

# **Transplante de Microbiota Fecal**

## Revisão bibliográfica baseada em evidências

Jennifer Fontebasso Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Sousa  
Coorientador: Dr. António Gonçalves Candeias da Guerra Maio

maio de 2020



# Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais que sempre priorizaram a minha educação.

Obrigada à Ilda Bernardino, João Oliveira e Rita Bernardino pelo apoio, cuidado e suporte durante toda a minha aventura académica em Portugal.

Obrigada ao Prof. Miguel Castelo Branco pela orientação e atenção durante o desenvolvimento da tese.

Obrigada principalmente ao coorientador Dr. António Maio pela paciência, dedicação e orientação que permitiram a conclusão desta dissertação.

Obrigada aos meus colegas, que tornaram a Covilhã um local menos frio, distante e alheio.

Por fim, quero agradecer aos meus amigos no Brasil, que mesmo distantes me apoiaram em todos os momentos que precisei.



## Resumo

O trato gastrointestinal humano é colonizado por numerosas espécies de bactérias (a microbiota) que têm como função auxiliar a digestão, assistir na disponibilização de nutrientes, facilitar a maturação do epitélio do cólon e proteger de patógenos oportunistas. Fatores ambientais como a dieta, os probióticos, vírus e fármacos (principalmente os antibióticos) podem alterar esta composição, levando à disbiose, situação na qual as bactérias comensais não conseguem controlar as patogênicas. Esse desequilíbrio faz parte do processo patogênico de diversas doenças intestinais, como a síndrome do intestino irritável, doença celíaca e doença inflamatória intestinal. Estudos recentes revelaram que também têm influência em patologias extraintestinais como a obesidade, a síndrome metabólica e cardiovascular, a alergia, a asma, doenças neuropsiquiátricas como o autismo e o mal de Parkinson, e até no processo de envelhecimento.

Atualmente, muitas pesquisas e estratégias terapêuticas estão focadas na compreensão da patogênese e na restauração do balanço do ecossistema intestinal. Uma destas estratégias é o transplante de microbiota fecal, procedimento que muda diretamente a microbiota intestinal, com o objetivo de normalizar a sua composição com consequente benefício terapêutico. Apesar de existirem relatos do uso desta técnica no século IV, só em 2013 foi elaborado um estudo randomizado que provou que o transplante fecal era mais eficaz que o uso de antibióticos em algumas doenças. Recentemente, esta técnica foi aprovada para o tratamento de infecções recorrentes e refratárias por *Clostridioides difficile*, com taxas de cura na ordem dos 90 por cento.

Esta revisão sistemática tem como objetivo reunir as novas informações sobre o transplante de microbiota fecal, sistematizar as técnicas existentes, os métodos, riscos e benefícios associados, a sua aplicabilidade e sucesso terapêutico. Para isso fez-se uma pesquisa bibliográfica com recurso a banco de dados da plataforma *PubMed*, bem como a literatura técnica que se considere relevante.

## Palavras-chave

Disbiose; microbiota intestinal; eubiose; transplante de microbiota fecal; ecossistema intestinal;



# Abstract

Human gastrointestinal tract is colonized by numerous species of bacterias (microbiome) that have many functions as digestion auxiliary, assist nutrients availability, facilitate the maturation of the colon epithelium and protect from opportunistic pathogens. Environmental factors such as diet, probiotics, viruses and medications (mainly antibiotics) can change this composition, causing dysbiosis, situation in which commensal bacteria can't control the opportunist pathogens. This imbalance is part of pathological process of several intestinal diseases, such as irritable bowel syndrome, celiac disease and inflammatory bowel disease. Recent studies have revealed that it can also influence in extra-intestinal diseases such as obesity, metabolic and cardiovascular syndrome, allergy, asthma, neuropsychiatric diseases such as autism and Parkinson's disease, and even in ageing process.

Currently many researches and therapeutical strategies are focused on understanding pathogenesis and in restoration of intestinal ecosystem balance. One of these strategies is fecal microbiome transplantation, a procedure that directly changes the intestinal microbiome, with the aim of normalize it composition and consequently therapeutic benefit. Although there have already been reports of the use of this technique in the fourth century, only in 2013 a randomized study was developed to prove that fecal microbiome transplantation was more effective than antibiotics in some diseases. Since then this technique was approved to treat recurrent and refractory infections by *Clostridioides difficile* with 90 percent of cure rate.

This bibliographic revision aims to gather new informations about fecal microbiome transplantation, systematize current techniques, methods, risks and associated benefits, applicability and therapeutical success. For this, a bibliographic search was made using PubMed platform database, as well as a technical literature that is considered relevant.

# Keywords

Dysbiose; intestinal microbiome; eubyosis; fecal microbiome transplant; intestinal ecosystem;



# Índice

1. Introdução .....	1
2. Metodologia e Critérios de pesquisa.....	3
3. A importância da Microbiota Intestinal .....	5
3.1 A microbiota Intestinal .....	5
3.2 Disbiose.....	8
4. Transplante de Microbiota Fecal .....	9
5. Escolha do dador.....	11
5.1 Testes de rastreio do dador .....	13
6. Preparação e Administração do TMF .....	15
6.1 Preparação das fezes .....	15
6.2 Considerações pré e pós TMF .....	18
6.3 Vias de Administração .....	20
7. Indicações .....	23
7.1 Infecção por <i>Clostridioides difficile</i> .....	23
7.2 Doenças Inflamatórias Intestinais .....	25
7.3 Síndrome do Intestino Irritável .....	28
7.4 Oncologia .....	29
7.5 Síndrome Metabólica .....	30
7.6 Doenças Hepáticas .....	32
7.7 Colonização por Bactérias Multirresistentes .....	33
7.8 Outras Patologias .....	35
8. Segurança.....	37
9. Sucesso Terapêutico e Monitorização.....	41
10. Custos.....	43
11. Conclusão.....	45
12. Referências Bibliográficas .....	47



# **Lista de Figuras**

Figura 1 – Fatores que influenciam a microbiota desde a gestação até aos três anos.....	6
Figura 2 – Diagrama do processo do transplante de microbiota fecal.....	16



# Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de exclusão do dador .....	12
Tabela 2 – Lista de agentes infecciosos a investigar nas fezes dos dadores .....	13
Tabela 3 – Lista de agentes infecciosos a investigar no sangue dos dadores.....	14
Tabela 4 – Análise das vias de administração disponíveis.....	21
Tabela 5 – Eventos adversos por ordem de grandeza em percentual .....	39
Tabela 6 – Sucesso terapêutico na ICD, DC e CU.....	41



## Lista de Siglas e Acrónimos

AGCC	Ácidos gordos de cadeia curta
ARN	Ácido ribonucleico
ATB	Antibióticos
BMR	Bactéria multirresistente
CD	<i>Clostridioides difficile</i>
CMV	Citomegalovírus
CU	Colite ulcerativa
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
EA	Evento adverso
EAG	Evento adverso grave
EBV	Vírus Epstein-Barr
EHNA	Esteato-hepatite não alcoólica
ESBL	$\beta$ -lactamase de amplo espectro
EUA	Estados Unidos da América
GI	Gastrointestinal
IBP	Inibidores da bomba de prótons
ICD	Infeção por <i>Clostridioides difficile</i>
IgA	Imunoglobulinas B
IgG	Imunoglobulinas A
IMC	Índice de massa corporal
IVS	Inibidor das vias de sinalização
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
PCR	Reação da cadeia de polimerase
QALY	Qualidade de vida ajustada em anos
RC	Resposta clínica
SII	Síndrome do Intestino Irritável
SM	Síndrome Metabólica
TGI	Trato gastrointestinal
TMF	Transplante de microbiota fecal
VHA	Vírus da hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHE	Vírus da hepatite E
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VRE	<i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina



# 1. Introdução

A microbiota intestinal é um dos mais complexos sistemas do corpo humano, (1,2) compreende cerca de  $10^{14}$  micróbios, sendo responsável por 90% das suas células. A maioria destes microrganismos influenciam diversas atividades tais como a digestão, a imunidade, a homeostasia energética, a síntese de vitaminas, entre outras. (1,3) A sua alteração, habitualmente secundária ao uso de antibióticos (ATB), é chamada de disbiose, tendo implicações tanto em doenças intestinais como extraintestinais. (1)

O transplante de microbiota fecal (TMF), também conhecido como bacterioterapia ou infusão fecal, consiste na recolha de fezes de um dador saudável, para uso no trato gastrointestinal (TGI) do recetor doente com o objetivo de restaurar a sua microbiota. (4–6)

O uso médico de transferência de fezes, sejam elas de origem humana ou animal é antigo, havendo relatos da sua aplicação já no século IV, no decurso da dinastia Eastern Jin na China. (7–9) Hong Ge, reportou pela primeira vez o uso de suspensões fecais humanas (conhecido como sopa amarela) para tratar intoxicações alimentares e casos de diarreia grave. A sopa amarela terá demonstrado eficácia, de acordo com os relatos da época, assente no princípio da reconstrução da microbiota alterada. (7)

Apesar do uso de preparações fecais para tratar desordens abdominais ter sido descrito há mais de um milénio, (10,11) o primeiro relato de TMF na literatura ocidental ocorreu apenas em 1958 por Eiseman et al., no tratamento da colite pseudomembranosa. O procedimento foi realizado através de enemas de retenção com resposta clínica (RC) completa. (5,8,10,12,13) Em 1983, cinco anos após a sua descoberta, foi documentado por Schwan et al. o seu uso para o tratamento da infeção por *Clostridioides difficile* (ICD). (1,5) Desde então, os protocolos foram desenvolvidos e testados em outras patologias. Atualmente, o seu uso é apenas recomendado para o tratamento das ICD recorrentes com eficácia de cerca de 90% (1,4,6,8,12,14).

Esta técnica apresenta também potencial terapêutico na descontaminação das bactérias multirresistentes (BMR) e em diversas condições incluindo doenças inflamatórias intestinais (DII), síndrome do intestino irritável (SII), síndrome metabólica (SM), doenças neurológicas, psiquiátricas, hepáticas, entre outras. (48)

A realização desta revisão bibliográfica tem como objetivo a recolha das informações sobre o TMF, os critérios de seleção e rastreio dos dadores, preparação e administração do material fecal, suas aplicações no meio clínico, o sucesso terapêutico, os eventos adversos (EA) e os custos associados.

## 2. Metodologia e critérios de pesquisa

Este trabalho de revisão incide sobre o TMF, a sua aplicabilidade, procedimentos a adotar, os riscos e benefícios, sucesso terapêutico e custos.

A revisão bibliográfica consistiu na busca sistematizada na plataforma PUBMED de artigos de revisão em língua inglesa, portuguesa e espanhola sobre o tema em questão, em Janeiro de 2020. Foram apenas considerados artigos de revisão sistemática no estudo. Foram utilizados os seguintes termos *Medical Subject Headings* (Mesh): Fecal Microbiota Transplantation (tiab: *fecal microbiota transplantation* ou *intestinal microbiota transfer* ou *fecal transplant* ou *donor feces infusion*), *gastrointestinal microbiome* (tiab: *microbiome* ou *microbiota*), *Dysbiosis* (tiab: *dysbiosis* ou *dysbacterios*) e *Clostridioides difficile* (tiab: *Clostridium difficile* ou *intestinal ecosystem*). Após a pesquisa bibliográfica consideraram-se 55 artigos entre 2014-2020 com relevância para esta revisão bibliográfica.



