbitos de pacientes relacionados ao TMF: um paciente por aspiração do conteúdo do TMF (Friedman-Korn, 2018) (322); dois pacientes por complicações relacionadas ao TMF, sem descrição do motivo (n=1, van Beurden, 2017 (319); n=1, Cohen, 2016 (157) (TABELA 10).

Um estudo de coorte com 31 pacientes realizado nos EUA por Patel et al. (2013) (144) reportou a realização de uma colectomia total em um paciente devido ao megacólon causado por uma microperfuração durante uma biópsia em área de isquemia aguda, no momento da infusão do TMF (TABELA 10).

Um paciente apresentou alteração mental devido a infecções recorrentes por *C. difficile*, com evolução do quadro para isquemia vascular cerebral (Friedman-Moraco, 2014) (341). Outro incidente grave reportado por Didesch et al. (2016) (158) nos EUA corresponde ao caso de um paciente do sexo masculino que apresentou quadro de neuropatia periférica desmielinizante após duas semanas do TMF (TABELA 10).

Tabela 10. CARACTERÍSTICAS DOS EVENTOS ADVERSOS GRAVES RELACIONADOS AO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL.

Autor, ano	País	Desenho	Total (N)	Sexo (N)	Local	Via de administração	Tipo de fezes	Tipo de doador	Finalidade do transplante	Eventos Adversos graves relacionados ao TMF
Cammarota, 2015 (277)	Itália	ECR	39	23 F 16 M	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Ambos	ICDr	TMF: 02 óbitos (relacionados a complicações por ICD) 01 óbito por sepse 24h após o 01º TMF
Fischer, 2017 (282)	EUA	Quasi-experimental	57	34 F 23 M	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Ambos	ICDr	01 óbito após colectomia, após falha do 3º TMF
Lagier, 2015 (286)	França	Quasi-experimental	61	40 F 21 M	Hospital	TGI_superior	Frescas	Ambos	ICD/NAP1	01 paciente apresentou insuficiência cardíaca
Youngster, 2015 (291)	EUA	Quasi-experimental	20	9 F 11 M	Hospital	Cápsulas (VO)	Congeladas	Doador universal	ICDr	01 paciente foi hospitalizado devido a recorrência severa do ICD após metade da dose do tratamento proposto (n=30 cap)
Jalanka, 2017 (292)	Finlândia	Coorte	84 TMF: 45 GC: 39	66 F 18 M	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Ambos	ICDr	Demência = 4 pacientes Doença da Tireoide = 1 paciente (Grupo TMF)
Friedman-Korn, 2018 (322)	Israel	Coorte	34	21 F 13 M	Hospital	TGI_superior	Ambas	Ambos	ICDr	1 óbito por aspiração do TMF
van Beurden, 2017 (319)	Holanda	Coorte	39	23 F 16 M	Hospital	TGI_superior	Frescas	Ambos	ICDr	01 óbito relacionado TMF 4 pacientes apresentaram EA relacionados ao procedimento (regurgitação e vômito)
Hocquart, 2017 (312)	França	Coorte	111 TMF: 66 GC: 45	75 F 36 M	Hospital	TGI_superior	Ambas	Ambos	ICDr	TMF: 06 óbitos (relacionados a ICD)
Gundacker, 2017 (311)	EUA	Coorte	50	39 F 11 M	Hospital	TGI_superior	Frescas	Ambos	ICDr	01 óbito relacionado TMF (complicações por ICD)
Youngster, 2016 (188)	EUA	Coorte	180	NR	Hospital	Cápsulas (VO)	Congeladas	Doador universal	ICDr	2 pacientes apresentaram Colite Ulcerativa (relacionado TMF) 6 pacientes foram reinternados por ICD e diarreia (relacionado TMF)
Ramsauer, 2016 (181)	Alemanha	Coorte	16	10 F 6 M	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Ambos	ICDr	01 óbito (apresentou sepse por <i>E.coli</i> após TMF)
Fischer, 2016 (159)	EUA	Coorte	67	39 F 28 M	Hospital	Colonoscopia	Ambas	Ambos	ICD	01 paciente realizou colectomia devido a DII refratária, com exame negativo para CD; 07 pacientes foram hospitalizados: 02 por exacerbação do DII, 01 por leve obstrução intestinal, 01 por colite por citomegalovírus, 01 por pancreatite
Cohen, 2016 (157)	Israel	Coorte	22	9 F 13 M	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Ambas	Doador universal	ICD	TGI superior: 01 óbito relacionado ICD 01 óbito relacionado ao TMF

Agrawal, 2016 (154)	EUA, Canadá, Austrália	Coorte	146	100 F 46 M	Hospital	Ambos	NR	Doador universal	ICD	06 pacientes foram hospitalizados (relacionadas a ICD ou ao TMF)
Tauxe, 2016 (153)	EUA	Coorte	31	18 F 13 M	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	NR	Ambos	ICDr	08 pacientes apresentaram complicações clínicas ou necessidade de internação hospitalar
Fischer, 2015 (301)	EUA	Coorte	29	17 F 12 M	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Ambos	ICD	3 óbitos (relacionadas a ICD)
Kelly, 2014 (296)	EUA, Austrália	Coorte	80	38 F 42 M	Hospital	TGI_superior	NR	NR	ICDr	05 pacientes foram hospitalizados (relacionadas ao TMF: dor abdominal e complicações do DII) 1 óbito por insuficiência respiratória um dia após ter aspirado conteúdo do TMF durante anestesia
Patel, 2013 (144)	EUA	Coorte	31	17 F 14 M	Hospital	Colonoscopia	Frescas	Conhecido	ICDr	01 paciente teve que realizar uma colectomia total devido ao megacólon causado por uma microperfuração durante uma biópsia em área de isquemia aguda, no momento da infusão do TMF
Gundacker, 2017 (331)	EUA	Série de casos	8	7 F 1 M	Hospital	Ambos	NR	Ambos	ICDr	01 óbito relacionado TMF (creatinina sérica elevada e complicações do ICD)
Bang, 2017 (333)	Coréia	Série de casos	9	4 F 6 M	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Ambos	ICDr	1 paciente apresentou pneumonia aspirativa após TMF
Link, 2016 (175)	Alemanha	Série de casos	6	2 F 4 M	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	Frescas	Doador universal	ICDr	03 pacientes apresentaram refluxo do TMF 01 paciente apresentou choque séptico pela aspiração de fezes
Tvede, 2015 (325)	Dinamarca	Série de casos	55	29 F 26 M	Hospital e consultório médico	Enema (VR)	Ambas	Doador universal	ICDr	1 óbito relacionados com ICD 01 paciente apresentou apendicite, febre e septicemia por E. coli (n=1/46)
Friedman-Moraco, 2014 (341)	EUA	Série de casos	2	2 F	Hospital	TGI_superior ou colonoscopia	NR	Conhecido	ICDr	01 paciente apresentou alteração mental devido a infecção recorrente do CD, com evolução para isquemia vascular cerebral. O paciente apresentou êmese com material fecal devido a autoadministração do TMF pela sua mãe
Samuel, 2016 (182)	EUA	Relato de caso	1	M	Ambos	Ambos	Frescas	Conhecido	ICDr	

Referência	EUA	Relato de caso	1	M	Hospital	NR	NR	NR	ICD	Descrição
Didesch, 2016 (158)		Relato de caso	1	M	Hospital	NR	NR	NR	ICD	O paciente apresentou neuropatia periférica desmielinizante após 02 semanas do TMF
Espinoza, 2014 (221)	Chile	Relato de caso	1	M	Hospital	Colonoscopia	NR	Conhecido	ICDr	O paciente apresentou quadro febril, diarreia e bacteremia por <i>E. coli</i>
Costello, 2019 (347)	Austrália	ECR	73 TMF: 38 GC: 35	33 F 40 M	Hospital	Colonoscopia	Congeladas	Doador universal	Colite ulcerativa	TMF: 01 paciente apresentou piora da CU 01 paciente apresentou infecção por CD, tendo que realizar uma colectomia 01 paciente apresentou pneumonia
Paramsothy, 2017 (214)	Austrália	ECR	81 TMF:41 GC:40	34 F 47 M	Ambos	Colonoscopia ou enema (VR)	Congeladas	Doador universal	Colite Ulcerativa	2 pacientes apresentaram eventos adversos graves, mas não reportado o tipo
Johnsen, 2018 (351)	Noruega	ECR	90 83 randomizados TMF: 44 GC: 45	55 F 28 M	Hospital	TGI_superior	Ambas	Doador universal	Síndrome do intestino irritável (SII)	01 paciente foi hospitalizado por vertigem transitória e náusea
Tian, 2017 (352)	China	ECR	60 TMF: 30 GC: 30	40 F 20 M	Hospital	TGI_superior	Ambas	Conhecido	Constipação lenta do trânsito intestinal	01 paciente teve sedação contraindicada 22 pacientes apresentaram dificuldade respiratória relacionada a endoscopia
Bilinski, 2017 (356)	Polónia	Quasi-experimental	20	6 F 14 M	Hospital	TGI_superior	Frescas	Doador universal	Infeções sistêmicas resistentes a carbapenêmicos	01 paciente foi a óbito após 01 mês do TMF por choque séptico causado por <i>E. coli</i> .

FONTE: Autor (2019).

LEGENDA: ICD: infecção por *C. difficile*; ICDr: infecção por *C. difficile* recorrente e/ou refratário; rCDI (NAP1/B1/027): cepa de *C. difficile*; DII: doença intestinal inflamatória; TMF: transplante de microbiota fecal, GC: grupo controle; ATB: antimicrobiano; ECR: ensaio clínico randomizado; NR: não reportado; NE: não especificado, CAP: cápsulas; VR: via retal; VO: via oral.

### 5.1.2.6 Eventos adversos atípicos relacionados ao transplante de microbiota fecal

Alguns estudos analisados por esta revisão de escopo, relataram eventos adversos atípicos após o uso do transplante fecal:

- Brandt et al. (2012) (131): coorte com 77 pacientes: Dois pacientes associaram o uso do TMF a uma melhora na sinusite e artrite alérgica preexistente, enquanto quatro pacientes relataram uma nova condição médica após o TMF (neuropatia periférica, doença de Sjögren, púrpura trombocitopênica idiopática e artrite reumatoide) respectivamente. Aumento de peso foi observado em 41 dos pacientes;

- Alang et al. (2015) (226): uma paciente, sexo feminino, de 32 anos de idade, 16 meses após o TMF apresentou ganho de peso de 34 libras (15,42 kg), com valores de índice de massa corporal (IMC) de 33%. Trinta e seis meses após o TMF, o peso da paciente era de 177 libras (80,29 kg) com IMC de 34,5%;

- Tauxe et al. (2016) (153): 15 (62,5%) dos 24 pacientes obtiveram ganho de peso após TMF, enquanto 9 (37,5%) dos 24 perderam peso. Os indivíduos ganharam uma média de 2,0 kg durante o período de acompanhamento, sendo o desvio padrão de 3,2 kg, comparados com medidas basais (antes e após o TMF);

- Patel, et al. (2013) (144): dos 19 pacientes com perda de peso, 46% (n=9) apresentaram aumento de peso após a TMF;

- Rebello et al. (2017) (328): dois relatos de casos em que houve notável melhora na alopecia areata (AA). Caso 1: no acompanhamento de oito semanas depois do TMF, o paciente relatou um novo crescimento de pêlos na cabeça, rosto e braços. Caso 2: após o TMF, o paciente apresentou melhora em sua perda de cabelo e também relatou crescimento de pêlos em outras áreas do corpo.

- Chin et al. (2017) (310): dois pacientes sem histórico de doença perianal foram diagnosticados com abscesso ou fístula perianal dentro de 64 e 85 dias após o TMF; além disso, um outro paciente com histórico de doença perianal previamente desenvolveu abscesso 47 dias após a TMF;

- Walia et al. (2014) (337): a eficácia do transplante de microbiota fecal com infecção recorrente por CD impactou no crescimento físico e no microbioma intestinal, em duas crianças, com idade média de 25 meses (20-30 meses) de idade. Caso 1: Três meses após o TMF, a criança demonstrou uma recuperação notável no crescimento físico (o peso aumentou para 50% e altura atingiu o três por cento para a

idade). Caso 2: Quatro meses após o TMF, o paciente demonstrou mudanças favoráveis no crescimento (aumento do peso em 84% embora a altura permanecesse em menos de três por cento);

- Davidovics et al. (2017) (246): uma criança com síndrome do intestino curto e acidose d-láctica recorrente e debilitante, apresentou ganho de peso significativo após infusão de fezes. Antes do transplante, paciente apresentou peso estável durante muitos anos, em média 38 kg. Após o transplante, ele ganhou mais de 3 kg em 4 meses e passou a pesar 41,3 kg;

- Mende (2015) (232): o peso do paciente que antes era estável em cerca de 62 kg (IMC 26%), subiu em 16 meses para 77 kg, resultando em um IMC de 33%, correspondendo à obesidade. Apesar de dieta médica, acompanhada com programa de exercícios, ele não conseguiu reduzir o peso, pelo contrário, após três anos do transplante de fezes passou a pesar 80 kg (IMC 34,5%). A filha do paciente de 16 anos, doadora das fezes, pesava 63 kg no momento da doação com IMC de 26,4%, que posteriormente também apresentou sobrepeso.

- He et al. (2017) (206): uma paciente, do sexo feminino de 22 anos, com doença de Crohn, uso de mesalazina via oral, e histórico de epilepsia em tratamento com medicamento valproato de sódio, apresentou melhora clínica após uma única dose do TMF para tratar a exacerbação da doença de Crohn. A equipe médica decidiu por interromper o tratamento com valproato de sódio e a paciente não apresentou recorrência de epilepsia durante os 20 meses seguintes e permaneceu livre de crises sem medicamentos antiepiléticos.

## 5.2 META-ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TMF EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Por meio da síntese qualitativa da revisão de escopo, foram identificados 43 estudos para DII que puderam ser comparáveis. Dois artigos adicionais foram identificados a partir de pesquisas manuais nas listas de referências dos artigos incluídos, resultando em um total de 45 estudos, dos quais 25 puderam ser analisados na síntese quantitativa, por meta-análises para avaliar a eficácia e segurança do TMF em pacientes com DII (FIGURA 13).

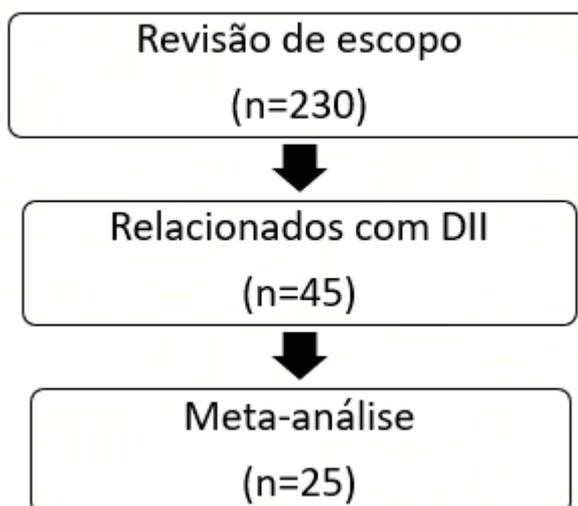


Figura 13: FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS.  
FONTE: Autor (2019).

Dos 45 estudos incluídos, 20 são ensaios quasi-experimentais (estudos de intervenção sem randomização ou sem grupo controle), 5 ensaios clínicos randomizados, 3 estudos de coorte, 3 séries de casos e 14 relatos de casos (TABELA 1 - APÊNDICE G).

Os 25 registros incluídos na síntese quantitativa compreendem todos os estudos quasi-experimentais (343, 255, 257, 258, 199, 200, 202, 259, 260, 261, 345, 262, 263, 210, 264, 265, 215, 266, 267, 268, 269) (16-35) e ECRs (102, 198, 214, 347). Os dados desses estudos são fornecidos na TABELA 11.

Na análise da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, o risco de viés dos estudos incluídos foi analisado por meio de ferramenta específica desenvolvida pela Colaboração Cochrane. Os ECRs incluídos (n=4) apresentaram um baixo risco de viés (FIGURA 14).

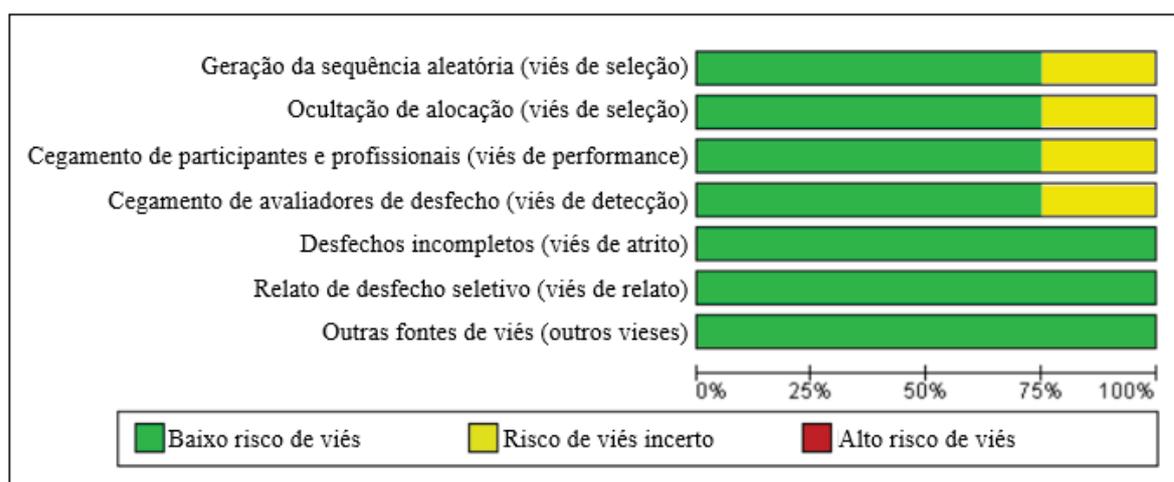


Figura 14. AVALIAÇÃO GERAL DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE.

	Geração da sequência aleatória (viés de seleção)	Ocultação de alocação (viés de seleção)	Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)	Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção)	Desfechos incompletos (viés de atrito)	Relato de desfecho seletivo (viés de relato)	Outras fontes de viés (outros vieses)
Costello, 2019	+	+	+	+	+	+	+
Moayyedi, 2015	+	+	-	-	+	+	+
Paramsothy, 2017	+	+	+	+	+	+	+
Rossen, 2015	-	-	+	+	+	+	+

Figura 15. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS POR DOMÍNIO PARA CADA ESTUDO INCLUÍDO NA META-ANÁLISE.

NOTA: Para cada domínio desta ferramenta (linha) os estudos (colunas) obtiveram uma resposta positiva quando cumpriam o quesito do domínio (círculos em verde) ou não foram encontradas

referências ou as mesmas não foram completamente claras no estudo para um determinado domínio (círculos em amarelo).

Para os estudos do tipo metodológico quasi-experimental, foi utilizada a escala de pontuação de *Newcastle-Ottawa* (NOS). A pontuação média do NOS para os estudos quasi-experimentais foi de 6 (variando de 6 a 8) (TABELA 2 - APÊNDICE G).

**Tabela 11. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS META-ANÁLISES DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.**

Autor	Desenho do estudo	País	N. de pacientes	Indicação do TMF	Doador ‡	Tipo de fezes	Via de administração†
Kump, 2018 (267)	Quasi-experimental	Áustria	27	colite ulcerativa	inespecífico	frescas	TGI_superior ou TGI_inferior
Goyal, 2018 (266)	Quasi-experimental	EUA	21	DII (não especificada)	familiar ou conhecido	frescas	TGI_superior ou TGI_inferior
Uygun, 2017 (215)	Quasi-experimental	Turquia	30	colite ulcerativa	inespecífico	frescas	TGI_inferior
Nishida, 2017 (265)	Quasi-experimental	Japão	41	colite ulcerativa	familiar ou conhecido	frescas	TGI_inferior
Karolewska-Bochenek, 2017 (210)	Quasi-experimental	Polônia	10	DII (não especificada)	universal	congeladas	TGI_superior
Jacob, 2017 (263)	Quasi-experimental	EUA	20	colite ulcerativa	universal	frescas	TGI_inferior
Ishikawa, 2017 (262)	Quasi-experimental	Japão	41	colite ulcerativa	familiar ou conhecido	frescas	TGI_inferior
Fang, 2017 (345)	Quasi-experimental	China	5	DII (não especificada)	familiar ou conhecido	frescas	TGI_superior ou TGI_inferior
Zhang, 2016 (261)	Quasi-experimental	China	28	colite ulcerativa	NR	frescas	TGI_superior
Vermeire, 2016 (260)	Quasi-experimental	Bélgica	14	DII (não especificada)	familiar ou conhecido	frescas	TGI_superior ou TGI_inferior
Vaughn, 2016 (259)	Quasi-experimental	EUA	19	doença de Crohn	universal	congeladas	TGI_inferior
Wei, 2015 (202)	Quasi-experimental	China	14	DII (não especificada)	universal	frescas	TGI_superior ou TGI_inferior
Damman, 2015 (257)	Quasi-experimental	EUA	7	colite ulcerativa	familiar ou conhecido	frescas	TGI_inferior
Kunde, 2013 (255)	Quasi-experimental	EUA	10	colite ulcerativa	familiar ou conhecido	frescas	TGI_inferior
Kump, 2013 (343)	Quasi-experimental	Áustria	6	colite ulcerativa	universal	frescas	TGI_inferior
Landy, 2015 (258)	Quasi-experimental	Reino Unido	8	pouchite crônica	inespecífico	frescas	TGI_superior
Suskind, 2015a (199)	Quasi-experimental	EUA	9	doença de Crohn	familiar ou conhecido	NR	TGI_superior
Suskind, 2015b (200)	Quasi-experimental	EUA	4	colite ulcerativa	NR	NR	TGI_superior
Sood, 2019 (269)	Quasi-experimental	Índia	41	colite ulcerativa	universal	frescas	TGI_inferior
Wang, 2018 (124)	Quasi-experimental	China	139	doença de Crohn	inespecífico	frescas ou congeladas	TGI_superior

Mizuno, 2017 (264)	Quasi-experimental	Japão	10	colite ulcerativa	familiar ou conhecido	frescas	TGI_inferior
Paramsothy, 2017 (214)	ECR	Austrália	81	colite ulcerativa	universal	congeladas	TGI_inferior
Wei, 2016 (346)	ECR	China	20	colite ulcerativa	universal	frescas	TGI_inferior
Rossen, 2015 (198)	ECR	Holanda	48	colite ulcerativa	inespecífico	frescas	TGI_superior
Moayyedi, 2015 (102)	ECR	Canadá	75	colite ulcerativa	universal	frescas ou congeladas	TGI_inferior
Costello, 2019 (347)	ECR	Austrália	73	colite ulcerativa	universal	congeladas	TGI_inferior

NOTA: ECR: ensaio clínico randomizado; N: número; NR: não reportado. † TGI\_superior = tubo nasogástrico; TGI\_inferior: colonoscopia ou enema; ‡ inespecífico: familiar ou conhecido e doador universal

### 5.2.1 Meta-análises de ECR

Quatro dos cinco ensaios clínicos randomizados incluídos apresentaram dados comparáveis e puderam ser avaliados em duas meta-análises, uma para remissão clínica e outra para resposta clínica (102, 198, 214, 347). Nos dois desfechos foram observadas diferenças estatisticamente significantes, favorecendo o TMF em relação ao placebo (277 pacientes - remissão clínica: RR 2,04 [IC 95% 1,16; 3,59],  $I^2 = 38\%$ ); resposta clínica: RR 1,68 [IC 95% 1,04; 2,72],  $I^2 = 55\%$ ). Os gráficos de floresta são apresentados nas FIGURAS 16 e 17.

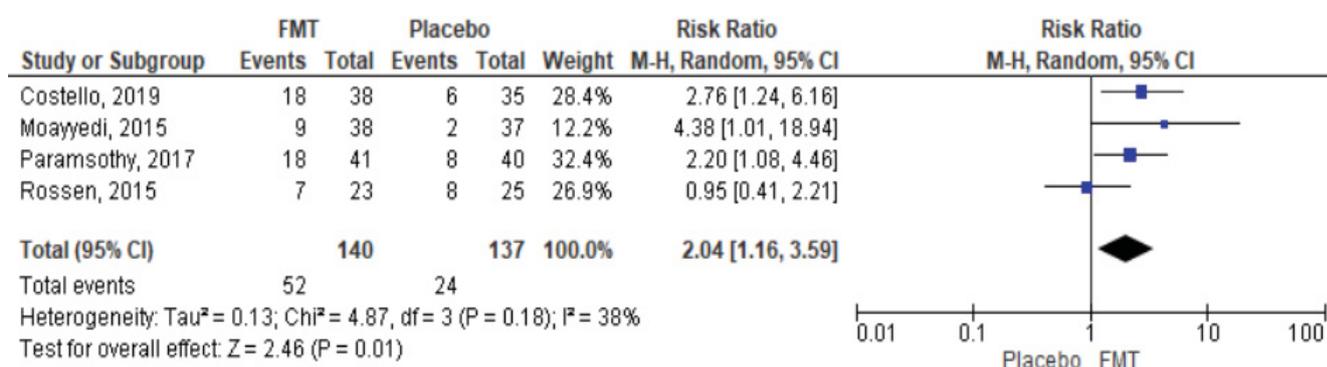


Figura 16. GRÁFICO DE FLORESTA PARA REMISSÃO CLÍNICA.

Nas análises de sensibilidade, o estudo de Rossen et al. (2015) (198) foi responsável por aumentar a heterogeneidade nas duas meta-análises. Após a remoção deste estudo, o valor de  $I^2$  caiu para 0%, e foram observados resultados mais pronunciados favorecendo o TMF sobre o placebo (remissão clínica: RR 2,60 [IC 95% 1,58; 4,29]; resposta clínica: RR 2,13 [IC 95% 1,45; 3,12]). A via nasogástrica (trato gastrointestinal superior) foi utilizada no estudo de Rossen et al. et al. (2015) (198),

enquanto os outros estudos utilizaram colonoscopia e enema (trato gastrointestinal inferior) (102, 214, 347). Além disso, os doadores do material fecal no estudo Rossen et al. (2015) consistiram em parentes, conhecidos e doadores universais (198), enquanto todas as amostras fecais dos outros três estudos foram coletadas de doadores universais (102, 214, 347). Não foram observados outros aspectos que pudessem explicar a heterogeneidade entre os estudos.

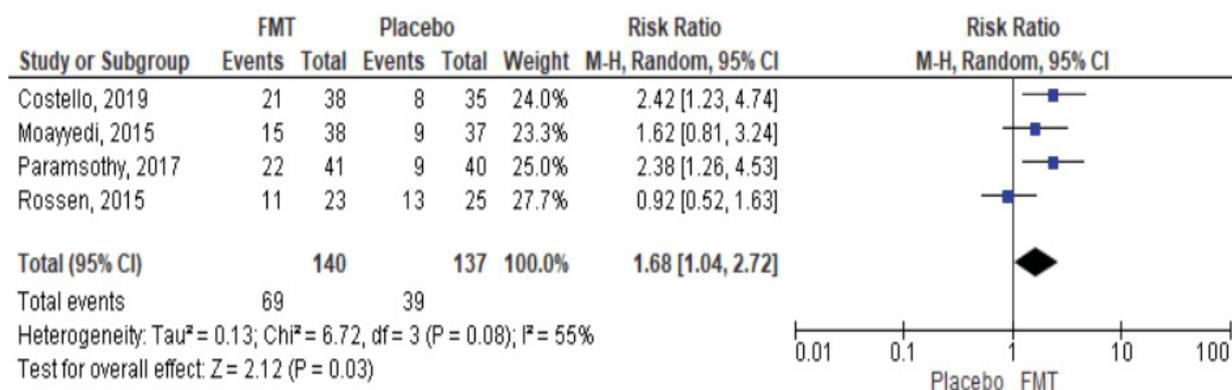


Figura 17. GRÁFICO DE FLORESTA PARA RESPOSTA CLÍNICA

### 5.2.3 Meta-análise de subgrupos

Três desfechos foram avaliados nas meta-análises de prevalência: remissão clínica, resposta clínica e qualquer evento adverso.

#### Remissão clínica

A análise dos 20 estudos quasi-experimentais (343, 255, 257, 258, 199, 200, 202, 259, 260, 261, 345, 262, 263, 210, 264, 265, 215, 266, 267, 268, 269) resultou na prevalência de remissão clínica de 29,5% [IC95% 20,3-40,8], enquanto os cinco ECR (102, 198, 362, 214, 347) resultaram em uma taxa de 36,4% [IC95% 27,2-46,8]. A taxa geral de remissão foi de 33,4% [IC95% 26,6-40,9], sem diferença significativa entre esses dois desenhos de estudo (p=0,347).

A análise do subgrupo de tipo de fezes revelou taxas de remissão clínica de 24,0% para material fecal fresco (343, 255, 257, 258, 198, 202, 346, 261, 345, 262, 263, 265, 215, 266, 267, 269), 47,2% para material fecal congelado (259, 210, 214, 347) e 40,0% quando ambos os tipos de fezes foram utilizados (102, 124), com

diferença estatística observada entre os grupos ( $p = 0,016$ ) (TABELA 12; FIGURA 1- APÊNDICE G). Dois artigos não relataram o tipo de fezes utilizadas para o TMF (199, 200). Observou-se diferença estatística ao comparar apenas estudos que relataram o uso de material fecal fresco e congelado separadamente ( $p=0,001$ ).

Na subanálise por tipo de doador, cinco estudos não especificaram a fonte de fezes (258, 198, 215, 267, 268), mostrando uma remissão de 37,1%. Em oito estudos (255, 257, 199, 260, 345, 262, 265, 266) os doadores de material fecal eram parentes ou conhecidos, resultando em remissão clínica de 20,2%. Os doadores universais forneceram material fecal em dez estudos (343, 102, 202, 259, 346, 263, 210, 214, 347, 269), o que levou a uma remissão de 39,8%. Em dois artigos (200, 261) não foi relatada a fonte de material fecal. Embora tenha sido observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos doadores ( $p = 0,032$ ), não foi encontrada diferença estatística ( $p = 0,051$ ) quando se considerou apenas estudos que utilizavam material fecal de parentes ou conhecidos em comparação com doadores universais (TABELA 12; FIGURA 2 - APÊNDICE G).

Os pacientes com doença de Crohn apresentaram uma taxa de remissão de 55,6% (199, 259, 210, 266, 268), enquanto os pacientes com colite ulcerativa apresentaram taxa de remissão de 29,6% (255, 257, 102, 198, 200, 346, 261, 262, 263, 210, 265, 214, 215, 266, 267, 347, 269). Três estudos avaliaram o TMF sem discriminar o tipo de DII (202, 260, 345), resultando em remissão de 41,0%, e um estudo (258) relatou taxa de remissão de 5,6% em pacientes com pouchite crônica. Foi observada diferença estatisticamente significativa para a análise de subgrupo do tipo de DII ( $p < 0,001$ ) (TABELA 12; FIGURA 3 - APÊNDICE G). Ao considerar apenas estudos que avaliaram pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa separadamente, também foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Tabela 12. EFICÁCIA DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL POR SUBGRUPOS.

Análise de subgrupo	Número de estudos (N)	Remissão clínica		Número de estudos (N)	Resposta clínica	
		Taxa de eventos (95% CI)	p-value		Taxa de eventos (95% CI)	p-value
<b>Tipo de fezes</b>			0.016*			0.317
Frescas	17	24.0% (15.9–34.6)		18	48.7% (36.6–61.0)	
Congeladas	4	47.2% (38.0–56.7)		4	57.3% (45.4–67.6)	
Frescas ou congeladas	2	40.0% (13.9–73.2)		2	56.6% (26.1–82.8)	
Não reportado	2	-		1	-	
<b>Tipo de doador</b>			0.032*			0.218
Familiar/conhecido	8	20.2% (9.9–36.9)		8	37.1% (21.5–56.0)	
Universal	10	39.8% (29.1–51.6)		10	58.0% (45.6–69.4)	
Inespecífico	5	37.1% (22.2–54.8)		5	60.1% (44.6–73.8)	
Não reportado	2	-		2	-	
<b>DII por subtipo</b>			< 0.001*			0.034*
Colite ulcerativa	18	29.6% (22.6–37.8)		19	50.7% (40.8–60.5)	
Doença de Crohn	5	55.6% (48.2–62.9)		4	66.3% (54.8–76.2)	
Pouchite crônica	1	5.6% (0.3–50.5)		1	5.6% (0.3–50.5)	
DII não especificada	3	41.0% (2.7–94.7)		3	58.1% (15.0–91.5)	

NOTA: DII: DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL. \*ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO.

A análise de sensibilidade mostrou que os resultados permaneceram inalterados com a remoção hipotética de cada estudo incluído (FIGURA 4 - APÊNDICE G).

### Resposta clínica

Um total de 20 estudos quasi-experimentais (343, 255, 257, 199, 202, 259, 260, 261, 345, 262, 263, 210, 264, 265, 215, 266, 267, 268, 269) e cinco ECR (102, 198, 346, 214, 347) foram reunidos, resultando em uma resposta clínica de 50,8% [IC95% 38,7-62,8] e 50,6% [42,5-58,6], respectivamente. A resposta global agrupada foi de 50,7% [IC95% 43,9–57,4]. Uma vez que ambos os tipos de estudos apresentaram

resultados semelhantes ( $p = 0,981$ ), eles foram agregados para as análises de subgrupos.

