

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

MARIA ANTONIA LOPES DE SOUSA
MARINA BOECHAT MELADO

**O TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL NA RETOCOLITE
ULCERATIVA**

VITÓRIA
2024

MARIA ANTONIA LOPES DE SOUSA
MARINA BOECHAT MELADO

**O TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL NA RETOCOLITE
ULCERATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa
Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM,
como requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Prof. Dr. Felipe Bertollo Ferreira

VITÓRIA
2024

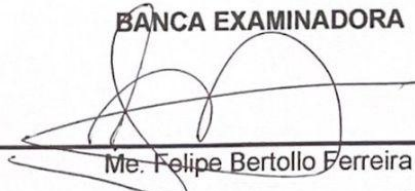
MARIA ANTONIA LOPES DE SOUSA
MARINA BOECHAT MELADO

O TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL NA RETOCOLITE ULCERATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

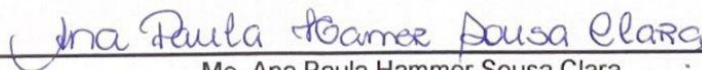
Aprovada em 17 de outubro de 2024.

BANCA EXAMINADORA



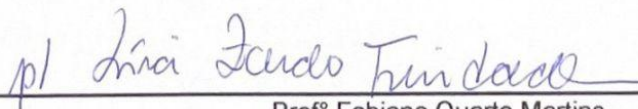
Me. Felipe Bertollo Ferreira

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador(a)



Me. Ana Paula Hammer Sousa Clara

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
(Banca Interna)



Profº Fabiano Quarto Martins

Centro Universitário - FAESA
(Banca Externa)

Dedicamos às nossas famílias.

Agradecemos a Deus pela vida, por esta oportunidade e por nos dar força e sabedoria ao longo dessa jornada.

Agradecemos às nossas famílias pelo apoio incondicional.

Agradecemos ao nosso orientador, pelas valiosas orientações e por compartilhar seu conhecimento de forma tão generosa.

Agradecemos aos meus colegas de turma pelo companheirismo e pelas discussões enriquecedoras.

Por fim, agradecemos a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste TCC.

Que os meus ideais sejam tanto mais fortes quanto maiores forem os desafios, mesmo que precise transpor obstáculos aparentemente intransponíveis. Porque metade de mim é feita de sonhos e a outra metade é de lutas.

Vladimir Maiakovski

RESUMO

Introdução: A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória crônica de etiologia ainda não completamente elucidada. Dados recentes apontam uma relação entre a disbiose intestinal e a patogênese da RCU. Portanto, o transplante de microbiota fecal (TMF) tem sido considerado como uma alternativa para o tratamento da doença. **Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar os trials intervencionistas que comparam o transplante de microbiota fecal (TMF) com um grupo controle e avaliam a incidência de remissão da retocolite ulcerativa como desfecho. **Métodos:** A busca foi conduzida utilizando o banco de dados do PubMed. No total, foram encontrados 303 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, 7 artigos foram totalmente analisados no presente estudo. **Resultados:** O número total de participantes nos estudos foi de 352 e as idades dos pacientes variaram de 18 a 75 anos. As amostras de fezes estavam congeladas em 71.4% dos estudos e a preparação destas foi realizada com solução salina. A infusão foi realizada via endoscópica em 85% dos estudos. A associação entre o TMF e a remissão clínica foi positiva em 85% dos estudos. A remissão endoscópica foi analisada em todos os 7 estudos, demonstrando resultados positivos em 43% destes. **Conclusão:** O TMF tem se mostrado eficaz na indução da remissão clínica da Retocolite Ulcerativa, no entanto, estudos clínicos com maior impacto científico são necessários para implementar essa nova modalidade terapêutica.