## 3. A importância da Microbiota Intestinal

### 3.1 A microbiota intestinal

A microbiota é o conjunto de microrganismos que formam uma comunidade específica numa determinada área. Lederberg e McCray utilizaram esse termo, pela primeira vez, nos anos 2000, quando explicaram o papel dos micróbios na saúde e na doença dos seres humanos. (2) No intestino humano, a microbiota consiste em mais de duas mil bactérias, além de fungos, vírus, protozoários e *archaea*. (1,2,9,15) O desenvolvimento de técnicas moleculares que utilizam marcadores genéticos, como os ARN ribossomais, ajudam a identificar e a clarificar as suas funções na relação com os seres humanos. (2)

Acreditava-se que, o corpo humano era apenas colonizado pela microbiota após o seu nascimento, sendo ele estéril durante o desenvolvimento fetal. Entretanto, essa hipótese foi desconsiderada, uma vez que, estudos provaram a existência de microbiota comensal tanto na placenta como no líquido amniótico. Foram identificadas a *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*. Porém, a sua aquisição ocorre majoritariamente na infância, sendo importante no desenvolvimento do sistema imunitário. (2)

O tipo de parto, a amamentação, a dieta e o ambiente em que se vive são importantes na definição da microbiota. O parto vaginal promove a colonização por bactérias da flora da vagina como as *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium*, e *Prevotella*, enquanto que o parto por cesariana difunde a microbiota da pele materna, nomeadamente *Corynebacterium*, *Staphylococcus* e *Propionibacterium spp*. O aleitamento materno fornece bactérias, imunoglobulinas como as IgG e as IgA, e oligossacarídeos, que reforçam algumas espécies de bactérias como a *Bifidobacteria*. Todos esses fatores combinados afetam a seleção das bactérias que vão colonizar o bebê em amamentação exclusiva materna. Por outro lado, o leite de fórmula contribuirá com *Enterobacteriaceae*. (2)

O desmame do bebê e o início da alimentação sólida, aumentam a diversidade da microbiota e as espécies produtoras de butirato, fonte primária e essencial de energia para as células do cólon, com papel anti-inflamatório, como as espécies de *Clostridium*, *Prevotella* e *Ruminococcus*. (2,15) Aos três anos a flora intestinal torna-se semelhante à do adulto. (2) (Figura 1)

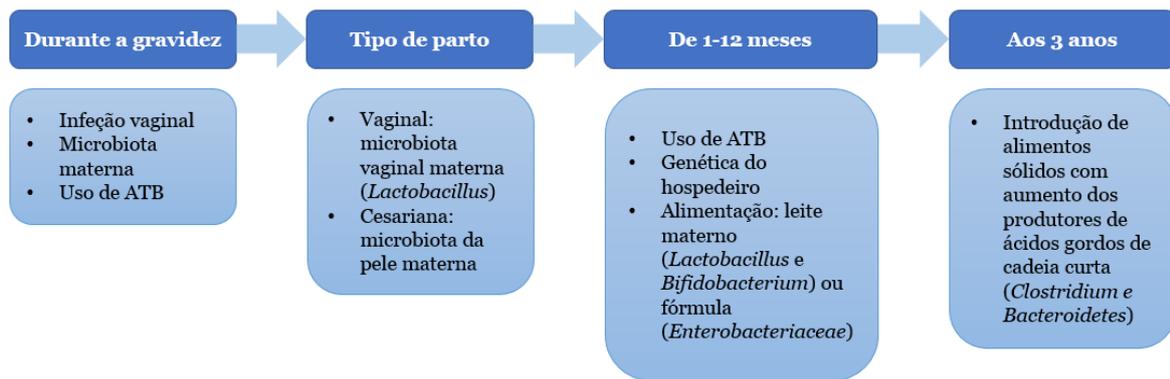


Figura 1: Fatores que influenciam a microbiota desde a gestação até aos três anos, adaptado do artigo de Altves S et al. (2) Legenda: ATB: antibióticos;

No adulto, foram identificadas quatro filas dominantes: *Firmicutes* (60-80%), *Bacteroidetes* (20-40%) e o restante *Actinobacteria* e *Proteobacteria*. (2,15) O ecossistema microbiano saudável é único em cada indivíduo. No entanto é diversificado, estável, resistente e resiliente. Sendo predominantemente formado pelo meio ambiente em que a população se insere, a microbiota pode ser semelhante entre membros da mesma família ou pessoas que compartilham as mesmas alimentações, cultura e ambiente. (2)

Em 2003, foi sequenciado todo o genoma humano. Apesar desse feito científico, a informação era insuficiente, dado que não avaliava a microbiota nem a sua interação com o homem. Por essa razão, o *Human Microbiome Project* foi criado para estudar a microbiota humana. Com a identificação dos seus componentes foi possível compreender a sua relação com os processos biológicos no corpo humano. (2)

O TGI é considerado um órgão metabolicamente ativo. As trocas realizadas entre a microbiota e o sistema imune controlam a homeostase GI através da regulação do desenvolvimento epitelial do cólon, modulação do fenótipo metabólico, estimulação da imunidade inata (2,16), proteção do corpo contra patógenos externos através de colonização e nutrição competitiva, e produção de agentes antimicrobianos, como as bacteriocinas. (2)

A microbiota saudável, o muco, os péptidos antimicrobianos, as células imunes e a IgA mantêm essa homeostase ao impedir a aproximação, a passagem e o dano epitelial causado pelas bactérias oportunistas, bem como a consequente inflamação. As células dendríticas na lâmina própria e placas de Peyer reduzem essa inflamação ao induzirem a diferenciação das células B em células plasmáticas secretoras de IgA, com vista a prevenir a penetração de bactérias no epitélio intestinal. (2)

Os ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) impedem a inflamação, estimulam a presença de células T reguladoras, aumentam a função de barreira e promovem a proliferação das células do cólon. São produzidos por algumas bactérias através da fermentação de carboidratos indigeridos. As *Bacteroidetes* produzem propionato, succinato e acetato, e a *Bifidobacteria*, butirato. Essas bactérias e os seus produtos são importantes para o equilíbrio da microbiota e proteção da mucosa do cólon. (2)

A redução de *Bacteroidetes* leva a alteração da relação *Bacteroidetes/Firmicutes*, com aumento relativo deste último e, conseqüentemente, menor efeito protetor da mucosa. Essa modificação foi, inclusive, associada à obesidade, ao aumentar a produção de energia obtida dos alimentos. (2)

O genoma do hospedeiro, o seu estilo de vida, alimentação e consumo de medicamentos, como os ATB, têm impacto na microbiota. Isso afeta o desenvolvimento do sistema imune, as secreções endócrinas, a regulação do metabolismo ou até mesmo os genes do hospedeiro, podendo originar doenças. (2)

## 3.2 Disbiose

O uso de ATB sistêmicos é o fator de risco mais bem estudado, como causa de alterações na microbiota. Essa perturbação associada com doença é chamada de disbiose, também definida como qualquer alteração na composição da comunidade de bactérias comensais residentes comparadas com as comunidades encontradas nos indivíduos saudáveis (diversidade alfa). (16,17) Os ATB de largo espectro são a principal causa de ICD, porque para além de afetarem as bactérias patogênicas, objetivo do seu uso, também afetam as bactérias benéficas, levando ao desequilíbrio biológico. (2,16)

Quando há redução da diversidade alfa, há redução do mecanismo chamado “resistência à colonização” que, através da competição inibitória, impede que os patógenos se proliferem no TGI e causem infecção. Outra consequência no sistema de defesa da microbiota é a perda dos péptidos antimicrobianos produzidos pelas bactérias comensais e redução da produção de AGCC. (2)

Estudos realizados mostraram que o uso de ATB por crianças ou até mesmo a sua exposição intrauterina aumentou a fila *Proteobacteria*, que contém genes de resistência para diversos ATB, e reduziu a *Bifidobacteria*, considerada benéfica. Para além disso, outro estudo demonstrou o aumento de *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*, e o aumento dos genes de resistência em crianças que usaram macrólidos no primeiro ano de vida. Essas alterações foram correlacionadas com o desenvolvimento de asma e aumento do índice de massa corporal (IMC) nessas crianças. (2)

Após o uso de ATB e posterior disbiose, os patógenos como o *Clostridioides difficile* (CD) ficam livres para proliferar e causar doenças. As BMR podem aproveitar a situação para colonizar o hospedeiro. Sendo um ambiente propício para a transferência de múltiplos genes de resistência, torna-se necessário recorrer a ATB de resgate potentes, mas com efeitos adversos. Dessa forma, a associação da disbiose com as doenças chamou a atenção da comunidade científica para o papel da microbiota e o seu potencial terapêutico. (2)

## 4. Transplante de Microbiota Fecal

Uma das formas de restaurar a estabilidade da comunidade de microrganismos intestinais é através do TMF.

O primeiro relato do uso de fezes como tratamento ocorreu há mais de um milênio na medicina oriental. Na medicina ocidental o seu uso na ICD e DII tem sido estudado nos últimos 70 anos. Em 2013 foi aprovado o primeiro protocolo para ICD pelos norte-americanos e, no ano seguinte, pelos europeus. Durante os experimentos na última década, observaram que o potencial terapêutico vai além das doenças intestinais, sendo até mesmo proposto para doenças neuropsiquiátricas, como o autismo e a depressão. Contudo, ainda são estudos experimentais.

As várias agências governamentais de diversos países assumem o TMF como tecido biológico ou medicamento, (18) e muitos deles não têm regulamentação específica sobre o seu uso. O procedimento pode ser considerado uma forma de transplante de órgão. No entanto, não tem a necessidade de compatibilidade imunológica entre o dador e o recetor nem de imunossupressão após a sua realização. (4,6)

Atualmente, este processo está apenas recomendado para a ICD recorrente. A matéria fecal é obtida a partir de indivíduos saudáveis, que podem ser indicados pelo recetor (habitualmente membros da família, incluindo cônjuges, irmãos, filhos ou amigos). (19,20) No entanto, esse tipo de abordagem tem-se tornado menos comum dada a demora no tratamento e maiores custos. O uso de dadores universais é o método mais utilizado nos Estados Unidos da América (EUA). (20)

Muitas vezes não é possível obter amostras de fezes frescas de um dador saudável no dia da infusão, por isso, recentemente, criaram-se bancos de fezes, que armazenam as amostras no frio, sendo descongeladas se necessário. No processo de seleção de dadores é essencial uma avaliação médica minuciosa, com exclusão de antecedentes e fatores de risco, com o objetivo de prevenir EA relacionados com a matéria fecal. Após esta fase, são feitos exames sorológicos e microbiológicos nas fezes frescas e sangue do dador. (19,20)

Para a ICD a quantidade de fezes recomendada é de 30-50 g, que é suspensa em solução salina até obter o volume final de 250 ml. Posteriormente, define-se a via de administração. Existem diversas opções, quer pela via superior como pela via inferior do

TGI e a sua escolha depende não só do conhecimento e disponibilidade das técnicas no local, como da condição e preferência do doente. (19)

Após o procedimento, avalia-se o sucesso terapêutico do tratamento através da resolução dos sintomas e a segurança através da avaliação clínica do doente e os eventuais EA que possam ocorrer.