Pacientes que receberam material fecal fresco (relatado em 18 estudos (343, 255, 257, 258, 198, 202, 260, 346, 261, 345, 262, 263, 264, 265, 215, 266, 267, 269)) exibiram uma resposta clínica de 48,7%, enquanto indivíduos que receberam material fecal congelado (relatado em quatro estudos (259, 210, 214, 347)) apresentaram uma resposta de 57,3%. Em dois estudos (102, 268), material fecal fresco e congelado foram administrados em pacientes com DII, resultando em uma resposta clínica geral de 56,6%. Um estudo não relatou o tipo de fezes (199). Não foi observada diferença estatisticamente significativa para a análise por tipo de fezes ( $p = 0,317$ ) (TABELA 12; FIGURA 5 - APÊNDICE G) ou quando apenas foram considerados estudos que usavam fezes frescas versus material congelado ( $p = 0,307$ ).

Quando o material fecal foi fornecido por parentes ou conhecidos (255, 257, 260, 345, 262, 264, 265, 266) a resposta clínica foi de 37,1%, enquanto os pacientes que receberam material fecal de doadores universais (343, 102, 202, 259, 346, 263, 210, 214, 347, 269) exibiram resposta de 58,0%. Cinco estudos não especificaram o tipo de doador, resultando em uma prevalência de 60,1% para resposta clínica (258, 198, 215, 267, 268). Dois estudos não relataram o tipo de doador (199, 261). Não foi observada diferença estatisticamente significativa para a análise por tipo de doador ( $p = 0,218$ ) (TABELA 12; FIGURA 6 - APÊNDICE G) ou quando considerados apenas estudos que usaram material fecal de parentes ou conhecidos em comparação com doadores universais ( $p = 0,069$ ).

Três estudos não distinguiram o subtipo de DII, resultando em resposta clínica de 58,1% (202, 260, 345). Quatro estudos (259, 210, 266, 268) incluíram pacientes com doença de Crohn, resultando em 66,3% de resposta clínica, enquanto pacientes com colite ulcerativa, avaliados em 19 estudos (343, 255, 257, 102, 198, 200, 346, 261, 262, 263, 210, 265, 214, 215, 266, 267, 347, 269), apresentaram resposta de 50,7%. Um estudo avaliou pacientes com pouchite crônica, resultando em uma resposta de 5,6%. Foi observada diferença estatística entre os grupos de DII ( $p = 0,034$ ) (TABELA 12; FIGURA 7 – APÊNDICE G). Ao comparar estudos que relataram esse resultado para pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa separadamente, também foi observada diferença significativa ( $p = 0,043$ ).

A análise de sensibilidade mostrou que os resultados não mudaram com a remoção hipotética de cada estudo incluído (FIGURA 8 - APÊNDICE G).

#### 5.2.4 Qualquer evento adverso

Como vários estudos não detalharam os eventos adversos, esse resultado foi relatado como "qualquer evento adverso". Onze estudos quasi-experimentais (343, 258, 199, 200, 202, 261, 345, 262, 210, 215, 266) (os dois estudos de Suskind et al., foram agrupados para esse resultado) e três ECR (198, 346, 214) foram incluídos na análise, resultando em uma frequência de 36,1% [IC95% 23,5-50,9] e 58,1% [IC95% 20,0-88,5], respectivamente, para qualquer evento adverso. A frequência geral de eventos adversos foi de 38,4% [IC95% 26,0–52,5]. Ambos os tipos de estudo apresentaram resultados semelhantes ( $p = 0,333$ ), portanto foram incluídos para as análises de subgrupos.

Nos estudos em que o material fecal fresco foi transplantado (343, 258, 198, 202, 346, 261, 345, 262, 215, 266) a frequência de qualquer evento adverso foi de 42,2%, enquanto 57,2% foram observados em artigos que utilizam material fecal congelado (210, 214). Em um estudo foram utilizados material fresco e congelado, resultando em uma prevalência de 14,4% para qualquer evento adverso (268) (35). Os estudos de Suskind et al., que foram agrupados, não relataram o tipo de fezes utilizado (199, 200). Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados por tipo de fezes ( $p < 0,001$ ) (TABELA 13; FIGURA 9 - APÊNDICE G). No entanto, ao comparar material fecal fresco versus congelado não foi detectada diferença significativa ( $p = 0,584$ ).

Para pacientes que receberam material fecal de parentes ou conhecidos, três estudos (345, 262, 266), a prevalência de qualquer evento adverso foi de 56,0%, enquanto pacientes que receberam material fecal de doadores universais, avaliados em cinco estudos (343, 202, 346, 210, 214), apresentaram prevalência de 31,9% para qualquer evento adverso. Quatro estudos (258, 198, 215, 268) não especificaram o tipo de doador, resultando em uma prevalência de 35,6% para qualquer evento adverso. Dois estudos não relataram o tipo de doador (200, 261). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos por tipos de doadores ( $p = 0,542$ ) (TABELA 13; FIGURA 10 - APÊNDICE G) ou quando comparados apenas parentes ou conhecidos com doadores universais ( $p = 0,224$ ).

Pacientes com doença de Crohn exibiram uma prevalência de 14,4% (35), enquanto a frequência de 45,8% foi observada em indivíduos com colite ulcerativa (343, 198, 346, 261, 262, 214, 215) para qualquer evento adverso. Para estudos que

não especificaram o subtipo de DII, a ocorrência de qualquer evento adverso foi de 44,3% (199, 200, 202, 345, 210, 266). Um estudo investigou o TMF para pouchite crônica, resultando em uma prevalência de 37,5% para qualquer evento adverso (258). Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos de DII ( $p = 0,001$ ) (TABELA 13; FIGURA 11 - APÊNDICE G), no entanto, a significância pode não ser confiável, pois ao excluir o estudo de Wang et al (124) (o único artigo na análise que avaliou exclusivamente pacientes com doença de Crohn), a diferença estatisticamente significativa deixa de ser observada ( $p = 0,923$ ).

A análise de sensibilidade mostrou que os resultados permaneceram inalterados com a remoção hipotética de cada estudo incluído (FIGURA 12 - APÊNDICE G).

Tabela 13. SEGURANÇA DO TRANSPLANTE FECAL POR SUBGRUPOS

Subgrupo/Desfecho	Estudos (N)	Evento adverso	
		Taxa de evento (95% CI)	p-value
<b>Tipo de fezes</b>			< 0.001*
Frescas	10	42.2% (27.4–58.5)	
Congeladas	2	57.2% (14.5–91.4)	
Frescas ou congeladas	1	14.4% (9.5–21.3)	
Não reportado	1	-	
<b>Tipo de doador</b>			0.542
Familiar /Conhecido	3	56.0% (37.5–73.0)	
Universal	5	31.9% (10.1–66.1)	
Inespecífico	4	35.6% (12.3–68.5)	
Não reportado	2	-	
<b>DII por subtipo</b>			0.001*
Colite ulcerativa	7	45.8% (25.4–67.6)	
Doença de Crohn	1	14.4% (9.5–21.3)	
Pouchite crônica	1	37.5% (12.5–71.5)	
DII não especificada	5	44.3% (25.9–64.3)	

NOTA: DII: DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA. \*ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTE.

## 6. DISCUSSÃO

Esta revisão de escopo mostrou que o transplante de microbiota fecal vem sendo utilizado como uma alternativa terapêutica para o tratamento de infecções por *C. difficile* e outras doenças intestinais e não intestinais, com o intuito de restaurar a microbiota intestinal de um indivíduo doente. Observou-se o aumento do número de publicações nas últimas décadas acerca desta prática, sendo que do total de estudos analisados (n=230), os estudos do tipo relato de caso foram os mais frequentes (n=71), apontando a necessidade da realização de mais ensaios clínicos controlados para geração de evidências científicas mais robustas.

O TMF tem um papel bem estabelecido no tratamento de infecções recorrentes por *C. difficile* e tem avançado nos últimos anos com a elaboração de protocolos com orientações metodológicas, como por exemplo quanto ao uso de fezes congeladas e em cápsulas (363). Embora a agência federal do departamento de saúde e serviços humanos dos EUA (*Food and Drug Administration - FDA*) tenha anunciado que o TMF é considerado um produto biológico e está sob investigação para aprovação como novo medicamento, este ainda não foi liberado pela agência para qualquer indicação clínica específica, sendo seu uso apenas para fins experimentais (364, 361). Os resultados desta revisão de escopo demonstram que o número de publicações com indicações para o tratamento de ICD aumentaram a partir do ano de 2013, o que pode estar relacionado com as publicações destes protocolos.

Na Austrália, questões logísticas e regulatórias dificultam o acesso ao TMF, privando os pacientes de segurança e acesso oportuno a essa terapia. Neste país, existem divergências na regulação deste procedimento. Por um lado, o TMF pode ser administrado no local de atendimento do paciente sem estar sujeito a regras padronizadas para triagem e práticas de manuseio das fezes. Os médicos são capazes de manipular e administrar as fezes para um paciente sob seus cuidados com o consentimento apropriado. Por outro lado, o suprimento de porções de TMF de bancos de fezes que aderem a regras rigorosas atualmente não é permitido. A legislação em vigor proíbe a distribuição mais ampla de produtos terapêuticos que não estejam certificados de acordo com os protocolos estabelecidos pela *Good Manufacturing Practice* (GMP). Como consequência, o acesso à terapia do TMF seguro e rastreado na Austrália é desigual, segundo Costello e colaboradores (347).

Os dados apresentados neste estudo parecem coincidir com a questão da regulamentação do TMF na Austrália. Nas publicações identificadas para o tratamento de ICD, o TMF neste país foi reportado em quatro estudos de coorte (296, 300, 154, 155). O tipo de fezes utilizado não foi reportado em três estudos e os doadores foram universais ou membros da família (296, 154, 155). O estudo realizado por Costello et al. (2015) (300) utilizou fezes congeladas de doadores universais. Nestes estudos, as fezes foram coletadas e processadas pelos próprios serviços de atendimento dos pacientes. O uso de fezes frescas também foi observado, como no relato de caso de um paciente de 75 anos que utilizou fezes frescas da sua esposa para o transplante (146).

A infecção por *C. difficile* mapeada por esta revisão foi a finalidade de tratamento mais frequente (n=158), incluindo nove ECRs. Khan et al. (2018) (365), realizaram uma revisão sistemática com meta-análise, dos quais sete destes estudos foram incluídos, sendo o desfecho clínico de cura definido como a resolução da diarreia após uma única infusão de fezes. Embora os pacientes deste estudo tenham obtido uma resposta satisfatória com o TMF, a revisão sistemática demonstrou uma tendência não significativa da resolução da diarreia após uma única infusão de fezes frescas quando comparada com placebo (OR= 2.45, IC95%= 0,78–7,71; p=0.12, I<sup>2</sup>=69%). Os autores relataram que uma das limitações apresentadas nos ECRs foi a variabilidade no prazo definido na descrição da cura clínica (resolução da diarreia após o TMF ou utilização de medicamento) nos diferentes estudos (faixa média de 7-120 dias).

Outro estudo que avaliou as taxas de cura em ECRs em comparação com estudos observacionais de TMF para o manejo de ICD demonstrou heterogeneidade significativa entre as publicações incluídas (I<sup>2</sup>=91,35%). As taxas de cura foram menores nos ECR [WPR, 67,7%, IC95%, 54,2% -81,3%) em relação aos estudos observacionais [WPR, 82,7%, IC 95%, 71,1%-94,3%) (p<0,001). Quando se comparou a taxa de resolução clínica entre pacientes com infecção por CD recorrente versus pacientes com infecção recorrente e refratária, taxas de resolução mais altas foram observadas nos estudos com pacientes que usaram o TMF apenas para o tratamento de ICD recorrente em comparação a estudos que usaram o TMF para infecção recorrente e refratária ao CD (WPR; 79% versus 63,9%; p<0,001), sugerindo menor eficácia do TMF em pacientes com doença refratária a antibióticos que são utilizados para o tratamento de ICD. Os autores justificam que as diferenças nos

efeitos estimados do tratamento entre ECRs e estudos observacionais podem ser devidas à aplicação de critérios mais rigorosos em estudos que são realizados em ambiente controlado, levando à inclusão de uma pequena proporção de pacientes oriundos da prática clínica diária e que limita a generalização dos resultados para os pacientes atendidos no “mundo real” (366).

A utilização do TMF para o manejo de pacientes com DII demonstrou uma taxa de resposta de 51%, com remissão completa de 33%, para a análise quantitativa realizada com 25 estudos selecionados por esta revisão de escopo. A administração de material fecal congelado produziu melhores resultados em termos de remissão clínica quando comparada ao material fresco. Um ECR conduzido no Canadá comparou o uso de fezes congeladas e frescas para os pacientes com infecção recorrente por CD, concluindo que a eficácia foi semelhante para os dois tipos de fezes (75,0% no grupo de TMF congelado e 70,3% no grupo TMF fresco - na análise por intenção de tratar modificada) (174). Nossos achados produziram evidências positivas para o uso de material fecal congelado no TMF, o que é coincidente com alguns estudos anteriores (132, 367). O TMF com fezes congeladas oferece várias vantagens, incluindo disponibilidade imediata do material fecal, economia de custos associada à menor necessidade de triagem de doadores e menos requisitos estruturais do ambiente de prática onde o transplante é realizado (174).

O TMF tem sido investigado para utilização em outras desordens gastrointestinais além da ICD, mas poucas revisões sistemáticas têm sido publicadas, indicando que o procedimento é efetivo e seguro para o manejo da DII (368, 369, 370, 371, 372, 373). Em 2012, Anderson et al. conduziram uma revisão sistemática avaliando o TMF em pacientes com DII em que nenhum cálculo meta-analítico e nenhum estudo controlado foram incluídos. Apesar da fraca evidência disponível na época do estudo, os resultados apontaram para a potencial efetividade e segurança do TMF para o tratamento da DII (368). Narula et al. publicaram uma revisão sistemática com meta-análise em 2017 avaliando o TMF apenas para colite ulcerativa ativa. Os autores reuniram ECRs de alta qualidade para avaliar remissão clínica e remissão ou resposta endoscópica, incluindo apenas quatro estudos em sua meta-análise. Seus achados demonstraram uma remissão clínica mais alta combinada com remissão endoscópica no grupo TMF quando comparado ao placebo, sem diferença significativa entre TMF e placebo para eventos adversos graves (370). Nossas meta-análises de pares apontam diferenças significativas que favorecem o TMF para

remissão clínica e resposta clínica. No entanto, ainda há um número reduzido de estudos comparativos avaliando TMF para DII. Esse pode ser o motivo da posição excessivamente cautelosa de alguns consensos que limitaram o uso do TMF para DII e outros distúrbios gastrointestinais não relacionados a ICD apenas para ambientes de pesquisa (7, 374).

Em 2017, Paramsothy et al. conduziram uma ampla revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e a segurança do TMF em pacientes com DII. Nossos resultados estão em consonância com seus achados de remissão clínica e resposta clínica na doença de Crohn (52% de remissão clínica no estudo de Paramsothy et al. versus 56% em nosso estudo) e colite ulcerativa (33% versus 30% para remissão clínica, respectivamente; 52% versus 51% para resposta clínica, respectivamente). No entanto, diferentemente de Paramsothy et al., preferimos não incluir resumos de conferências para reunir evidências mais confiáveis. Os autores realizaram algumas análises de subgrupos, no entanto, seus resultados para o tipo de doador foram incertos devido ao pequeno número de estudos. Em contraste com Paramsothy et al., os estudos incluídos em nossa revisão sistemática permitiram análises quantitativas de eventos adversos, demonstrando os benefícios do TMF para pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa (375).

Outra desordem intestinal para a qual o TMF é investigado corresponde à SII. A SII é um distúrbio intestinal com etiologia multifatorial, que interfere na motilidade do intestino, na hipersensibilidade visceral, nas alterações da permeabilidade da mucosa, na ativação imune ou parâmetros sistêmicos que afetam a interação intestino-cérebro, considerados como mecanismos subjacentes (376). Apesar de não haver consenso ou protocolos para utilização de TMF para o tratamento da SII, esta prática está sendo descrita na literatura científica (377, 378, 379, 237, 380, 272, 381, 382, 383, 384, 351, 385). Destes estudos citados, apenas três foram resgatados para a revisão de escopo devido aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos (237, 272, 351).

Dos 13 ensaios clínicos incluídos que avaliaram os desfechos do TMF para a SII, oito eram ensaios clínicos de braço único e cinco ensaios clínicos com grupos comparativos. Os resultados mostraram que nos ensaios clínicos de braço único 59,5% (IC95% 49,1–69,3) dos pacientes apresentaram melhora significativa dos sintomas relacionados a SII. Em contrapartida, não houve diferenças entre o grupo TMF e o grupo controle na melhoria das alterações no sistema de pontuação de

gravidade da SII (RR=0,93, IC95% 0,50–1,75) para os pacientes participantes dos ensaios clínicos com grupos comparativos. Os autores justificaram que o TMF não foi eficaz na SII devido às variações nos métodos de TMF e nos perfis dos pacientes, contribuindo para a heterogeneidade nos resultados dos estudos (376).

Cinco estudos com 52 participantes tiveram como objetivo avaliar a efetividade do TMF na descolonização intestinal de pacientes adultos colonizados com bactérias resistentes a antibióticos. Os resultados demonstraram que um mês após a infusão do TMF a descolonização foi observada em metade dos casos. A maior resposta em relação à descolonização foi observada para bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, enquanto as respostas para *Klebsiella pneumoniae* com metalo-beta-lactamase tipo 1 de Nova Delhi (NDM-1) e betalactamase de espectro estendido (ESBL) resistente a antibióticos foram menores. Nos casos de sucesso, 70% da descolonização dos pacientes infectados ocorreram na primeira semana após o TMF. Segundo o autor, não foi possível a realização de análise por subgrupos devido às amostras pequenas dos estudos incluídos, o que poderia levar a conclusões errôneas (386).

No estudo de Stalenhoef et al. (2017), que avaliou um paciente com enterite bacteriana resistente a antimicrobianos, observou-se que a melhora clínica frente ao TMF ocorreu após 18 meses de acompanhamento. Não houve reinfecção pela bactéria *P. aeruginosa*, embora não se tenha conseguido erradicar a colonização intestinal por *E. coli* multirresistente. Os autores presumem que a *E. coli* foi adquirida após o tratamento de erradicação de *P. aeruginosa*, pois esta bactéria não havia sido detectada em culturas anteriores, e que a incompleta erradicação da *E. coli* resistente pode ter sido resultado da coexistência de cepas de *E. coli* de doador e do próprio paciente após o transplante. Outro estudo demonstrou esta coexistência de cepas entre doadores e receptores, que persistiu por pelo menos três meses da utilização do TMF em pacientes com síndrome metabólica (217). Isso sugere que novas cepas, adquiridas via transplante de fezes, podem colonizar o intestino sem substituir a população de cepas naturais do receptor (75).

Existem outras narrativas sobre a melhora de doenças não relacionadas a causas intestinais nas quais o TMF foi utilizado como forma de tratamento, como por exemplo encefalopatia hepática (10), hepatite alcóolica (11) e colangite esclerosante primária (99). Entretanto, são poucas as evidências de eficácia na prática clínica (363).

As características analisadas em 168 publicações sobre a utilização do TMF em uma revisão sistemática realizada por Lai et. al. (2019) são semelhantes com os

dados apresentados nesta revisão de escopo (387). As indicações terapêuticas foram frequentes para ICD (n=108), DII (n=31), constipação lenta do trânsito intestinal (n = 6), SII (n = 3) e infecções com bactérias resistentes (n= 2). O perfil dos doadores foi reportado em 117 estudos: 22% eram parentes de primeiro grau, 2% parentes em segundo grau e 72% eram de doadores universais. De 159 artigos, 48 descreveram a realização de diferentes tipos de exames de fezes e 53 tipos diferentes para exame de sangue, sendo a pesquisa de toxinas de *C. difficile* (95%) e exames parasitológicos (94%) os mais comuns; 85% dos estudos descreveram as preparações das fezes, dos quais 63% foram fezes frescas, 27% congeladas e 10% usaram a combinação de fezes frescas e congeladas. Dez diferentes vias de administração das fezes foram relatadas, de modo que a colonoscopia foi a mais comum (30,4%), seguida pelas vias mistas (25,6%) e tubo nasogástrico/nasoduodenal (6,6% cada) (387).

Embora não tenha sido encontrada diferença significativa ao comparar familiares/conhecidos com doadores universais, nossos resultados apontaram taxas mais altas de remissão clínica e resposta clínica quando utilizado material de doadores universais. Uma razão potencial da falta de significância poderia ser os grandes intervalos de confiança das proporções combinadas em doadores familiares/conhecidos e universais. Estudos anteriores não mostraram diferenças significativas nos resultados entre o TMF de doadores universais e doadores identificados pelo paciente (388). Esses resultados reforçam o modelo de doadores universais, que promove um acesso mais custo-efetivo para o TMF (389).

Com relação aos eventos adversos (EA) relacionados ao TMF, sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreias, flatulências, dores abdominais e febre, foram os mais frequentemente observados nos estudos. Tais eventos são considerados leves e moderados (361), de curto prazo e muitas vezes autolimitados (363).

A análise de 135 estudos que utilizaram o TMF com fins terapêuticos relatou a ocorrência de EA em 4.493 pacientes. Diarreia (13,0%), distensão abdominal/flatulência (11,6%), náusea/vômito (6,1%), dor abdominal (5,5%), constipação (2,1%), febre (2,7%), dificuldade respiratória (2,4%), dor de cabeça (1,5%) e fadiga (1,4%) foram os mais comuns relacionados ao trato gastrointestinal. Crises ou sintomas relacionados ao DII foram reportados em 1,3% dos pacientes. As taxas de EA foram mais altas no TMF pelo trato gastrointestinal superior quando comparado com o trato gastrointestinal inferior ou rotas mistas, exceto para EA

relacionados a DII como colectomia ou colite. Os pacientes com DII apresentaram mais febre que os pacientes com ICD (7,9% versus 2,0%,  $p=0,011$ ) e em relação aos pacientes com outras condições diversas (7,9% versus 1,7%,  $p=0,0090$ ), para as quais as taxas de EA não mostraram diferença significativa entre as vias de administração do TMF (387).

Apesar da diferença significativa observada entre os grupos de fezes nos eventos adversos, a diferença desapareceu ao comparar apenas material fecal fresco versus congelado. Em nossa análise, o estudo de Wang et al. (2018) foi responsável pela diferença estatística (268). Uma situação semelhante foi avaliada para o tipo de DII, em que a diferença estatística foi produzida por um único estudo avaliando pacientes com doença de Chron (124). Quando este estudo é removido da análise, a diferença não é mais observada. Assim, não é possível inferir com confiança que as características das fezes e o tipo de DII influenciam a ocorrência de eventos adversos relacionados ao procedimento. Não houve diferença na avaliação dos eventos adversos agrupados por tipo de doador. Os eventos adversos mais comuns foram diarreia leve, dor abdominal, náusea, flatulência e febre, que cessaram 24 horas após o transplante.

O estudo de Lai et al. (2019) referiu que a incidência de eventos adversos graves foi menor que um por cento para os 4.493 pacientes envolvidos nestes estudos. As poucas fatalidades que ocorreram foram raras e acometeram pacientes com comorbidades graves, sendo a taxa de mortalidade de 0,14% (387). Eventos adversos graves reportados por Wang et al. (2016) envolveram dez publicações com 38 pacientes, e destes a taxa de mortalidade foi de 3,5%. Quanto a causalidade do evento, um óbito foi definido como relacionado ao TMF, dois possivelmente relacionados e 35 óbitos não estavam relacionados ao transplante. Algumas limitações para identificação dos EA foram reportadas por este estudo. A ocorrência de EA é subestimada nos estudos e, em muitos casos, eventos adversos menores e autolimitados são ignorados pelos pesquisadores. Outro fator relatado é que existe uma natureza subjetiva na classificação dos EA, e na maioria dos casos é impraticável resgatar dados originais das publicações (48).

Recentemente, uma grande preocupação em relação ao TMF surgiu em virtude de dois adultos imunocomprometidos (homem de 49 anos com cirrose hepática viral e homem de 73 anos com síndrome mielodisplásica), dos 22 pacientes envolvidos em dois ensaios clínicos diferentes, terem desenvolvido bacteremia grave causada por *E.*

*coli* produtora de beta-lactamase de espectro ampliado (ESBL) após serem submetidos ao TMF. O indivíduo com síndrome mielodisplásica foi a óbito por sepse severa. O material fecal, em ambos os casos, foi administrado por meio de cápsulas preparadas a partir de fezes obtidas do mesmo doador e do mesmo lote. A relação entre doador e receptores foi detectada por meio de sequenciamento genômico. As fezes do doador e as cápsulas com este conteúdo que resultaram no produto para o TMF utilizado nestes dois indivíduos não foram testadas para micro-organismos gram-negativos produtores de ESBL antes do uso. Após a ocorrência desses eventos adversos, as preparações armazenadas de TMF deste doador de fezes foram testadas e mostraram-se positivas para bactéria *E. coli* produtora de ESBL idêntica às bactérias isoladas nos dois pacientes. Os outros pacientes envolvidos nestes estudos apresentaram resultados negativos para esta bactéria. Devido a gravidade dos eventos adversos, os ensaios clínicos foram suspensos (390). O FDA emitiu um alerta nacional em seu site sobre o potencial risco de eventos adversos sérios com chance de morte causados por micro-organismos multirresistentes a antibióticos e determinou que a realização de uma triagem adicional para investigação destes patógenos seja obrigatória para os estudos que realizam pesquisas com TMF, sob sua supervisão (FDA, 2019).

Os óbitos atribuídos ao TMF reportados nesta revisão de escopo totalizaram 22 casos: 15 por complicações relacionadas a ICD (n=2) (277); (n=6) (312); (n=3) (301); (n=1) (311); (n=1) (157); (n=1) (331); (n=1) (325); três pacientes foram a óbito por sepse após TMF (n=1) (282), (n=1) (356), (n=1) (181); um paciente morreu por complicações na colectomia (n=1) (282); dois estudos reportaram o óbito de dois pacientes relacionados ao TMF, embora os motivos não tenham sido especificados (n=1) (319), (n=1) (157); e um paciente foi a óbito por aspiração do conteúdo fecal durante o procedimento (n=1) (296). O monitoramento a longo prazo, incluindo dados clínicos e analíticos para eventos adversos com relação a periodicidade e duração do acompanhamento dos pacientes não estão determinados, e as evidências científicas publicadas até o momento são de baixa qualidade segundo o consenso europeu (7, 363).

Destacamos que apesar da maioria dos estudos referir desfechos positivos com a utilização do transplante de fezes, foram encontrados fatores limitantes em diversos artigos analisados. Entre esses se incluem a falta de padronização de desfecho clínico (cura ou remissão da doença), variabilidade no prazo definido para descrição da cura

ou remissão clínica, falta de identificação por paciente e por tipo de evento adverso de grau leve a grave, bem como a utilização de antimicrobianos previamente ou concomitantemente ao transplante de fezes, período de acompanhamento e monitoramento clínico dos pacientes. Outra limitação identificada foi quanto ao sintoma de diarreia, de modo que em muitos estudos não ficou claro se a diarreia era devida à inefetividade do TMF (ausência de cura) ou se esta era uma reação adversa ao TMF. Essas limitações dificultam conclusões robustas acerca dos efeitos do TMF para muitas das patologias aqui contempladas.

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O uso do TMF atende a uma necessidade crescente e atual da assistência em saúde, porém, algumas lacunas ainda precisam ser preenchidas no âmbito da saúde baseada em evidências. Assim, as evidências geradas por meio da presente revisão de escopo, que permitiu o mapeamento das publicações acerca do tema até o momento, podem auxiliar o delineamento de futuros estudos clínicos, à medida que apontam para quais patologias as pesquisas devem ser direcionadas. Futuras pesquisas nesse âmbito, especialmente utilizando fezes congeladas de doadores universais, poderão contribuir para a elaboração de protocolos clínicos e subsidiar a tomada de decisões em saúde acerca da indicação do TMF como alternativa de tratamento para desordens intestinais e não intestinais.

## 8. CONCLUSÃO

Esta revisão de escopo teve o objetivo de mapear as evidências de estudos primários realizados em seres humanos que utilizaram o TMF para fins de prevenção ou tratamento de diversas patologias. Pode-se observar que este tipo de tratamento está sendo amplamente utilizado, principalmente para ICD e com menor proporção para o tratamento de outras desordens intestinais e não intestinais, apesar da falta de padronização destas práticas.

Nossa análise quantitativa demonstrou os efeitos positivos do TMF no tratamento da DII com diferenças significativas em comparação ao placebo. Além disso, vários estudos quasi-experimentais e de alta qualidade mostraram que o TMF é uma alternativa segura, com taxas de remissão e resposta clínicas promissoras. Também foi identificado que o uso de material fecal congelado de doadores universais pode estar associado a melhores resultados de eficácia em pacientes com DII, especialmente aqueles com doença de Crohn. O tipo de fezes, o tipo de doador e o subtipo de doença inflamatória intestinal não influenciam significativamente na taxa de eventos adversos relacionados ao TMF.

## REFERÊNCIAS

- 1 STARR, J. M. *et al.* Risk factors for *Clostridium difficile* colonisation and toxin production. **Age Ageing**, v. 32, n. 6, p.657-60, 2003.
- 2 LI, S. S. *et al.* Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation. **Science**, v. 352, n. 6285, p.586-589, 2016.
- 3 POTHOUKAKIS, C.; LAMONT, J. T. *Clostridium difficile* colitis and diarrhea. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 22, n. 3, p.623-37, 1993.
- 4 KELLY, C. P.; POTHOUKAKIS, C.; LAMONT, J. T. *Clostridium difficile* colitis. **N Engl J Med**, v. 330, n. 4, p.257-62, 1994.
- 5 SEARS, C. L.; KAPER, J. B. Enteric bacterial toxins: mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. **Microbiol Rev**, v. 60, n. 1, p.167-215, 1996.
- 6 BORODY, T. J.; KHORUTS, A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 9, n. 2, p.88-96, 2011.
- 7 CAMMAROTA, G. *et al.* European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. **Gut**, v. 66, n. 4, p.569-580, 2017.
- 8 GEORGE, R. H. *et al.* Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. **Br Med J**, v. 1, n. 6114, p.695, 1978.
- 9 BARTLETT, J. G. *Clostridium difficile*: clinical considerations. **Rev Infect Dis**, v. 12 Suppl 2, n., p.S243-51, 1990.
- 10 BAJAJ, J. S. *et al.* Fecal Microbiota Transplant From a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. **Hepatology**, v. 66, n. 6, p.1727-1738, 2017.
- 11 PHILIPS, C. A. *et al.* Healthy donor faecal transplant for corticosteroid non-responsive severe alcoholic hepatitis. **BMJ Case Rep**, v. 2017, n., 2017.
- 12 KANG, D. W. *et al.* Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. **Microbiome**, v. 5, n. 1, p.10, 2017.
- 13 BRANDT, L. J. Fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection. **Gastroenterol Hepatol (N Y)**, v. 8, n. 3, p.191-4, 2012.
- 14 HOOPER, L. V.; LITTMAN, D. R.; MACPHERSON, A. J. Interactions between the microbiota and the immune system. **Science**, v. 336, n. 6086, p.1268-73, 2012.
- 15 EISEMAN, B. *et al.* Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. **Surgery**, v. 44, n. 5, p.854-9, 1958.

- 16 KASSAM, Z. *et al.* Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. **Am J Gastroenterol**, v. 108, n. 4, p.500-8, 2013.
- 17 VAN NOOD, E.; DIJKGRAAF, M. G.; KELLER, J. J. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. **N Engl J Med**, v. 368, n. 22, p.2145, 2013.
- 18 CAMMAROTA, G.; IANIRO, G.; GASBARRINI, A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. **J Clin Gastroenterol**, v. 48, n. 8, p.693-702, 2014.
- 19 VYAS, D.; AEKKA, A.; VYAS, A. Fecal transplant policy and legislation. **World J Gastroenterol**, v. 21, n. 1, p.6-11, 2015.
- 20 GUSTAFSSON, A. *et al.* The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. **Scand J Gastroenterol**, v. 34, n. 6, p.580-6, 1999.
- 21 AAS, J.; GESSERT, C. E.; BAKKEN, J. S. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. **Clin Infect Dis**, v. 36, n. 5, p.580-5, 2003.
- 22 MACCONNACHIE, A. A. *et al.* Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a UK case series. **QJM**, v. 102, n. 11, p.781-4, 2009.
- 23 RUBIN, T. A. *et al.* Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Report on a case series. **Anaerobe**, v. 19, n., p.22-26, 2013.
- 24 YOUNGSTER, I. *et al.* Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. **JAMA**, v. 312, n. 17, p.1772-8, 2014.
- 25 LYNCH, S. V.; PEDERSEN, O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. **N Engl J Med**, v. 375, n. 24, p.2369-2379, 2016.
- 26 GORKIEWICZ, G.; MOSCHEN, A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. **Virchows Arch**, v. 472, n. 1, p.159-172, 2018.
- 27 SEKIROV, I. *et al.* Gut microbiota in health and disease. **Physiol Rev**, v. 90, n. 3, p.859-904, 2010.
- 28 DONALDSON, G. P.; LEE, S. M.; MAZMANIAN, S. K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. **Nat Rev Microbiol**, v. 14, n. 1, p.20-32, 2016.
- 29 CRESCI, G. A.; BAWDEN, E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. **Nutr Clin Pract**, v. 30, n. 6, p.734-46, 2015.
- 30 MAYER, E. A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. **Nat Rev Neurosci**, v. 12, n. 8, p.453-66, 2011.
- 31 SERDOURA, S. V. **Microbiota intestinal e Obesidade**. 2017, p.28. 2017

32 NIEUWDORP, M. *et al.* Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. **Gastroenterology**, v. 146, n. 6, p.1525-33, 2014.

33 HAWRELAK, J. A.; MYERS, S. P. The causes of intestinal dysbiosis: a review. **Altern Med Rev**, v. 9, n. 2, p.180-97, 2004.

34 PRIDEAUX, L. *et al.* Impact of ethnicity, geography, and disease on the microbiota in health and inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 19, n. 13, p.2906-18, 2013.