## 5. Escolha do dador

A escolha do dador é muito importante para minimizar o risco de infeção ou outras doenças transmissíveis. Uma vez que o recetor tem a sua homeostase GI comprometida e, conseqüentemente, encontra-se vulnerável, receber fezes com patógenos ou metabólitos prejudiciais pode não só levar ao insucesso terapêutico, mas também causar doenças *de novo*. (20)

Nos EUA, em Julho de 2019, a “Food and drug administration” emitiu um aviso para o risco de infeção grave através do TMF, após a sua ocorrência em dois casos. Ambos receberam TMF, contaminado com *Escherichia coli* produtora de  $\beta$ -lactamase de amplo espectro (ESBL), resultando em infeção bacteriana invasiva e morte de um dos doentes. (21)

No mesmo ano, uma meta-análise reuniu as informações com vista à padronização dos protocolos para a realização do TMF, nomeadamente no procedimento de escolha e características dos dadores. (22)

Nos vários estudos analisados foram reportados 91 critérios de exclusão diferentes, baseados no histórico médico, nomeadamente história pessoal, risco de doenças transmitidas por via sanguínea, medicação, doenças GI, autoimunes, metabólicas, cancros, infeções e outros. O principal critério de exclusão foi o uso de ATB (94%), sendo aplicado apenas em 83% dos estudos realizados na Europa. Salienta-se também a exclusão de doenças GI como a SII (71%) e DII (70%), obstipação (65%), diarreia (63%), malignidade (62%), cirurgia GI (57%), viagem recente para áreas endémicas de alto risco de diarreia (53%) ou autoimunidade sistémica (51%). (22)

Outros critérios comuns de exclusão são relacionados com a exposição de risco a patógenos transmitidos pelo sangue ou fluidos corporais: comportamento sexual de alto risco, tatuagens ou piercings, exposição ao vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou das hepatites. (25)

Alguns desses critérios foram avaliados considerando um parâmetro temporal específico prévio ao rastreio. O intervalo de tempo mais utilizado foi de 3 meses, nomeadamente para o uso de ATB (47%), hospitalização (7%), uso de drogas imunossupressoras (5%) e probióticos (3%). Por outro lado, nas viagens para áreas endémicas de alto risco e na

realização de tatuagens e piercings considerou-se habitualmente os 6 meses prévios. Na exposição ao VIH ou hepatites, comportamentos sexuais de risco, receção de derivados de sangue, encarceramento e lesão com agulhas definiu-se um período de 12 meses. (22)

Apenas 4% dos estudos excluíram dadores que tenham ingerido alimentos aos quais o recetor do TMF era alérgico em pelo menos 5 dias antes da recolha. (22) Algumas instituições têm protocolos validados para esse tipo de rastreio, e embora não consensuais, os critérios mais usados são os descritos na tabela 1. (20)

Tabela 1: Critérios de exclusão do dador. Tabela adaptada do artigo de Kim KO et al. (20)

<b>Critérios de exclusão no rastreio do dador</b>
<b>Doenças:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doenças GI (pessoal ou história familiar), CU, DC, SII, obstipação ou diarreia crónica, doença celíaca, história de ressecção intestinal ou redução gástrica;</li> <li>• Diarreia aguda (no dador ou nos seus contactos próximos) nas últimas 4 semanas;</li> <li>• Histórico de febre tifóide ou salmonelose;</li> <li>• Tuberculose;</li> <li>• Doenças infecciosas atuais (infecção respiratória, urinária, etc.)</li> <li>• Doenças autoimunes sistémicas;</li> <li>• Doenças atópicas;</li> <li>• Doenças neurológicas ou psiquiátricas;</li> <li>• Doenças metabólicas (SM, diabetes, IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>);</li> <li>• Fatores de risco para doença de Creutzfeldt-Jakob;</li> <li>• Hospitalização nos últimos 6 meses;</li> </ul>
<b>Tratamento médico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento farmacológico crónico (ATB, imunossuppressores, inibidor da bomba de prótons, drogas antineoplásicas sistémicas);</li> <li>• Tratamento com ATB nos últimos 3 meses;</li> <li>• Participação em ensaios clínicos nos últimos 6 meses;</li> </ul>
<b>Viagem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Viagem para qualquer país com risco acrescido para infeções do TGI nos últimos 6 meses;</li> </ul>
<b>Fatores sociais:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comportamento sexual de risco;</li> <li>• Encarceramento;</li> <li>• Uso de drogas ilícitas;</li> <li>• Modificações corporais (piercing ou tatuagem) nos últimos 6 meses;</li> <li>• Transfusões sanguíneas nos últimos 5 anos;</li> <li>• Atividade ocupacional no hospital ou em outra instituição de cuidados de saúde; atividade ocupacional na agricultura;</li> </ul>

Legenda: ATB: antibióticos; CU: colite ulcerosa; DC: doença de Crohn; GI: gastrointestinal; IMC: índice de massa corporal; SII: síndrome do intestino irritável; SM: síndrome metabólica;

## 5.1 Testes de rastreio do dador

### 5.1.1 Exames de fezes

O rastreio de fezes é realizado nos dadores para detetar patógenos e impedir a sua transmissão através do procedimento. Foram realizados cerca de 50 testes diferentes, através da coprocultura, estudo parasitológico e de ovos nas fezes, pesquisando os patógenos através da reação em cadeia de polimerase (PCR). Na meta-análise referida os testes mais habitualmente realizados nas fezes dos dadores foram para as toxinas do CD (95%), pesquisa de parasitas e ovos em geral (94%), *Salmonella* (53%), *Shigella* (53%), *Campylobacter* (53%) e *Cryptosporidium* (52%). Na tabela 2 estão descritas as principais bactérias, fungos, parasitas e vírus investigados no processo de rastreio do dador. (22)

Tabela 2: Lista de agentes infecciosos a investigar nas fezes dos dadores.

Bactérias	Vírus	Parasitas
Bactérias resistentes às $\beta$ -lactamases de amplo espectro	<i>Adenovirus</i>	<i>Blastocystis hominis</i>
<i>Campylobacter</i>	<i>Aichivirus</i>	<i>Cyclospora</i> , <i>Isospora</i>
<i>Candida auris</i>	<i>Astrovirus</i>	<i>Cryptosporidium</i>
<i>Clostridioides difficile</i>	<i>Enterovirus</i>	<i>Dietamoeba fragilis</i>
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente aos carbapenemes	<i>Norovirus</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina	<i>Rotavirus</i>	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa	<i>Sapovirus</i>	<i>Microsporidia</i>
<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica		Ovos
<i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva		
<i>Escherichia coli</i> enteropatogénica		
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica		
<i>Helicobacter pylori</i>		
<i>Listeria monocytogenes</i>		
<i>Plesiomonas shigelloides</i>		
<i>Salmonella</i>		
<i>Shigella</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina		
<i>Vibrio</i>		
<i>Yersinia</i>		

### 5.1.2 Exames sanguíneos

Foram executados 53 tipos diferentes de análises ao sangue dos doadores, sendo os mais frequentes: VIH, vírus das hepatites A (VHA), B (VHB), C (VHC) e sífilis. O hemograma completo (27%), enzimas hepáticas (27%), proteína C reativa (18%), ureia e creatinina (11%) também foram realizados. Alguns estudos asiáticos testaram menos que os americanos para *Giardia* (28% vs 58%) e *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE) (6% vs 28%), e os americanos testaram menos para Citomegalovírus (CMV) (14% vs 53%) e vírus Epstein-barr (EBV) (11% vs 55%) que os estudos europeus, focando no que é mais endêmico nos seus países. (22) A tabela 3 descreve os patógenos a serem pesquisados no sangue dos doadores.

Tabela 3: Lista de agentes infecciosos a investigar no sangue dos doadores.

Bactérias	Vírus	Parasitas
<i>Treponema pallidum</i>	Citomegalovírus	<i>Strongyloides stercoralis</i>
	Hepatites A, B, C e E	<i>Toxoplasma gondii</i>
	VIH 1 e 2	<i>Trichinella sp.</i>
	HTLV 1 e 2	
	Vírus Epstein-barr	

Legenda: HTLV: vírus linfotrófico das células T humanas; HIV: vírus da imunodeficiência humana;

Os critérios de exclusão e os testes de rastreio para doadores foram heterogêneos nos vários estudos. Por exemplo, nos estudos norte-americanos houve enfoque na pesquisa de vírus e parasitas e menos de agentes bacterianos entéricos, CMV e EBV. Essa situação pode dever-se a variações na incidência e prevalência de algumas infecções em algumas regiões do mundo. Por essa razão, os protocolos deverão ser adaptados consoante as realidades regionais. (22)

O rastreio foi subótimo, pois menos de 1/3 realizou rastreio para *Helicobacter pylori* e BMR, como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e VRE, o que pode ser um risco potencial de transmissão de infecções e eventual transferência de genes de resistência. (22)

## **6. Preparação e administração do TMF**

### **6.1 Preparação das fezes**

A maioria dos hospitais preparam as fezes de acordo com o mesmo protocolo, embora algumas diferenças possam existir. Cerca de um mês após o rastreio do dador, faz-se colheita de fezes frescas para saco plástico limpo, que é prontamente entregue no laboratório microbiológico. A amostra deve ter no mínimo 50 gramas. (20)

As amostras são pesadas e transferidas para um frasco estéril e suspensas numa solução salina de NaCl 0,9%. A seguir são homogeneizadas utilizando ímãs, misturadores ou homogeneizadores. A terceira fase conta com a sua filtração para evitar a passagem de qualquer detrito para a suspensão final. A emulsão e filtração são fases críticas para a qualidade do material. Para assegurar a sobrevivência das espécies anaeróbias, que são as espécies mais representativas da microbiota, as fezes frescas devem ser processadas até seis horas após a defecação. (19)

Para ICD são preconizados 30 gramas de matéria fecal. Esta é suspensa em 100 mL de solução salina a 0,9% utilizando uma espátula e, posteriormente, homogeneizada. Em seguida é transferida para um frasco estéril com gases estéreis para a filtração, sendo adicionada solução salina até a obtenção de 250 mL de volume final. Para o uso de fezes frescas, o próximo passo é a sua administração. (19)

Para o seu armazenamento o procedimento é diferente. Para além da solução salina inicial, adiciona-se 10% de glicerol com uma espátula, é homogeneizado e filtrado da mesma forma, obtendo o volume final de 150 mL. Posteriormente são congeladas a -80°C. (19)

No que concerne à conservação das espécies anaeróbias, identificou-se que estas eram melhor conservadas quando as fezes eram colocadas em misturadores automatizados por menor exposição do material ao ar. Aparentemente, o congelamento e o uso de glicerol protegem as bactérias, ao contrário do que se pensava. (19)

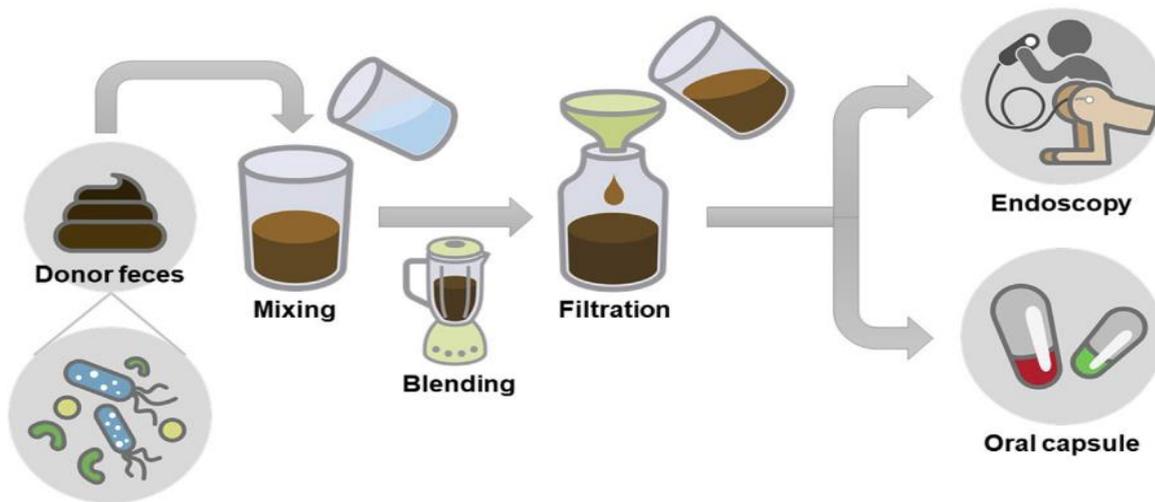


Figura 2: Diagrama do processo do TMF, imagem retirada do artigo de Kim KO et al. (2019) (20)

Não parece haver diferença na eficácia entre as diferentes formas de preparação. (20,23,24) As formas congeladas parecem diminuir a necessidade de rastreio dos dadores, podem ser usadas em mais do que um doente, são mais baratas e permitem ultrapassar algumas dificuldades técnicas, como a preparação individualizada das fezes frescas e as análises pré-administração. (18,23)

Existe a possibilidade de preparar cápsulas para administração oral através da concentração do produto diluído, misturado e processado de forma semelhante ao que ocorre nas fezes frescas. Depois a solução fecal é disponibilizada em cápsulas ácido-resistentes. De uma amostra de fezes são produzidos 30 comprimidos que são armazenados também a  $-80^{\circ}\text{C}$ . A validade máxima é de até 6 meses. (20)

Um banco de fezes de dadores universais com protocolos padronizados de rastreio pode aumentar a eficiência e custo-efetividade. Por outro lado, transplantes de múltiplos dadores podem permitir também maior diversidade microbiana e consequentemente maior eficácia do procedimento. (22)

Bancos de fezes como o *OpenBiome* foram criados com vista a melhor conveniência do uso de matéria fecal de dadores universais, melhorando o custo-efetividade do procedimento. A sua vantagem principal é o fácil acesso aos registos, tornando possível a obtenção de informações sobre a matéria fecal utilizada nos EUA. A maior preocupação do seu uso prende-se com a possibilidade de transmissão de infeções. Nesse sentido, o *OpenBiome* realiza rastreios 60 dias após a submissão das amostras e antes da entrega do material para uso no TMF. (20,21)

Atualmente não há consenso quanto ao protocolo e procedimentos a adotar. Cada serviço adota o seu próprio protocolo de acordo com a realidade local. Para evitar discrepâncias tanto na eficácia como na segurança, torna-se imprescindível que seja implementado um protocolo internacional para guiar o processo de manipulação fecal para o TMF. (19)

## 6.2 Considerações pré e pós TMF

Os rastreios dos dadores são bem aceites, porém, o rastreio no recetor é controverso e não consensual. (20)

Embora os imunodeprimidos sejam excluídos da maioria dos estudos, o estudo de Shogbesan O et al. (2018) avaliou a questão da segurança e eficiência para esse grupo de doentes e encontrou resultados paralelos aos da população em geral (80-90% vs 88-93%). No que concerne a EA mais graves, não se encontrou diferenças significativas. (14,20) É uma contraindicação a realização do TMF no caso dos doentes neutropénicos, como precaução padrão. (20)

O uso de ATB pré-procedimento é recomendado em alguns estudos. Habitualmente, este é iniciado pelo menos três dias antes da infusão, para reduzir a quantidade de CD, descontinuando-o 24-48 horas antes do TMF. Alguns clínicos também recomendam o uso antecipado de TMF em doentes com ICD grave ou complicada porque a falha do tratamento padrão pode resultar em maior morbidade e mortalidade. (20)

A preparação intestinal é recomendada quando o TMF é realizado através de colonoscopia para melhorar a visualização do cólon. (10,20) Embora seja recomendado para eliminar esporos na ICD, o uso de laxantes para o preparo pré-TMF pode alterar a microbiota. (25) Nos doentes com ileus paralítico a preparação intestinal pode ser substituída pelo uso de enemas. (20)

Em alguns estudos foi proposto que a redução da acidez causada pelos inibidores da bomba de prótons (IBP) protegesse a microbiota transplantada, quando o procedimento é realizado por via superior. Um protocolo de 2018 publicado pela sociedade inglesa de gastroenterologia e “Healthcare Infection Society” recomendava a instituição de terapêutica com IBP previamente ao procedimento. Em estudos realizados não se encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os doentes que fizeram ou não fizeram IBP previamente ao TMF. (26)

Para além disso, o IBP altera negativamente a microbiota intestinal pela atividade antimicrobiana, podendo promover disbiose, o que potencialmente aumenta o risco de ICD. Os IBP são habitualmente descontinuados no contexto das infeções GI, sendo também responsáveis pelo sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado e pela exacerbação de sintomas diarreicos. Também está associado a agravamento das lesões

intestinais induzidas por fármacos, pelo aumento do risco de infecções respiratórias altas, podendo ainda causar lesão renal e prejudicar a absorção de nutrientes. Assim, e tendo em conta os dados apresentados, deve considerar-se a não utilização de IBP pré-TMF. (26)

Foi proposto o uso de metoclopramida com vista a evitar riscos de aspiração. Embora esses fármacos promovam a motilidade GI e diminuam esse risco, os protocolos existentes recomendam uma utilização caso a caso. Dado a aspiração ser rara no TMF, tem sido difícil desenvolver estudos adequados para esclarecer esta situação clínica específica. (26)

### 6.3 Vias de Administração

O método de administração do material fecal também é muito importante. As opções disponíveis são: enema de retenção, via endoscópica (jejunoscopia ou colonoscopia), tubo nasojejunal ou cápsulas orais. (21) A escolha geralmente depende da disponibilidade local, conhecimento dos profissionais, segurança do procedimento e conveniência para o doente. (24)

O TMF pode ser administrado tanto diretamente pelo cólon como pelo TGI superior. A administração pelo cólon é geralmente realizada através da colonoscopia, e menos frequente pela sigmoidoscopia ou enemas de retenção. A eficácia é de 84-93%, atingindo maiores taxas se atingir o colon ascendente em apenas uma infusão. O maior risco do procedimento é a perfuração intestinal. Porém, sangramentos, efeitos adversos da sedação, eventos cardiovasculares, febre ou infecções podem ocorrer como em qualquer procedimento endoscópico, sendo a principal causa de EA. (20)

Para os doentes com ileus paralítico, colite grave ou objeção à colonoscopia, o TMF pode ser executado através do TGI superior por sonda nasoenteral, esofagogastroduodenoscopia ou ingestão de cápsulas. A eficácia desse procedimento é de 81-86%. Porém, há risco acrescido para aspiração e vômitos. As cápsulas são uma modalidade mais aceita pelos doentes que recusam ou têm contraindicações para a colonoscopia ou estão geograficamente distantes das instituições que realizam o procedimento. (20)

As cápsulas congeladas orais reduzem o tempo do procedimento, o custo, a necessidade de lavagem intestinal e o risco de complicações. Na ICD apresentaram melhoria clínica em 90% reduzindo os episódios de diarreia e apresentando poucos EA. Contudo, ainda não se sabe qual a dosagem ideal. Foram relatadas taxas de cura de 70% com 1,6 g de fezes administradas por via oral por cápsulas. (1,20)

Sem grande diferença nos resultados entre as diferentes vias de administração, as cápsulas parecem ter a mesma eficácia que a colonoscopia, sendo mais segura, com menos efeitos colaterais (12,5% vs 5,4%) e mais barata (cápsulas \$308 e colonoscopia \$874) (27). Para além disso, são uma opção para todos os doentes que falharam o procedimento por outras vias. Até à data não há recomendação clara sobre a via de administração ideal nas orientações internacionais. Porém, a vantagem da colonoscopia é que assegura que o material fecal chega ao cólon. (20,27)

Na revisão sistemática de Lai CY et al. (2019), dos cento e sessenta e oito estudos analisados, 87% descreveram a forma de preparação das fezes. Destes, 63% optaram por fezes frescas, 27% congeladas e 10% uma mistura de ambas. A quantidade utilizada variou de 50-100 gramas. Previamente ao TMF, 42% foram medicados com ATB, como a vancomicina, e 17% com IBP. Foram reportadas dez diferentes vias de administração, sendo a colonoscopia a mais usada (30,4%), seguida pela combinação de vias (25,6%) e sonda nasoenteral (13,2%). Quando realizada apenas uma infusão, o local mais utilizado foi o íleo terminal e cego (17,9%). Para múltiplas infusões os locais mais utilizados foram o jejuno/colon, estômago/intestino delgado e o colon/íleo terminal. (22)

Os estudos asiáticos preferiram as vias superiores de administração (58,6% vs 20,7%), enquanto estudos norte-americanos favoreceram as vias inferiores (41% vs 23,9%), e os europeus não demonstraram preferência, tendo 45,2% usado a via superior e, 40,5%, a inferior. (22)

A tabela 4 reúne as vantagens e desvantagens das diferentes modalidades de administração do material fecal.

Tabela 4: Análise das vias de administração mais utilizadas.

Modalidade	Vantagens	Desvantagens
<b>Sonda nasoenteral</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Baixo custo</li> <li>2. Sedação desnecessária</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desconforto associado à administração</li> <li>2. Necessidade de confirmação radiológica</li> <li>3. Risco de vômitos e aspiração</li> </ol>
<b>Endoscopia superior</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Realizado com segurança em doentes com alto risco de complicações com a colonoscopia</li> <li>2. Sedação desnecessária.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mesmas desvantagens do sonda nasoenteral</li> <li>2. Riscos associados ao procedimento</li> </ol>
<b>Cápsula</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administração conveniente</li> <li>2. Mais aceite pelos doentes</li> <li>3. Mais barato e rápido</li> <li>4. Não invasivo</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Custos dependem da quantidade utilizada</li> <li>2. Risco de vômitos e aspiração</li> </ol>
<b>Colonoscopia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidência de eficácia na ICD recorrente</li> <li>2. Utilizado para diagnóstico diferencial</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Custo adicional</li> <li>2. Necessidade de profissionais experientes</li> <li>3. Necessidade de sedação</li> <li>4. Riscos associados ao procedimento</li> </ol>
<b>Sigmoidoscopia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pode ser preferido pelos doentes</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inabilidade de alcançar o colon ascendente</li> <li>2. Riscos associados ao procedimento</li> </ol>
<b>Enema de retenção</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Baixo custo</li> <li>2. Bem tolerado</li> <li>3. Fácil repetição</li> <li>4. Sedação desnecessária</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dificuldade de retenção em alguns casos</li> <li>2. Inabilidade de alcançar o colon ascendente</li> <li>3. Modalidade com a menor eficácia</li> </ol>

Legenda: ICD: infecção por *C. difficile*;



## 7. Indicações

### 7.1 Infecção por *Clostridioides difficile*

A ICD é uma das infecções associadas aos cuidados de saúde mais frequentes a nível mundial, sendo um importante problema de saúde pública. (10,23,28,29) Segundo o centro de prevenção e controlo de doenças dos EUA, esta infecção está entre as três ameaças mais urgentes, dada a resistência cada vez mais frequente aos ATB. (24,30–32) A incidência é de cerca de meio milhão de casos todos os anos apenas nos EUA, causando cerca de 29 mil mortes nesse período. (11,14,18,23,24,27,28,32) Esse valor supera o total de mortes atribuído às BMR gram-negativas e ao MRSA. (4,32) A estirpe epidémica BI/NAP1/027 que surgiu em 2005 (28,29,33) está associada a uma elevação de 10 vezes na produção das toxinas e a um aumento da resistência aos ATB. Para além disso, os doentes têm recorrências múltiplas, frequentemente, o que agrava o curso da doença e os gastos médicos (EUA, em 2014, \$5.4 mil milhões). (28)

O CD foi apenas isolado em 1935, mas já havia descrição prévia de surtos semelhantes séculos antes. (11) Em 1978, foi associada à colite pseudomembranosa, tendo-se tornado um patógeno importante desde então. Inicialmente confinado a doentes expostos aos cuidados de saúde, rapidamente passou a atingir pessoas na comunidade. (30–32)

É uma bactéria gram-positiva, formadora de esporos, anaeróbia obrigatória que consegue sobreviver em ambiente aeróbio através dos esporos, a sua fonte primária de transmissão fecal-oral. (2,24,29)

Os indivíduos com idade superior a 65 anos, imunodeficientes, hospitalizados, residentes em lares e com problemas GI (outras doenças do TGI, cirurgias e sonda nasogástrica) estão associados a maior risco de ICD. Porém, uma das causas mais relevantes para a infecção é o uso de ATB. (2,13,32) Está bem definido que o uso de determinadas classes de ATB como as cefalosporinas 3<sup>a</sup> geração, clindamicina e fluoroquinolonas, está associado a um maior risco. (2,29,33) A disbiose causada, já discutida anteriormente, facilita a germinação dos esporos e a disseminação do CD.