35 PAIXÃO, L. A. D.; CASTRO, F. F. D. S. **A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro.** Universitas: Ciências da Saúde 14(1):85-96. Brasília, v. 14, n. 1, p. 85-96, jan./jun. 2016. 2016

36 GORBACH, S. L. Perturbation of intestinal microflora. **Vet Hum Toxicol**, v. 35 Suppl 1, n., p.15-23, 1993.

37 HURLEY, B. W.; NGUYEN, C. C. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. **Arch Intern Med**, v. 162, n. 19, p.2177-84, 2002.

38 GERARD, P. Gut microbiota and obesity. **Cell Mol Life Sci**, v. 73, n. 1, p.147-62, 2016.

39 BAFETA, A. *et al.* Methods and Reporting Studies Assessing Fecal Microbiota Transplantation: A Systematic Review. **Ann Intern Med**, v. 167, n. 1, p.34-39, 2017.

40 ZHANG, F. *et al.* Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? **Am J Gastroenterol**, v. 107, n. 11, p.1755; author reply p.1755-6, 2012.

41 KELLY, C. R. *et al.* Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. **Gastroenterology**, v. 149, n. 1, p.223-237, 2015.

42 SCHWAN A, S. S., TROTTESTAM U, ARONSSON B. Relapsing Clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of normal faeces. **Scand J Infect Dis.** **1984;16(2):211-5.**, v., n., 1984.

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

44 BRANDT, L. J.; ARONIADIS, O. C. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. **Gastrointest Endosc**, v. 78, n. 2, p.240-9, 2013.

45 ALLEGRETTI, J. R. *et al.* The 5D framework: a clinical primer for fecal microbiota transplantation to treat Clostridium difficile infection. **Gastrointest Endosc**, v. 87, n. 1, p.18-29, 2018.

46 WEINGARDEN, A. R. *et al.* Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 306, n. 4, p.G310-9, 2014.

47 MULLISH, B. H. *et al.* Microbial bile salt hydrolases mediate the efficacy of faecal microbiota transplant in the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection. **Gut**, v. 68, n. 10, p.1791-1800, 2019.

48 WANG, S. *et al.* Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. **PLoS One**, v. 11, n. 8, p.e0161174, 2016.

49 AMIRTHA, T. Banking on stool despite an uncertain future. **Science**, v. 352, n. 6291, p.1261-1262, 2016.

50 TERVEER, E. M. *et al.* How to: Establish and run a stool bank. **Clin Microbiol Infect**, v. 23, n. 12, p.924-930, 2017.

51 EBSERH. **Centro de Transplante de Microbiota Fecal, instalado no âmbito do Laboratório de Pesquisas/Banco de Tumores e Tecidos do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG) do Hospital das Clínicas na Universidade Federal de Minas Gerais.** Disponível Acesso em:10/10/2019.

52 GANC, A. J. *et al.* Fecal microbiota transplant by push enteroscopy to treat diarrhea caused by *Clostridium difficile*. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 13, n. 2, p.338-9, 2015.

53 DESAI, K. *et al.* Epidemiological and economic burden of *Clostridium difficile* in the United States: estimates from a modeling approach. **BMC Infect Dis**, v. 16, n., p.303, 2016.

54 LEFFLER, D. A.; LAMONT, J. T. *Clostridium difficile* infection. **N Engl J Med**, v. 372, n. 16, p.1539-48, 2015.

55 CROBACH, M. J. *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). **Clin Microbiol Infect**, v. 15, n. 12, p.1053-66, 2009.

56 BARBUT, F.; JONES, G.; ECKERT, C. Epidemiology and control of *Clostridium difficile* infections in healthcare settings: an update. **Curr Opin Infect Dis**, v. 24, n. 4, p.370-6, 2011.

57 OOIJEVAAR, R. E. *et al.* Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. **Clin Microbiol Infect**, v. 24, n. 5, p.452-462, 2018.

58 DONSKEY, C. J. *Clostridium difficile* in Older Adults. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 31, n. 4, p.743-756, 2017.

59 BIGNARDI, G. E. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. **J Hosp Infect**, v. 40, n. 1, p.1-15, 1998.

60 MCFARLAND, L. V. Renewed interest in a difficult disease: Clostridium difficile infections--epidemiology and current treatment strategies. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 25, n. 1, p.24-35, 2009.

61 ABOU CHAKRA, C. N. *et al.* Risk factors for recurrence, complications and mortality in Clostridium difficile infection: a systematic review. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p.e98400, 2014.

62 DEBAST, S. B. *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. **Clin Microbiol Infect**, v. 20 Suppl 2, n., p.1-26, 2014.

63 COHEN, S. H. *et al.* Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 31, n. 5, p.431-55, 2010.

64 MCDONALD, L. C. *et al.* Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). **Clin Infect Dis**, v. 66, n. 7, p.e1-e48, 2018.

65 PEREIRA, N. G. **Infecção pelo Clostridium difficile**. *Jornal Brasileiro de Medicina - JBM*. Brasil. 2014

66 BAKKEN, J. S. *et al.* Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 9, n. 12, p.1044-9, 2011.

67 MOAYYEDI, P. *et al.* Faecal microbiota transplantation for Clostridium difficile-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. **Med J Aust**, v. 207, n. 4, p.166-172, 2017.

68 BORODY, T. *et al.* Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease: 2015 update and the road ahead. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 9, n. 11, p.1379-91, 2015.

69 DROSSMAN, D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. **Gastroenterology**, v., n., 2016.

70 LACY, B. E. *et al.* Bowel disorders. **Gastroenterology**, v. 150, n. 6, p.1393-1407e5, 2016.

71 SHANE, A. L. *et al.* 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. **Clin Infect Dis**, v. 65, n. 12, p.e45-e80, 2017.

72 BABADY, E.; MEAD, P. Molecular Diagnosis of Gastrointestinal Infections. In: (Ed.). **Gastrointestinal Diseases and their Associated Infections**ed., 2019. p. 167-185.

73 FILHO, H. M. T. Gastroenterites infecciosas. **Jornal Brasileiro do Medicina - JBM**, v. 101, n., 2013.

74 WEI, Y. *et al.* Fecal microbiota transplantation restores dysbiosis in patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* enterocolitis. **Bmc Infectious Diseases**, v. 15, n., 2015.

75 STALENHOEF, J. E. *et al.* Fecal Microbiota Transfer for Multidrug-Resistant Gram-Negatives: A Clinical Success Combined With Microbiological Failure. **Open Forum Infect Dis**, v. 4, n. 2, p.ofx047, 2017.

76 WILKINS, T. *et al.* Diagnosis and management of IBS in adults. **Am Fam Physician**, v. 86, n. 5, p.419-26, 2012.

77 CANAVAN, C.; WEST, J.; CARD, T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. **Clin Epidemiol**, v. 6, n., p.71-80, 2014.

78 FARMER, A. D.; RUFFLE, J. K. Irritable bowel syndrome. **Medicine (Baltimore)**, v. 47, n. 6, p.350-353, 2019.

79 FORD, A. C.; LACY, B. E.; TALLEY, N. J. Irritable Bowel Syndrome. **N Engl J Med**, v. 376, n. 26, p.2566-2578, 2017.

80 THABIT, A. K.; NICOLAU, D. P. Lack of Correlation between Bristol Stool Scale and Quantitative Bacterial Load in *Clostridium difficile* Infection. **Infect Dis (Auckl)**, v. 8, n., p.1-4, 2015.

81 MARTINEZ, A. P.; AZEVEDO, G. R. D. Tradução, adaptação cultural e validação da Bristol Stool Form Scale para a população brasileira. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 20(3):[7 telas], n., 2012.

82 LACY, B. E.; CHEY, W. D.; LEMBO, A. J. New and Emerging Treatment Options for Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterol Hepatol (N Y)**, v. 11, n. 4 Suppl 2, p.1-19, 2015.

83 PINN, D. M.; ARONIADIS, O. C.; BRANDT, L. J. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? **Neurogastroenterol Motil**, v. 27, n. 1, p.19-29, 2015.

84 RINGEL, Y.; MAHARSHAK, N. Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 305, n. 8, p.G529-41, 2013.

85 RAJILIC-STOJANOVIC, M. *et al.* Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. **Gastroenterology**, v. 141, n. 5, p.1792-801, 2011.

86 SUNKARA, T. *et al.* Fecal microbiota transplant - a new frontier in inflammatory bowel disease. **J Inflamm Res**, v. 11, n., p.321-328, 2018.

- 87 PIHL-LESNOVSKA, K. *et al.* Patients' perspective of factors influencing quality of life while living with Crohn disease. **Gastroenterol Nurs**, v. 33, n. 1, p.37-44; quiz 45-6, 2010.
- 88 FABISIAK, N. *et al.* Fat-soluble Vitamin Deficiencies and Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **J Clin Gastroenterol**, v. 51, n. 10, p.878-889, 2017.
- 89 YARLAS, A. *et al.* Burden of Ulcerative Colitis on Functioning and Well-being: A Systematic Literature Review of the SF-36(R) Health Survey. **J Crohns Colitis**, v. 12, n. 5, p.600-609, 2018.
- 90 GUIDELINES, W. G. O. P. Doença inflamatória intestinal. v., n., 2015.
- 91 RUBIN, D. T. *et al.* ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. **Am J Gastroenterol**, v. 114, n. 3, p.384-413, 2019.
- 92 KNIGGEE, K. L. Inflammatory Bowel Disease. v. 4, n. 4.
- 93 LICHTENSTEIN, G. R. *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. **Am J Gastroenterol**, v. 113, n. 4, p.481-517, 2018.
- 94 ABRAHAM, C.; CHO, J. H. Inflammatory bowel disease. **N Engl J Med**, v. 361, n. 21, p.2066-78, 2009.
- 95 IANIRO, G. *et al.* Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. **Medicine (Baltimore)**, v. 93, n. 19, p.e97, 2014.
- 96 WEINGARDEN, A. R.; VAUGHN, B. P. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. **Gut Microbes**, v. 8, n. 3, p.238-252, 2017.
- 97 KOOTTE, R. S. *et al.* Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. **Cell Metab**, v. 26, n. 4, p.611-619.e6, 2017.
- 98 DAVIDO, B. *et al.* Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? **J Hosp Infect**, v. 95, n. 4, p.433-437, 2017.
- 99 ALLEGRETTI, J. R. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Pilot Clinical Trial. **Am J Gastroenterol**, v. 114, n. 7, p.1071-1079, 2019.
- 100 ZAMUDIO-TIBURCIO, A. *et al.* [Breaking paradigms. Intestinal microbiota transplantation: Preliminar report]. **Cir Cir**, v. 85 Suppl 1, n., p.6-12, 2017.
- 101 SOKOL, H. *et al.* Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. **Dig Liver Dis**, v. 48, n. 3, p.242-7, 2016.

102 MOAYYEDI, P. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. **Gastroenterology**, v. 149, n. 1, p.102-109 e6, 2015.

103 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.913-6 e7, 2012.

104 HOLVOET, T. *et al.* Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. **Gut**, v. 66, n. 5, p.980-982, 2016.

105 KAKIHANA, K. *et al.* Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. **Blood**, v. 128, n. 16, p.2083-2088, 2016.

106 DIB, R. E. **GUIA PRÁTICO DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS**. Cultura Acadêmica. São Paulo:

107 MC, S. R. E. M. **Rev. bras. fisioter., São Carlos**, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007, v., n., 2007.

108 PETERS, M. D. *et al.* Guidance for conducting systematic scoping reviews. **Int J Evid Based Healthc**, v. 13, n. 3, p.141-6, 2015.

109 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. E. I. E. D. D. C. E.; TECNOLOGIA. Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. **Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Editora do Ministério da Saúde**, v., n., p.92, 2012.

110 WAGNER LUIS NEDEL, F. D. S. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2016;28(3):256-260, v., n., 2016.

111 HIGGINS, J. P. *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, n., p.d5928, 2011.

112 GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. An overview of clinical research: the lay of the land. **Lancet**, v. 359, n. 9300, p.57-61, 2002.

113 MURAD, M. H. *et al.* New evidence pyramid. **Evid Based Med**, v. 21, n. 4, p.125-7, 2016.

114 TONIN, F. S. **Avaliação do uso das meta-análises em rede e sua importância para a prática clínica**. recurso eletrônico. Universidade Federal do Parana. Curitiba, PR.: 2019, p.247. 2019. (Tese (doutorado))

115 MUNN, Z. *et al.* What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. **BMC Med Res Methodol**, v. 18, n. 1, p.5, 2018.

116 MUNN, Z. *et al.* Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC Med Res Methodol**, v. 18, n. 1, p.143, 2018.

117 ARKSEY, H. A. O. M., L. Scoping studies: towards a methodological framework. **International Journal of Social Research Methodology**, 8, 1, 19-32., v., n., 2005.

118 TRICCO, A. C. *et al.* A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. **BMC Med Res Methodol**, v. 16, n., p.15, 2016, A.

119 PETERS MDJ, G. C., MCINERNEY P, BALDINI SOARES C, KHALIL H, PARKER D. Chapter 11: Scoping Reviews. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. **The Joanna Briggs Institute, 2017.**, v., n., 2017.

120 LEVAC, D.; COLQUHOUN, H.; O'BRIEN, K. K. Scoping studies: advancing the methodology. **Implement Sci**, v. 5, n., p.69, 2010.

121 TRICCO, A. C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Ann Intern Med**, v. 169, n. 7, p.467-473, 2018.

122 ANDERSON, S. *et al.* Asking the right questions: scoping studies in the commissioning of research on the organisation and delivery of health services. **Health Res Policy Syst**, v. 6, n., p.7, 2008.

123 HIGGINS, J. P. T. *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, n. oct18 2, p.d5928-d5928, 2011.

124 WANG, H. *et al.* The Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Crohn's Disease: Findings from A Long-Term Study. **Adv Ther**, v. 35, n. 11, p.1935-1944, 2018.

125 WELLS GA, S. B., O'CONNELL D, PETERSON J, WELCH V, LOSOS M, TUGWELL P. The Newcastle-Ottawa Scale [NOS] for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. . v., n., p.[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Accessed February 2, 2019., 2019.

126 HUEDO-MEDINA, T. B. *et al.* Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? **Psychol Methods**, v. 11, n. 2, p.193-206, 2006.

127 OPRITA, R. *et al.* Fecal transplantation - the new, inexpensive, safe, and rapidly effective approach in the treatment of gastrointestinal tract diseases. **J Med Life**, v. 9, n. 2, p.160-2, 2016.

128 KHORUTS, A. *et al.* Changes in the Composition of the Human Fecal Microbiome After Bacteriotherapy for Recurrent Clostridium difficile-associated Diarrhea. **J Clin Gastroenterol**, v. 44, n. 5, p.354-360, 2010.

129 RUSSELL, G. *et al.* Fecal Bacteriotherapy for Relapsing *Clostridium difficile* Infection in a Child: A Proposed Treatment Protocol. **Pediatrics**, v. 126, n. 1, p.E239-E242, 2010.

130 SILVERMAN, M. S.; DAVIS, I.; PILLAI, D. R. Success of Self-Administered Home Fecal Transplantation for Chronic *Clostridium difficile* Infection. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 8, n. 5, p.471-473, 2010.

131 BRANDT, L. J. *et al.* Long-Term Follow-Up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **American Journal of Gastroenterology**, v. 107, n. 7, p.1079-1087, 2012.

132 HAMILTON, M. J. *et al.* Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. **Am J Gastroenterol**, v. 107, n. 5, p.761-7, 2012.

133 KELLY, C. R.; DE LEON, L.; JASUTKAR, N. Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. **J Clin Gastroenterol**, v. 46, n. 2, p.145-9, 2012.

134 MATTILA, E. *et al.* Fecal Transplantation, Through Colonoscopy, Is Effective Therapy for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Gastroenterology**, v. 142, n. 3, p.490-496, 2012.

135 NEEMANN, K. *et al.* Fecal microbiota transplantation for fulminant *Clostridium difficile* infection in an allogeneic stem cell transplant patient. **Transplant Infectious Disease**, v. 14, n. 6, p.E161-E165, 2012.

136 ZAINAH, H.; SILVERMAN, A. Fecal Bacteriotherapy: A Case Report in an Immunosuppressed Patient with Ulcerative Colitis and Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Case Rep Infect Dis**, v. 2012, n., p.810943, 2012.

137 ANGELBERGER, S. *et al.* Temporal Bacterial Community Dynamics Vary Among Ulcerative Colitis Patients After Fecal Microbiota Transplantation. **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 10, p.1620-1630, 2013.

138 BROECKER, F. *et al.* Analysis of the Intestinal Microbiome of a Recovered *Clostridium difficile* Patient after Fecal Transplantation. **Digestion**, v. 88, n. 4, p.243-251, 2013.

139 DE LEON, L. M.; WATSON, J. B.; KELLY, C. R. Transient Flare of Ulcerative Colitis After Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 8, p.1036-1038, 2013.

140 HAMILTON, M. J. *et al.* High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. **Gut Microbes**, v. 4, n. 2, p.125-35, 2013.

141 KUMP, P. K. *et al.* Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 19, n. 10, p.2155-65, 2013.

142 KUNDE, S. *et al.* Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 56, n. 6, p.597-601, 2013.

143 LOFLAND, D.; JOSEPHAT, F.; PARTIN, S. Fecal transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. **Clin Lab Sci**, v. 26, n. 3, p.131-5, 2013.

144 PATEL, N. C. *et al.* Fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection: Mayo Clinic in Arizona experience. **Mayo Clin Proc**, v. 88, n. 8, p.799-805, 2013.

145 PETROF, E. O. *et al.* Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. **Microbiome**, v. 1, n., 2013.

146 TRUBIANO, J. A. *et al.* Faecal microbiota transplantation for severe *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 25, n. 2, p.255-7, 2013.

147 VAN NOOD, E. *et al.* Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 5, p.407-415, 2013.

148 ZHANG, F. M. *et al.* Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 41, p.7213-7216, 2013.

149 SAÚDE., M. D. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. v., n., p.<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>, 2019.

150 BOOKSTAVER, P. B. *et al.* *Clostridium difficile*: case report and concise review of fecal microbiota transplantation. **J S C Med Assoc**, v. 109, n. 2, p.62-6, 2013.

151 ELOPRE, L.; RODRIGUEZ, M. Fecal Microbiota Therapy for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in HIV-Infected Persons. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 10, p.779-780, 2013.

152 WEINGARDEN, A. R. *et al.* Resolution of severe *Clostridium difficile* infection following sequential fecal microbiota transplantation. **J Clin Gastroenterol**, v. 47, n. 8, p.735-7, 2013.

153 TAUXE, W. M. *et al.* Fecal microbiota transplant for *Clostridium difficile* infection in older adults. **Therap Adv Gastroenterol**, v. 9, n. 3, p.273-281, 2015.

154 AGRAWAL, M. *et al.* The Long-term Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent, Severe, and Complicated *Clostridium difficile* Infection in 146 Elderly Individuals. **J Clin Gastroenterol**, v. 50, n. 5, p.403-7, 2016.

155 ARONIADIS, O. C. *et al.* Long-term Follow-up Study of Fecal Microbiota Transplantation for Severe and/or Complicated *Clostridium difficile* Infection A Multicenter Experience. **J Clin Gastroenterol**, v. 50, n. 5, p.398-402, 2016.

156 BERRO, Z. Z. *et al.* Fecal microbiota transplantation for severe *clostridium difficile* infection after left ventricular assist device implantation: a case control study and concise review on the local and regional therapies. **Bmc Infectious Diseases**, v. 16, n., 2016.

157 COHEN, N. A. *et al.* A Retrospective Comparison of Fecal Microbial Transplantation Methods for Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. **Israel Medical Association Journal**, v. 18, n. 10, p.594-599, 2016.

158 DIDESCH, M. M.; AVERILL, A.; OH-PARK, M. Peripheral Neuropathy After Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Case Report. **Pm&R**, v. 8, n. 8, p.813-816, 2016.

159 FISCHER, M. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 22, n. 10, p.2402-2409, 2016.

160 FISCHER, M. *et al.* Predictors of Early Failure After Fecal Microbiota Transplantation for the Therapy of *Clostridium Difficile* Infection: A Multicenter Study. **American Journal of Gastroenterology**, v. 111, n. 7, p.1024-1031, 2016.

161 GARCIA-FERNANDEZ, S. *et al.* Gut eradication of VIM-1 producing ST9 *Klebsiella oxytoca* after fecal microbiota transplantation for diarrhea caused by a *Clostridium difficile* hypervirulent R027 strain. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 86, n. 4, p.470-471, 2016.

162 GATHE, J. C., JR. *et al.* Fecal Transplantation for *Clostridium Difficile*-"All Stool May Not Be Created Equal". **J Int Assoc Provid AIDS Care**, v. 15, n. 2, p.107-8, 2016.

163 GIROTRA, M. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in the Elderly: Long-Term Outcomes and Microbiota Changes. **Dig Dis Sci**, v. 61, n. 10, p.3007-3015, 2016.

164 GOESER, F. *et al.* Non-invasive fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in a patient presenting with hypertensive disorder post interventionem. **Z Gastroenterol**, v. 54, n. 10, p.1143-1146, 2016.

165 GWEON, T. G. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Using Upper Gastrointestinal Tract for the Treatment of Refractory or Severe Complicated *Clostridium difficile* Infection in Elderly Patients in Poor Medical Condition: The First Study in an Asian Country. **Gastroenterol Res Pract**, v. 2016, n., p.2687605, 2016.

166 HAEMERS, I.; DELVALLÉE, M. Fecal microbiota transplant in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: A case report. **Revue Medicale de Bruxelles**, v. 37, n. 3, p.174-177, 2016.

167 HAGEL, S.; STALLMACH, A.; VEHRESCHILD, M. Fecal Microbiota Transplant in Patients With Recurrent Clostridium Difficile Infection A Retrospective Multicenter Observational Study From the MicroTrans Registry. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 113, n. 35-36, p.583-+, 2016.

168 JALANKA, J. *et al.* Long-term effects on luminal and mucosal microbiota and commonly acquired taxa in faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. **Bmc Medicine**, v. 14, n., 2016.

169 JEON, Y. D. *et al.* Fecal Transplantation using a Nasoenteric Tube during an Initial Episode of Severe Clostridium difficile Infection. **Infection and Chemotherapy**, v. 48, n. 1, p.31-35, 2016.

170 KELLY, C. R. *et al.* Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Trial. **Ann Intern Med**, v. 165, n. 9, p.609-616, 2016.

171 KHANNA, S. *et al.* A Novel Microbiome Therapeutic Increases Gut Microbial Diversity and Prevents Recurrent Clostridium difficile Infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. 2, p.173-181, 2016.

172 KHORUTS, A. *et al.* Inflammatory Bowel Disease Affects the Outcome of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 10, p.1433-1438, 2016.

173 KONTUREK, P. C. *et al.* Successful Therapy of Clostridium Difficile Infection with Fecal Microbiota Transplantation. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 67, n. 6, p.859-866, 2016.

174 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. **JAMA**, v. 315, n. 2, p.142-9, 2016.

175 LINK, A. *et al.* Endoscopic peroral jejunal fecal microbiota transplantation. **Digestive and Liver Disease**, v. 48, n. 11, p.1336-1339, 2016.

176 MEIGHANI, A. *et al.* Predictors of fecal transplant failure. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 28, n. 7, p.826-830, 2016.

177 MILLAN, B. *et al.* Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 12, p.1479-1486, 2016.

178 OPPFELDT, A. M. *et al.* Faecal microbiota transplantation for recurring Clostridium difficile infection in a patient with Crohn's disease and ileorectal anastomosis. **BMJ Case Rep**, v. 2016, n., 2016.

179 PREDA, C. M. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation in Recurrent Nap1/B1/027 Clostridium Difficile Infection (Cdi) Resistant to Vancomycin and Metronidazole in a

Patient with Ulcerative Colitis (Uc): A Case Report. **Medical-Surgical Journal-Revista Medico-Chirurgicala**, v. 120, n. 3, p.563-567, 2016.

180 RAMAY, F. H. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Severe, Recurrent, and Refractory *Clostridium difficile* Infection in a Severely Immunocompromised Patient. **Infectious Diseases in Clinical Practice**, v. 24, n. 4, p.237-240, 2016.

181 RAMSAUER, B. *et al.* [Fecal microbiota transplantation in relapsing *clostridium difficile* colitis]. **MMW Fortschr Med**, v. 158 Suppl 4, n., p.17-20, 2016.

182 SAMUEL, B. P.; CRUMB, T. L.; LAVIGNE, H. D. Nursing Assessment for "Do It Yourself" Fecal Microbiota Transplantation. **Gastroenterology Nursing**, v. 39, n. 1, p.60-62, 2016.

183 SHIN, J. Y. *et al.* Refractory pseudomembranous colitis that was treated successfully with colonoscopic fecal microbial transplantation. **Intest Res**, v. 14, n. 1, p.83-88, 2016.

184 TANAKA, T.; KATO, H.; FUJIMOTO, T. Successful Fecal Microbiota Transplantation as an Initial Therapy for *Clostridium difficile* Infection on an Outpatient Basis. **Internal Medicine**, v. 55, n. 8, p.999-1000, 2016.

185 VAN BEURDEN, Y. H. *et al.* Serendipity in Refractory Celiac Disease: Full Recovery of Duodenal Villi and Clinical Symptoms after Fecal Microbiota Transfer. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 25, n. 3, p.385-388, 2016.

186 WAYE, A.; ATKINS, K.; KAO, D. Cost Averted With Timely Fecal Microbiota Transplantation in the Management of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Alberta, Canada. **J Clin Gastroenterol**, v. 50, n. 9, p.747-753, 2016.

187 WEBB, B. J. *et al.* Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Transplant Infectious Disease**, v. 18, n. 4, p.628-633, 2016.

188 YOUNGSTER, I. *et al.* Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. **Bmc Medicine**, v. 14, n., 2016.

189 YU, S. *et al.* Fecal Transplant for Treatment of Toxic Megacolon Associated With *Clostridium Difficile* Colitis in a Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. **Am J Ther**, v. 23, n. 2, p.e609-13, 2016.

190 HOTA, S. S. *et al.* Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. **Clin Infect Dis**, v. 64, n. 3, p.265-271, 2017.

191 KONTUREK, P. C. *et al.* Successful Therapy of Severe Pseudomembranous *Clostridium difficile* Colitis Using a Combination of Fecal Microbiota Therapy and Fidaxomicin. **Medical Principles and Practice**, v. 26, n. 2, p.182-184, 2017.

192 PATRON, R. L. *et al.* Vancomycin Taper and Risk of Failure of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 7, p.1214-1217, 2017.

193 PEREZ-TOPETE, S. E.; MIRANDA-AQUINO, T.; AYALA-GAYTAN, J. J. [Case series of *Clostridium difficile* NAP1/027/BI with novel treatments]. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc**, v. 55, n. 5, p.654-659, 2017.

194 CUI, B. *et al.* Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 30, n. 1, p.51-8, 2015.

195 CUI, B. *et al.* Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis. **J Transl Med**, v. 13, n., p.298, 2015.

196 DAMMAN, C. J. *et al.* Low Level Engraftment and Improvement following a Single Colonoscopic Administration of Fecal Microbiota to Patients with Ulcerative Colitis. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p.e0133925, 2015.

197 LANDY, J. *et al.* Variable alterations of the microbiota, without metabolic or immunological change, following faecal microbiota transplantation in patients with chronic pouchitis. **Sci Rep**, v. 5, n., p.12955, 2015.

198 ROSSEN, N. G. *et al.* Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. **Gastroenterology**, v. 149, n. 1, p.110-118 e4, 2015.

199 SUSKIND, D. L. *et al.* Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 21, n. 3, p.556-63, 2015.

200 SUSKIND, D. L. *et al.* Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 60, n. 1, p.27-9, 2015.

201 VANDENPLAS, Y. *et al.* Fecal microbial transplantation in early-onset colitis: Caution advised. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 61, n. 3, p.e12-e14, 2015.

202 WEI, Y. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Improves the Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterol Res Pract**, v. 2015, n., p.517597, 2015.

203 BAK, S. H. *et al.* Fecal microbiota transplantation for refractory Crohn's disease. **Intest Res**, v. 15, n. 2, p.244-248, 2017.

204 FANG, Y. *et al.* The Preliminary Investigation of Faecal Microbiota Transplantation for Paediatric Recurrent Chronic Bowel Diseases and Literature Review. **Hong Kong Journal of Paediatrics**, v. 22, n., p.199-203, 2017.

205 GUNALTAY, S. *et al.* Clinical and immunologic effects of faecal microbiota transplantation in a patient with collagenous colitis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 7, p.1319-1324, 2017.

206 HE, Z. *et al.* Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 19, p.3565-3568, 2017.

207 HE, Z. *et al.* Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p.4753, 2017.

208 ISHIKAWA, D. *et al.* Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 23, n. 1, p.116-125, 2017.

209 JACOB, V. *et al.* Single Delivery of High-Diversity Fecal Microbiota Preparation by Colonoscopy Is Safe and Effective in Increasing Microbial Diversity in Active Ulcerative Colitis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 23, n. 6, p.903-911, 2017.

210 KAROLEWSKA-BOCHENEK, K. *et al.* A Two-Week Fecal Microbiota Transplantation Course in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Adv Exp Med Biol**, v., n., 2017.

211 LIU, S. X. *et al.* Fecal microbiota transplantation induces remission of infantile allergic colitis through gut microbiota re-establishment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 48, p.8570-8581, 2017.

212 MIZUNO, S. *et al.* Single fecal microbiota transplantation failed to change intestinal microbiota and had limited effectiveness against ulcerative colitis in Japanese patients. **Intest Res**, v. 15, n. 1, p.68-74, 2017.

213 NISHIDA, A. *et al.* Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis. **J Gastroenterol**, v. 52, n. 4, p.476-482, 2017.

214 PARAMSOTHY, S. *et al.* Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 389, n. 10075, p.1218-1228, 2017.

215 UYGUN, A. *et al.* Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 16, p.e6479, 2017.

216 ZHU, J. *et al.* Assessment of therapeutic response in Crohn's disease using quantitative dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) parameters: A preliminary study. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 32, p.e7759, 2017.

217 LI, Q. *et al.* Successful treatment of severe sepsis and diarrhea after vagotomy utilizing fecal microbiota transplantation: a case report. **Crit Care**, v. 19, n., p.37, 2015.

218 BRACE, C. *et al.* Microbial composition analysis of *Clostridium difficile* infections in an ulcerative colitis patient treated with multiple fecal microbiota transplantations. **Journal of Crohns & Colitis**, v. 8, n. 9, p.1133-1137, 2014.

219 DAI, Y. X. *et al.* Fecal microbiota transplantation and prednisone for severe eosinophilic gastroenteritis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 43, p.16368-16371, 2014.

220 DUKE, P. S.; FARDY, J. Recurrent *Clostridium difficile* infection treated with home fecal transplantation: A case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 8, n. 1, 2014.

221 ESPINOZA, R. *et al.* Fecal microbiota transplantation: first case report in Chile and review. **Revista Chilena De Infectologia**, v. 31, n. 4, p.477-482, 2014.

222 FLOE, A.; LEUTSCHER, P. [Recurrent *Clostridium difficile* infection treated with faecal microbiota transplantation]. **Ugeskr Laeger**, v. 176, n. 4, 2014.

223 KAO, D. N. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Inducing Remission in Crohn's Colitis and the Associated Changes in Fecal Microbial Profile. **J Clin Gastroenterol**, v. 48, n. 7, p.625-628, 2014.

224 KIM, J. E. *et al.* A case of *Clostridium difficile* infection complicated by acute respiratory distress syndrome treated with fecal microbiota transplantation. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 35, p.12687-12690, 2014.

225 SATOKARI, R. *et al.* Fecal transplantation treatment of antibiotic-induced, noninfectious colitis and long-term microbiota follow-up. **Case Rep Med**, v. 2014, n., p.913867, 2014.

226 ALANG, N.; KELLY, C. R. Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 2, n. 1, 2015.

227 BILAL, M. *et al.* Long-Term Follow-Up of Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in a Dual Solid Organ Transplant Recipient. **Case Rep Gastroenterol**, v. 9, n. 2, p.156-9, 2015.

228 BRECHMANN, T. *et al.* Complicated fecal microbiota transplantation in a tetraplegic patient with severe *Clostridium difficile* infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 12, p.3736-3740, 2015.

229 CRUM-CIANFLONE, N. F.; SULLIVAN, E.; BALLON-LANDA, G. Fecal Microbiota Transplantation and Successful Resolution of Multidrug-Resistant-Organism Colonization. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 53, n. 6, p.1986-1989, 2015.

230 GWEON, T. G. *et al.* A Case of Toxic Megacolon Caused by *Clostridium difficile* Infection and Treated with Fecal Microbiota Transplantation. **Gut and Liver**, v. 9, n. 2, p.247-250, 2015.

231 JANG, M. O. *et al.* Refractory *Clostridium difficile* Infection Cured With Fecal Microbiota Transplantation in Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Colonized Patient. **Intest Res**, v. 13, n. 1, p.80-84, 2015.

232 MENDE, A. Case report: Weight gain after fecal microbiota transplantation. **Pharmazeutische Zeitung**, v. 160, n. 23, 2015.

233 MOSCOSO, F. *et al.* Fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection. Report of one case. **Revista Medica De Chile**, v. 143, n. 4, p.531-535, 2015.

234 POPA, D. *et al.* Self-Administered Home Series Fecal "Mitransplants" for Recurrent *Clostridium difficile* Infection on a Rectal Remnant. **J Gastrointestin Liver Dis**, v. 24, n. 4, p.531-3, 2015.

235 STRIPLING, J. *et al.* Loss of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Fecal Dominance in an Organ Transplant Patient With *Clostridium difficile* Colitis After Fecal Microbiota Transplant. **Open Forum Infect Dis**, v. 2, n. 2, p.ofv078, 2015.

236 WANG, J. Y. *et al.* Pediatric severe pseudomembranous enteritis treated with fecal microbiota transplantation in a 13-month-old infant. **Biomedical Reports**, v. 3, n. 2, p.173-175, 2015.