A ação das toxinas A e B, produzidas pelo CD, são fulcrais no desenvolvimento da doença. Após a endocitose, as toxinas interferem na sinalização intracelular do hospedeiro levando a morte celular, desintegração do revestimento mucoso e desestruturação da barreira

intestinal, com consequente necrose epitelial e diarreia. (29,33) Como consequência, os microrganismos intestinais atravessam a mucosa e ativam a cascata inflamatória. Uma toxina adicional chamada de toxina binária ou *C. difficile* transferase é produzida por estirpes hipervirulentas, mas ainda não se sabe o seu papel. (29)

Os tratamentos normalmente utilizados nas ICD são o metronidazol, a vancomicina e a fidaxomicina. (24,29) Porém, a utilização crônica ou sistemática de ATB promove alterações na microbiota do cólon. Nesse sentido, a vancomicina pode aumentar a suscetibilidade para a ICD ao destruir a flora protetora habitual, promovendo uma disbiose persistente. (10) Para além disso, esses tratamentos nem sempre são eficazes sendo necessário ter alternativas terapêuticas que sejam capazes de restaurar a microbiota e evitar a colonização e infecção por CD. (4,8,10–12,14,24)

Assim, o TMF foi apontado como possível alternativa terapêutica para a ICD. As indicações do TMF incluem casos leves a moderados de ICD recorrente, após a segunda recorrência ao tratamento padrão, casos moderados que não respondem ao tratamento após uma semana e casos graves refratários após 48 horas. O protocolo americano mais recente recomenda TMF apenas após a terceira recorrência, contudo, a maioria dos clínicos prescrevem-na após dois cursos de ATB. O protocolo europeu apenas recomenda o uso de TMF após múltiplas recorrências, em associação com ATB, sendo a fidaxomicina e vancomicina os preferenciais, seguido pelo metronidazol. (10,20)

Embora não exista nenhuma recomendação para o uso de TMF na primeira ocorrência de ICD, há situações especiais em que se pode considerar o seu uso, nomeadamente a impossibilidade de administrar um ATB, intolerância aos fármacos em questão ou em substituição de procedimentos cirúrgicos em doentes instáveis. (10,20)

A TMF na ICD apresenta taxas de cura de aproximadamente 90%, percentagem muito superior aos tratamentos antimicrobianos habituais. (6,8,24,29,34)

## 7.2 Doenças Inflamatórias Intestinais

A Colite ulcerativa (CU) e a doença de Crohn (DC) são subtipos de DII, que são doenças crônicas e recorrentes do TGI que resultam de uma interação complexa entre o sistema imune, a microbiota e o TGI em pessoas geneticamente suscetíveis. A CU é caracterizada pela inflamação da mucosa do cólon e pode afetar várias porções deste. A DC pode causar inflamação transmural e afetar qualquer parte do TGI, desde a boca ao ânus, com particular predileção pelo íleo terminal. (16,17) A prevalência de ambas tem aumentando tanto nos países subdesenvolvidos como nos desenvolvidos. A DII é associada à baixa qualidade de vida, gastos elevados com a saúde e maior morbidade, incluindo a necessidade de hospitalização e procedimentos cirúrgicos. (17) As DII afetam mais de um milhão de pessoas nos EUA e 2,5-3 milhões de pessoas na Europa. (15,35)

A maioria das estratégias terapêuticas atuais focam em controlar a inflamação com medicações como os corticosteróides, ácido 5-aminossalicílico, imunomoduladores e terapias biológicas. No entanto, esses medicamentos têm EA significativos. Embora apresentem benefícios em muitos casos, um número significativo de doentes não responde a nenhuma das modalidades terapêuticas ou torna-se refratário a estes com o tempo. Por fim, alguns podem precisar de colectomia ou ressecção cirúrgica. Por esta razão, os investigadores procuram estratégias terapêuticas alternativas. (5,15,17)

Todas as terapêuticas acima citadas focam na resposta imune sem modificar o ambiente microbiano intestinal. (36) A evidência mostra que a disbiose é um dos elementos-chave da patogênese das DII, sendo uma terapia-alvo potencial. A diminuição da diversidade alfa e a alteração funcional da microbiota foram reportadas em diversos estudos. (17,37,38)

As alterações encontradas nos doentes com DII foram a redução das *Firmicutes*, principalmente da *Faecalibacterium prausnitzzi*, produtora de butirato, *Ruminococcus torques* e *R. gravus*, que protegem a mucosa, (36,38) e os *Clostridium* grupos IV, XIVa e XVIII (15,35–37,39). Outra bactéria em menor concentração foi a *Akkermansia muciniphila*, bactéria redutora de sulfato que parece ter um papel protetor da mucosa (36,38). Houve também aumento de *Proteobacteria* e *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidetes* e *Actinobacteria*. (15,36–38)

A primeira descrição do uso de TMF nas DII foi relatada em 1989, quando Justin D Bennet, que sofria de CU, auto-administrou uma infusão fecal de um dador saudável. A CU era grave e refratária ao uso de corticosteróides e salicilatos. O uso de enemas de

retenção em grande volume foi bem sucedida, estando por seis meses com ausência total de sintomas. As biópsias do cólon mostraram apenas sinais de inflamação crónica. (5,35,36)

Com base nos resultados encontrados, vários estudos procuraram avaliar o papel do TMF. Um estudo de 2017 mostrou que o tratamento é promissor na CU, apresentando uma RC em 33% dos doentes, principalmente quando administrada mais que uma infusão, pela via de administração inferior. No caso da DC, a remissão clínica foi de 52%, não sendo relacionada com melhoria histológica. (40) Outros estudos que focam o seu uso na CU demonstraram RC de 59,24% e remissão em 20% dos doentes. (20,37) Nestes, a via de administração preferencial foi a colonoscopia, por atingir o reto e cólon proximal. O efeito a curto prazo na diversidade da microbiota ocorreu nos sete dias após o TMF. No entanto, este efeito diminuiu cerca de um mês após a sua realização, o que pode dever-se a diversas razões. Os intervalos e as doses de administração de TMF foram inadequados, com resultados heterogéneos quanto à quantidade de material fecal e a de procedimentos necessários até à remissão. A má preparação intestinal e o uso de ATB pré-TMF poderão explicar os piores resultados dado que a primeira permite que as bactérias e as fezes do recetor influenciem negativamente a resposta e o segundo altera a microbiota. (37)

O mecanismo exato da remissão das DII ainda não está bem estabelecido. A hipótese mais aceite é que o TMF pode corrigir a disbiose levando à sua reversão ou à melhoria da inflamação associada. (17,38) A eficácia do TMF é mais baixa para DII do que para a ICD, sugerindo que outros fatores estejam associados com a atividade da doença além da disbiose. A qualidade da biodiversidade do dador talvez seja um fator importante a ser considerado. (20,37)

A gravidade e a duração das DII podem influenciar os resultados e por isso, nem todos doentes podem ter benefício na utilização do TMF. (5) Podem haver respostas diferentes ao tratamento dependendo do ambiente do recetor ou do material doado. A análise da relação dador-recetor após TMF mostrou que a grande quantidade de bactérias da família das *Lachnospiraceae* e *Ruminococcus* num dador particular foi associado a maior remissão (78%). Notou-se também no recetor com RC o aumento de *Ruminococcus*, *Clostridium* grupos IV e XVIII, *Barnesiella* spp e *Parabacteroides* spp. Já a presença dos *Bacteroidetes* (*Fusobacterium* spp e *Sutterella* spp) foi associada a não remissão. (36,39)

A segurança a curto e a longo prazo ainda não foi estabelecida. O TMF pode causar exacerbação da DII, pelo facto da introdução de novas populações de bactérias poder gerar

uma resposta exagerada do sistema imune e reduzir a integridade da mucosa. (16,17) Qazi T et al. (2017) apontou um risco global de exacerbação da DII de 14,9%. Contudo, após uma análise mais aprofundada, considerando apenas os estudos randomizados, encontraram uma taxa de 4,6% sem heterogeneidade. Apesar de tudo, os benefícios potenciais parecem sobrepor-se aos riscos. (16)

No tratamento da ICD, em doentes com DII, a sua exacerbação foi o EA mais observado. (8,41) O aumento da incidência de ICD em doentes com DII atinge mais os que tem CU do que os que tem DC, e oito vezes mais os doentes com DII do que não-DII. (32) Esses pacientes têm um risco de apresentar mais EA, maior mortalidade, maior tempo de hospitalização e maiores custos em saúde. (42) Aqueles que apresentam DII têm maior risco de desenvolver ICD, principalmente por utilizarem fármacos imunossupressores e por terem uma disbiose de base, (8,41) razão pela qual a ICD pode ocorrer mesmo na ausência do uso de ATB. (32) Esse grupo de doentes têm piores respostas à terapêutica médica. Após o primeiro episódio de ICD, mais de 70% recorrem, embora recebam o tratamento adequado. Com o uso do TMF, a RC para uma administração foi de 81% e, nos doentes que necessitaram de mais do que uma, foi de 89%. Embora aumente a diversidade microbiana, a microbiota teve dificuldade em recuperar-se e as comunidades microbianas pré-TMF voltaram a níveis prévios com o tempo. Apesar disso, a taxa de recorrência foi de apenas 19% após o procedimento. (42)

O TMF parece ser superior às terapias tradicionais para CU por ter maior eficácia em menor espaço de tempo. (37) Apesar dessa eficácia aparente, nem todos os doentes se beneficiarão desse tratamento, podendo ter agravamento clínico dependente do material do dador. (16,39) Por essa razão, a seleção de dadores torna-se essencial bem como a realização de vários procedimentos sequenciais. (17) Mantêm-se questões sobre qual será a melhor forma de selecionar os dadores e como identificar os doentes que terão potencialmente mais benefícios com o tratamento, qual a dose ideal e qual o período de tratamento de manutenção. (36,39-41)

### 7.3 Síndrome do Intestino Irritável

A síndrome do intestino irritável (SII), é uma doença crônica com gravidade variável, que afeta a qualidade de vida. Esta doença é uma das doenças intestinais mais diagnosticadas, com uma prevalência de cerca de 17,5% no mundo. Nela, ocorre uma alteração funcional do intestino, sendo habitual os doentes apresentarem dores abdominais e alterações do trânsito intestinal, na ausência de anormalidades estruturais ou bioquímicas detetáveis. (25)

Alguns estudos têm demonstrado que na SII ocorrem alterações na microbiota habitual. Nos doentes com SII notou-se uma redução da biodiversidade como um todo, com especial atenção para a redução nos níveis de *Lactobacillus spp* e *Bifidobacteria*, e aumento de *Enterobacteriaceae*. (9,25) A disbiose pode resultar na modificação da motilidade intestinal e hipersensibilidade visceral. Por isso, dada essa situação, o TMF parece constituir um tratamento promissor. (25)

Num estudo onde se analisou a microbiota, seis meses após o TMF, identificou-se um aumento da diversidade alfa e uma aproximação das características das fezes do dador. Contudo, nem todos mostraram melhoria clínica ou uma alteração semelhante na microbiota. (25) Num dos estudos houve melhoria sintomática acentuada, principalmente no que concerne às dores abdominais e à reversão da obstipação. (5)

Os estudos não utilizaram sempre a mesma via de administração nem a mesma forma de preparação, e para além disso, utilizaram as próprias fezes do recetor como placebo, o que poderá dificultar a interpretação dos dados. As vias de administração nasoenteral e a colonoscopia apresentaram melhores resultados do que as cápsulas orais, com aparente RC de 55,9%. Porém, a qualidade da evidência foi baixa. (25)

Apesar do acima referido, em duas meta-análises não se encontrou benefício clínico. O grau de efetividade pode estar relacionado com a via de administração, tratamento do grupo placebo ou a frequência dos TMF. Portanto, não recomendam o uso do TMF nesta doença. Serão necessários estudos adicionais para esclarecer a sua eficácia na SII. (25,43)

## 7.4 Oncologia

Recentemente descobriu-se que alguns dos componentes da microbiota estão implicados no desenvolvimento de câncros. A presença de bactérias, como a *Fusobacterium nucleatum*, parece ser fator preditivo no desenvolvimento do câncro colorretal, não se conhecendo ainda o seu papel nessa doença. Estudos recentes também demonstraram que a microbiota intacta exerce um papel aditivo importante na atuação de quimioterápicos através da sua interação com o sistema imune. Por exemplo, os doentes oncológicos em tratamento com ciclofosfamida têm melhor RC se não apresentarem disbiose. (44)

Os IVS (inibidores das vias de sinalização) são uma classe de fármacos imunomoduladores que utilizam anticorpos contra recetores de proteínas que funcionam como um ponto de verificação imune e regulam negativamente as respostas imunes. Estes são alvos no combate de diversos câncros como o carcinoma de pequenas células pulmonar, carcinoma renal e melanoma. Modelos pré-clínicos com ratos mostraram que a composição da flora bacteriana e a sua modificação podem influenciar a eficácia dos IVS ou levar à emergência de EA relacionados com a imunidade. (44)

Os ATB, podem causar disbiose e, com isso, reduzir a eficácia dos IVS e o curso da imunoterapia. Estudos com IVS encontraram que os indivíduos com certas espécies de bactérias obtinham melhor RC ao tratamento. Assim sendo, estudos experimentais utilizaram TMF enriquecida com espécies favoráveis de *Bacteroidetes* ou *Bifidobacteria* em dois grupos de ratos: os estéreis e os com disbiose causada por ATB. Nesses estudos, detetou-se que é possível restaurar a resposta aos IVS e reduzir os EA, como a colite. Contudo, os efeitos em humanos ainda são desconhecidos. (44)

Dois casos de utilização do TMF em humanos tratados com IVS foram reportados na literatura. Um dos doentes desenvolveu colite refratária ao uso de corticosteróides e teve recuperação completa dos sintomas duas semanas após o TMF via colonoscopia. O outro tinha 78 anos, também teve colite refratária e necessitou de dois procedimentos para obter o mesmo resultado. Ainda que seja uma estratégia promissora, precisa de ensaios clínicos para explorar as implicações clínicas do TMF na imunidade. No futuro, esta terapêutica poderá vir a ser uma alternativa adequada para tratar doentes com colites associadas aos IVS. (44)

## 7.5 Síndrome Metabólica

A obesidade e a síndrome metabólica (SM) estão entre as maiores epidemias da saúde do século XXI. (45) A OMS reportou que mais que dois milhões de adultos no mundo têm excesso de peso e quase um terço desses indivíduos são obesos. (46) Doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo 2 são exemplos de complicações associadas à obesidade. (3) A SM é um grupo de alterações metabólicas associadas à obesidade e a sua prevalência é de cerca de 25% da população adulta. Esta tem um grande impacto económico global. Terapias farmacológicas e a cirurgia são opções eficazes, porém com EA, riscos e complicações significativos. A modificação do estilo de vida, embora seja eficaz, requer tempo e resiliência apresentando alto risco de recidiva. (45)

A microbiota intestinal tem um papel no balanço energético, pelo facto de poder modular a absorção energética da dieta, armazenamento e gasto de energia. (3) A disbiose tem sido associada à obesidade. Não se sabe se a obesidade causa a disbiose ou o contrário. Num estudo os ratos obesos apresentavam maior relação de *Bacteroidetes/Firmicutes* que os ratos magros. Ratos estéreis foram colonizados com bactérias de ratos obesos e magros. Observou-se que, os ratos que receberam microbiota dos obesos, obtiveram o fenótipo obeso do dador, resultando em maior gordura corporal e maior aproveitamento energético. (3,22) Em estudos com humanos, 154 gémeos foram estudados e concluiu-se que a obesidade estava associada a uma diversidade microbiana reduzida, níveis baixos de butirato e propionato, além de um aumento de aminoácidos de cadeia ramificada. (45)

Outro estudo descreveu que os ratos saudáveis consumidores de uma dieta rica em gordura por oito semanas apresentaram um aumento de *Firmicutes* e redução dos *Bacteroidetes*, sendo colocada a hipótese, de que os *Firmicutes* tenham um papel relevante na obesidade, ao serem mais eficientes na obtenção de energia. (2)

Foram realizados ensaios clínicos sobre a utilização do TMF na SM, mas, os benefícios clínicos não foram estabelecidos. Uma meta-análise avaliou os estudos, reportando maior sensibilidade periférica à insulina e redução da HbA1c em seis semanas. Porém, as alterações no perfil glicémico não foram mantidas a longo-prazo. (45,47) Outros estudos testaram a sensibilidade hepática à insulina endógena e não encontraram diferenças estatísticas. Três estudos avaliaram os níveis de glicose em jejum e não encontraram diferenças entre os submetidos ao TMF e o grupo placebo e nem diferenças no perfil lipídico ou IMC após seis semanas. (45)

O TMF aumentou significativamente a presença de 16 espécies microbianas como o *Clostridium spp*, espécies produtoras de butirato (*Roseburia intestinalis* e *Ruminococcus bromii*) que degradam fibras da dieta e podem aumentar a sensibilidade a insulina através do péptido semelhante ao glucagon 1 e da gliconeogénese intestinal, e também de espécies conversoras de oxalato (*Oxalobacter formigenes*). Um estudo identificou que os doentes com aumento da sensibilidade à insulina secundária ao TMF, apresentavam um maior número de *Akkermansia muciniphila*, bactéria que eleva os níveis de endocanabinóides, substância com função de barreira intestinal, que reduz a inflamação e consequentemente aumenta a sensibilidade à insulina. Porém, essas mudanças não foram coincidentes nos vários estudos, pelo que, a influência do TMF influencia na SM ainda continua por esclarecer. (45)

Foi observado que o TMF aplicado à SM não teve a mesma eficácia que em doentes com ICD. É evidente que o distúrbio causado pelo CD é muito mais extenso havendo menor resistência à colonização, situação que se configura um desafio no que concerne à SM. Outro ponto importante é que a dieta e a inflamação crónica podem exercer pressão seletiva sobre a nova colonização e os novos agentes microbianos, selecionando aqueles que se adaptarem melhor à situação, perpetuando a disbiose. Por esta razão é essencial desenvolver estratégias dietéticas concomitantes. O uso de suplementos de probióticos pode auxiliar essa tarefa. (45)

## 7.6 Doenças Hepáticas

Algumas doenças hepáticas parecem ser influenciadas pela microbiota intestinal, como por exemplo as hepatites B (VHB) e C (VHC). Investigadores realizaram um estudo em ratos infetados com HBV com a microbiota intacta e com disbiose causada por ATB, e observaram que os ratos do primeiro grupo apresentavam a habilidade de combater o VHB, enquanto o segundo grupo não. Também experimentaram o TMF de dadores saudáveis em ratos com HBV e notaram o aumento da remoção de antígenos do HBV. Isso confirma algum efeito da microbiota intestinal na resposta imune, protegendo o fígado da ação do vírus. (2)

Foram observadas reduções da diversidade em ambas as hepatites, principalmente nas *Bifidobacterias*. Na infecção por VHB também encontraram aumento da *Escherichia*, *Shigella* e *Enterococcus*, e redução na *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* e *Ruminoclostridium*. Por outro lado, na infecção por VHC, notaram o aumento de *Bacteroidetes*. Essas alterações aumentam a permeabilidade intestinal, permitindo que os patógenos alcancem a corrente sanguínea, com consequente aumento das citocinas inflamatórias, que podem levar ao desenvolvimento de cirrose em ambas as hepatites. (2)

A disbiose na esteatohepatite não-alcóolica (EHNA) estimula a resistência à insulina e promove a acumulação de gordura no fígado, que é o mecanismo principal da doença. Os estudos desenvolvidos nos doentes com SM, sugerem que pode haver benefícios no uso do TMF também na EHNA. Estudos da modulação da microbiota intestinal nestes doentes devem ser avaliados em conjunto com a SM e obesidade. (48)

## 7.7 Colonização por Bactérias Multirresistentes

A resistência aos ATB é um problema de saúde pública global, que tem vindo a crescer mundialmente, associando-se a aumentos na morbimortalidade dos doentes e dos custos em saúde. (49–51)

Os BMR estão associados ao uso massificado de ATB na agricultura, bem como, à sua prescrição inadequada no meio clínico. (50–52) Essas situações criam um círculo vicioso onde o uso de ATB leva a um aumento da resistência aos mesmos e vice-versa. A globalização e a massificação das viagens internacionais, associadas a medidas de prevenção e controlo de infeção insuficientes, tem disseminado os BMR a nível mundial. A maior preocupação está nas bactérias gram-negativas resistentes aos ATB, devido às limitadas opções terapêuticas e à possibilidade de desenvolverem resistências contra os ATB de última linha (como os carbapenemes). (51)

A microbiota intestinal previne infeções por patógenos exógenos através da resistência à colonização. Essa resistência pode ocorrer através da competição direta por nutrientes, produção de substâncias inibidoras ou pela ativação da resposta imune. Algumas bactérias comensais associadas a esses fenómenos são: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Actinobacteria*. (51)

A microbiota por si só pode erradicar os BMR, sendo o fenómeno chamado de descolonização espontânea. Num estudo realizado identificou-se apenas 9% de casos de descolonização espontânea em bactérias gram-negativas. Em alguns estudos, esse fenómeno foi descrito ao fim de cerca de 114 dias, tanto em doentes da comunidade como em doentes em cuidados intensivos. (51)

Saha S et al, referiu uma taxa de descolonização espontânea de 48% dos doentes colonizados com *Enterobacteriaceae* resistentes ao carbapenemes, ao fim de três meses. Numa meta-análise foram relatadas taxas de redução de portadores de *Enterobacteriaceae* ESBL+ e resistentes a carbapenemes de 76,6% no 1º mês, 55,3% aos seis meses e 35,1% após um ano. (52)

Para descolonizar o TGI de BMR foram utilizados ATB (descontaminação seletiva) com redução de 50% nos casos colonizados por essas bactérias. Contudo, o seu uso é controverso porque altera a microbiota de forma negativa e pode aumentar a disseminação de genes de resistências, permitindo que bactérias oportunistas e BMR

predominem, causando infecções. Apesar dessa taxa de resolução, houve persistência da colonização por mais de um ano num grupo significativo de doentes. (50,51)

Foi tentada a descolonização de BMR em ratos em vários estudos, tendo havido respostas mais favoráveis com *Pseudomonas Aeruginosa* e menos com *K. pneumoniae* ESBL+. (51) Davido B et al. avaliou a eficácia em humanos e descreveu que num grupo de doentes com ICD colonizados com VRE, 75% erradicaram as BMR após o TMF, em cerca de um mês. (49)

Num dos ensaios houve maior eficácia na descolonização quando o procedimento foi repetido duas vezes em contraposição com a dose única (40% vs 20%). Sendo assim, parece que, ao contrário da ICD, na erradicação de BMR, uma maior riqueza microbiana do dador e doses maiores de produto transplantado aumentaram o sucesso. (49)

O TMF parece ser uma estratégia promissora na redução da frequência de colonização e, conseqüentemente, na prevenção de infecções por BMR. (50,52) Essa alternativa terapêutica é eficaz, segura e barata, permitindo a resolução de cerca de metade das situações. Estudos adicionais são necessários para comparar a eficácia deste tratamento face a fármacos, medidas preventivas e outras estratégias de controlo de infeção. (51)

## **7.8 Outras Patologias**

Estudos estão em andamento para determinar o papel do TMF noutras doenças. O foco inicial foi as doenças GI com atual enfoque na gastroenterite eosinofílica, encefalopatia hepática e hepatite alcoólica. No entanto, algumas doenças extraintestinais demonstraram ter associação fisiopatológica com a disbiose, como a esclerose múltipla, a doença de Parkinson, a depressão e o autismo. (4) Estes estudos ainda estão em curso e não se encontraram artigos com grau de evidência necessários para entrar no âmbito desta revisão bibliográfica.