237 ZOLLER, V. *et al.* Fecal Microbiome-Transfer with intractable Diarrhea-accented Irritable Bowel Syndrome. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 140, n. 16, p.1232-1236, 2015.

238 HUANG, Y. C. *et al.* Successful Fecal Bacteria Transplantation and Nurse Management for a Patient With Intractable Functional Constipation A Case Study. **Holistic Nursing Practice**, v. 30, n. 2, p.116-121, 2016.

239 KAO, D. *et al.* Fecal microbiota transplantation in the management of hepatic encephalopathy. **Hepatology**, v. 63, n. 1, p.339-340, 2016.

240 KUMAGAI, H. *et al.* Failure of Fecal Microbiota Transplantation in a Three-Year-Old Child with Severe Refractory Ulcerative Colitis. **Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition**, v. 19, n. 3, p.214-220, 2016.

241 NI, X. D. *et al.* Coordinated Hospital-Home Fecal Microbiota Transplantation via Percutaneous Endoscopic Cecostomy for Recurrent Steroid-Dependent Ulcerative Colitis. **Gut and Liver**, v. 10, n. 6, p.975-980, 2016.

242 SETH, A. K. *et al.* Successful colonoscopic fecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: First report from India. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 35, n. 5, p.393-395, 2016.

243 SHIMIZU, H. *et al.* Repeated fecal microbiota transplantation in a child with ulcerative colitis. **Pediatrics International**, v. 58, n. 8, p.781-785, 2016.

244 SINGH, S.; JING, E.; STOLLMAN, N. Self-Limited Sepsis Syndrome Following Fecal Microbiota Therapy for Refractory *C. difficile* Infection. **Dig Dis Sci**, v. 61, n. 9, p.2488-2491, 2016.

245 COFFMAN, K. *et al.* IVIG – A cure to severe refractory NAP-1 *Clostridium difficile* colitis? A case of successful treatment of severe infection, which failed standard therapy including fecal microbiota transplants and fidaxomicin. **IDCases**, v. 8, n., p.27-28, 2017.

246 DAVIDOVICS, Z. H. *et al.* Fecal Transplantation Successfully Treats Recurrent D-Lactic Acidosis in a Child with Short Bowel Syndrome. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 41, n. 5, p.896-897, 2017.

247 DIAMOND, C.; MCNEILLY, T. Faecal microbiota transplantation for *clostridium difficile* – a local perspective. **Ulster Medical Journal**, v. 86, n. 2, p.108-110, 2017.

248 FLANNIGAN, K. L. *et al.* Changes in Composition of the Gut Bacterial Microbiome after Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in a Pediatric Heart Transplant Patient. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 4, n., 2017.

249 GRAVITO-SOARES, M. *et al.* Fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection in a patient with concomitant inflammatory bowel disease. **Revista Espanola De Enfermedades Digestivas**, v. 109, n. 6, p.473-476, 2017.

250 PREDÁ, C. M. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation in Recurrent Nap1/B1/027 *Clostridium Difficile* Infection Resistant to Vancomycin and Metronidazole in a Patient with Ulcerative Colitis: A Case Report. **Medical-Surgical Journal-Revista Medico-Chirurgicala**, v. 121, n. 1, p.99-103, 2017.

251 WALDBAUM, C.; ANTELO, P.; SORDÁ, J. Severe and complicated infection with *clostridium difficile* resolved with microbiotica transplantation. **Acta Gastroenterologica Latinoamericana**, v. 47, n. 3, p.211-215, 2017.

252 NANKI, K. *et al.* Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in a patient with ulcerative colitis. **Intest Res**, v. 16, n. 1, p.142-146, 2018.

253 ORENSTEIN, R. *et al.* Mini-Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of *Clostridium difficile* Proctitis Following Total Colectomy. **Clin Infect Dis**, v. 66, n. 2, p.299-300, 2018.

254 SAEEDI, B. J. *et al.* Fecal Microbiota Transplant for *Clostridium difficile* Infection in a Pregnant Patient. **Obstet Gynecol**, v. 129, n. 3, p.507-509, 2017.

255 KUNDE, S. *et al.* Safety, Tolerability, and Clinical Response After Fecal Transplantation in Children and Young Adults With Ulcerative Colitis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 56, n. 6, p.597-601, 2013.

256 CUI, B. T. *et al.* Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: Safety, feasibility, and efficacy trial results. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 30, n. 1, p.51-58, 2015.

257 DAMMAN, C. J. *et al.* Low Level Engraftment and Improvement following a Single Colonoscopic Administration of Fecal Microbiota to Patients with Ulcerative Colitis. **PLoS One**, v. 10, n. 8, 2015.

258 LANDY, J. *et al.* Variable alterations of the microbiota, without metabolic or immunological change, following faecal microbiota transplantation in patients with chronic pouchitis. **Sci Rep**, v. 5, n., 2015.

259 VAUGHN, B. P. *et al.* Increased Intestinal Microbial Diversity Following Fecal Microbiota Transplant for Active Crohn's Disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 22, n. 9, p.2182-2190, 2016.

260 VERMEIRE, S. *et al.* Donor Species Richness Determines Faecal Microbiota Transplantation Success in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohns & Colitis**, v. 10, n. 4, p.387-394, 2016.

261 ZHANG, T. *et al.* Short-Term Surveillance of Cytokines and C-Reactive Protein Cannot Predict Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis. **PLoS One**, v. 11, n. 6, 2016.

262 ISHIKAWA, D. *et al.* Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 23, n. 1, p.116-125, 2017.

263 JACOB, V. *et al.* Single Delivery of High-Diversity Fecal Microbiota Preparation by Colonoscopy Is Safe and Effective in Increasing Microbial Diversity in Active Ulcerative Colitis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 23, n. 6, p.903-911, 2017.

264 MIZUNO, S. *et al.* Single fecal microbiota transplantation failed to change intestinal microbiota and had limited effectiveness against ulcerative colitis in Japanese patients. **Intest Res**, v. 15, n. 1, p.68-74, 2017.

265 NISHIDA, A. *et al.* Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis. **J Gastroenterol**, v. 52, n. 4, p.476-482, 2017.

266 GOYAL, A. *et al.* Safety, Clinical Response, and Microbiome Findings Following Fecal Microbiota Transplant in Children With Inflammatory Bowel Disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 24, n. 2, p.410-421, 2018.

267 KUMP, P. *et al.* The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 47, n. 1, p.67-77, 2018.

268 WANG, Y. *et al.* Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. **Nat Med**, v. 24, n. 12, p.1804-1808, 2018.

- 269 SOOD, A. *et al.* Efficacy of fecal microbiota therapy in steroid dependent ulcerative colitis: a real world intention-to-treat analysis. **Intest Res**, v. 17, n. 1, p.78-86, 2019.
- 270 TIAN, H. L. *et al.* Treatment of Slow Transit Constipation With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study. **J Clin Gastroenterol**, v. 50, n. 10, p.865-870, 2016.
- 271 GU, L. L. *et al.* Serial Frozen Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Chronic Intestinal Pseudo-obstruction: A Preliminary Study. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 23, n. 2, p.289-297, 2017.
- 272 MIZUNO, S. *et al.* Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. **Digestion**, v. 96, n. 1, p.29-38, 2017.
- 273 VUJKOVIC-CVIJIN, I. *et al.* Limited engraftment of donor microbiome via one-time fecal microbial transplantation in treated HIV-infected individuals. **Gut Microbes**, v. 8, n. 5, p.440-450, 2017.
- 274 ZHU, A. *et al.* Cationic Polystyrene Resolves Nonalcoholic Steatohepatitis, Obesity, and Metabolic Disorders by Promoting Eubiosis of Gut Microbiota and Decreasing Endotoxemia. **Diabetes**, v. 66, n. 8, p.2137-2143, 2017.
- 275 KAO, D. *et al.* Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 318, n. 20, p.1985-1993, 2017.
- 276 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. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 45, n. 7, p.899-908, 2017.
- 277 CAMMAROTA, G. *et al.* Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 41, n. 9, p.835-843, 2015.
- 278 CAMACHO-ORTIZ, A. *et al.* Randomized clinical trial to evaluate the effect of fecal microbiota transplant for initial *Clostridium difficile* infection in intestinal microbiome. **PLoS One**, v. 12, n. 12, 2017.
- 279 ZUO, T. *et al.* Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. **Gut**, v., n., 2017.
- 280 SHANKAR, V. *et al.* Species and genus level resolution analysis of gut microbiota in *Clostridium difficile* patients following fecal microbiota transplantation. **Microbiome**, v. 2, n., 2014.
- 281 ORENSTEIN, R. *et al.* Safety and Durability of RBX2660 (Microbiota Suspension) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Results of the PUNCH CD Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 5, p.596-602, 2016.

282 FISCHER, M. *et al.* Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. **Gut Microbes**, v. 8, n. 3, p.289-302, 2017.

283 ALLEGRETTI, J. R.; KASSAM, Z.; CHAN, W. W. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Should Screening Be Included in the Pre-fecal Microbiota Transplantation Evaluation? **Dig Dis Sci**, v. 63, n. 1, p.193-197, 2018.

284 LEUNG, V. *et al.* Antimicrobial Resistance Gene Acquisition and Depletion Following Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Clin Infect Dis**, v. 66, n. 3, p.456-457, 2018.

285 POLAK, P. *et al.* [Fecal bacteriotherapy for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis used in the Clinic of Infectious Diseases of the University Hospital Brno in 2010-2014 - a prospective study]. **Epidemiol Mikrobiol Imunol**, v. 64, n. 4, p.232-5, 2015.

286 LAGIER, J. C. *et al.* Dramatic reduction in *Clostridium difficile* ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route: a preliminary report. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 34, n. 8, p.1597-1601, 2015.

287 DUTTA, S. K. *et al.* Efficacy of Combined Jejunal and Colonic Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 9, p.1572-1576, 2014.

288 DUMITRU, I. M. *et al.* HUMAN MICROBIOME, *Clostridium difficile* AND HEALTH. **Journal of Environmental Protection and Ecology**, v. 16, n. 4, p.1598-1602, 2015.

289 HOURIGAN, S. K. *et al.* Microbiome changes associated with sustained eradication of *Clostridium difficile* after single faecal microbiota transplantation in children with and without inflammatory bowel disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 42, n. 6, p.741-52, 2015.

290 KHANNA, S. *et al.* Changes in microbial ecology after fecal microbiota transplantation for recurrent C-difficile infection affected by underlying inflammatory bowel disease. **Microbiome**, v. 5, n., 2017.

291 YOUNGSTER, I. Oral, Capsulized Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection (vol 312, pg 1772, 2014). **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 7, p.729-729, 2015.

292 JALANKA, J. *et al.* The long-term effects of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 47, n. 3, p.371-379, 2018.

293 ALLEGRETTI, J. R.; KORZENIK, J. R.; HAMILTON, M. J. Fecal Microbiota Transplantation via Colonoscopy for Recurrent C. difficile Infection. **Jove-Journal of Visualized Experiments**, v., n. 94, 2014.

294 PATHAK, R. *et al.* Treatment of relapsing *Clostridium difficile* infection using fecal microbiota transplantation. **Clin Exp Gastroenterol**, v. 7, n., p.1-6, 2013.

295 EMANUELSSON, F. *et al.* Faecal microbiota transplantation and bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection: a retrospective evaluation of 31 patients. **Scand J Infect Dis**, v. 46, n. 2, p.89-97, 2014.

296 KELLY, C. R. *et al.* Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. **Am J Gastroenterol**, v. 109, n. 7, p.1065-71, 2014.

297 KHAN, M. A. *et al.* Efficacy and safety of, and patient satisfaction with, colonoscopic-administered fecal microbiota transplantation in relapsing and refractory community- and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 28, n. 8, p.434-438, 2014.

298 LEE, C. H. *et al.* The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 8, p.1425-1428, 2014.

299 RAY, A.; SMITH, R.; BREAU, J. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: The Ochsner Experience. **Ochsner J**, v. 14, n. 4, p.538-44, 2014.

300 COSTELLO, S. P. *et al.* Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection using long-term frozen stool is effective: clinical efficacy and bacterial viability data. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 42, n. 8, p.1011-1018, 2015.

301 FISCHER, M. *et al.* Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: description of a protocol with high success rate. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 42, n. 4, p.470-6, 2015.

302 HIRSCH, B. E. *et al.* Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. **Bmc Infectious Diseases**, v. 15, n., 2015.

303 SATOKARI, R. *et al.* Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection - an observational cohort study. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 41, n. 1, p.46-53, 2015.

304 ZAINAH, H. *et al.* Intestinal Microbiota Transplantation, a Simple and Effective Treatment for Severe and Refractory *Clostridium Difficile* Infection. **Dig Dis Sci**, v. 60, n. 1, p.181-185, 2015.

305 ALLEGRETTI, J. R. *et al.* Asymptomatic *Clostridium difficile* carriage rate post-fecal microbiota transplant is low: a prospective clinical and stool assessment. **Clin Microbiol Infect**, v., n., 2017.

306 ALLEGRETTI, J. R. *et al.* Classifying Fecal Microbiota Transplantation Failure: An Observational Study Examining Timing and Characteristics of Fecal Microbiota Transplantation Failures. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v., n., 2017.

307 ALRABAA, S. *et al.* Fecal microbiota transplantation outcomes in immunocompetent and immunocompromised patients: A single-center experience. **Transplant Infectious Disease**, v. 19, n. 4, 2017.

308 ANAND, R. *et al.* Effect of Aging on the Composition of Fecal Microbiota in Donors for FMT and Its Impact on Clinical Outcomes. **Dig Dis Sci**, v. 62, n. 4, p.1002-1008, 2017.

309 BRUMBAUGH, D. E. *et al.* An Intra-gastric Fecal Microbiota Transplantation Program for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* in Children is Efficacious, Safe, and Inexpensive. **J Pediatr**, v., n., 2017.

310 CHIN, S. M. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Single-Center Experience. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 4, p.597-599, 2017.

311 GUNDACKER, N. D. *et al.* Comparative effectiveness of faecal microbiota transplant by route of administration. **J Hosp Infect**, v. 96, n. 4, p.349-352, 2017.

312 HOCQUART, M. *et al.* Early Faecal Microbiota Transplantation Improves Survival in Severe *Clostridium difficile* Infections. **Clin Infect Dis**, v., n., 2017.

313 IANIRO, G. *et al.* Predictors of failure after single faecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: results from a 3-year, single-centre cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 23, n. 5, 2017.

314 LAN, N.; ASHBURN, J.; SHEN, B. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection in patients with ileal pouches. **Gastroenterology Report**, v. 5, n. 3, p.200-207, 2017.

315 LOPEZ-SANROMAN, A. *et al.* Results of the implementation of a multidisciplinary programme of faecal microbiota transplantation by colonoscopy for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. **Gastroenterol Hepatol**, v. 40, n. 9, p.605-614, 2017.

316 MEIGHANI, A. *et al.* Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Dig Dis Sci**, v. 62, n. 10, p.2870-2875, 2017.

317 MOSS, E. L. *et al.* Long-term taxonomic and functional divergence from donor bacterial strains following fecal microbiota transplantation in immunocompromised patients. **PLoS One**, v. 12, n. 8, 2017.

318 STALEY, C. *et al.* Successful Resolution of Recurrent *Clostridium difficile* Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study. **Am J Gastroenterol**, v. 112, n. 6, p.940-947, 2017.

319 VAN BEURDEN, Y. H. *et al.* Complications, effectiveness, and long term follow-up of fecal microbiota transfer by nasoduodenal tube for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. **United European Gastroenterol J**, v. 5, n. 6, p.868-879, 2017.

320 WALTON, J.; BURNS, D.; GAEHLE, K. E. Process and Outcome of Fecal Microbiota Transplants in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection A Prospective Study. **Gastroenterology Nursing**, v. 40, n. 5, p.411-419, 2017.

321 ALLEGRETTI, J. R. *et al.* Early Antibiotic Use After Fecal Microbiota Transplantation Increases Risk of Treatment Failure. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 1, p.134-135, 2018.

322 FRIEDMAN-KORN, T. *et al.* Fecal Transplantation for Treatment of *Clostridium Difficile* Infection in Elderly and Debilitated Patients. **Dig Dis Sci**, v. 63, n. 1, p.198-203, 2018.

323 HIRSCH, B. E. *et al.* Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. **BMC Infect Dis**, v. 15, n., p.191, 2015.

324 TVEDE, M.; RASK-MADSEN, J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. **Lancet**, v. 1, n. 8648, p.1156-60, 1989.

325 TVEDE, M.; TINGGAARD, M.; HELMS, M. Rectal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: results from a case series of 55 patients in Denmark 2000-2012. **Clin Microbiol Infect**, v. 21, n. 1, p.48-53, 2015.

326 BLUESTONE, H.; KRONMAN, M. P.; SUSKIND, D. L. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infections in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **J Pediatric Infect Dis Soc**, v., n., 2017.

327 VIGVARI, S. *et al.* Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection using a lyophilized inoculum from non-related donors: A case series involving 19 patients. **Acta Microbiol Immunol Hung**, v., n., p.1-10, 2017.

328 REBELLO, D. *et al.* Hair Growth in Two Alopecia Patients after Fecal Microbiota Transplant. **Acg Case Reports Journal**, v. 4, n., 2017.

329 LAHTINEN, P. *et al.* Faecal microbiota transplantation in patients with *Clostridium difficile* and significant comorbidities as well as in patients with new indications: A case series. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 39, p.7174-7184, 2017.

330 HEFAZI, M. *et al.* Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients With Cancer Treated With Cytotoxic

Chemotherapy: A Single-Institution Retrospective Case Series. **Mayo Clin Proc**, v. 92, n. 11, p.1617-1624, 2017.

331 GUNDACKER, N. D. *et al.* Fecal Microbiota Transplant in Severe/Complicated *Clostridium difficile* Infection: A Retrospective Case Series. **Infectious Diseases in Clinical Practice**, v. 25, n. 5, p.264-267, 2017.

332 BARFIELD, E. *et al.* Going to the Bank: Fecal Microbiota Transplantation in Pediatrics. **Clin Pediatr (Phila)**, v., n., p.9922817721159, 2017.

333 BANG, B. W. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation for Refractory and Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Case Series of Nine Patients. **Korean J Gastroenterol**, v. 69, n. 4, p.226-231, 2017.

334 BAMBA, S. *et al.* Successful treatment by fecal microbiota transplantation for Japanese patients with refractory *Clostridium difficile* infection: A prospective case series. **J Microbiol Immunol Infect**, v., n., 2017.

335 PONTE, A. *et al.* Initial experience with fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection - transplant protocol and preliminary results. **Rev Esp Enferm Dig**, v. 107, n. 7, p.402-7, 2015.

336 KRONMAN, M. P. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Via Nasogastric Tube for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Pediatric Patients. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 60, n. 1, p.23-26, 2015.

337 WALIA, R. *et al.* Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in 2 Children With Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Its Impact on Their Growth and Gut Microbiome. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 59, n. 5, p.565-570, 2014.

338 VEJMEJKA, J. *et al.* Fecal microbiota transplantation and novel therapies for *Clostridium difficile* infection. **Prakticky Lekar**, v. 94, n. 4, p.195-200, 2014.

339 RUSSELL, G. H. *et al.* Fecal Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Children With and Without Inflammatory Bowel Disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 58, n. 5, p.588-592, 2014.

340 PIEROG, A.; MENCIN, A.; REILLY, N. R. Fecal microbiota transplantation in children with recurrent *Clostridium difficile* infection. **Pediatr Infect Dis J**, v. 33, n. 11, p.1198-200, 2014.

341 FRIEDMAN-MORACO, R. J. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation for Refractory *Clostridium difficile* Colitis in Solid Organ Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 14, n. 2, p.477-480, 2014.

342 GANC, A. J. *et al.* Fecal microbiota transplant by push enteroscopy to treat diarrhea caused by *Clostridium difficile*. **Einstein-Sao Paulo**, v. 13, n. 2, p.338-339, 2015.

343 KUMP, P. K. *et al.* Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 19, n. 10, p.2155-2165, 2013.

344 FANG, S. *et al.* Successful treatment of chronic Pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 31, n. 5, p.1093-1094, 2016.

345 FANG, Y. H. *et al.* The Preliminary Investigation of Faecal Microbiota Transplantation for Paediatric Recurrent Chronic Bowel Diseases and Literature Review. **Hong Kong Journal of Paediatrics**, v. 22, n. 4, p.199-203, 2017.

346 WEI, Y. *et al.* Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora. **BMC Microbiol**, v. 16, n., 2016.

347 COSTELLO, S. P. *et al.* Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 321, n. 2, p.156-164, 2019.

348 BORODY, T. J. *et al.* Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. **J Clin Gastroenterol**, v. 37, n. 1, p.42-47, 2003.

349 LASZLO, M. *et al.* Fecal transplantation indications in ulcerative colitis. Preliminary study. **Ciujul Med**, v. 89, n. 2, p.224-8, 2016.

350 GE, X. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation in Combination with Soluble Dietary Fiber for Treatment of Slow Transit Constipation: A Pilot Study. **Arch Med Res**, v. 47, n. 3, p.236-42, 2016.

351 JOHNSEN, P. H. *et al.* Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 3, n. 1, p.17-24, 2018.

352 TIAN, H. *et al.* Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: A randomized, clinical trial. **PLoS One**, v. 12, n. 2, p.e0171308, 2017.

353 WURM, P. *et al.* Antibiotic-Associated Apoptotic Enterocolitis in the Absence of a Defined Pathogen: The Role of Intestinal Microbiota Depletion. **Crit Care Med**, v. 45, n. 6, p.e600-e606, 2017.

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

355 REN, Y. D. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Induces Hepatitis B Virus e-Antigen (HBeAg) Clearance in Patients With Positive HBeAg After Long-Term Antiviral Therapy. **Hepatology**, v. 65, n. 5, p.1765-1768, 2017.

356 BILINSKI, J. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 3, p.364-370, 2017.

357 DAVIDO, B. *et al.* Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? **Journal of Hospital Infection**, v. 95, n. 4, p.433-437, 2017.

358 PHILIPS, C. A. *et al.* Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation in Steroid-Ineligible Severe Alcoholic Hepatitis: A Pilot Study. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 15, n. 4, p.600-602, 2017.

359 WEI, Y. *et al.* Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis. **Crit Care**, v. 20, n. 1, p.332, 2016.

360 SPINDELBOECK, W. *et al.* Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease. **Haematologica**, v. 102, n. 5, p.E210-E213, 2017.

361 KELLY, C. R.; KUNDE, S. S.; KHORUTS, A. Guidance on preparing an investigational new drug application for fecal microbiota transplantation studies. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 12, n. 2, p.283-8, 2014.

362 WEI, Y. *et al.* Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora. **BMC Microbiol**, v. 16, n. 1, p.255, 2016.

363 CAMMAROTA, G. *et al.* International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. **Gut**, v. 68, n. 12, p.2111-2121, 2019.

364 FDA/NIH. Fecal Microbiota for Transplantation: Scientific and Regulatory issues. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/UCM352902.pdf>. Accessed September 17, 2013), v., n., 2013.

365 KHAN, M. Y. *et al.* Comparing fecal microbiota transplantation to standard-of-care treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 30, n. 11, p.1309-1317, 2018.

366 TARIQ, R. *et al.* Low Cure Rates in Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clin Infect Dis**, v. 68, n. 8, p.1351-1358, 2019.

367 SATOKARI, R. *et al.* Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection--an observational cohort study. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 41, n. 1, p.46-53, 2015.

- 368 ANDERSON, J. L.; EDNEY, R. J.; WHELAN, K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 36, n. 6, p.503-516, 2012.
- 369 COLMAN, R. J.; RUBIN, D. T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **J Crohns Colitis**, v. 8, n. 12, p.1569-81, 2014.
- 370 NARULA, N. *et al.* Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 23, n. 10, p.1702-1709, 2017.
- 371 PARAMSOTHY, S. *et al.* Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Crohns & Colitis**, v. 11, n. 10, p.1180-1199, 2017.
- 372 QAZI, T. *et al.* The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. **Gut Microbes**, v. 8, n. 6, p.574-588, 2017.
- 373 IMDAD, A. *et al.* Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 11, n., p.CD012774, 2018.
- 374 KONIG, J. *et al.* Consensus report: faecal microbiota transfer - clinical applications and procedures. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 45, n. 2, p.222-239, 2017.
- 375 PARAMSOTHY, S. *et al.* Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **J Crohns Colitis**, v. 11, n. 10, p.1180-1199, 2017.
- 376 MYNEEDU, K. *et al.* Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. **United European Gastroenterol J**, v. 7, n. 8, p.1033-1041, 2019.
- 377 Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale [NOS] for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Accessed February 2, 2019., v., n.
- 378 MORKEN, M. H. *et al.* Antibiotic or bacterial therapy in post-giardiasis irritable bowel syndrome. **Scand J Gastroenterol**, v. 44, n. 11, p.1296-303, 2009.
- 379 PINN, D. M.; ARONIADIS, O. C.; BRANDT, L. J. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience. **Am J Gastroenterol**, v. 109, n. 11, p.1831-2, 2014.
- 380 HOLVOET, T. *et al.* Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. **Gut**, v. 66, n. 5, p.980-982, 2017.

381 ARONIADIS, O. C. *et al.* 742 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Fecal Microbiota Transplantation Capsules (FMT) for the Treatment of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D). **Gastroenterology**, v. 154, n. 6, p.S-154-S-155, 2018.

382 EL-SALHY, M.; MAZZAWI, T. Fecal microbiota transplantation for managing irritable bowel syndrome. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 12, n. 5, p.439-445, 2018.

383 HALKJAER, S. I. *et al.* Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. **Gut**, v. 67, n. 12, p.2107-2115, 2018.

384 HOLVOET, T. *et al.* 617 - Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome with Predominant Abdominal Bloating: Results from a Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Gastroenterology**, v. 154, n. 6, 2018.

385 HOLSTER, S. *et al.* The Effect of Allogenic Versus Autologous Fecal Microbiota Transfer on Symptoms, Visceral Perception and Fecal and Mucosal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study. **Clin Transl Gastroenterol**, v. 10, n. 4, p.e00034, 2019.

386 TAVOUKJIAN, V. Faecal microbiota transplantation for the decolonization of antibiotic-resistant bacteria in the gut: a systematic review and meta-analysis. **J Hosp Infect**, v. 102, n. 2, p.174-188, 2019.

387 LAI, C. Y. *et al.* Systematic review with meta-analysis: review of donor features, procedures and outcomes in 168 clinical studies of faecal microbiota transplantation. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 49, n. 4, p.354-363, 2019.

388 JUNG LEE, W. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation: A Review of Emerging Indications Beyond Relapsing Clostridium difficile Toxin Colitis. **Gastroenterol Hepatol (N Y)**, v. 11, n. 1, p.24-32, 2015.

389 EDELSTEIN, C.; DAW, J. R.; KASSAM, Z. Seeking safe stool: Canada needs a universal donor model. **CMAJ**, v. 188, n. 17-18, p.E431-E432, 2016.

390 DEFILIPP, Z. *et al.* Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. **N Engl J Med**, v., n., 2019.

## APÊNDICE A: ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A REVISÃO DE ESCOPO E REVISÃO SISTEMÁTICA

### PubMed

("Fecal Microbiota Transplantation"[MH] OR (("Fecal Microbiota" OR "Foecal Microbiota" OR "Faecal Microbiota") AND (Transplant\* OR (encapsul\* OR capsul\*)) OR ((Fecal OR Microbiota) AND Bacteriotherapy)))

### Scopus

("Fecal Microbiota" OR "Foecal Microbiota" OR "Faecal Microbiota") AND (Transplant\* OR (encapsul\* OR capsul\*)) OR ((Fecal OR Microbiota) AND Bacteriotherapy)

### Web of Science

**TOPIC:** ("Fecal Microbiota" OR "Foecal Microbiota" OR "Faecal Microbiota") AND (Transplant\* OR (encapsul\* OR capsul\*)) OR ((Fecal OR Microbiota) AND Bacteriotherapy)

**Refined by:** DOCUMENT TYPES: (ARTICLE OR EDITORIAL MATERIAL OR REVIEW OR LETTER OR CORRECTION)

## APÊNDICE B: LISTA DOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO DE ESCOPO

AUTOR	ANO	TÍTULO
Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al., 2019	2019	Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial.
Sood A, Mahajan R, Juyal G, et al, 2019	2019	Efficacy of fecal microbiota therapy in steroid dependent ulcerative colitis: a real world intention-to-treat analysis
Wang H, Cui B, Li Q, et al., 2018	2018	The Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Crohn's Disease: Findings from A Long-Term Study.
Orenstein R, King K, Patron RL, DiBaise JK, Etzioni D, 2018.	2018	Mini-Fecal Microbiota transplantation for Treatment of Clostridium difficile Proctitis Following Total Colectomy
Nanki K, Mizuno S, Matsuoka K, Ono K, Sugimoto S, Kiyohara H, Arai M, Nakashima M, Takeshita K, Saigusa K, Senoh M, Fukuda T, Naganuma M, Kato H, Suda W, Hattori M, Kanai T, 2018.	2018	Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in a patient with ulcerative colitis.
Leung V, Vincent C, Edens TJ, Miller M, Manges AR., 2018	2018	Antimicrobial Resistance Gene Acquisition and Depletion Following Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection.
Kump P, Wurm P, Grochenig HP, Wenzl H, Petritsch W, Halwachs B, Wagner M, Stadlbauer V, Eherer A, Hoffmann KM, Deutschmann A, Reicht G, Reiter L, Slawitsch P, 2018Gorkiewicz G, Hogenauer C	2018	The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis.
Johnsen PH, Hilpusch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, Goll R, 2018	2018	Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial.
Jalanka J, Hillamaa A, Satokari R, Mattila E, Anttila VJ, Arkkila P, 2018	2018	The long-term effects of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent Clostridium difficile infection
Goyal A, Yeh A, Bush BR, Firek BA, Siebold LM, Rogers MB, Kufen AD, Morowitz MJ, 2018.	2018	Safety, Clinical Response, and Microbiome Findings Following Fecal Microbiota Transplant in Children With Inflammatory Bowel Disease
Friedman-Korn T, Livovsky DM, Maharshak N, Cohen NA, Paz K, Shitrit ABG, Goldin E, Koslowsky B, 2018.	2018	Fecal Transplantation for Treatment of Clostridium Difficile Infection in Elderly and Debilitated Patients
Allegretti JR, Kassam Z, Chan WW, 2018.	2018	Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Should Screening Be Included in the Pre-fecal Microbiota Transplantation Evaluation?
Allegretti JR, Kao D, Sitko J, Fischer M, Kassam Z, 2018.	2018	Early Antibiotic Use After Fecal Microbiota Transplantation Increases Risk of Treatment Failure
Zuo T, Wong SH, Lam K, Lui R, Cheung K, Tang W, Ching JYL, Chan PKS, Chan MCW, Wu JCY, Chan FKL, Yu J, Sung JJY, Ng SC, 2017.	2017	Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in Clostridium difficile infection is associated with treatment outcome

Zhu JG, Zhang FM, Zhou JF, Li HG, 2017.	2017	Assessment of therapeutic response in Crohn's disease using quantitative dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) parameters A preliminary study
Zamudio-Tiburcio A, Bermudez-Ruiz H, Lezama-Guzman HR, Guevara-Ortigoza MDP, Islas-Solares E, Sosa-Lopez FA, 2017.	2017	[Breaking paradigms. Intestinal microbiota transplantation: Preliminary report]
Wurm P, Spindelboeck W, Krause R, Plank J, Fuchs G, Bashir M, Petritsch W, Halwachs B, Langner C, Hogenauer C, Gorkiewicz G, 2017.	2017	Antibiotic-Associated Apoptotic Enterocolitis in the Absence of a Defined Pathogen: The Role of Intestinal Microbiota Depletion
Walton J, Burns D, Gaehle KE, 2017.	2017	Process and Outcome of Fecal Microbiota Transplants in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection A Prospective Study
Waldbaum C, Antelo P, Sordá J, 2017	2017	Severe and complicated infection with clostridium difficile resolved with microbiotica transplantation
Vujkovic-Cvijin I, Rutishauser RL, Pao M, Hunt PW, Lynch SV, McCune JM, Somsouk M, 2017.	2017	Limited engraftment of donor microbiome via one-time fecal microbial transplantation in treated HIV-infected individuals
Vigvari S, Sipos D, Solt J, Vincze A, Kocsis B, Nemes Z, Kappeter A, Feiszt Z, Kovacs B, Peterfi Z, 2017.	2017	Faecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection using a lyophilized inoculum from non-related donors: A case series involving 19 patients
van Beurden YH, de Groot PF, van Nood E, Nieuwdorp M, Keller JJ, Goorhuis A, 2017.	2017	Complications, effectiveness, and long term follow-up of fecal microbiota transfer by nasoduodenal tube for treatment of recurrent Clostridium difficile infection
Uygun A, Ozturk K, Demirci H, Oger C, Avci IY, Turker T, Gulsen M, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis
Tian HL, Ge XL, Nie YZ, Yang LF, Ding C, McFarland LV, Zhang XY, Chen QY, Gong JF, Li N, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: A randomized, clinical trial
Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, Graiziger CT, Newman KM, Kabage AJ, Sadowsky MJ, Khoruts A, 2017.	2017	Successful Resolution of Recurrent Clostridium difficile Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study
Stalenhoef JE, Terveer EM, Knetsch CW, van't Hof PJ, Vlasveld IN, Keller JJ, Visser LG, Kuijper EJ, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transfer for Multidrug-Resistant Gram-Negatives: A Clinical Success Combined With Microbiological Failure
Spindelboeck W, Schulz E, Uhl B, Kashofer K, Aigelsreiter A, Zinke-Cerwenka W, Mulabecirovic A, Kump PK, Halwachs B, Gorkiewicz G, Sill H, Greinix H, Hogenauer C, 2017. Neumeister P	2017	Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease
Saeedi BJ, Morison DG, Kraft CS, Dhere T, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplant for Clostridium difficile Infection in a Pregnant Patient
Ren YD, Ye ZS, Yang LZ, Jin LX, Wei WJ, Deng YY, Chen XX, Xiao CX, Yu XF, Xu HZ, Xu LZ, Tang YN, Zhou F, Wang XL, Chen MY, Chen LG, Hong MZ, Ren JL, Pan JS, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplantation Induces Hepatitis B Virus e-Antigen (HBeAg) Clearance in Patients With Positive HBeAg After Long-Term Antiviral Therapy
Rebello D, Wang E, Yen E, Lio PA, Kelly CR, 2017.	2017	Hair Growth in Two Alopecia Patients after Fecal Microbiota Transplant