## 8. Segurança

O TMF, tal como outros procedimentos, apresenta possíveis EA inerentes ao procedimento. Os EA são definidos como qualquer ocorrência médica inesperada após a administração do TMF que não tenham relação causal com o tratamento. (1)

Até a data, os resultados a longo prazo não foram completamente compreendidos. Baseado na evidência atual, o TMF é uma terapêutica segura com poucos EA. Ainda assim, todos os doentes devem ser informados sobre os riscos associados antes da sua realização. Embora pouco frequentes, são na sua maioria autolimitados, com duração máxima de alguns dias. As complicações do procedimento também foram raras, e apenas algumas fatalidades ocorreram em doentes com sérias comorbidades, provavelmente sem consequência direta do procedimento em questão. Uma revisão sistemática analisou 135 estudos que reportaram EA em 4,493 doentes. (22)

Os EA mais frequentes foram relacionados com o sistema GI incluindo diarreia, flatulência/distensão abdominal, náusea/vômitos, dor abdominal e obstipação. Outros EA comuns não relacionados com o TGI foram a febre, dificuldade respiratória, cefaleias e fadiga. Três EA foram classificados como definitivamente relacionados com o TMF, nomeadamente, a obstrução nasal, odinofagia e rinorreia. (1)

É preciso salientar que é difícil saber se os sintomas são relacionados diretamente com o TMF ou se se devem à sedação fornecida durante a endoscopia, ao uso de CO<sub>2</sub> durante a colonoscopia, entre outros. (53)

Já os EA graves (EAG) são qualquer experiência adversa que ocorra durante ou após o TMF, que resulte em qualquer das seguintes consequências: morte, experiência de risco de vida, hospitalização ou prolongamento da atual hospitalização, incapacidade persistente ou significativa, ou um evento médico importante. São raros e geralmente associados com as complicações da endoscopia e sedação. Os EAG atribuídos ao TMF foram a morte, infeção grave, exacerbação de DII, doenças autoimunes, lesão causada pelo procedimento e recorrência da ICD. (1)

No que com concerne aos óbitos, 38 doentes morreram em 10 estudos realizados, contabilizando uma taxa de mortalidade total de 3,5%. (1,47) Dessas mortes, uma foi

definitivamente relacionada com o TMF, ocorrendo após quadro de aspiração, durante a sedação realizada para o procedimento (colonoscopia). Quatro dos óbitos deveram-se a complicações da ICD com envolvimento do intestino delgado. Dos restantes salientam-se um óbito por megacólon tóxico, dois por ICD complicada não especificada e uma peritonite por ICD. Nos restantes não foi definida a causa. (47)

Apesar da maioria dos estudos realizarem exames de rastreio nos dadores, (1,22) no geral, não foi assegurado que os dadores estivessem fora de períodos de incubação de doença. Acredita-se que alguns EA possam ser decorrentes de patógenos não identificados no processo de rastreio. (1) Recentemente, alguns óbitos foram relacionados com a infeção por *Escherichia coli enteropatogénica* e *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga, sendo de máxima importância ter em atenção os rastreios para esses patógenos.

A exacerbação da DII ocorreu em 1,3% afetando doentes com imunidade reduzida como crianças, idosos e imunodeprimidos, e após procedimentos pela via inferior. Quanto à recorrência da ICD, embora não relacionado com o procedimento, foi de 0,9%. (1) Essas exacerbações podem ter ocorrido devido à irritação causada pelas bactérias na mucosa ou secundária à retirada dos imunossuppressores, condição necessária para fazer parte dos ensaios clínicos. (22)

A via de administração pareceu influenciar também o número de EA, sendo mais frequentes na aplicação pela via superior face à inferior ou vias mistas (43,6% vs 17,7%). Por outro lado, os eventos adversos graves (EAG) foram mais frequentes na via inferior (2% vs 6%), principalmente os relacionados com DII como a sua exacerbação, colectomia ou colite. (1,22,47)

A segurança a longo-prazo ainda é indeterminada. As complicações poderão requerer maior tempo de seguimento para se desenvolverem. (20,22) Mesmo que o rastreio dos dadores seja perfeito, não é possível identificar todos os riscos futuros através da história médica. Alguns protocolos ainda não excluem dadores com SM, obesidade, doenças neuropsiquiátricas e malignidades. Entretanto, a doença pode surgir no dador numa data posterior. Essas preocupações com o TMF justificam a existência de banco de fezes, permitindo melhor seguimento dos dadores e a manutenção de registos pormenorizados, facilitando a identificação antecipada de riscos. (20)

Tabela 5: Eventos adversos relatados no artigo de Lian CY por ordem de grandeza em percentagem.

<b>Evento Adverso</b>	<b>%</b>
<b>EA moderados GI</b>	
Diarreia	13,04
Distensão abdominal	11,60
Náuseas/vômitos	6,05
Dores abdominais	5,52
Obstipação	2,07
Sintomas GI inespecíficos	0,11
<b>Sintomas e sinais sistêmicos</b>	
Febre	2,67
Cefaleias	1,47
Fadiga	1,40
Mal-estar geral	1,22
Infeção não especificada	0,49
<b>Relacionada ao procedimento</b>	
Dificuldade respiratória	2,36
Irritação na faringe pela inserção do tubo	0,91
Hiperventilação	0,49
Desconforto durante inserção do tubo	0,24
Disfagia	0,18
Rápida eliminação ou intolerância ao TMF	0,18
Nasofaringite	0,16
<b>EAG</b>	
Aspiração ou pneumonia por aspiração	0,16
Morte	0,13
Perfuração intestinal	0,07
Sépsis	0,07
Complicações da sedação	0,02
Hospitalização	0,02
<b>Relacionado com DII</b>	
Exacerbação ou sintomas DII	1,27
Colite	0,38
Colectomia	0,27
Sangue nas fezes	0,16
Abcesso perianal ou retal	0,13

Legenda: DII: doenças inflamatórias intestinais; EA: eventos adversos; EAG: eventos adversos graves; GI: gastrointestinal; TMF: transplante de microbiota fecal;



## 9. Sucesso Terapêutico e Monitorização

Na ICD identificou-se uma taxa de cura de cerca de 87,7% com apenas um procedimento e de 95,6% com procedimentos múltiplos. Esses dados baseiam-se em mais de 130 estudos envolvendo 4.609 doentes. Em média, foram sujeitos a cerca de 1,2 TMF, com seguimento médio de 7,7 meses. (22)

Nas DII as taxas de cura foram inferiores, mas mesmo assim relevantes. Na CU a taxa foi de 34% para um tratamento e de 39,6% com tratamentos múltiplos, enquanto que na DC foi de 52,3% e 47,5% respetivamente. Na CU foram utilizados em média 7,02 TMF, com seguimento de 7,8 meses. Na CD, a média de TMF foi de 1,01, com seguimento médio de 6,1 meses. A via superior teve maior taxa de remissão que as vias combinadas de administração em ambas as DII. Nenhum estudo relatou o uso isolado da via inferior na DC. A taxa de remissão foi comparável para todas as vias de administração nas DII. (22)

A taxa de cura para ICD é consistente na maioria dos estudos, mas a taxa de remissão nas DII foi variável. Isso pode decorrer da crónica e complexa interação entre a imunidade do recetor e a microbiota. A eficácia pode estar dependente do dador nas DII. (22)

Na ICD, a maioria dos doentes resolve a diarreia em uma a duas semanas. Não está recomendado teste de cura dado que as toxinas podem manter-se no TGI até 30 dias após a resolução da infeção. Caso a suspeita clínica seja forte e haja um recrudescimento dos sintomas, pode haver indicação para estudos adicionais para a confirmação da recorrência da ICD. Se isso acontecer, é considerada falência do TMF. A maioria das falências ocorreram nas primeiras quatro semanas após o procedimento. São definidos como não-respondedores primários aqueles que apresentam falência na primeira semana, não-respondedores secundários se a falência ocorrer entre a primeira e a quarta semanas e não-respondedores secundários tardios após esse período. Alguns autores recomendam pelo menos quatro semanas de seguimento após o TMF. (20)

Até a data não há protocolo para monitorização do doente após o TMF. Contudo, parece ser habitual uma avaliação aos três a sete dias e outra entre a quarta e oitava semanas após o procedimento. (20)

Tabela 6: Sucesso terapêutico para ICD, DC e CU, adaptado do estudo de Lian CY et al. (2019). (22)

<b>Resultados clínicos</b>	
<b>Infeção por <i>C. difficile</i></b>	
Nº total de estudos, n	132
População inicial total, n	4609
Seguimento, meses (intervalo)	7,7 (0-364)
Taxa primaria de cura, %	87,7 (84,4-90,7)
Taxa final de cura, %	95,6 (93,9-97,1)
Nº médio de TMF por recetor, n (intervalo)	1,20 (1-6)
<b>Doença de Crohn</b>	
Nº total de estudos, n	10
População inicial total, n	115
Seguimento, meses (intervalo)	6,1 (1-5)
Taxa primaria de remissão, %	52,3 (33,5-70,8)
Taxa final de remissão, %	47,5 (29,4-65,8)
Nº médio de TMF por recetor, n (intervalo)	1,01 (1-2)
<b>Colite Ulcerativa</b>	
Nº total de estudos, n	29
População inicial total, n	545
Seguimento, meses (intervalo)	7,8 (1-66)
Taxa primaria de remissão, %	34,0 (21,3-47-8)
Taxa final de remissão, %	39,6 (25,4-54,6)
Nº médio de TMF por recetor, n (intervalo)	7,02 (1-41)

Legenda: TMF: transplante de microbiota fecal;

## 10. Custos

A análise de custos é essencial dada a necessidade de gerir os gastos em saúde de forma eficiente de acordo com os orçamentos definidos. Nesse contexto torna-se essencial avaliar o custo-benefício desta técnica.

Salienta-se desde já que, como referido previamente, as doenças onde este procedimento tem maior aplicabilidade, como a ICD, são causa de importantes custos para os sistemas de saúde, com a hospitalização, morbidade e mortalidade associada. (54)

Em 2015, os gastos com ICD nos EUA foram de 6,3 mil milhões de dólares e na Europa de três mil milhões de euros. Por episódio clínico atingiram-se valores entre 5.798 e 11.202 euros. Com a expectativa de duplicação da infeção nos próximos 40 anos e com a atual taxa de recorrência, foi avaliado o impacto económico do TMF em comparação com as terapêuticas disponíveis atualmente para a ICD. Essa avaliação não foi realizada noutros contextos de doença. (54)

A avaliação económica dos produtos utilizados na saúde é necessária para auxiliar na tomada de decisão racional. O custo por QALY (qualidade de vida ajustada em anos, do termo em inglês “quality-adjusted life in years”) é o melhor método de avaliar os anos ganhos com qualidade de vida após procedimentos, comparando os custos com as suas consequências. (54) O conceito é simples e fornece uma única medida dos ganhos em saúde, associando tanto o efeito na quantidade como na qualidade de vida, permitindo a união de todos os indivíduos afetados em um só índice.

Um QALY igual a 1 (um) corresponde a um ano de vida saudável, e o 0 (zero) corresponde a morte. Num gráfico QALY por anos de vida, faz-se a comparação entre a curva de QALY por anos se realizar o procedimento e se não o realizar. A área entre ambas é calculada e estabelece o ganho em qualidade de vida com a sua realização. (54)

Para ICD, a colonoscopia, o enema de retenção, a infusão duodenal e a via nasogástrica foram superiores à vancomicina, metronidazol e fidaxomicina e foram custo-efetivas no limite de <\$50.000/QALY. Na DII, o TMF também é custo-efetivo em cerca de \$20.158. Em ambas as situações são necessários estudos adicionais para estabelecer a adoção destes procedimentos nas normas estabelecidas. (54)

O procedimento gera muitos custos e, todos fatores devem ser considerados para avaliação exata do seu valor. A seleção do dador, a preparação do material fecal, a sua aplicação, a monitorização a curto e longo prazo para a avaliação da eficácia e EA são alguns dos aspetos a ter em conta aquando da avaliação económica. Também devem ser considerados os gastos com os rastreios de sangue e fezes do dador, tempo humano, técnico e material, pré-tratamento, obtenção e administração de infusão das fezes, e nem todos os estudos incluíram todos estes itens na sua avaliação. (54)

As vias nasogástrica, enema de retenção e infusão duodenal obtiveram QALY menor que a colonoscopia. Contudo, o tratamento mais custo-efetivo foi realizado através da colonoscopia, apresentando maiores taxas de cura. Apesar do TMF ter sido mais caro em alguns estudos avaliados, foi mais efetivo quando comparado com outros tratamentos e, portanto, pode ser uma intervenção económica na ICD recorrente. (54)

## 11. Conclusão

A microbiota intestinal é crítica para a saúde e para as diversas funções que desempenha. Considerada como um órgão virtual complexo como qualquer outro do corpo humano, o seu desequilíbrio pode causar doenças. O TMF é um procedimento que restaura a microbiota GI normal através da infusão de material fecal de dadores saudáveis no TGI disbiótico. O procedimento emergiu rapidamente como uma nova opção terapêutica com um alcance muito além da sua indiscutível indicação, a ICD recorrente. A acumulação de evidências clínicas apoia o seu potencial como estratégia terapêutica para diversas desordens, como DII, SII, SM, doenças hepáticas, neuropsiquiátricas e na colonização e infecção por BMR.

A eficácia do procedimento na ICD é de cerca de 90%, sendo superior à terapia farmacológica. Porém, nos estudos realizados nas DII com ICD os resultados foram inferiores. Para além disso, os doentes com DII sem a infecção por CD também apresentam taxas de cura e remissão baixas, sendo de 47,5% para a DC e 39,6% para CU. Algumas características relacionadas com as fezes dos dadores ou com a repetição do procedimento pareceram aumentar a RC. Mais estudos são necessário para clarificar esses aspectos.

À exceção do ICD, o uso do TMF restringe-se aos ensaios clínicos tanto para doenças GI como extraintestinais, porém continua sendo um procedimento não padronizado. A seleção e rastreio dos dadores, a preparação das fezes e as vias de administração são variáveis entre os estudos, e a eficácia e segurança a longo prazo ainda não estão bem estabelecidas. Esses desafios precisam ser ultrapassados para a sua aceitação na prática clínica e, atualmente, não existe consenso entre as várias organizações e as sociedades de gastroenterologia sobre o TMF.

A maioria dos estudos analisados apresentou dificuldade em realizar uma revisão sistemática com grau de evidência elevada, por conta desta falta de padronização do procedimento. Os resultados nem sempre foram coerentes, as revisões e diversas características do procedimento foram divergentes, não sendo possível uma comparação de qualidade uniformizada.

Por isso, os protocolos para o uso do TMF devem ser otimizados e padronizados para cada indicação. A segurança a longo prazo também deve ser estabelecida. O uso de banco

de fezes é necessário para assegurar a segurança e controle de qualidade do material fecal e, colmatar a necessidade crescente de acessibilidade ao tratamento através do desenvolvimento das preparações congeladas e encapsuladas de material do dador. Outra questão importante é a necessidade da criação e coordenação de uma legislação uniforme (como existe para os bancos de sangue) para permitir a implementação do TMF em todo o mundo de forma mais segura e, assim, permitir melhor avaliação dos seus resultados.

## 12. Referências Bibliográficas

1. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161174.
2. Altves S, Yildiz HK, Vural HC. Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases. *Biosci microbiota, food Heal*. 2020;39(2):23–32.
3. Suzumura EA, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, da Silva JT, Coqueiro AY, Kuntz MGF, et al. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analyses of randomized trials. *Nutr Rev*. 2019 Jun;77(6):430–50.
4. Iqbal U, Anwar H, Karim MA. Safety and efficacy of encapsulated fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;30(7):730–4.
5. Ianiro G, Bibbo S, Scaldaferri F, Gasbarrini A, Cammarota G. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Oct;93(19):e97.
6. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Sep;48(8):693–702.
7. Du H, Kuang T-T, Qiu S, Xu T, Gang Huan C-L, Fan G, et al. Fecal medicines used in traditional medical system of China: a systematic review of their names, original species, traditional uses, and modern investigations. *Chin Med*. 2019;14:31.
8. Chapman BC, Moore HB, Overbey DM, Morton AP, Harnke B, Gerich ME, et al. Fecal microbiota transplant in patients with *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016 Oct;81(4):756–64.
9. Cammarota G, Pecere S, Ianiro G, Masucci L, Curro D. Principles of DNA-Based Gut Microbiota Assessment and Therapeutic Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Gastrointestinal Diseases. *Dig Dis*. 2016;34(3):279–85.
10. Li Y-T, Cai H-F, Wang Z-H, Xu J, Fang J-Y. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):445–57.
11. Moayyedi P, Yuan Y, Baharath H, Ford AC. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Med J Aust*. 2017 Aug;207(4):166–72.
12. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):500–8.

13. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Sep;46(5):479–93.
14. Shogbesan O, Poudel DR, Victor S, Jehangir A, Fadahunsi O, Shogbesan G, et al. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for *Clostridium difficile* Infection in Immunocompromised Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:1394379.
15. Ghouri YA, Richards DM, Rahimi EF, Krill JT, Jelinek KA, DuPont AW. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7:473–87.
16. Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, Fischer M, Kassam Z, Allegretti JR. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2017 Nov;8(6):574–88.
17. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2018 Nov;11:CD012774.
18. Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, Khanna S. Low Cure Rates in Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019 Apr;68(8):1351–8.
19. Quaranta G, Fancello G, Ianiro G, Graffeo R, Gasbarrini A, Cammarota G, et al. Laboratory handling practice for faecal microbiota transplantation. *J Appl Microbiol.* 2020 Mar;128(3):893–8.
20. Kim KO, Gluck M. Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. *Clin Endosc.* 2019 Mar;52(2):137–43.
21. Stallmach A, Steube A, Grunert P, Hartmann M, Biehl LM, Vehreschild MJGT. Fecal Microbiota Transfer. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Jan;117(3):31–8.
22. Lai CY, Sung J, Cheng F, Tang W, Wong SH, Chan PKS, 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.* 2019 Feb;49(4):354–63.
23. Madoff SE, Urquiaga M, Alonso CD, Kelly CP. Prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe.* 2020 Feb;61:102098.
24. Khan MY, Dirweesh A, Khurshid T, Siddiqui WJ. Comparing fecal microbiota transplantation to standard-of-care treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Nov;30(11):1309–17.

25. Xu D, Chen VL, Steiner CA, Berinstein JA, Eswaran S, Waljee AK, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul;114(7):1043–50.
26. Hong AS, Yu WY, Hong JM, Cross CL, Azab M, Ohning G, et al. Proton pump inhibitor in upper gastrointestinal fecal microbiota transplant: A systematic review and analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;
27. Kaako A, Al-Amer M, Abdeen Y. Bezlotoxumab use as adjunctive therapy with the third fecal microbiota transplant in refractory recurrent *Clostridium difficile* colitis; a case report and concise literature review. *Anaerobe*. 2019 Feb;55:112–6.
28. Le P, Nghiem VT, Mullen PD, Deshpande A. Cost-Effectiveness of Competing Treatment Strategies for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Apr;39(4):412–24.
29. Manthey CF, Eckmann L, Fuhrmann V. Therapy for *Clostridium difficile* infection - any news beyond Metronidazole and Vancomycin? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Nov;10(11):1239–50.
30. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R, et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2015 May;162(9):630–8.
31. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R, et al. No Title. Washington (DC); 2014.
32. Khanna S, Shin A, Kelly CP. Management of *Clostridium difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):166–74.
33. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015 Jan;313(4):398–408.
34. Wang J-W, Kuo C-H, Kuo F-C, Wang Y-K, Hsu W-H, Yu F-J, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019 Mar;118 Suppl:S23–31.
35. Sun D, Li W, Li S, Cen Y, Xu Q, Li Y, et al. Fecal Microbiota Transplantation as a Novel Therapy for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(23):e3765.
36. Costello SP, Soo W, Bryant R V, Jairath V, Hart AL, Andrews JM. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Aug;46(3):213–24.
37. Cao Y, Zhang B, Wu Y, Wang Q, Wang J, Shen F. The Value of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Ulcerative Colitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:5480961.
38. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel

- disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014 Dec;8(12):1569–81.
39. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, Colombel J-F, Ponsioen C, Reinisch W, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Oct;23(10):1702–9.
  40. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017 Oct;11(10):1180–99.
  41. Shi Y, Dong Y, Huang W, Zhu D, Mao H, Su P. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157259.
  42. Chen T, Zhou Q, Zhang D, Jiang F, Wu J, Zhou J-Y, et al. Effect of Faecal Microbiota Transplantation for Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Crohns Colitis*. 2018 May;12(6):710–7.
  43. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J*. 2019 Oct;7(8):1033–41.
  44. Pierrard J, Seront E. Impact of the gut microbiome on immune checkpoint inhibitor efficacy—a systematic review. *Curr Oncol*. 2019 Dec;26(6):395–403.
  45. Zhang Z, Mocanu V, Cai C, Dang J, Slater L, Deehan EC, et al. Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome—A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Sep;11(10).
  46. Carrera-Quintanar L, Ortuno-Sahagun D, Franco-Arroyo NN, Viveros-Paredes JM, Zepeda-Morales AS, Lopez-Roa RI. The Human Microbiota and Obesity: A Literature Systematic Review of In Vivo Models and Technical Approaches. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov;19(12).
  47. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, D’Haens GR, de Vos WM, Zoetendal EG, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015 May;21(17):5359–71.
  48. Sharpton SR, Maraj B, Harding-Theobald E, Vittinghoff E, Terrault NA. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jul;110(1):139–49.
  49. Davido B, Batista R, Dinh A, de Truchis P, Terveer EM, Roberts B, et al. Fifty shades of graft: How to improve the efficacy of faecal microbiota transplantation for decolonization of antibiotic-resistant bacteria. Vol. 53, *International journal of antimicrobial agents*. Netherlands; 2019. p. 553–6.
  50. Prevel R, Boyer A, M’Zali F, Lasheras A, Zahar J-R, Rogues A-M, et al. Is systematic fecal carriage screening of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae still

- useful in intensive care unit: a systematic review. *Crit Care*. 2019 May;23(1):170.
51. Tavoukjian V. Faecal microbiota transplantation for the decolonization of antibiotic-resistant bacteria in the gut: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2019 Jun;102(2):174–88.
  52. Saha S, Tariq R, Tosh PK, Pardi DS, Khanna S. Faecal microbiota transplantation for eradicating carriage of multidrug-resistant organisms: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Aug;25(8):958–63.
  53. Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):171–85.
  54. Stalder T, Kapel N, Diaz S, Grenouillet F, Koch S, Limat S, et al. A systematic review of economic evaluation in fecal microbiota transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Jan;1–9.
  55. Bafeta A, Yavchitz A, Riveros C, Batista R, Ravaud P. Methods and Reporting Studies Assessing Fecal Microbiota Transplantation: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017 Jul;167(1):34–9.