Preda CM, Meianu C, Sandra I, Becheanu G, Dumbrava M, Manuc M, Diculescu M, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplantation in Recurrent Nap1/B1/027 Clostridium Difficile Infection Resistant to Vancomycin and Metronidazole in a Patient with Ulcerative Colitis: A Case Report
Philips CA, Phadke N, Ganesan K, Augustine P, 2017.	2017	Healthy donor faecal transplant for corticosteroid non-responsive severe alcoholic hepatitis
Philips CA, Pande A, Shasthry SM, Jamwal KD, Khillan V, Chandel SS, Kumar G, Sharma MK, Maiwall R, Jindal A, Choudhary A, Hussain MS, Sharma S, Sarin SK, 2017.	2017	Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation in Steroid-Ineligible Severe Alcoholic Hepatitis: A Pilot Study
Perez-Topete SE, Miranda-Aquino T, Ayala-Gaytan JJ, 2017.	2017	[Case series of Clostridium difficile NAP1/027/BI with novel treatments]
Patron RL, Hartmann CA, Allen S, Griesbach CL, Kosiorek HE, DiBaise JK, Orenstein R, 2017.	2017	Vancomycin Taper and Risk of Failure of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection
Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ, 2017.	2017	Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial
Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A, 2017.	2017	Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis
Moss EL, Falconer SB, Tkachenko E, Wang M, Systrom H, Mahabamunuge J, Relman DA, Hohmann EL, Bhatt AS, 2017.	2017	Long-term taxonomic and functional divergence from donor bacterial strains following fecal microbiota transplantation in immunocompromised patients
Mizuno S, Nanki K, Matsuoka K, Saigusa K, Ono K, Arai M, Sugimoto S, Kiyohara H, Nakashima M, Takeshita K, Naganuma M, Suda W, Hattori M, Kanai T, 2017.	2017	Single fecal microbiota transplantation failed to change intestinal microbiota and had limited effectiveness against ulcerative colitis in Japanese patients
Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Kishimoto T, Kitazawa M, Kurokawa S, Nakashima M, Takeshita K, Suda W, Mimura M, Hattori M, Kanai T, 2017.	2017	Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome
Meighani A, Hart BR, Bourgi K, Miller N, John A, Ramesh M, 2017.	2017	Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease
Lopez-Sanroman A, de Santiago ER, Reinoso JC, Moreno RD, Olcina JRF, Fernandez SG, de Paredes AGG, Castro LA, Aracil CF, Martinez AA, 2017.	2017	Results of the implementation of a multidisciplinary programme of faecal microbiota transplantation by colonoscopy for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection
Liu SX, Li YH, Dai WK, Li XS, Qiu CZ, Ruan ML, Zou B, Dong C, Liu YH, He JY, Huang ZH, Shu SN, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation induces remission of infantile allergic colitis through gut microbiota re-establishment
Lan N, Ashburn J, Shen B, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection in patients with ileal pouches
Lahtinen P, Mattila E, Anttila VJ, Tillonen J, Teittinen M, Nevalainen P, Salminen S, Satokari R, Arkkila P, 2017.	2017	Faecal microbiota transplantation in patients with Clostridium difficile and significant comorbidities as well as in patients with new indications: A case series
Kootte RS, Levin E, Salojarvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, Hermes G, 2017.	2017	Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic

Bouter KE, Koopen AM, Holst JJ, Knop FK, Blaak EE, Zhao J, Smidt H, Harms AC, Hankemeijer T, Bergman J, Romijn HA, Schaap FG, Damink S, Ackermans MT, Dallinga-Thie GM, Zoetendal E, de Vos WM, Serlie MJ, Stroes ESG, Groen AK, Nieuwdorp M, 2017.		Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition
Konturek PC, Haziri D, Helfritsch H, Hess T, Harsch IA, 2017.	2017	Successful Therapy of Severe Pseudomembranous Clostridium difficile Colitis Using a Combination of Fecal Microbiota Therapy and Fidaxomicin
Khanna S, Vazquez-Baeza Y, Gonzalez A, Weiss S, Schmidt B, Muniz-Pedrogo DA, Rainey JF, 3rd, Kammer P, Nelson H, Sadowsky M, Khoruts A, Farrugia SL, Knight R, Pardi DS, Kashyap PC, 2017.	2017	Changes in microbial ecology after fecal microbiota transplantation for recurrent C. difficile infection affected by underlying inflammatory bowel disease
Karolewska-Bochenek K, Grzesiowski P, Banaszkiwicz A, Gawronska A, Kotowska M, Dziekiewicz M, Albrecht P, Radzikowski A, Lazowska-Przeorek I, 2017.	2017	A Two-Week Fecal Microbiota Transplantation Course in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease
Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, Chang HJ, Coward S, Goodman KJ, Xu HP, Madsen K, Mason A, Wong GKS, Jovel J, Patterson J, Louie T, 2017.	2017	Effect of Oral Capsule-vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent Clostridium difficile Infection A Randomized Clinical Trial
Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, Khoruts A, Geis E, Maldonado J, McDonough-Means S, Pollard EL, Roux S, Sadowsky MJ, Lipson KS, Sullivan MB, Caporaso JG, Krajmalnik-Brown R, 2017.	2017	Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study
Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, Jun G, Hanis CL, Shah M, Hochman L, Ankoma-Sey V, DuPont AW, Wong MC, Alexander A, Ke S, DuPont HL, 2017.	2017	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
Jacob V, Crawford C, Cohen-Mekelburg S, Viladomiu M, Putzel GG, Schneider Y, Chabouni F, O'Neil S, Bosworth B, Woo V, Ajami NJ, Petrosino JF, Gerardin Y, Kassam Z, Smith M, Iliev ID, Sonnenberg GF, Artis D, Scherl E, Longman RS, 2017.	2017	Single Delivery of High-Diversity Fecal Microbiota Preparation by Colonoscopy Is Safe and Effective in Increasing Microbial Diversity in Active Ulcerative Colitis
Ishikawa D, Sasaki T, Osada T, Kuwahara-Arai K, Haga K, Shibuya T, Hiramatsu K, Watanabe S, 2017.	2017	Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis
Ianiro G, Valerio L, Masucci L, Pecere S, Bibbo S, Quaranta G, Posteraro B, Curro D, Sanguinetti M, Gasbarrini A, Cammarota G, 2017.	2017	Predictors of failure after single faecal microbiota transplantation in patients with recurrent Clostridium difficile infection: results from a 3-year, single-centre cohort study
Hota SS, Sales V, Tomlinson G, Salpeter MJ, McGeer A, Coburn B, Guttman DS, Low DE, Poutanen SM, 2017.	2017	Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent Clostridium difficile Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial
Hocquart M, Lagier JC, Cassir N, Saidani N, Eldin C, Kerbaj J, Delord M, Valles C, Brouqui P, Raoult D, Million M, 2017.	2017	Early Faecal Microbiota Transplantation Improves Survival in Severe Clostridium difficile Infections

Hefazi M, Patnaik MM, Hogan WJ, Litzow MR, Pardi DS, Khanna S, 2017.	2017	Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent Clostridium difficile Infection in Patients With Cancer Treated With Cytotoxic Chemotherapy: A Single-Institution Retrospective Case Series
He Z, Li P, Zhu J, Cui B, Xu L, Xiang J, Zhang T, Long C, Huang G, Ji G, Nie Y, Wu K, Fan D, Zhang F, 2017.	2017	Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass
He Z, Cui BT, Zhang T, Li P, Long CY, Ji GZ, Zhang FM, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report
Gundacker ND, Walker JB, Rodriguez JM, Morrow CD, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplant in Severe/Complicated Clostridium difficile Infection: A Retrospective Case Series
Gundacker ND, Tamhane A, Walker JB, Morrow CD, Rodriguez JM, 2017.	2017	Comparative effectiveness of faecal microbiota transplant by route of administration
Gunaltay S, Rademacher L, Hornquist EH, Bohr J, 2017.	2017	Clinical and immunologic effects of faecal microbiota transplantation in a patient with collagenous colitis
Gu LL, Ding C, Tian HL, Yang B, Zhang XL, Hua Y, Zhu YF, Gong JF, Zhu WM, Li JS, Li N, 2017.	2017	Serial Frozen Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Chronic Intestinal Pseudo-obstruction: A Preliminary Study
Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Portela F, Ferreira M, Sofia C, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation in recurrent Clostridium difficile infection in a patient with concomitant inflammatory bowel disease
Flannigan KL, Rajbar T, Moffat A, McKenzie LS, Dicke F, Rioux K, Workentine ML, Louie TJ, Hirota SA, Greenway SC, 2017.	2017	Changes in Composition of the Gut Bacterial Microbiome after Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection in a Pediatric Heart Transplant Patient
Fischer M, Sipe B, Cheng YW, Phelps E, Rogers N, Sagi S, Bohm M, Xu H, Kassam Z, 2017.	2017	Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated Clostridium difficile: A promising treatment approach
Fang YH, Chen J, Yu JD, Luo YY, Lou JG, 2017.	2017	The Preliminary Investigation of Faecal Microbiota Transplantation for Paediatric Recurrent Chronic Bowel Diseases and Literature Review
Diamond C, McNeilly T, 2017.	2017	Faecal microbiota transplantation for clostridium difficile – a local perspective
Davidovics ZH, Vance K, Etienne N, Hyams JS, 2017.	2017	Fecal Transplantation Successfully Treats Recurrent D-Lactic Acidosis in a Child with Short Bowel Syndrome
Davido B, Batista R, Michelon H, Lepointeur M, Bouchand F, Lepeule R, Salomon J, Vittecoq D, Duran C, Escaut L, Sobhani I, Paul M, Lawrence C, Perronne C, Chast F, Dinh A, 2017.	2017	Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage?
Coffman K, Chen XJC, Okamura C, Louie E, 2017.	2017	IVIG – A cure to severe refractory NAP-1 Clostridium difficile colitis? A case of successful treatment of severe infection, which failed standard therapy including fecal microbiota transplants and fidaxomicin
Chin SM, Sauk J, Mahabamunuge J, Kaplan JL, Hohmann EL, Khalili H, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection in

		Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Single-Center Experience
Camacho-Ortiz A, Gutierrez-Delgado EM, Garcia-Mazcorro JF, Mendoza-Olazarán S, Martínez-Melendez A, Palau-Davila L, Baines SD, Maldonado-Garza H, Garza-Gonzalez E, 2017.	2017	Randomized clinical trial to evaluate the effect of fecal microbiota transplant for initial <i>Clostridium difficile</i> infection in intestinal microbiome
Brumbaugh DE, De Zoeten EF, Pyo-Twist A, Fidanza S, Hughes S, Dolan SA, Child J, Dominguez SR, 2017.	2017	An Intra-gastric Fecal Microbiota Transplantation Program for Treatment of Recurrent <i>Clostridium difficile</i> in Children is Efficacious, Safe, and Inexpensive
Bluestone H, Kronman MP, Suskind DL, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infections in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients
Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, Madry K, Muszynski J, Robak K, Wroblewska M, Dzieciatkowski T, Dulny G, Dwilewicz-Trojaczek J, Wiktor-Jedrzejczak W, Basak GW, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study
Barfield E, Small L, Navallo L, Solomon A, 2017.	2017	Going to the Bank: Fecal Microbiota Transplantation in Pediatrics
Bang BW, Park JS, Kim HK, Shin YW, Kwon KS, Kwon HY, Baek JH, Lee JS, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplantation for Refractory and Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Infection: A Case Series of Nine Patients
Bamba S, Nishida A, Imaeda H, Inatomi O, Sasaki M, Sugimoto M, Andoh A, 2017.	2017	Successful treatment by fecal microbiota transplantation for Japanese patients with refractory <i>Clostridium difficile</i> infection: A prospective case series
Bak SH, Choi HH, Lee J, Kim MH, Lee YH, Kim JS, Cho YS, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation for refractory Crohn's disease
Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Thacker LR, Riva A, Smith M, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplant From a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial
Anand R, Song Y, Garg S, Girotra M, Sinha A, Sivaraman A, Phillips L, Dutta SK, 2017.	2017	Effect of Aging on the Composition of Fecal Microbiota in Donors for FMT and Its Impact on Clinical Outcomes
Alrabaa S, Jariwala R, Zeitler K, Montero J, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation outcomes in immunocompetent and immunocompromised patients: A single-center experience
Allegretti JR, Phelps E, Allegretti A, Xu H, Fischer M, Kassam Z, 2017.	2017	Classifying Fecal Microbiota Transplantation Failure: An Observational Study Examining Timing and Characteristics of Fecal Microbiota Transplantation Failures
Allegretti JR, Allegretti AS, Phelps E, Xu H, Kassam Z, Fischer M, 2017.	2017	Asymptomatic <i>Clostridium difficile</i> carriage rate post-fecal microbiota transplant is low: a prospective clinical and stool assessment
Zhang T, Cui BT, Li P, He Z, Long CY, Wei L, Peng ZY, Ji GZ, Zhang FM, 2016.	2016	Short-Term Surveillance of Cytokines and C-Reactive Protein Cannot Predict Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis
Yu SP, Abdelkarim A, Nawras A, Hinch BT, Mbaso C, Valavoor S, Safi F, Hammersley J, Tang JL, Assaly R, 2016.	2016	Fecal Transplant for Treatment of Toxic Megacolon Associated With <i>Clostridium</i>

		Difficile Colitis in a Patient With Duchenne Muscular Dystrophy
Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, Sauk J, Khalili H, Levin J, Kaplan JL, Hohmann EL, 2016.	2016	Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent Clostridium difficile infection
Wei YL, Yang J, Wang J, Yang Y, Huang J, Gong H, Cui HL, Chen DF, 2016.	2016	Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis
Wei Y, Gong JF, Zhu WM, Tian HL, Ding C, Gu LL, Li N, Li JS, 2016.	2016	Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora
Webb BJ, Brunner A, Ford CD, Gazdik MA, Petersen FB, Hoda D, 2016.	2016	Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in hematopoietic stem cell transplant recipients
Waye A, Atkins K, Kao D, 2016	2016	Cost Averted With Timely Fecal Microbiota Transplantation in the Management of Recurrent Clostridium difficile Infection in Alberta, Canada
Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, Wang J, Machiels K, Sabino J, Ferrante M, Van Assche G, Rutgeerts P, Raes J, 2016.	2016	Donor Species Richness Determines Faecal Microbiota Transplantation Success in Inflammatory Bowel Disease
Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, Bai AP, Xavier RJ, Korzenik J, Gevers D, Ting A, Robson SC, Moss AC, 2016.	2016	Increased Intestinal Microbial Diversity Following Fecal Microbiota Transplant for Active Crohn's Disease
van Beurden YH, van Gills T, van Gils NA, Kassam Z, Mulder CJJ, Aparicio-Pages N, 2016.	2016	Serendipity in Refractory Celiac Disease: Full Recovery of Duodenal Villi and Clinical Symptoms after Fecal Microbiota Transfer
Tian HL, Ding C, Gong JF, Ge XL, McFarland LV, Gu LL, Wei Y, Chen QY, Zhu WM, Li JS, Li N, 2016.	2016	Treatment of Slow Transit Constipation With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study
Tanaka T, Kato H, Fujimoto T, 2016.	2016	Successful Fecal Microbiota Transplantation as an Initial Therapy for Clostridium difficile Infection on an Outpatient Basis
Singh S, Jing E, Stollman N, 2016.	2016	Self-Limited Sepsis Syndrome Following Fecal Microbiota Therapy for Refractory C-difficile Infection
Shin JY, Ko EJ, Lee SH, Shin JB, Il Kim S, Kwon KS, Kim HG, Shin YW, Bang BW, 2016.	2016	Refractory pseudomembranous colitis that was treated successfully with colonoscopic fecal microbial transplantation
Shimizu H, Arai K, Abe J, Nakabayashi K, Yoshioka T, Hosoi K, Kuroda M, 2016.	2016	Repeated fecal microbiota transplantation in a child with ulcerative colitis
Seth AK, Rawal P, Bagga R, Jain P, 2016.	2016	Successful colonoscopic fecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: First report from India
Samuel BP, Crumb TL, LaVigne HD, 2016.	2016	Nursing Assessment for "Do It Yourself" Fecal Microbiota Transplantation
Ramsauer B, Konig C, Sabelhaus T, Ockenga J, Otte JM, 2016.	2016	[Fecal microbiota transplantation in relapsing clostridium difficile colitis]
Ramay FH, Amoroso A, von Rosenvinge EC, Saharia K, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Severe, Recurrent, and Refractory Clostridium difficile Infection in a Severely Immunocompromised Patient
Preda CM, Meianu C, Sandra I, Becheanu G, Dumbrava M, Manuc M, Diculescu M, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplantation in Recurrent Nap1/B1/027 Clostridium

		Difficile Infection (Cdi) Resistant to Vancomycin and Metronidazole in a Patient with Ulcerative Colitis (Uc): A Case Report
Orenstein R, Dubberke E, Hardi R, Ray A, Mullane K, Pardi DS, Ramesh MS, 2016.	2016	Safety and Durability of RBX2660 (Microbiota Suspension) for Recurrent Clostridium difficile Infection: Results of the PUNCH CD Study
Oprita R, Bratu M, Oprita B, Diaconescu B, 2016.	2016	Fecal transplantation - the new, inexpensive, safe, and rapidly effective approach in the treatment of gastrointestinal tract diseases
Oppfeldt AM, Dahlerup JF, Christensen LA, Hvas CL, 2016.	2016	Faecal microbiota transplantation for recurring Clostridium difficile infection in a patient with Crohn's disease and ileorectal anastomosis
Ni XD, Fan SX, Zhang YL, Wang ZM, Ding L, Li YS, Li JS, 2016.	2016	Coordinated Hospital-Home Fecal Microbiota Transplantation via Percutaneous Endoscopic Cecostomy for Recurrent Steroid-Dependent Ulcerative Colitis
Millan B, Park H, Hotte N, Mathieu O, Burguiere P, Tompkins TA, Kao D, Madsen KL, 2016.	2016	Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection
Meighani A, Hart BR, Mittal C, Miller N, John A, Ramesh M, 2016.	2016	Predictors of fecal transplant failure
Link A, Lachmund T, Schulz C, Weigt J, Malfertheiner P, 2016.	2016	Endoscopic peroral jejunal fecal microbiota transplantation
Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, Weese JS, Collins S, Moayyedi P, Crowther M, Ropeleski MJ, Jayaratne P, Higgins D, Li YF, Rau NV, Kim PT, 2016.	2016	Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection A Randomized Clinical Trial
Laszlo M, Ciobanu L, Andreica V, Pascu O, 2016.	2016	Fecal transplantation indications in ulcerative colitis. Preliminary study
Kumagai H, Yokoyama K, Imagawa T, Inoue S, Tulyeu J, Tanaka M, Yamagata T, 2016.	2016	Failure of Fecal Microbiota Transplantation in a Three-Year-Old Child with Severe Refractory Ulcerative Colitis
Konturek PC, Koziel J, Dieterich W, Haziri D, Wirtz S, Glowczyk I, Konturek K, Neurath MF, Zopf Y, 2016.	2016	Successful Therapy of Clostridium Difficile Infection with Fecal Microbiota Transplantation
Khoruts A, Rank KM, Newman KM, Viskocil K, Vaughn BP, Hamilton MJ, Sadowsky MJ, 2016.	2016	Inflammatory Bowel Disease Affects the Outcome of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection
Khanna S, Pardi DS, Kelly CR, Kraft CS, Dhere T, Henn MR, Lombardo MJ, Vulic M, Ohsumi T, Winkler J, Pindar C, McGovern BH, Pomerantz RJ, Aunins JG, Cook DN, Hohmann EL, 2016.	2016	A Novel Microbiome Therapeutic Increases Gut Microbial Diversity and Prevents Recurrent Clostridium difficile Infection
Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, Bakow B, Curran P, McKenney J, Tisch A, Reinert SE, Machan JT, Brandt LJ, 2016.	2016	Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection
Kao D, Roach B, Park H, Hotte N, Madsen K, Bain V, Tandon P, 2016.	2016	Fecal microbiota transplantation in the management of hepatic encephalopathy
Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, Mimura I, Morita H, Sugiyama D, Nishikawa H, Hattori M, Hino Y, 2016.	2016	Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut

Ikegawa S, Yamamoto K, Toya T, Doki N, Koizumi K, Honda K, Ohashi K, 2016.		
Jeon YD, Hong N, Kim JH, Park SH, Kim SB, Song IJ, Ann HW, Ahn JY, Kim SB, Ku NS, Lee K, Yong D, Kim JM, Choi JY, 2016.	2016	Fecal Transplantation using a Nasoenteric Tube during an Initial Episode of Severe Clostridium difficile Infection
Jalanka J, Mattila E, Jouhten H, Hartman J, de Vos WM, Arkkila P, Satokari R, 2016.	2016	Long-term effects on luminal and mucosal microbiota and commonly acquired taxa in faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection
Huang YC, Wang XY, Li XJ, Peng NH, 2016.	2016	Successful Fecal Bacteria Transplantation and Nurse Management for a Patient With Intractable Functional Constipation A Case Study
Hagel S, Stallmach A, Vehreschild M, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplant in Patients With Recurrent Clostridium Difficile Infection A Retrospective Multicenter Observational Study From the MicroTrans Registry
Haemers I, Delvallée M, 2016.	2016	Fecal microbiota transplant in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection: A case report
Gweon TG, Kim J, Lim CH, Park JM, Lee DG, Lee IS, Cho YS, Kim SW, Choi MG, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplantation Using Upper Gastrointestinal Tract for the Treatment of Refractory or Severe Complicated Clostridium difficile Infection in Elderly Patients in Poor Medical Condition: The First Study in an Asian Country
Goeser F, Schlabe S, Ruiner CE, Kramer L, Strassburg CP, Spengler U, 2016.	2016	Non-invasive fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in a patient presenting with hypertensive disorder post interventionem
Girotra M, Garg S, Anand R, Song Y, Dutta SK, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection in the Elderly: Long-Term Outcomes and Microbiota Changes
Ge X, Tian H, Ding C, Gu L, Wei Y, Gong J, Zhu W, Li N, Li J, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplantation in Combination with Soluble Dietary Fiber for Treatment of Slow Transit Constipation: A Pilot Study
Gathe JC, Jr., Diejomaoh EM, Mayberry CC, Clemmons JB, 2016.	2016	Fecal Transplantation for Clostridium Difficile-"All Stool May Not Be Created Equal"
Garcia-Fernandez S, Morosini MI, Cobo M, Foruny JR, Lopez-Sanroman A, Cobo J, Romero J, Canton R, del Campo R, 2016.	2016	Gut eradication of VIM-1 producing ST9 Klebsiella oxytoca after fecal microbiota transplantation for diarrhea caused by a Clostridium difficile hypervirulent R027 strain
Fischer M, Kao DN, Mehta SR, Martin T, Dimitry J, Keshteli AH, Cook GK, Phelps E, Sipe BW, Xu HP, Kelly CR, 2016.	2016	Predictors of Early Failure After Fecal Microbiota Transplantation for the Therapy of Clostridium Difficile Infection: A Multicenter Study
Fischer M, Kao DN, Kelly C, Kuchipudi A, Jafri SM, Blumenkehl M, Rex D, Mellow M, Kaur N, Sokol H, Cook G, Hamilton MJ, Phelps E, Sipe B, Xu HP, Allegretti JR, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory Clostridium difficile Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Didesch MM, Averill A, Oh-Park M, 2016.	2016	Peripheral Neuropathy After Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Case Report
Cohen NA, Livovsky DM, Yaakovovitch S, Ben Yehoyada M, Ben Ami R, Adler A, Guzner-Gur H, Goldin E, Santo ME, Halpern Z, Paz K, Maharshak N, 2016.	2016	A Retrospective Comparison of Fecal Microbial Transplantation Methods for Recurrent Clostridium Difficile Infection
Berro ZZ, Hamdan RH, Dandache IH, Saab MN, Karnib HH, Younes MH, 2016.	2016	Fecal microbiota transplantation for severe clostridium difficile infection after left ventricular assist device implantation: a case control study and concise review on the local and regional therapies
Aroniadis OC, Brandt LJ, Greenberg A, Borody T, Kelly CR, Mellow M, Surawicz C, Cagle L, Neshatian L, Stollman N, Giovanelli A, Ray A, Smith R, 2016.	2016	Long-term Follow-up Study of Fecal Microbiota Transplantation for Severe and/or Complicated Clostridium difficile Infection A Multicenter Experience
Agrawal M, Aroniadis OC, Brandt LJ, Kelly C, Freeman S, Surawicz C, Broussard E, Stollman N, Giovanelli A, Smith B, Yen E, Trivedi A, Hubble L, Kao D, Borody T, Finlayson S, Ray A, Smith R, 2016.	2016	The Long-term Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent, Severe, and Complicated Clostridium difficile Infection in 146 Elderly Individuals
Zoller V, Laguna AL, da Costa OP, Buch T, Goke B, Storr M, 2015.	2015	Fecal Microbiome-Transfer with intractable Diarrhea-accented Irritable Bowel Syndrome
Zainah H, Hassan M, Shiekh-Sroujeh L, Hassan S, Alangaden G, Ramesh M, 2015.	2015	Intestinal Microbiota Transplantation, a Simple and Effective Treatment for Severe and Refractory Clostridium Difficile Infection
Wei Y, Zhu W, Gong J, Guo D, Gu L, Li N, Li J, 2015.	2015	Fecal Microbiota Transplantation Improves the Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease
Wei Y, Gong J, Zhu W, Guo D, Gu L, Li N, Li J, 2015.	2015	Fecal microbiota transplantation restores dysbiosis in patients with methicillin resistant Staphylococcus aureus enterocolitis
Wang JY, Xiao YM, Lin K, Song FF, Ge T, Zhang T, 2015.	2015	Pediatric severe pseudomembranous enteritis treated with fecal microbiota transplantation in a 13-month-old infant
Ganc AJ, Ganc RL, Reimao SM, Frisoli A, Pasternak J	2015	Fecal microbiota transplant by push enteroscopy to treat diarrhea caused by Clostridium difficile
Vandenplas Y, Veereman G, van der Werff Ten Bosch J, Goossens A, Pierard D, Samsom JN, Escher JC, 2015.	2015	Fecal Microbial Transplantation in Early-Onset Colitis: Caution Advised
Tvede M, Tinggaard M, Helms M, 2015.	2015	Rectal bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea: results from a case series of 55 patients in Denmark 2000-2012
Tauxe WM, Haydek JP, Rebolledo PA, Neish E, Newman KL, Ward A, Dhore T, Kraft CS, 2015.	2015	Fecal microbiota transplant for Clostridium difficile infection in older adults
Stripling J, Kumar R, Baddley JW, Nellore A, Dixon P, Howard D, Ptacek T, Lefkowitz EJ, Tallaj JA, Benjamin WH, Jr., Morrow CD, Rodriguez JM, 2015.	2015	Loss of Vancomycin-Resistant Enterococcus Fecal Dominance in an Organ Transplant Patient With Clostridium difficile Colitis After Fecal Microbiota Transplant
Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PET, 2015.	2015	Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium

		difficile infection - an observational cohort study
Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA, Duflo A, Lowenberg M, van den Brink GR, Mathus-Vliegen EMH, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY, 2015.	2015	Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis
Popa D, Laszlo M, Ciobanu L, Ucenic E, Mihalache M, Pascu O, 2015.	2015	Self-Administered Home Series Fecal "Minitransplants" for Recurrent Clostridium difficile Infection on a Rectal Remnant
Ponte A, Pinho R, Mota M, Silva J, Vieira N, Oliveira R, Pinto-Pais T, Fernandes C, Ribeiro I, Rodrigues J, Lopes P, Teixeira T, Carvalho J, 2015.	2015	Initial experience with fecal microbiota transplantation in Clostridium difficile infection - transplant protocol and preliminary results
Polak P, Freiburgerova M, Husa P, Jurankova J, Svacinka R, Mikesova L, Kocourkova H, Mihalcin M, Skalicka R, Stebel R, Porubcanova M, 2015.	2015	Fecal bacteriotherapy for the treatment of recurrent Clostridium difficile colitis used in the Clinic of Infectious Diseases of the University Hospital Brno in 2010-2014-a prospective study
Moscoso F, Simian D, Rivera D, Acuna G, Quera R, 2015.	2015	Fecal microbiota transplantation in recurrent Clostridium difficile infection. Report of one case
Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH, 2015.	2015	Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial
Mende A, 2015.	2015	Case report: Weight gain after fecal microbiota transplantation
Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Zhao X, Li N, Li J, 2015.	2015	Successful treatment of severe sepsis and diarrhea after vagotomy utilizing fecal microbiota transplantation: a case report
Landy J, Walker AW, Li JV, Al-Hassi HO, Ronde E, English NR, Mann ER, Bernardo D, McLaughlin SD, Parkhill J, Ciclitira PJ, Clark SK, Knight SC, Hart AL, 2015.	2015	Variable alterations of the microbiota, without metabolic or immunological change, following faecal microbiota transplantation in patients with chronic pouchitis
Lagier JC, Delord M, Million M, Parola P, Stein A, Brouqui P, Raoult D, 2015.	2015	Dramatic reduction in Clostridium difficile ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route: a preliminary report
Kronman MP, Nielson HJ, Adler AL, Giefer MJ, Wahbeh G, Singh N, Zerr DM, Suskind DL, 2015.	2015	Fecal Microbiota Transplantation Via Nasogastric Tube for Recurrent Clostridium difficile Infection in Pediatric Patients
Jang MO, An JH, Jung SI, Park KH, 2015.	2015	Refractory Clostridium difficile Infection Cured With Fecal Microbiota Transplantation in Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonized Patient
Hourigan SK, Chen LA, Grigoryan Z, Laroche G, Weidner M, Sears CL, Oliva-Hemker M, 2015.	2015	Microbiome changes associated with sustained eradication of Clostridium difficile after single faecal microbiota transplantation in children with and without inflammatory bowel disease
Hirsch BE, Saraiya N, Poeth K, Schwartz RM, Epstein ME, Honig G, 2015.	2015	Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent Clostridium difficile infection

Gweon TG, Lee KJ, Kang D, Park SS, Kim KH, Seong H, Ban TH, Moon SJ, Kim JS, Kim SW, 2015.	2015	A Case of Toxic Megacolon Caused by Clostridium difficile Infection and Treated with Fecal Microbiota Transplantation
Fischer M, Sipe BW, Rogers NA, Cook GK, Robb BW, Vuppalandhi R, Rex DK, 2015.	2015	Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated Clostridium difficile infection: description of a protocol with high success rate
Dumitru IM, Dumitru E, Alexandrescu L, Hangan A, Rugina S, Liliros G, 2015.	2015	HUMAN MICROBIOME, Clostridium difficile AND HEALTH
Damman CJ, Brittnacher MJ, Westerhoff M, Hayden HS, Radey M, Hager KR, Marquis SR, Miller SI, Zisman TL, 2015.	2015	Low Level Engraftment and Improvement following a Single Colonoscopic Administration of Fecal Microbiota to Patients with Ulcerative Colitis
Cui BT, Li P, Xu LJ, Zhao YQ, Wang HQ, Peng ZY, Xu H, Xiang J, He Z, Zhang T, Nie YZ, Wu KC, Fan DM, Ji GZ, Zhang FM, 2015.	2015	Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis
Cui BT, Feng Q, Wang HG, Wang M, Peng ZY, Li P, Huang GM, Liu ZN, Wu P, Fan ZN, Ji GZ, Wang X, Wu KC, Fan DM, Zhang FM, 2015.	2015	Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: Safety, feasibility, and efficacy trial results
Crum-Cianflone NF, Sullivan E, Ballon-Landa G, 2015.	2015	Fecal Microbiota Transplantation and Successful Resolution of Multidrug-Resistant-Organism Colonization
Costello SP, Conlon MA, Vuaran MS, Roberts-Thomson IC, Andrews JM, 2015.	2015	Faecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection using long-term frozen stool is effective: clinical efficacy and bacterial viability data
Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbo S, Dinoi G, Costamagna G, Sanguinetti M, Gasbarrini A, 2015.	2015	Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection
Brechmann T, Swol J, Knop-Hammad V, Willert J, Aach M, Cruciger O, Schmiegel W, Schildhauer TA, Hamsen U, 2015.	2015	Complicated fecal microbiota transplantation in a tetraplegic patient with severe Clostridium difficile infection
Bilal M, Khehra R, Strahotin C, Mitre R, 2015.	2015	Long-Term Follow-Up of Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection in a Dual Solid Organ Transplant Recipient
Alang N, Kelly CR, 2015.	2015	Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation
Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL, 2014.	2014	Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection
Weingarden AR, Chen C, Bobr A, Yao D, Lu YW, Nelson VM, Sadowsky MJ, Khoruts A, 2014.	2014	Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent Clostridium difficile infection
Walia R, Garg S, Song Y, Girotra M, Cuffari C, Fricke WF, Dutta SK, 2014.	2014	Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in 2 Children With Recurrent Clostridium difficile Infection and Its Impact on Their Growth and Gut Microbiome
Vejmelka J, Kohout P, Koten J, Beneš Z, 2014.	2014	Fecal microbiota transplantation and novel therapies for Clostridium difficile infection
Shankar V, Hamilton MJ, Khoruts A, Kilburn A, Unno T, Paliy O, Sadowsky MJ, 2014.	2014	Species and genus level resolution analysis of gut microbiota in Clostridium difficile patients following fecal microbiota transplantation

Satokari R, Fuentes S, Mattila E, Jalanka J, de Vos WM, Arkkila P, 2014.	2014	Fecal transplantation treatment of antibiotic-induced, noninfectious colitis and long-term microbiota follow-up
Russell GH, Kaplan JL, Youngster I, Baril-Dore M, Schindelar L, Hohmann E, Winter HS, 2014.	2014	Fecal Transplant for Recurrent Clostridium difficile Infection in Children With and Without Inflammatory Bowel Disease
Ray A, Smith R, Breaux J, 2014.	2014	Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: The Ochsner Experience
Pierog A, Mencin A, Reilly NR, 2014.	2014	Fecal microbiota transplantation in children with recurrent Clostridium difficile infection
Lee CH, Belanger JE, Kassam Z, Smieja M, Higgins D, Broukhanski G, Kim PT, 2014.	2014	The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory Clostridium difficile infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema
Kim JE, Gweon TG, Yeo CD, Cho YS, Kim GJ, Kim JY, Kim JW, Kim H, Lee HW, Lim T, Ham H, Oh HJ, Lee Y, Byeon J, Park SS, 2014.	2014	A case of Clostridium difficile infection complicated by acute respiratory distress syndrome treated with fecal microbiota transplantation
Khan MA, Sofi AA, Ahmad U, Alaradi O, Khan AR, Hammad T, Pratt J, Sodeman T, Sodeman W, Kamal S, Nawras A, 2014.	2014	Efficacy and safety of, and patient satisfaction with, colonoscopic-administered fecal microbiota transplantation in relapsing and refractory community- and hospital-acquired Clostridium difficile infection
Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, Aroniadis O, Barto A, Borody T, Giovanelli A, Gordon S, Gluck M, Hohmann EL, Kao D, Kao JY, McQuillen DP, Mellow M, Rank KM, Rao K, Ray A, Schwartz MA, Singh N, Stollman N, Suskind DL, Vindigni SM, Youngster I, Brandt L, 2014.	2014	Fecal Microbiota Transplant for Treatment of Clostridium difficile Infection in Immunocompromised Patients
Kao DN, Hotte N, Gillevet P, Madsen K, 2014.	2014	Fecal Microbiota Transplantation Inducing Remission in Crohn's Colitis and the Associated Changes in Fecal Microbial Profile
Friedman-Moraco RJ, Mehta AK, Lyon GM, Kraft CS, 2014.	2014	Fecal microbiota transplantation for refractory Clostridium difficile colitis in solid organ transplant recipients
Floe A, Leutscher P, 2014.	2014	[Recurrent Clostridium difficile infection treated with faecal microbiota transplantation]
Espinoza R, Quera R, Meyer L, Rivera D, 2014.	2014	Fecal microbiota transplantation: first case report in Chile and review
Emanuelsson F, Claesson BEB, Ljungstrom L, Tvede M, Ung KA, 2014.	2014	Faecal microbiota transplantation and bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile infection: A retrospective evaluation of 31 patients
Dutta SK, Girotra M, Garg S, Dutta A, von Rosenvinge EC, Maddox C, Song Y, Bartlett JG, Vinayek R, Fricke WF, 2014.	2014	Efficacy of Combined Jejunal and Colonic Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection
Duke PS, Fardy J, 2014.	2014	Recurrent Clostridium difficile infection treated with home fecal transplantation: A case report
Dai YX, Shi CB, Cui BT, Wang M, Ji GZ, Zhang FM, 2014.	2014	Fecal microbiota transplantation and prednisone for severe eosinophilic gastroenteritis

Brace C, Gloor GB, Ropeleski M, Allen-Vercoe E, Petrof EO, 2014.	2014	Microbial composition analysis of Clostridium difficile infections in an ulcerative colitis patient treated with multiple fecal microbiota transplantations
Allegretti JR, Korzenik JR, Hamilton MJ, 2014.	2014	Fecal Microbiota Transplantation via Colonoscopy for Recurrent C. difficile Infection
Zhang FM, Wang HG, Wang M, Cui BT, Fan ZN, Ji GZ, 2013.	2013	Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease
Weingarden AR, Hamilton MJ, Sadowsky MJ, Khoruts A, 2013.	2013	Resolution of Severe Clostridium difficile Infection Following Sequential Fecal Microbiota Transplantation
van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman J, Tijssen JGP, Speelman P, Dijkgraaf MGW, Keller JJ, 2013.	2013	Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile
Trubiano JA, Gardiner B, Kwong JC, Ward P, Testro AG, Charles PGP, 2013.	2013	Faecal microbiota transplantation for severe clostridium difficile infection in the intensive care unit
Rubin TA, Gessert CE, Aas J, Bakken JS, 2013.	2013	Fecal microbiome transplantation for recurrent Clostridium difficile infection: Report on a case series
Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, Brown EM, Schroeter K, Allen-Vercoe E, 2013.	2013	Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: 'RePOOPulating' the gut
Pathak R, Enuh HA, Patel A, Wickremesinghe P, 2013.	2013	Treatment of relapsing Clostridium difficile infection using fecal microbiota transplantation
Patel NC, Griesbach CL, DiBaise JK, Orenstein R, 2013.	2013	Fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection: Mayo Clinic in Arizona experience
Lofland D, Josephat F, Partin S, 2013.	2013	Fecal transplant for recurrent Clostridium difficile infection
Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, Cloney D, Kugathasan S, 2013.	2013	Safety, Tolerability, and Clinical Response After Fecal Transplantation in Children and Young Adults With Ulcerative Colitis
Kump PK, Grochenig HP, Lackner S, Trajanoski S, Reicht G, Hoffmann KM, Deutschmann A, Wenzl HH, Petritsch W, Krejs GJ, Gorkiewicz G, Hogenauer C, 2013.	2013	Alteration of Intestinal Dysbiosis by Fecal Microbiota Transplantation Does not Induce Remission in Patients with Chronic Active Ulcerative Colitis
Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T, Khoruts A, Sadowsky MJ, 2013.	2013	High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria
Elopre L, Rodriguez M, 2013.	2013	Fecal Microbiota Therapy for Recurrent Clostridium difficile Infection in HIV-Infected Persons
De Leon LM, Watson JB, Kelly CR, 2013.	2013	Transient Flare of Ulcerative Colitis After Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection
Broecker F, Kube M, Klumpp J, Schuppler M, Biedermann L, Hecht J, Hombach M, Keller PM, Rogler G, Moelling K, 2013.	2013	Analysis of the Intestinal Microbiome of a Recovered Clostridium difficile Patient after Fecal Transplantation
Bookstaver PB, Ahmed Y, Millisor VE, Siddiqui W, Albrecht H, 2013.	2013	Clostridium difficile: case report and concise review of fecal microbiota transplantation

Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, Lichtenberger C, Dejaco C, Papay P, Novacek G, Trauner M, Loy A, Erry DB, 2013.	2013	Temporal Bacterial Community Dynamics Vary Among Ulcerative Colitis Patients After Fecal Microbiota Transplantation
Zainah H, Silverman A, 2012.	2012	Fecal Bacteriotherapy: A Case Report in an Immunosuppressed Patient with Ulcerative Colitis and Recurrent Clostridium difficile Infection
Neemann K, Eichele DD, Smith PW, Bociek R, Akhtari M, Freifeld A, 2012.	2012	Fecal microbiota transplantation for fulminant Clostridium difficile infection in an allogeneic stem cell transplant patient
Mattila E, Uusitalo-Seppala R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, Moilanen V, Salminen K, Seppala M, Mattila PS, Anttila VJ, Arkkila P, 2012.	2012	Fecal Transplantation, Through Colonoscopy, Is Effective Therapy for Recurrent Clostridium difficile Infection
Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N, 2012.	2012	Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium difficile Infection in 26 Patients Methodology and Results
Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A, 2012.	2012	Standardized Frozen Preparation for Transplantation of Fecal Microbiota for Recurrent Clostridium difficile Infection
Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, Stollman N, Rohlke F, Surawicz C, 2012.	2012	Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection
Silverman MS, Davis I, Pillai DR, 2010.	2010	Success of Self-Administered Home Fecal Transplantation for Chronic Clostridium difficile Infection
Russell G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow IC, 2010,	2010	Fecal Bacteriotherapy for Relapsing Clostridium difficile Infection in a Child: A Proposed Treatment Protocol
Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ, 2010.	2010	Changes in the Composition of the Human Fecal Microbiome After Bacteriotherapy for Recurrent Clostridium difficile-associated Diarrhea
Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O, 2003.	2003	Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy
Tvede M, Rask-Madsen J, 1989.	1989	Bacteriotherapy for chronic relapsing Clostridium difficile diarrhoea in six patients
Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, et al	2015	Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease
Suskind DL, Singh N, Nielson H, et al	2015	Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis.

**APÊNDICE C: LISTA DE ARTIGOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO DE ESCOPO****MOTIVO: TEMA DO ESTUDO**

AUTOR	ANO	TÍTULO
Jamot S, Raghunathan V, Patel K, Kelly CR, Lim SH, 2018.	2018	Factors Associated with the Use of Fecal Microbiota Transplant in Patients with Recurrent Clostridium difficile Infections
Codipilly DC, Chedid V, Beyder A, 2018.	2018	47-Year-Old Man With Abdominal Pain and Diarrhea
Lee STM, Kahn SA, Delmont TO, Shaiber A, Esen OC, Hubert NA, Morrison HG, Antonopoulos DA, Rubin DT, Eren AM, 2017.	2017	Tracking microbial colonization in fecal microbiota transplantation experiments via genome-resolved metagenomics
Kumar R, Yi NJ, Zhi DG, Eipers P, Goldsmith KT, Dixon P, Crossman DK, Crowley MR, Lefkowitz EJ, Rodriguez JM, Morrow CD, 2017.	2017	Identification of donor microbe species that colonize and persist long term in the recipient after fecal transplant for recurrent Clostridium difficile
Huang Z, Peng K, Li X, Zhao R, You J, Cheng X, Wang Z, Wang Y, Wu B, Wang H, Zeng H, Yu Z, Zheng C, Wang Y, Huang Y, 2017.	2017	Mutations in Interleukin-10 Receptor and Clinical Phenotypes in Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Chinese VEO-IBD Collaboration Group Survey
Ge X, Zhao W, Ding C, Tian H, Xu L, Wang H, Ni L, Jiang J, Gong J, Zhu W, Zhu M, Li N, 2017.	2017	Potential role of fecal microbiota from patients with slow transit constipation in the regulation of gastrointestinal motility
Färber J, Illiger S, Berger F, Gärtner B, Müller L, Lohmann CH, Bauer K, Grabau C, Zibolka S, Schlüter D, Geginat G, 2017.	2017	Management of a cluster of Clostridium difficile infections among patients with osteoarticular infections
Murakami M, Tognini P, Liu Y, Eckel-Mahan KL, Baldi P, Sassone-Corsi P, 2016.	2016	Gut microbiota directs PPARgamma-driven reprogramming of the liver circadian clock by nutritional challenge
Khan N, Vidyarthi A, Nadeem S, Negi S, Nair G, Agrewala JN, 2016.	2016	Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis
Jackson M, Olefson S, Machan JT, Kelly CR, 2016.	2016	A High Rate of Alternative Diagnoses in Patients Referred for Presumed Clostridium difficile Infection
Daza Carreño W, Dadán S, Higuera M, 2016.	2016	Report of two cases of recurrent Clostridium difficile infections in children and literature review
Chehoud C, Dryga A, Hwang Y, Nagy-Szakal D, Hollister EB, Luna RA, Versalovic J, Kellermayer R, Bushman FD, 2016.	2016	Transfer of Viral Communities between Human Individuals during Fecal Microbiota Transplantation
Broecker F, Klumpp J, Schuppler M, Russo G, Biedermann L, Hombach M, Rogler G, Moelling K, 2016.	2016	Long-term changes of bacterial and viral compositions in the intestine of a recovered Clostridium difficile patient after fecal microbiota transplantation
Broecker F, Klumpp J, Moelling K, 2016.	2016	Long-term microbiota and virome in a Zurich patient after fecal transplantation against Clostridium difficile infection
Weingarden A, Gonzalez A, Vazquez-Baeza Y, Weiss S, Humphry G, Berg-Lyons D, Knights D, Unno T, Bobr A, Kang J, Khoruts A, Knight R, Sadowsky MJ, 2015.	2015	Dynamic changes in short- and long-term bacterial composition following fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection
Caballero S, Carter R, Ke X, Susac B, Leiner IM, Kim GJ, Miller L, Ling LL, Manova K, Pamer EG, 2015.	2015	Distinct but Spatially Overlapping Intestinal Niches for Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium and Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae

Song Y, Garg S, Girotra M, Maddox C, von Rosenvinge EC, 2014.	2014	Microbiota Dynamics in Patients Treated with Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection (vol 8, e81330, 2013)
Seekatz AM, Aas J, Gessert CE, Rubin TA, Saman DM, Bakken JS, Young VB, 2014.	2014	Recovery of the Gut Microbiome following Fecal Microbiota Transplantation
Kronman MP, Zerr DM, Qin X, Englund J, Cornell C, Sanders JE, Myers J, Rayar J, Berry JE, Adler AL, Weissman SJ, 2014.	2014	Intestinal decontamination of multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae after recurrent infections in an immunocompromised host
Hohmann EL, Ananthkrishnan AN, Deshpande V, 2014.	2014	Case 25-2014: A 37-Year-Old Man with Ulcerative Colitis and Bloody Diarrhea
Fuentes S, van Nood E, Tims S, de Jong IH, ter Braak CJF, Keller JJ, Zoetendal EG, de Vos WM, 2014.	2014	Reset of a critically disturbed microbial ecosystem: faecal transplant in recurrent Clostridium difficile infection
Mitchell I, Shropshire K, Ruel J, 2013.	2013	Clostridium difficile Infection and Fecal Bacteriotherapy
Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A, 2010.	2010	Durable Alteration of the Colonic Microbiota by the Administration of Donor Fecal Flora
Staley C, Vaughn BP, Graiziger CT, Sadowsky MJ, Khoruts A, 2017.	2017	J Gut-sparing treatment of urinary tract infection in patients at high risk of Clostridium difficile infection
Razik R, Osman M, Lieberman A, Allegretti JR, Kassam Z, 2017.	2016	Faecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: a multicentre study of non-responders
Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, Moltzau-Anderson J, Bharti R, Grasis JA, Cassidy L, Tholey A, Fickenscher H, Seegert D, Rosenstiel P, Schreiber S, 2017.	2010	Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With Clostridium difficile Infection
Hebbard AIT, Slavin MA, Reed C, Trubiano JA, Teh BW, Haeusler GM, Thursky KA, Worth LJ, 2017.	2017	Risks factors and outcomes of Clostridium difficile infection in patients with cancer: a matched case-control study
Ge T, Wang YZ, Che YR, Xiao YM, Zhang T, 2017.	2017	Atypical Late-Onset Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome with Intractable Diarrhea: A Case Report
Fuentes S, Rossen NG, van der Spek MJ, Hartman JHA, Huuskonen L, Korpela K, Salojarvi J, Aalvink S, de Vos WM, D'Haens GR, Zoetendal EG, Ponsioen CY, 2016.	2016	Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation
Peng ZY, Xiang J, He Z, Zhang T, Xu LJ, Cui BT, Li P, Huang GM, Ji GZ, Nie YZ, Wu KC, Fan DM, Zhang FM, 2016.	2016	Colonic transendoscopic enteral tubing: A novel way of transplanting fecal microbiota
Song Y, Garg S, Girotra M, Maddox C, von Rosenvinge EC, Dutta A, Dutta S, Fricke WF, 2013.	2013	Microbiota Dynamics in Patients Treated with Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection

## APÊNDICE D: LISTA DE ARTIGOS EXCLUIDOS DA REVISÃO DE ESCOPO

### MOTIVO: TIPO DE ESTUDO

AUTOR	ANO	TÍTULO
Yang Y, Tian J, Yang B, 2018.	2018	Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism
Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, Mulder CJJ, Kuijper EJ, Keller JJ, 2018.	2018	Faecal microbiota transplantation in clinical practice
Roshan N, Hammer KA, Riley TV, 2018.	2018	Non-conventional antimicrobial and alternative therapies for the treatment of Clostridium difficile infection
Davido B, Dinh A, Deconinck L, de Truchis P, 2018.	2018	Fecal Microbiota Transplantation and Urinary Tract Infection: An Interesting Approach
Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A, 2018.	2018	Faecal microbiota transplantation in clinical practice
Allegretti JR, Kassam Z, Osman M, Budree S, Fischer M, Kelly CR, 2018.	2018	The 5D framework: a clinical primer for fecal microbiota transplantation to treat Clostridium difficile infection
Youngster I, Gerding DN, 2017.	2017	Making Fecal Microbiota Transplantation Easier to Swallow: Freeze-Dried Preparation for Recurrent Clostridium difficile Infections
Yip C, Phan J, Abel-Santos E., 2017.	2017	Treatment of Clostridium difficile Infections.
Yılmaz K, Altındış M, 2017.	2017	Gastrointestinal microbiota and fecal transplantation
Yeh A, Morowitz MJ, 2017.	2017	Probiotics and fecal microbiota transplantation in surgical disorders
Wang J, Gu J, Wang Y, Lin K, Liu S, Lu H, Zhang T, Yu G, 2017.	2017	16S rDNA Gene Sequencing Analysis in Functional Dyspepsia Treated With Fecal Microbiota Transplantation
Thomas H, 2017.	2017	IBD: FMT induces clinical remission in ulcerative colitis
Tandon P, Madsen K, Kao D, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplantation for Hepatic Encephalopathy: Ready for Prime Time?
Srinivasan I, Tang SJ, Sones JQ, 2017.	2017	Fecal microbial transplantation
Siebenhaar A, Rosien U, 2017.	2017	Fecal microbiome transfer
Schmid M, Frick JS, Malek N, Goetz M, 2017	2017	Successful treatment of pouchitis with Vedolizumab, but not fecal microbiota transfer (FMT), after proctocolectomy in ulcerative colitis
Reinshagen M, Stallmach A, 2017.	2017	Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial
Rao K, Young VB, Malani PN, 2017.	2017	Capsules for Fecal Microbiota Transplantation in Recurrent Clostridium difficile Infection The New Way Forward or a Tough Pill to Swallow?
Ponte A, Pinho R, Mota M, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation: is there a role in the eradication of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae intestinal carriage?
Park JH, 2017.	2017	Clinical Usefulness of Fecal Microbiota Transplantation
Mullish BH, McDonald JAK, Thursz MR, Marchesi JR, 2017.	2017	Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial
Moayyedi P, Jaeschke R, 2017.	2017	Microbiome: Fecal transplant in Clostridium difficile and ulcerative colitis
Mirza A, Mao-Draayer Y, 2017.	2017	The gut microbiome and microbial translocation in multiple sclerosis

Mahieu R, Cassisa V, Sanderink D, Chenouard R, Pailhories H, Kempf M, Dubee V, Eveillard M, 2017.	2017	Iterative Fecal Microbiota Transplantations for Eradicating Digestive Colonization With Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: Is It Worth It?
Lichert F, 2017.	2017	Fecal Microbiota-Transplantation for recurring Clostridium difficile Infection
Le Berre R, 2017.	2017	Treatment Clostridium difficile colitis
Lagier JC, Aubry C, Delord M, Michelet P, Tissot-Dupont H, Million M, Brouqui P, Raoult D, Parola P, 2017.	2017	From Expert Protocols to Standardized management of Infectious Diseases
Kucher MA, Goloschapov OV, Moiseev IS, Afanasyev BV, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation as a method to treat complications after hematopoietic stem cell transplantation
Konturek PC, Zopf Y, 2017.	2017	Therapeutic modulation of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. From probiotics to fecal microbiota therapy
Kjellmo CA, Johnsen PH, Hovland A, Lappegard KT, Mathisen M, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome does not affect plasma lipids or LDL and HDL subfractions
Khoruts A, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation-early steps on a long journey ahead
Kelly CR, Kim AM, Laine L, Wu GD, 2017.	2017	The AGA's Fecal Microbiota Transplantation National Registry: An Important Step Toward Understanding Risks and Benefits of Microbiota Therapeutics
Kelly CR, Allegretti JR, 2017.	2017	FMT in IBD: What Have We Learned?
Karakan T, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation for treating recurrent hepatic encephalopathy: Ready for clinical application?
Juncadella AC, Moss A, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation as a possible treatment of irritable bowel syndrome
Jorgensen SMD, Hansen MM, Erikstrup C, Dahlerup JF, Hvas CL, 2017.	2017	Faecal microbiota transplantation: establishment of a clinical application framework
Johnson S, Gerding DN, 2017.	2017	Fecal Fixation: Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection
Johnson S, 2017.	2017	Evidence-based approach to clostridium difficile infection
Jansen JW, 2017.	2017	Fecal microbiota transplant vs oral vancomycin taper: Important undiscussed limitations
Innes AJ, Mullish BH, Fernando F, Adams G, Marchesi JR, Apperley JF, Brannigan E, Davies F, Pavlů J, 2017.	2017	Faecal microbiota transplant: A novel biological approach to extensively drug-resistant organism-related non-relapse mortality
Hecker MT, Ho E, Donskey CJ, 2017.	2017	Fear of Failure: Engaging Patients in Antimicrobial Stewardship after Fecal Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection
Gupta A, Khanna S, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplantation
Greenhill C, 2017.	2017	Microbiota: FMT transiently improves insulin sensitivity
Galperine T, Sokol H, Guery B, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplantation: Do We Need Harmonization?
Gaines S, Alverdy JC, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation to treat sepsis of unclear etiology
Fotheringham S, 2017.	2017	Microbiome treatments for recurrent c. Difficile infections

Fischer M, Kao D, Kassam Z, Smith J, Louie T, Sipe B, Torbeck M, Xu H, Ouyang F, Mozaffarian D, Allegretti JR, 2017.	2017	Stool Donor Body Mass Index Does Not Affect Recipient Weight After a Single Fecal Microbiota Transplantation for <i>C. difficile</i> Infection
Fischer M, Bittar M, Papa E, Kassam Z, Smith M, 2017.	2017	Can you cause inflammatory bowel disease with fecal transplantation? A 31-patient case-series of fecal transplantation using stool from a donor who later developed Crohn's disease
Eun CS, 2017.	2017	Is there a potential role of fecal microbiota transplantation in the treatment of inflammatory bowel disease?
Dinh A, Duran C, Bouchand F, Salomon J, Davido B, 2017.	2017	Fecal Microbiota Transplantation Is a New Effective Weapon to Fight Multidrug-Resistant Bacteria, but Harmonization and More Data Are Needed
Davido B, Salomon J, Lawrence C, Duran C, Batista R, de Truchis P, Dinh A, 2017.	2017	Impact of Fecal Microbiota Transplantation for Decolonization of Multidrug-Resistant Organisms May Vary According to Donor Microbiota
Davido B, Batista R, Fessi H, Salomon J, Dinh A, 2017.	2017	Impact of faecal microbiota transplantation to eradicate vancomycin-resistant enterococci (VRE) colonization in humans
Conceicao-Neto N, Deboutte W, Dierckx T, Machiels K, Wang J, Yinda KC, Maes P, Van Ranst M, Joossens M, Raes J, Vermeire S, Matthijnssens J, 2017.	2017	Low eukaryotic viral richness is associated with faecal microbiota transplantation success in patients with UC
Chang BW, Rezaie A, 2017.	2017	Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms Following Fecal Microbiota Transplantation: A Possible Donor-Dependent Complication
Bodiwala V, Skole K, 2017.	2017	Possible Alternative Predictors of Failure of Fecal Microbiota Transplant for Therapy of Recurrent <i>C difficile</i> Infection
Bertholom C, 2017.	2017	<i>Clostridium difficile</i> and fecal microbiota transplantation
Ayubi E, Safiri S, 2017.	2017	Predictors of failure after single faecal microbiota transplantation in patients with recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection: results from a three-year cohort study; methodological issues
Andremont A, 2017	2017	Too early to recommend early fecal microbiota transplantation (FMT) in patients with severe <i>Clostridium difficile</i> infections (CDI), or not too early?
No authors listed, 2017.	2017	Faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis
Ziegler R, 2016.	2016	<i>Clostridium difficile</i> infection: Also transplantations with previously frozen feces are effective
Young VB, Hayden MK, 2016.	2016	Environmental management in the gut: Fecal transplantation to restore the intestinal ecosystem
Wonderlick JS, D'Agostino R, 2016	2016	Fecal microbiota transplantation via fluoroscopy-guided nasojejunal catheter placement: indications, technique, and the role of radiology
Wise J, 2016	2016	Frozen faecal matter works as well as fresh for transplantation in <i>C difficile</i> patients
Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R, 2016.	2016	Role of the microbiome, probiotics, and 'dysbiosis therapy' in critical illness
Vindigni SM, Surawicz CM, 2016	2016	Stool transplant for the senior citizen: Is it safe?
Villa TG, Feijoo-Siota L, Rama JLR, Sánchez-Pérez A, De Miguel-Bouzas T., 2016.	2016	Fecal matter implantation as a way to fight diarrhea-causing microorganisms.
Vestal R, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplant

Vehreschild MJGT, Cornely AO, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transfer 2.0
Vecchio AL, Guarino A., 2016.	2016	The microbiota as target for therapeutic intervention in pediatric intestinal diseases.
Terveer EM, Van Beurden YH, Van Dorp S, Keller JJ, Kuijper EJ, 2016.	2016	Is the lower gastrointestinal route really preferred over the upper gastrointestinal route for fecal microbiota transfer?
Teich N, Weber M, Stallmach A, 2016	2016	First Occurrence of Severe Extraintestinal Manifestations of Crohn's Disease Following Faecal Microbiota Transplantation
Tariq R, Smyrk O, Pardi DS, Tremaine WJ, Khanna S, 2016	2016	New-Onset Microscopic Colitis in an Ulcerative Colitis Patient After Fecal Microbiota Transplantation
Stallmach A, Lange K, Buening J, Sina C, Vital M, Pieper DH, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transfer in Patients With Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis
Sokol H, 2016.	2016	Toward Rational Donor Selection in Faecal Microbiota Transplantation for IBD
Sohn KM, Cheon S, Kim YS, 2016.	2016	Can Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Eradicate Fecal Colonization With Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE)?
Siebenhaar A, Rosien U, 2016.	2016	Fecal microbiome transfer
Schulz-Stübner S, Textor Z, Anetseder M, 2016.	2016	Fecal Microbiota Therapy as Rescue Therapy for Life-Threatening Clostridium difficile Infection in the Critically Ill: A Small Case Series
Ruggiero M, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplantation and the Brain Microbiota in Neurological Diseases
Ray K, 2016.	2016	Gut microbiota: FMT - enduring strains
Pevsner-Fischer M, Rot C, Tuganbaev T, Elinav E., 2016.	2016	The Microbiota and Its Modulation in Immune-Mediated Disorders.
Patel K, Spector TD, 2016.	2016	Estimating the risks of faecal transplants
Munez E, Ramos A, Banos I, Cuervas-Mons V, 2016.	2016	[Fecal transplantation for the treatment of relapsing diarrhea associated with Clostridium difficile infection in a liver transplantation patient]
Mohammadi D, 2016.	2016	Talking faecal transplant
Mayor S, 2016.	2016	Donor faecal transplantation is highly curative in recurrent C difficile infection, trial finds
Martins FS, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: FoMenTing Change?
Mandalia A, Ward A, Tauxe W, Kraft CS, Dhere T, 2016.	2016	Fecal transplant is as effective and safe in immunocompromised as non-immunocompromised patients for Clostridium difficile
Malani PN, Rao K, 2016.	2016	Expanded Evidence for Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Fresh Take
Loke P, Heine RG, McWilliam V, Cameron DJS, Tang MLK, Allen KJ, 2016.	2016	Fecal microbial transplantation in a pediatric case of recurrent Clostridium difficile infection and specific antibody deficiency
Liebhardt E, Seufferlein T, Wagner M, 2016.	2016	Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection
Langdon A, Crook N, Dantas G, 2016.	2016	The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation
Lacy BE, 2016.	2016	Diagnosis and treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome
Klingensmith NJ, Coopersmith CM, 2016	2016	Fecal microbiota transplantation for multiple organ dysfunction syndrome
Jouhten H, Mattila E, Arkkila P, Satokari R, 2016.	2016	Reduction of Antibiotic Resistance Genes in Intestinal Microbiota of Patients With Recurrent

		Clostridium difficile Infection After Fecal Microbiota Transplantation
Ihekweazu FD, Kellermayer R, 2016.	2016	Fecal microbiota transplantation: Is it time for children?
Holvoet T, Joossens M, Wang J, Boelens J, Verhasselt B, Laukens D, Van Vlierberghe H, Hindryckx P, De Vos M, De Looze D, Raes J, 2016.	2016	Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating
Hohmann-Jeddi C, 2016.	2016	Fecal microbiota transplant must be compatible
Hibbeler B, 2016.	2016	Clostridium difficile: Fecal bacteriotherapy as an option
Heuer AH, 2016	2016	Fecal transplantation with side effect: Bearer of hope for Clostridium difficile patients is still insufficiently researched
Hecker MT, Obrenovich ME, Cadnum JL, Jencson AL, Jain AK, Ho E, Donskey CJ, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplantation by Freeze-Dried Oral Capsules for Recurrent Clostridium difficile Infection
Gutierrez-Delgado EM, Garza-Gonzalez E, Martinez-Vazquez MA, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza HJ, Mendoza-Olazarán S, Hernandez-Balboa CL, Camacho-Ortiz A, 2016.	2016	Fecal transplant for Clostridium difficile infection relapses using "pooled" frozen feces from non-related donors
Granitto MH, Norton CK, 2016.	2016	Fecal microbiota transplantation in recurrent C. difficile infection
Gerding DN, File TM, Jr., McDonald LC, 2016.	2016	Diagnosis and treatment of clostridium difficile infection
Frossard JLP, Moradpour D, 2016.	2016	Fecal microbiota transplantation: Facts and exaggerated expectations?
Fine S, Kelly CR, 2016.	2016	FMT in Clostridium difficile and Other Potential Uses.
Fenollar F, Raoult D, 2016.	2016	Does bacterial vaginosis result from fecal transplantation?
Fang SY, Kraft CS, Dhare T, Srinivasan J, Begley B, Weinstein D, Shaffer VO, 2016.	2016	Successful treatment of chronic Pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report
Chao HC, Yu WL, 2016.	2016	Treatment failure of fecal microbiota transplant for pseudomembranous colitis due to coexistent cytomegalovirus colitis
Cannesson O, Faure E, Douaud M, Filali A, Leguern R, Paluch M, Hecquette Ruz R, Galperine T, 2016.	2016	IPF-12 - Fecal microbiota transplantation for giardiasis
Březina J, Bajer L, Špičák J, Draatich P, 2016.	2016	Faecal microbial transplantation in inflammatory bowel disease
Bilinski J, Grzesiowski P, Muszynski J, Wroblewska M, Madry K, Robak K, Dzieciatkowski T, Wiktor-Jedrzejczak W, Basak GW, 2016.	2016	Fecal Microbiota Transplantation Inhibits Multidrug-Resistant Gut Pathogens: Preliminary Report Performed in an Immunocompromised Host
Adis Medical W, 2016.	2016	Treat Clostridium difficile infection in the elderly based on disease severity and history of recurrence
Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, Mimura I, Morita H, Sugiyama D, Nishikawa H, Hattori M, Hino Y, Ikegawa S, Yamamoto K, Toya T, Doki N,	2016	Fecal microbiota transplantation for aGVHD of the gut

Koizumi K, Honda K, Ohashi K., 2016.		
Ziud H, Bakow B, Kelly CR, 2015.	2015	Fecal microbiota transplantation: Harnessing the gut Microbiota to treat disease: Despite technical and regulatory questions, this procedure appears effective for treating patients with persistent clostridium difficile infections
Vigvari S, Nemes Z, Vincze A, Solt J, Sipos D, Feiszt Z, Kovacs B, Bartos B, Peterfi Z, 2015.	2015	Faecal microbiota transplantation in Clostridium difficile infections
Trubiano JA, George A, Barnett J, Siwan M, Heriot A, Prince HM, Slavin MA, Teh BW, 2015.	2015	A different kind of "allogeneic transplant": successful fecal microbiota transplant for recurrent and refractory Clostridium difficile infection in a patient with relapsed aggressive B-cell lymphoma
Tian HL, Ding C, Gong JF, Wei Y, McFarland LV, Li N, 2015.	2015	Freeze-dried, Capsulized Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium difficile Infection
Tacke D, Wisplinghoff H, Kretzschmar A, Farowski F, Koehler P, Herweg J, Cornely OA, Vehreschild M, 2015.	2015	First implementation of frozen, capsulized faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection into clinical practice in Europe
Stollman N, Smith M, Giovanelli A, Mendolia G, Burns L, Didyk E, Burgess J, Noh A, Edelstein C, Alm E, Kassam Z, 2015	2015	Frozen Encapsulated Stool in Recurrent Clostridium difficile: Exploring the Role of Pills in the Treatment Hierarchy of Fecal Microbiota Transplant Nonresponders
Spector T, Knight R, 2015.	2015	Faecal transplants
Soriano MM, Johnson S, 2015.	2015	Treatment of Clostridium difficile Infections
Shen N, Clemente JC, 2015.	2015	Engineering the Microbiome: a Novel Approach to Immunotherapy for Allergic and Immune Diseases
Russell GH, 2015.	2015	Too early to determine whether fecal microbiota transplant has therapeutic promise for ulcerative colitis?
Rubin DT, 2015.	2015	Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease
Ratner M, 2015.	2015	Microbial cocktails join fecal transplants in IBD treatment trials
Porter RJ, 2015.	2015	Pulsed faecal microbiota transplantation for recalcitrant recurrent Clostridium difficile infection
Mittal C, Miller N, Meighani A, Hart BR, John A, Ramesh M, 2015.	2015	Fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection after peripheral autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma
Million M, Hocquart M, Seghboyan JM, Griffiths K, Halfon P, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D, 2015.	2015	Faecal microbiota transplantation as salvage therapy for fulminant Clostridium difficile infections
Matuchansky C, 2015.	2015	Fecal Microbiota Transplantation: The Case of Immunocompromised Patients
Malnick SD, Oppenheim A, Melzer E, 2015	2015	Immune Thrombocytopenia Caused by Fecal Microbial Transplantation in a Patient With Severe Recurrent Clostridium difficile Infection
Lynch SV, 2015.	2015	Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection in Pediatric Patients: Encouragement Wrapped in Caution
Lichtenstein GR, 2015	2015	Fecal Microbiota Transplantation
Lagier JC, Million M, Fournier PE, Brouqui P, Raoult D, 2015.	2015	Faecal microbiota transplantation for stool decolonization of OXA-48 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae
Kuperman AA, Koren O, 2015.	2015	The Era of Fecal Microbiota Transplantation

Kellermayer R, Nagy-Szakal D, Harris RA, Luna RA, Pitashny M, Schady D, Mir SAV, Lopez ME, Gilger MA, Belmont J, Hollister EB, Versalovic J, 2015.	2015	Serial Fecal Microbiota Transplantation Alters Mucosal Gene Expression in Pediatric Ulcerative Colitis
Jia N, 2015.	2015	A misleading reference for fecal microbiota transplant
Gundling F, Tiller M, Agha A, Schepp W, Ilesalnieks I, 2015.	2015	Successful autologous fecal transplantation for chronic diversion colitis
Grinspan AM, Kelly CR, 2015.	2015	Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: Not Just Yet
Ganc AJ, Ganc RL, Reimao SM, Frisoli A, Pasternak J, 2015.	2015	Fecal microbiota transplant by push enteroscopy to treat diarrhea caused by Clostridium difficile
Evrensel A, Ceylan ME, 2015.	2015	The role of fecal microbiota transplantation in psychiatric treatment
de Castro CG, Jr., Ganc AJ, Ganc RL, Petrolli MS, Hamerschlack N, 2015.	2015	Fecal microbiota transplant after hematopoietic SCT: report of a successful case
Dai C, Jiang M, Sun MJ, 2015.	2015	Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Clostridium difficile Infection
Crouzet L, Rigottier-Gois L, Serron P, 2015.	2015	Potential use of probiotic and commensal bacteria as non-antibiotic strategies against vancomycin-resistant enterococci
Cammarota G, Ianiro G, Magalini S, Gasbarrini A, Gui D, 2015.	2015	Decrease in surgery for clostridium difficile infection after starting a program to transplant fecal microbiota
Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R, 2015.	2015	Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant
Armstrong MJ, Pathmakanthan S, Iqbal TH, 2015.	2015	Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection
Aratari A, Cammarota G, Papi C, 2015.	2015	Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent C. difficile Infection in a Patient with Chronic Refractory Ulcerative Colitis
Aracil CF, Castro LA, de Santiago ER, de Paredes AGG, Lopez-Sanroman A, 2015.	2015	Transplant of faecal microbiota: something more than a therapeutic curiosity
Andreelli F, Amouyal C, 2015.	2015	Transfer of intestinal microbiota and type 2 diabetes
Von Christina Hohmann-Jeddi, 2015.	2015	First encapsulated fecal microbiota transplantation in Germany
No authors listed, 2015	2015	More on faecal microbiota transplantation
No authors listed, 2015.	2015	Exam 1: Development of Fecal Microbiota Transplantation Suitable for Mainstream Medicine
Zagaria MAE, 2014.	2014	Fecal transplantation for recurrent clostridium difficile infection
Taur Y, Pamer EG, 2014.	2014	Harnessing microbiota to kill a pathogen: Fixing the microbiota to treat Clostridium difficile infections
Swaminath A, 2014.	2014	The power of poop: Patients getting ahead of their doctors using self-administered fecal transplants
Schunemann M, Oette M, 2014.	2014	Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile-associated colitis in a severely immunocompromized critically ill AIDS patient: a case report
Schmelz R, Hampe J, 2014.	2014	Transmission of Intestinal flora („Chair transplantation“): when and for whom?
Rao K, Young VB, Aronoff DM, 2014.	2014	Fecal Microbiota Therapy: Ready for Prime Time?
Quera R, Espinoza R, Estay C, Rivera D, 2014.	2014	Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent Clostridium difficile infection

Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ, 2014.	2014	Is Fecal Microbiota Transplantation the Answer for Irritable Bowel Syndrome? A Single-Center Experience
Patel LN, Schairer J, Shen B, 2014.	2014	Fecal transplantation therapy for Clostridium difficile-associated pouchitis
Nieuwdorp M, 2014.	2014	Faecal microbiota transplantation
Nau JY, 2014.	2014	[Fecal microbiota transplantation: details of the first French tests]
Mandalia A, Kraft CS, Dhere T, 2014.	2014	Diverticulitis after Fecal Microbiota Transplant for C. difficile Infection
Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Zhao X, Li N, Li J, 2014.	2014	Therapeutic modulation and reestablishment of the intestinal microbiota with fecal microbiota transplantation resolves sepsis and diarrhea in a patient
Kump P, Högenauer C, 2014.	2014	Fecal microbiota transplantation
Karakan T, 2014.	2014	Fecal microbiota transplant in immunocompromised patients: Encouraging results in a vulnerable population
Högenauer C, Kump PK, Krause R, 2014.	2014	Tempered enthusiasm for fecal transplantation?
Gordon H, Harbord M, 2014.	2014	A patient with severe Crohn's colitis responds to Faecal Microbiota Transplantation
Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A, Masucci L, Sanguinetti M, 2014.	2014	Faecal transplantation for Clostridium difficile infection. Three cases treated in Italy
Borody TJ, Peattie D, Kapur A, 2014.	2014	Could fecal microbiota transplantation cure all Clostridium difficile infections?
Borody TJ, Finlayson S, Paramsothy S, 2014.	2014	Is Crohn's Disease Ready for Fecal Microbiota Transplantation?
Biedermann L, Rogler G, 2014.	2014	Clostridium difficile colitis
Andrews J, Costello S, 2014.	2014	The emerging role of faecal microbiota transplantation
Vindigni SM, Broussard EK, Surawicz CM, 2013.	2013	Alteration of the intestinal microbiome: Fecal microbiota transplant and probiotics for Clostridium difficile and beyond
Schwartz M, Gluck M, Koon S, 2013.	2013	Norovirus Gastroenteritis After Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Clostridium difficile Infection Despite Asymptomatic Donors and Lack of Sick Contacts
Sampath K, Levy LC, Gardner TB, 2013.	2013	Fecal transplantation: Beyond the aesthetic
Kelly CP, 2013	2013	Fecal Microbiota Transplantation - An Old Therapy Comes of Age
Kassam Z, Lee CH, Yuan YH, Hunt RH, 2013.	2013	Navigating Long-Term Safety in Fecal Microbiota Transplantation
Kahn SA, Goepfing SR, Rubin DT, 2013.	2013	Fecal microbiota transplantation: A new therapy for IBD? Proceeding with caution
Gutman J, Kurchin A, 2013.	2013	Split Donation Fecal Microbiota Transplantation
EI-Matary W, 2013.	2013	Fecal Microbiota Transplantation: Long-Term Safety Issues
Berg AM, Farraye FA, 2013.	2013	Duodenal infusion of stool is more effective than vancomycin in patients with recurrent Clostridium difficile
Avery L, Hasan M, 2013.	2013	Fecal bacteriotherapy for clostridium difficile infections - its time has come
The ALSUntangled Group, 2013.	2013	ALS Untangled No. 21: Fecal transplants
No author listed, 2013.	2013	Fecal microbiota transplantation for treating recurrent Clostridium difficile infection
No author listed, 2013.	2013	Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent C. difficile infection

Duplessis CA, You D, Johnson M, Speziale A, 2012.	2012	Efficacious outcome employing fecal bacteriotherapy in severe Crohn's colitis complicated by refractory Clostridium difficile infection
No authors listed, 2012.	2012	Fecal microbiota transplantation for treating recurrent Clostridium difficile infection
Surawicz CM, Alexander J, 2011.	2011	Treatment of refractory and recurrent Clostridium difficile infection
Brandt LJ, Borody TJ, Campbell J, 2011.	2011	Endoscopic fecal microbiota transplantation: "first-line" treatment for severe clostridium difficile infection?
Floch MH, 2010.	2010	Fecal bacteriotherapy, fecal transplant, and the microbiome
Hellemans R, Naegels S, Holvoet J, 2009.	2009	Fecal transplantation for recurrent Clostridium difficile colitis, an underused treatment modality
You DM, Franzos MA, Holman RP, 2008.	2008	Successful treatment of fulminant Clostridium difficile infection with fecal bacteriotherapy
Famularo G, Trinchieri V, De Simone C, 2001.	2001	Fecal bacteriotherapy or probiotics for the treatment of intestinal diseases?
Tvede M, Rask-Madsen J, 1990.	1990	Bacteriotherapy for Clostridium difficile diarrhoea
Seal DV, Borriello SP, Piper M, 1998.	1989	Bacteriotherapy for Clostridium difficile diarrhoea
Staley C, Vaughn BP, Graiziger CT, Singroy S, Hamilton MJ, Yao D, Chen C, Khoruts A, Sadowsky MJ, 2017.	2017	Community dynamics drive punctuated engraftment of the fecal microbiome following transplantation using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota
Newman KM, Rank KM, Vaughn BP, Khoruts A, 2017.	20017	Treatment of recurrent Clostridium difficile infection using fecal microbiota transplantation in patients with inflammatory bowel disease
Ray A, Jones C, 2016.	2016	Does the donor matter? Donor vs patient effects in the outcome of a next-generation microbiota-based drug trial for recurrent Clostridium difficile infection
Yoon SS, Brandt LJ, 2010.	2010	Treatment of Refractory/Recurrent C-difficile-associated Disease by Donated Stool Transplanted Via Colonoscopy A Case Series of 12 Patients
Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N, 2010.	2010	Fecal Flora Reconstitution for Recurrent Clostridium difficile Infection: Results and Methodology

**APÊNDICE E: LISTA DE ARTIGOS EXCLUÍDOS NA REVISÃO DE ESCOPO:  
MOTIVO: IDIOMA**

AUTOR	ANO	TÍTULO
Zhu YL, Guo XH, Zhang LF, Qin YM, 2017.	2017	A case of fecal microbiota transplantation for treatment of ulcerative colitis
Zhang X, Tian H, Ma C, Yang B, Hua Y, Zhu Y, Gu L, Li N, 2017.	2017	[Efficacy observation of periodic fecal microbiota transplantation in the treatment of refractory constipation]
Li N, Tian H, Ma C, Ding C, Ge X, Gu L, Zhang X, Yang B, Hua Y, Zhu Y, Zhou Y, 2017.	2017	[Efficacy analysis of fecal microbiota transplantation in the treatment of 406 cases with gastrointestinal disorders]
Kakahana K, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation for acute graft-versus-host disease of the gut
Jin B, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis
Goloshchapov OV, Kucher MA, Suvorova MA, Klement'Eva RV, Scherbakov AA, Shvetsov AN, Moiseev IS, Chukhlovina AB, Afanas'Ev BV, 2017.	2017	A first experience of therapy of multi-resistant infectious complications associated with Clostridium difficile and Klebsiella pneumoniae, using a method of fecal microbiota transplantation in patients after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation
Daryani NE, Deihim T, Paydari H, Niksirat A, Alebouyeh M, Mostafaei FSG, 2017.	2017	Fecal microbiota transplantation for recurrent clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease; case series
Yang X, Wu M, 2016.	2016	Fecal microbiota transplantation and inflammatory bowel disease
Yan LJ, Tang QY, 2016.	2016	Role of intestinal microbiota and fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease
Xiang J, Zhang F, Huang G, 2016.	2016	Advances in methodology of fecal microbiota transplantation and its application in treatment of inflammatory bowel disease
Wen HZ, Hao WW, Liu YT, Shao LJ, 2016.	2016	Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease
Tian L, Tang A, Liu F, Guo Q, Wang X, Shen S, 2016.	2016	A case of complex Crohn's disease with severe complication
Ge X, Ding C, Gong J, Tian H, Wei Y, Chen Q, Gu L, Li N, 2016.	2016	[Short-term efficacy on fecal microbiota transplantation combined with soluble dietary fiber and probiotics in the treatment of slow transit constipation]
Asonuma K, Kuroki Y, Ino S, Hanamura S, Takano Y, Yamamura E, Gomi K, Nagahama M, Inoue K, Takahashi H, 2016.	2016	Severe refractory Clostridium difficile infection with good response to fecal microbiota transplantation: a case report
Yan FY, Ju J, Gao F, Wang XQ, 2015.	2015	Application of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease
Wen YL, Niu JK, Miao YL, 2015.	2015	Non-drug treatment of inflammatory bowel disease
Ren R, Sun G, Yang Y, Peng L, Zhang X, Wang S, Dou Y, Zhang X, Wang Z, Bo X, Liu Q, Li W, Fan N, Ma X, 2015.	2015	[A pilot study of treating ulcerative colitis with fecal microbiota transplantation]
Osada T, Ishikawa D, Watanabe S, 2015.	2015	[Fecal microbiota transplantation therapy for patients with gastrointestinal tract diseases]
Yang Y, Wang Z, 2014.	2014	Advances in study on fecal microbiota transplantation
Li J, Sun J, 2014.	2014	Use of intestinal microbiota modulation for treatment of digestive system diseases
Guo WT, Dong LN, Wang JP, Liu P, 2014.	2014	New advances in clinical application of fecal microbiota transplantation

**APÊNDICE F: LISTA DE ARTIGOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO DE ESCOPO  
MOTIVO: POR INDISPONIBILIDADE**

AUTOR	ANO	TÍTULO
Vigvari S, Nemes Z, Vincze A, Solt J, Sipos D, Feiszt Z, Kappeter A, Kovacs B, Peterfi Z, 2014.	2014	Experience with fecal microbiota transplantation in the treatment of Clostridium difficile infection
Nagy GG, Varvolgyi C, Paragh G, 2012.	2012	[Successful treatment of life-threatening, treatment resistant Clostridium difficile infection associated pseudomembranous colitis with faecal transplantation]
Polak P, Freibergeroval M, Jurankova J, Kocourkova H, Mikesova L, Svacina R, Husa P, 2011.	2011	[First experiences with faecal bacteriotherapy in the treatment of relapsing pseudomembranous colitis due to Clostridium difficile]
Mellow MH, Kanatzar A, 2011.	2011	Colonoscopic fecal bacteriotherapy in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection--results and follow-up

## APÊNDICE G: META-ANÁLISES DE PREVALÊNCIA

TABELA 1: LISTA ESTUDOS INCLUÍDOS SOBRE TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

1.	He Z, Cui BT, Zhang T, et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. <i>World J Gastroenterol.</i> 2017;23(19):3565-8.
2.	Kump P, Wurm P, Grochenig HP, et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2018;47(1):67-77.
3.	Goyal A, Yeh A, Bush BR, et al. Safety, Clinical Response, and Microbiome Findings Following Fecal Microbiota Transplant in Children With Inflammatory Bowel Disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2018;24(2):410-21.
4.	Zhu JG, Zhang FM, Zhou JF, et al. Assessment of therapeutic response in Crohn's disease using quantitative dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) parameters A preliminary study. <i>Medicine.</i> 2017;96(32).
5.	Uygun A, Ozturk K, Demirci H, et al. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2017;96(16):e6479.
6.	Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. <i>Lancet.</i> 2017;389(10075):1218-28.
7.	Nishida A, Imaeda H, Ohno M, et al. Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis. <i>J Gastroenterol.</i> 2017;52(4):476-82.
8.	Mizuno S, Nanki K, Matsuoka K, et al. Single fecal microbiota transplantation failed to change intestinal microbiota and had limited effectiveness against ulcerative colitis in Japanese patients. <i>Intest Res.</i> 2017;15(1):68-74.
9.	Liu SX, Li YH, Dai WK, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission of infantile allergic colitis through gut microbiota re-establishment. <i>World J Gastroenterol.</i> 2017;23(48):8570-81.
10.	Karolewska-Bochenek K, Grzesiowski P, Banaszkiwicz A, et al. A Two-Week Fecal Microbiota Transplantation Course in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. <i>Advances in experimental medicine and biology.</i> 2017.
11.	Jacob V, Crawford C, Cohen-Mekelburg S, et al. Single Delivery of High-Diversity Fecal Microbiota Preparation by Colonoscopy Is Safe and Effective in Increasing Microbial Diversity in Active Ulcerative Colitis. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2017;23(6):903-11.

12.	Ishikawa D, Sasaki T, Osada T, et al. Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2017;23(1):116-25.
13.	He Z, Li P, Zhu J, et al. Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass. <i>Sci Rep.</i> 2017;7(1):4753.
14.	Gunaltay S, Rademacher L, Hornquist EH, et al. Clinical and immunologic effects of faecal microbiota transplantation in a patient with collagenous colitis. <i>World J Gastroenterol.</i> 2017;23(7):1319-24.
15.	Fang YH, Chen J, Yu JD, et al. The Preliminary Investigation of Faecal Microbiota Transplantation for Paediatric Recurrent Chronic Bowel Diseases and Literature Review. <i>Hong Kong J Paediatr.</i> 2017;22(4):199-203.
16.	Bak SH, Choi HH, Lee J, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory Crohn's disease. <i>Intest Res.</i> 2017;15(2):244-8.
17.	Zhang T, Cui BT, Li P, et al. Short-Term Surveillance of Cytokines and C-Reactive Protein Cannot Predict Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis. <i>PLoS One.</i> 2016;11(6).
18.	Wei Y, Gong JF, Zhu WM, et al. Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora. <i>BMC Microbiol.</i> 2016;16.
19.	Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, et al. Donor Species Richness Determines Faecal Microbiota Transplantation Success in Inflammatory Bowel Disease. <i>Journal of Crohn's &amp; colitis.</i> 2016;10(4):387-94.
20.	Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, et al. Increased Intestinal Microbial Diversity Following Fecal Microbiota Transplant for Active Crohn's Disease. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2016;22(9):2182-90.
21.	Shimizu H, Arai K, Abe J, et al. Repeated fecal microbiota transplantation in a child with ulcerative colitis. <i>Pediatr Int.</i> 2016;58(8):781-5.
22.	Seth AK, Rawal P, Bagga R, et al. Successful colonoscopic fecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: First report from India. <i>Indian J Gastroenterol.</i> 2016;35(5):393-5.
23.	Oprita R, Bratu M, Oprita B, et al. Fecal transplantation - the new, inexpensive, safe, and rapidly effective approach in the treatment of gastrointestinal tract diseases. <i>Journal of medicine and life.</i> 2016;9(2):160-2.
24.	Ni XD, Fan SX, Zhang YL, et al. Coordinated Hospital-Home Fecal Microbiota Transplantation via Percutaneous Endoscopic Cecostomy for Recurrent Steroid-Dependent Ulcerative Colitis. <i>Gut Liver.</i> 2016;10(6):975-80.
25.	Laszlo M, Ciobanu L, Andreica V, et al. Fecal transplantation indications in ulcerative colitis. Preliminary study. <i>Clujul medical (1957).</i> 2016;89(2):224-8.

26.	Kumagai H, Yokoyama K, Imagawa T, et al. Failure of Fecal Microbiota Transplantation in a Three-Year-Old Child with Severe Refractory Ulcerative Colitis. <i>Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.</i> 2016;19(3):214-20.
27.	Wei Y, Zhu W, Gong J, et al. Fecal Microbiota Transplantation Improves the Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease. <i>Gastroenterol Res Pract.</i> 2015;2015:517597.
28.	Vandenplas Y, Veereman G, van der Werff Ten Bosch J, et al. Fecal Microbial Transplantation in Early-Onset Colitis: Caution Advised. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2015;61(3):e12-4.
29.	Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. <i>Gastroenterology.</i> 2015;149(1):110.
30.	Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. <i>Gastroenterology.</i> 2015;149(1):102.
31.	Damman CJ, Brittnacher MJ, Westerhoff M, et al. Low Level Engraftment and Improvement following a Single Colonoscopic Administration of Fecal Microbiota to Patients with Ulcerative Colitis. <i>PLoS One.</i> 2015;10(8).
32.	Cui BT, Li P, Xu LJ, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis. <i>J Transl Med.</i> 2015;13.
33.	Cui BT, Feng Q, Wang HG, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: Safety, feasibility, and efficacy trial results. <i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2015;30(1):51-8.
34.	Kao DN, Hotte N, Gillevet P, et al. Fecal Microbiota Transplantation Inducing Remission in Crohn's Colitis and the Associated Changes in Fecal Microbial Profile. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2014;48(7):625-8.
35.	Zhang FM, Wang HG, Wang M, et al. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. <i>World J Gastroenterol.</i> 2013;19(41):7213-6.
36.	Kunde S, Pham A, Bonczyk S, et al. Safety, Tolerability, and Clinical Response After Fecal Transplantation in Children and Young Adults With Ulcerative Colitis. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2013;56(6):597-601.
37.	Kump PK, Grochenig HP, Lackner S, et al. Alteration of Intestinal Dysbiosis by Fecal Microbiota Transplantation Does not Induce Remission in Patients with Chronic Active Ulcerative Colitis. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2013;19(10):2155-65.
38.	Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, et al. Temporal Bacterial Community Dynamics Vary Among Ulcerative Colitis Patients After Fecal Microbiota Transplantation. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2013;108(10):1620-30.
39.	Borody TJ, Warren EF, Leis S, et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2003;37(1):42-7.

40.	Landy J, Walker AW, Li JV, et al. Variable alterations of the microbiota, without metabolic or immunological change, following faecal microbiota transplantation in patients with chronic pouchitis. <i>Sci Rep.</i> 2015;5:12955.
41.	Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. <i>Inflammatory bowel diseases.</i> 2015;21(3):556-63.
42.	Suskind DL, Singh N, Nielson H, et al. Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. <i>Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.</i> 2015;60(1):27-9.
43.	Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. <i>Jama.</i> 2019;321(2):156-64.
44.	Sood A, Mahajan R, Juyal G, et al. Efficacy of fecal microbiota therapy in steroid dependent ulcerative colitis: a real world intention-to-treat analysis. <i>Intestinal research.</i> 2019;17(1):78-86.
45.	Wang H, Cui B, Li Q, et al. The Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Crohn's Disease: Findings from A Long-Term Study. <i>Advances in therapy.</i> 2018;35(11):1935-44.

Tabela 2: Escala de pontuação de Newcastle-Ottawa (NOS) para os estudos do tipo quasi-experimental

Estudo	Seleção				Comparabilidade		Desfecho			NOS total
	1. Representatividade da coorte exposta	2. Seleção da coorte não exposta	3. Determinação da exposição	4. Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	1. Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise	1. Avaliação do resultado	2. O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos?	3. Adequação de acompanhamento da coorte		
Kump, 2018	b *	a *	a *	a *	a *	b *	a *	b *	8	
Goyal, 2018	b *	-	a *	a *	-	b */c	a *	b *	6	
Uygun, 2017	b *	-	a *	a *	-	b */c	a *	a *	6	
Nishida, 2017	b *	-	a *	a *	-	b *	a *	a *	6	
Mizuno, 2017	b *	-	a *	a *	-	b *	a *	a *	6	
Karolewska-Bochenek, 2017	b *	-	a *	a *	-	b *	a *	a *	6	
Jacob, 2017	b *	-	a *	a *	-	b */c	a *	a *	6	
Ishikawa, 2017	b *	a *	a *	a *	NR	b *	a *	b *	7	
Fang, 2017	b *	-	a *	a *	-	b */c	a *	a *	6	
Zhang, 2016	b *	a *	a *	a *	a *	b */c	a *	a *	8	
Vermeire, 2016	b *	-	a *	a *	-	b *	a *	b *	6	
Vaughn, 2016	b *	-	a *	a *	-	b *	a *	a *	6	
Wei, 2015	b *	-	a *	a *	-	b */c	a *	a *	6	
Damman, 2015	b *	-	a *	a *	-	b *	a *	b *	6	
Kunde, 2013	b *	-	a *	a *	-	b */c	a *	b *	6	
Kump, 2013	b *	-	a *	a *	-	b *	a *	a *	6	
Landy, 2015	b *	-	a *	a *	-	b *	a *	a *	6	
Suskind, 2015a	b *	-	a *	a *	-	b */c	a *	a *	6	
Suskind, 2015b	b *	-	a *	a *	-	b */c	a *	a *	6	
Sood, 2019	b *	-	a *	a *	-	b */c	a *	b *	6	
Wang, 2018	b *	-	a *	a *	-	b */c	a *	b *	6	

FIGURA 1: REMISSÃO CLÍNICA – ANÁLISE POR SUBGRUPO POR TIPO DE FEZES.

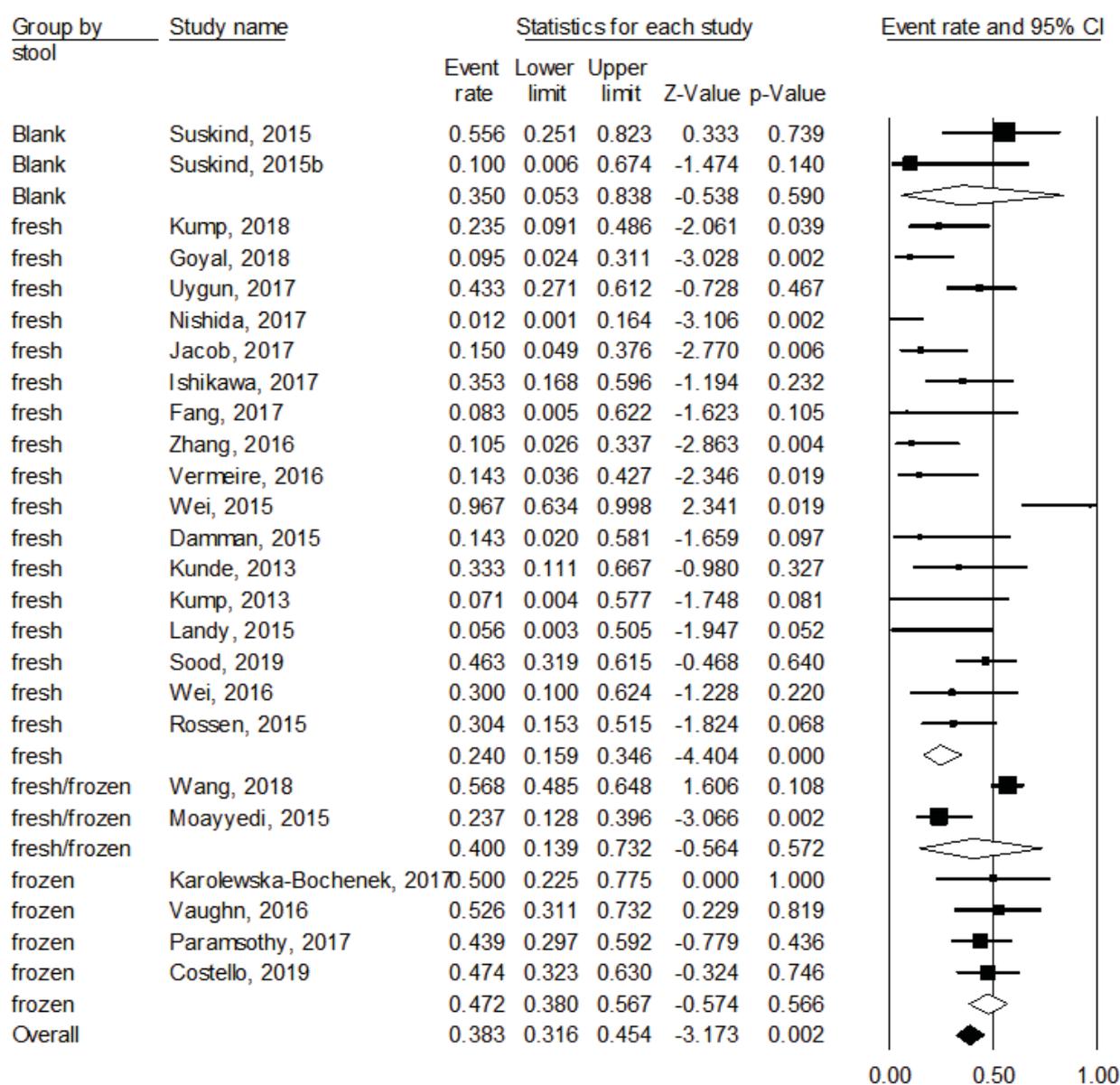


FIGURA 2: REMISSÃO CLÍNICA – ANÁLISE POR SUBGRUPO POR TIPO DE DOADORES.

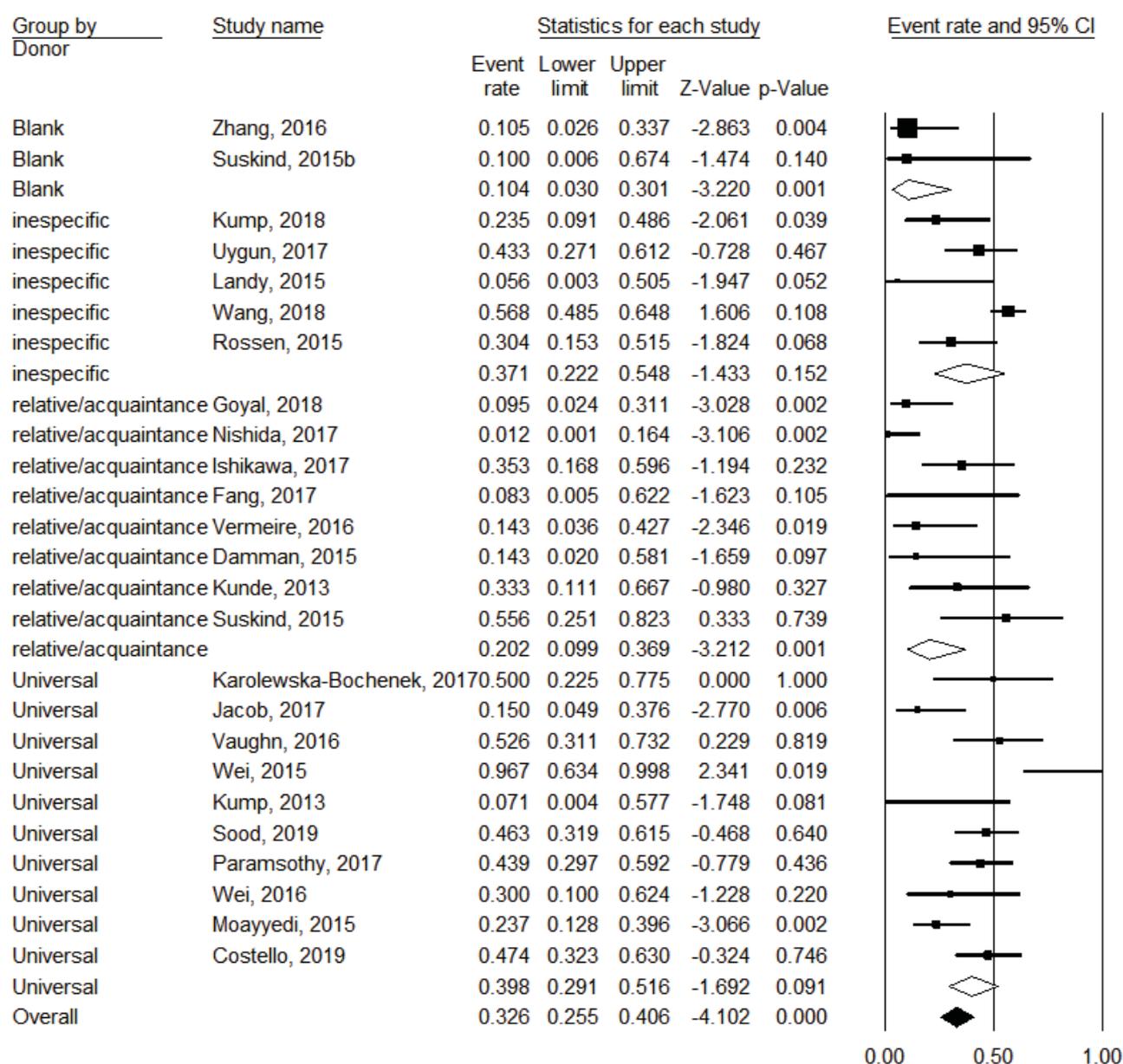


FIGURA 3: REMISSÃO CLÍNICA – ANÁLISE POR SUBGRUPO POR TIPO DE DII.

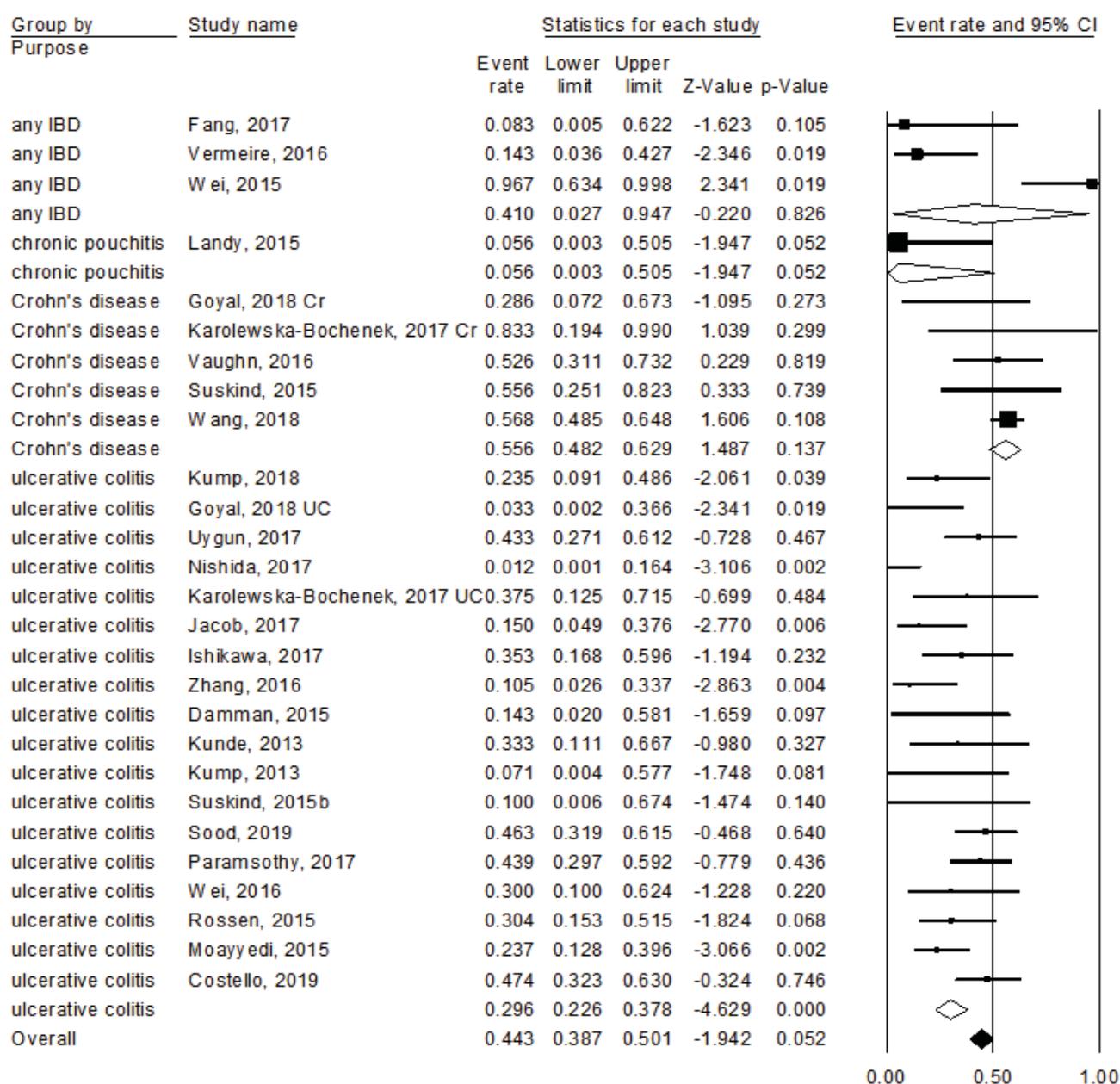


FIGURA 4: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA REMISSÃO CLÍNICA.

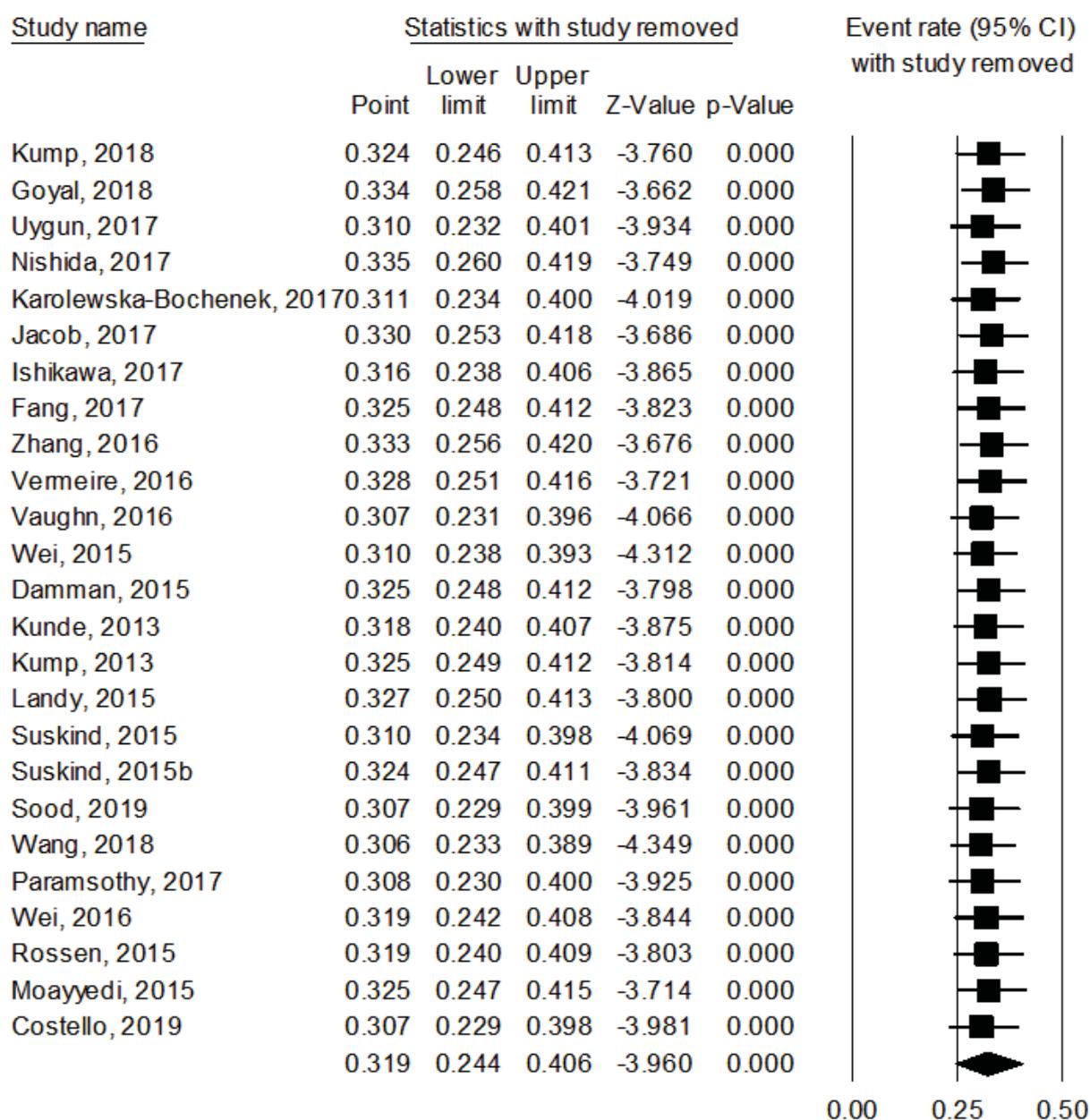


FIGURA 5: RESPOSTA CLÍNICA – ANÁLISE POR SUBGRUPO POR TIPO DE FEZES.

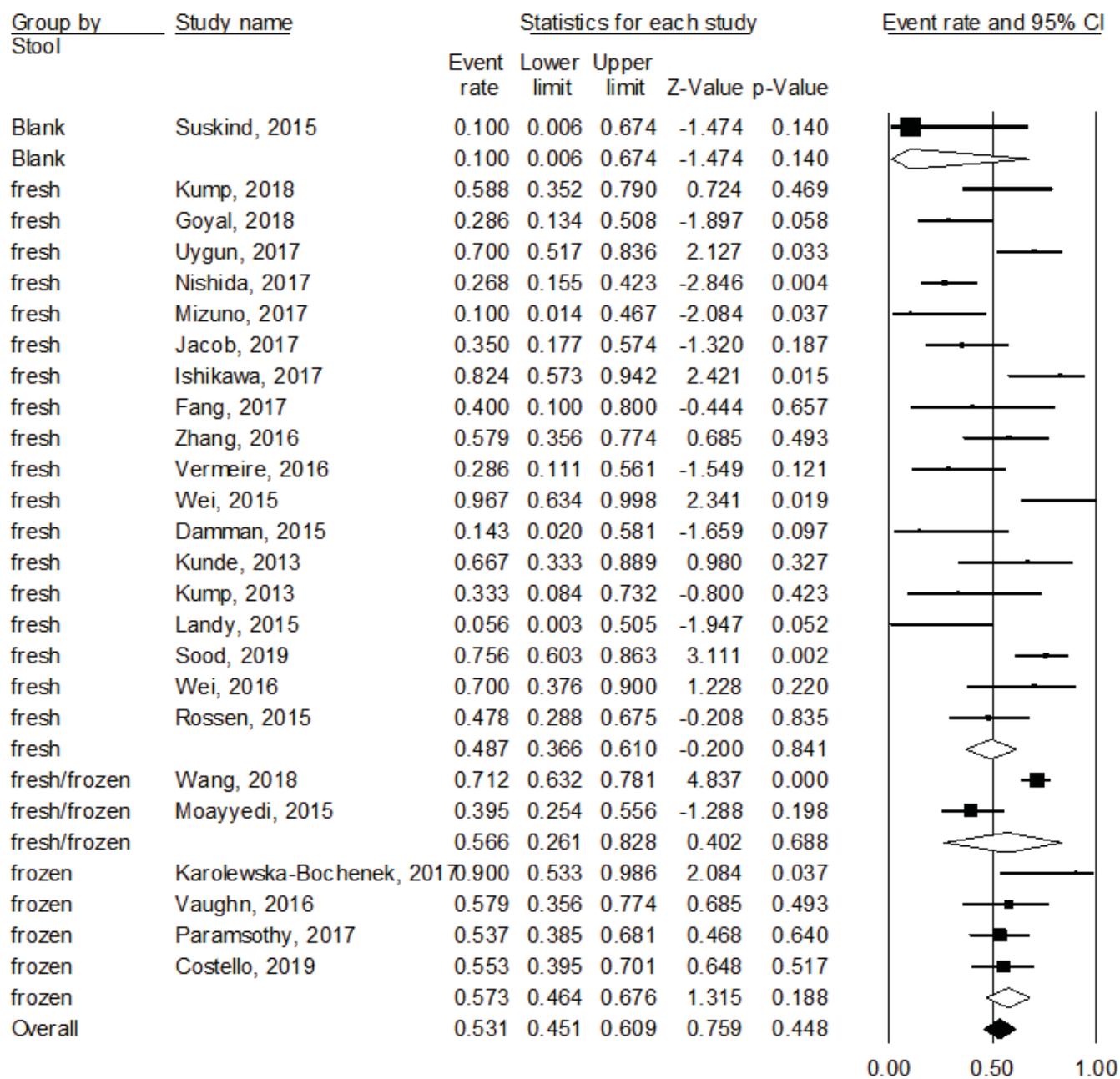


FIGURA 6: RESPOSTA CLÍNICA – ANÁLISE POR SUBGRUPO POR TIPO DE DOADOR.

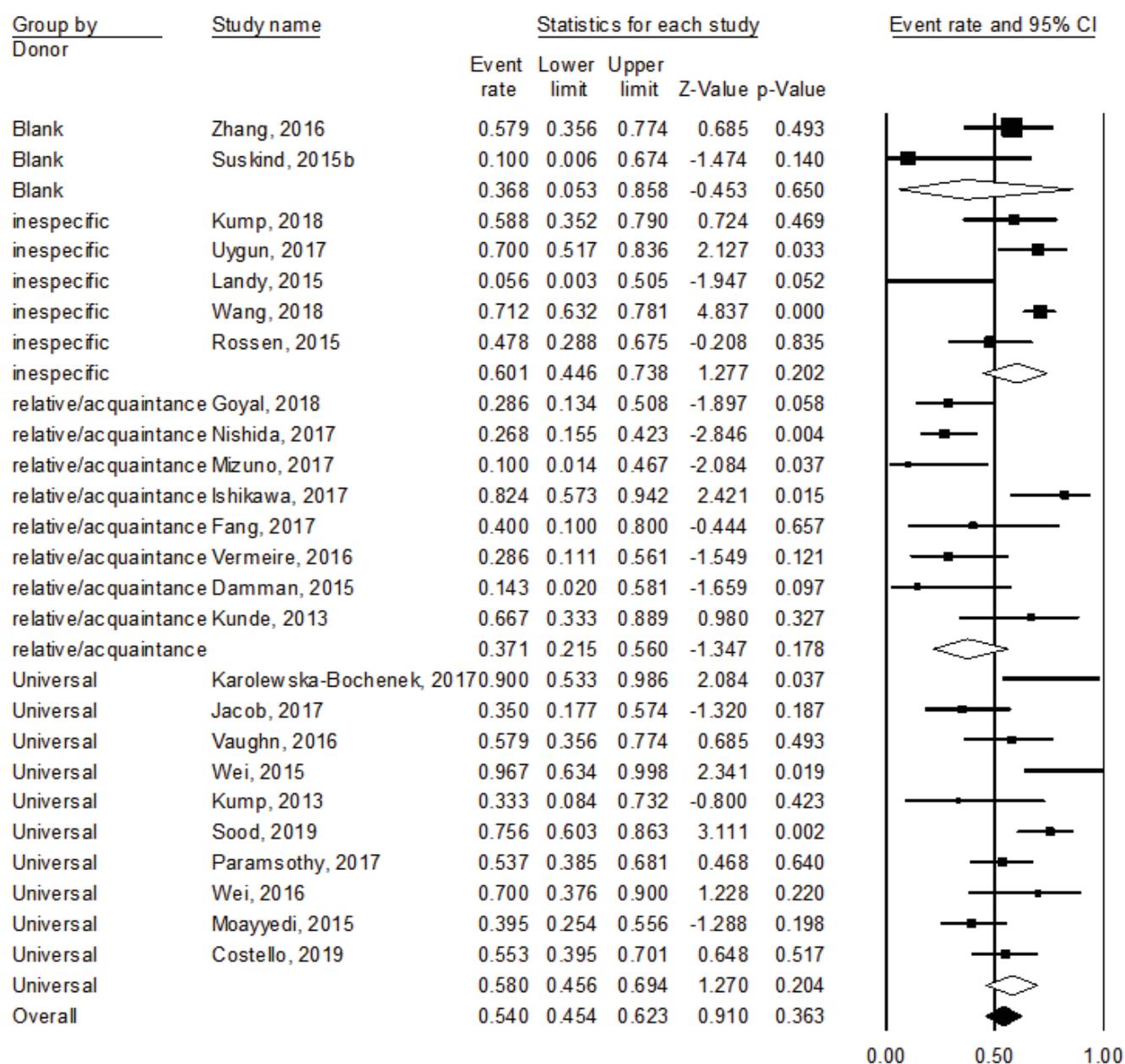


FIGURA 7: RESPOSTA CLÍNICA – ANÁLISE POR SUBGRUPO POR TIPO DE DII.

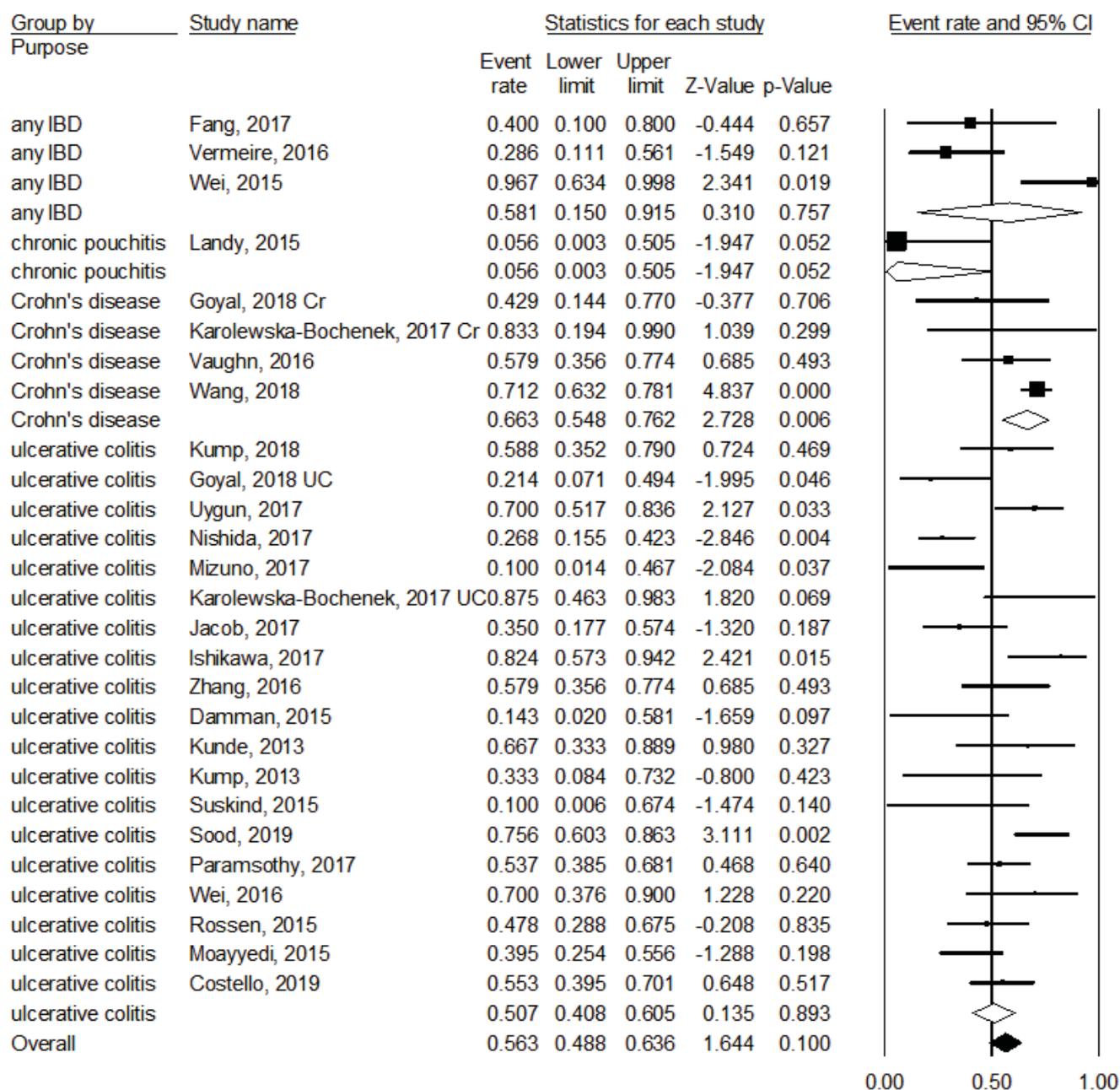


FIGURA 8: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA RESPOSTA CLÍNICA.

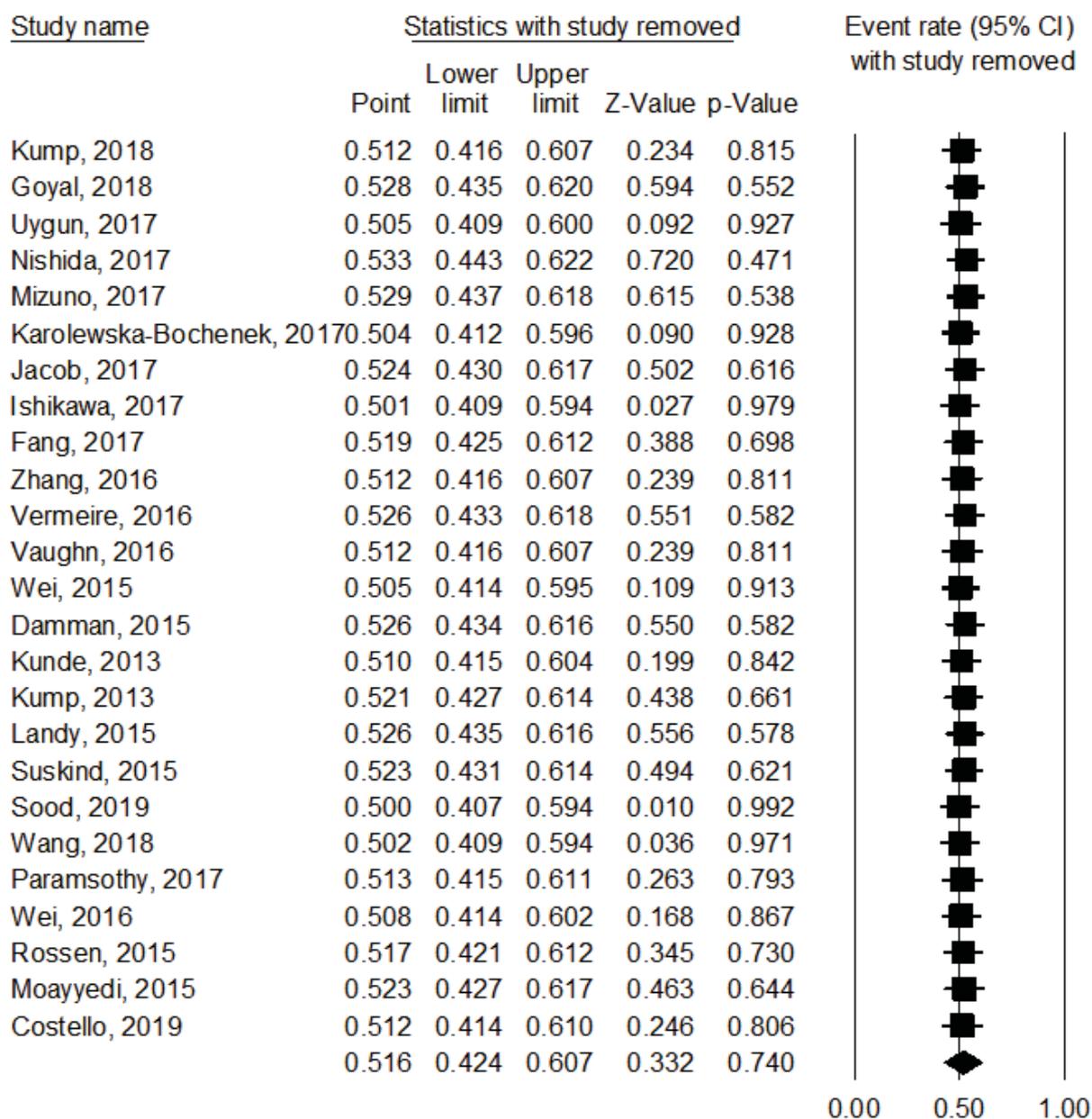


FIGURA 9: QUALQUER EVENTO ADVERSO – ANÁLISE POR SUBGRUPO POR TIPO DE FEZES.

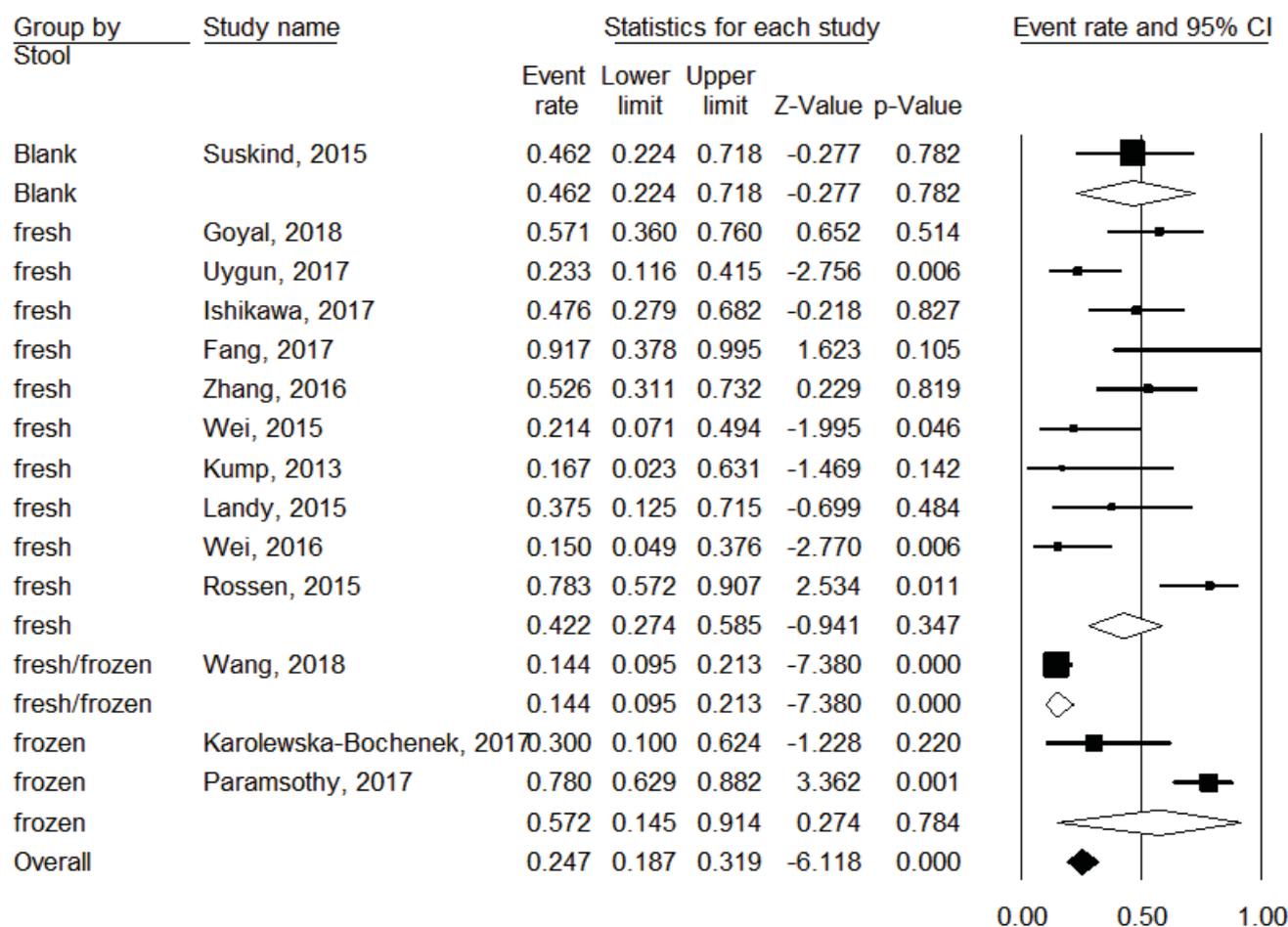


FIGURA 10: QUALQUER EVENTO ADVERSO – ANÁLISE POR SUBGRUPO POR TIPO DE DOADOR.

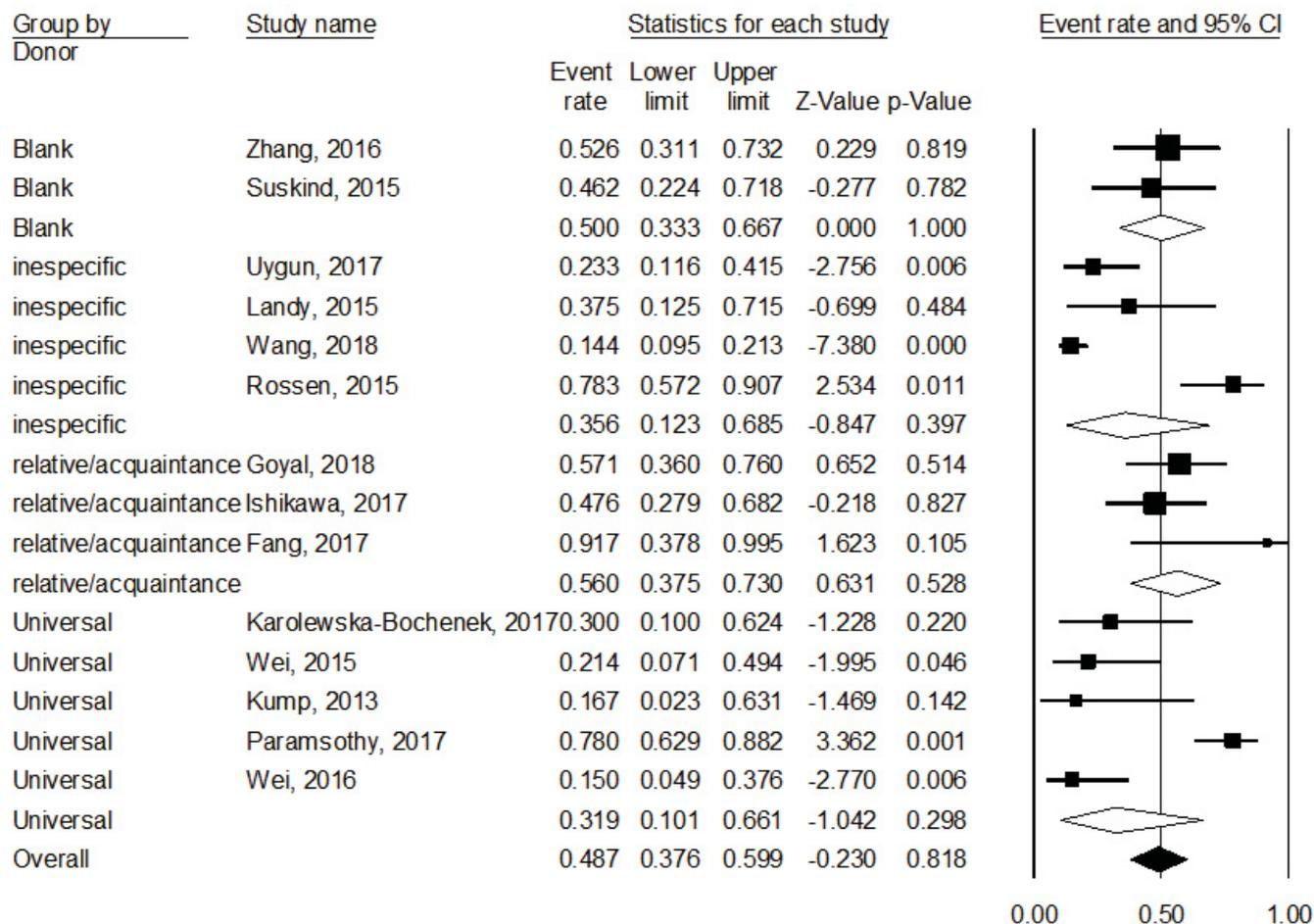


FIGURA 11: QUALQUER EVENTO ADVERSO – ANÁLISE POR SUBGRUPO POR TIPO DE DII.

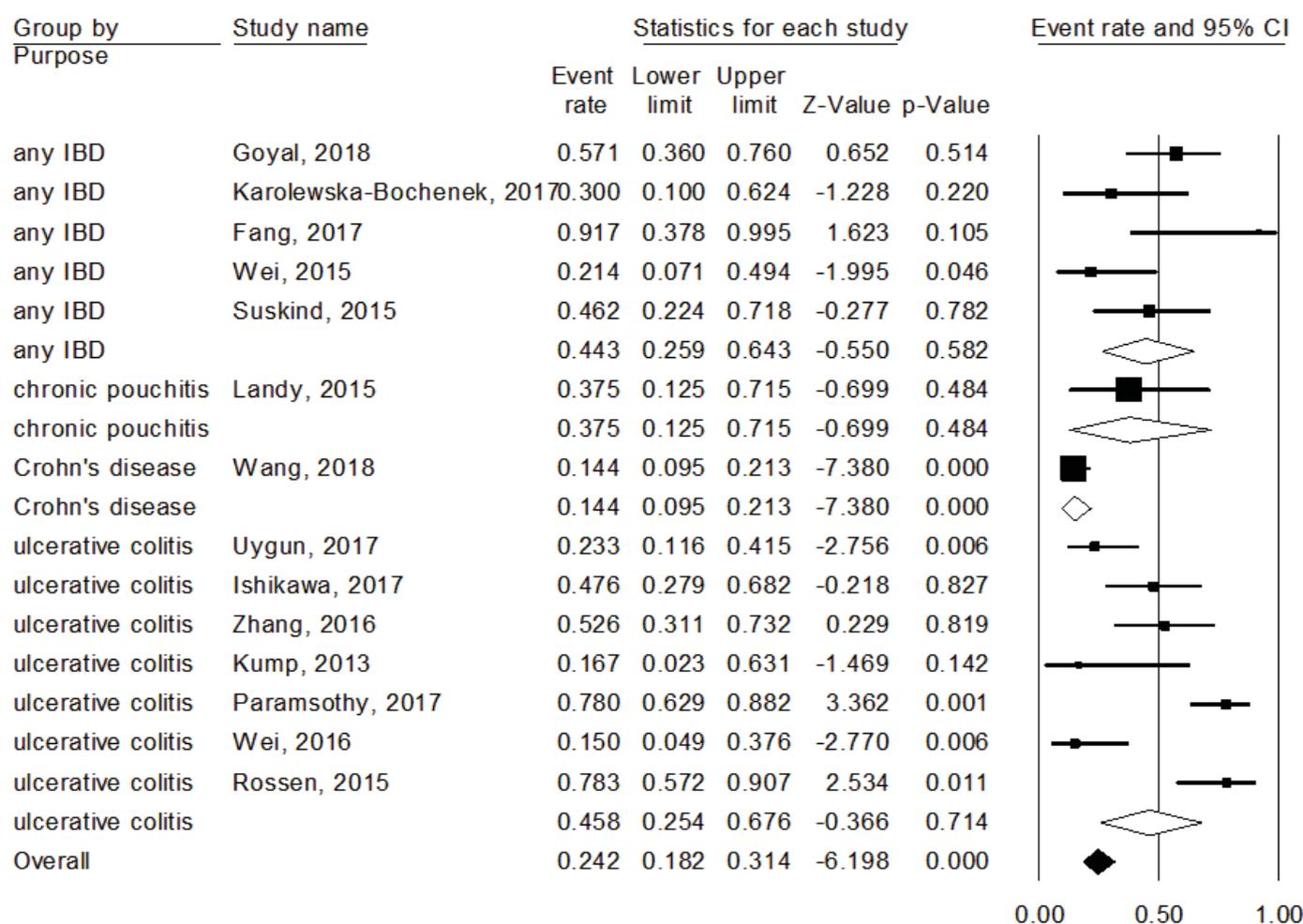


FIGURA 12: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA QUALQUER EVENTO ADVERSO.