Palavras-chave: Proctocolite. Colite ulcerativa. Transplante de microbiota fecal. Doenças inflamatórias intestinais. Revisão sistemática

ABSTRACT

Introduction: Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease with an etiology that is not yet fully understood. Recent data suggest a relationship between intestinal dysbiosis and the pathogenesis of UC. Therefore, fecal microbiota transplantation (FMT) has been considered as an alternative treatment for the disease. **Objectives:** The objective of this work was to carry out a systematic review of the literature to evaluate interventional trials that compare fecal microbiota transplantation (FMT) with a control group and evaluate the incidence of remission of ulcerative colitis as an outcome. **Methods:** The search was conducted using the database from PubMed. In all, 303 articles were found. After applying the inclusion and exclusion criteria, 7 articles were fully analyzed in the present study. **Results:** The total number of participants in the studies was 352, and the age of the patients vary from 18 to 75 years old. The stool the participants received were frozen in 71.4% of the studies and the preparation was carried out with saline solution. The infusion was performed with an endoscopic method on 85% of the studies. The association between the FMT and the clinical remission has been positive in 85% of the studies. The endoscopic remission was analyzed in all the 7 studies showing positive results in 43% of them. **Conclusion:** The FMT has been shown to be effective on the induction of clinical remission of Ulcerative Colitis, however, clinical studies with greater scientific impact are needed to implement this new therapeutic modality.

Keywords: Proctocolitis. Ulcerative colitis. Fecal microbiota transplantation. Inflammatory bowel diseases. Systematic review.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Descrição dos pacientes incluídos	17
Quadro 2 - Descrição dos doadores e protocolos utilizados	19
Quadro 3 - Descrição do acompanhamento e critérios de remissão	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados de resposta clínica	21
Tabela 2 - Resultados de remissão clínica	22
Tabela 3 - Resultados resposta endoscópica	23

LISTA DE SIGLAS

ASA	Aminossalicilatos
DII	Doença Inflamatória Intestinal
FMT	Fecal Microbiota Transplantation
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
NaCl	Cloreto de Sódio
RCU	Retocolite Ulcerativa
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TMF	Transplante de Microbiota Fecal
UC	Ulcerative Colitis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	13
3 MÉTODO.....	14
4 RESULTADOS.....	16
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS.....	16
4.2 PREPARO DAS FEZES UTILIZADAS NO TMF.....	17
4.3 VIA E PROTOCOLO DE ADMINISTRAÇÃO DO TMF.....	17
4.4 SELEÇÃO E PREPARO DOS DOADORES.....	17
4.5 TEMPO E EXAME DE ACOMPANHAMENTO.....	18
4.6 RESPOSTA CLÍNICA.....	18
4.7 REMISSÃO CLÍNICA.....	19
4.8 RESULTADOS LABORATORIAIS.....	20
4.9 RESPOSTA ENDOSCÓPICA.....	20
4.10 EVENTOS ADVERSOS.....	21
5 DISCUSSÃO.....	23
6 CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal (DII) que cursa com a inflamação crônica e progressiva do cólon e do reto que causa morbidade significativa e cuja etiopatogenia ainda não é completamente elucidada. Acredita-se que sua fisiopatologia seja multifatorial com componentes genéticos e imunológicos, além de uma disfunção da barreira intestinal e da disbiose da microbiota intestinal (Fang *et al*, 2021; Crothers *et al*, 2021). Trata-se de uma doença cuja incidência vem aumentando nos últimos anos, principalmente nos países ocidentais (Quraishi, Iqbal, Hart, 2021).

A doença é caracterizada, principalmente, por uma dor abdominal crônica e hábitos intestinais alterados, cursando com sintomas persistentes e recorrentes, sendo os principais a diarreia sanguinolenta, anemia e dor abdominal (Shi *et al*, 2016).

O objetivo terapêutico para a retocolite ulcerativa é a indução da remissão clínica e endoscópica que se dá por meio do uso de aminossalicilatos (5-ASA), corticosteroides, imunossupressores e imunobiológicos (Sood *et al*, 2021). No entanto, a maioria destes medicamentos são caros, e podem apresentar eventos adversos substanciais a longo prazo, além de ocorrer a possibilidade de alguns pacientes se tornarem refratários ao tratamento padrão e evoluir para o tratamento cirúrgico. Dado o papel da microbiota gastrointestinal na fisiopatologia da DII, em destaque a RCU, novas estratégias terapêuticas vêm sendo estudadas para induzir e manter a remissão da doença, em foco os tratamentos que manipulam a microbiota como os probióticos, prebióticos e o transplante de fezes (Sun *et al*, 2016; Huang *et al*, 2022).

A microbiota, no indivíduo saudável, interage ativamente com todo o organismo, modulando várias funções fisiológicas, como o desenvolvimento intestinal, resposta imune, resistência a patógenos, desenvolvimento e funções cerebrais. (Chen *et al*, 2020)

O transplante de microbiota fecal (TMF) é uma alternativa terapêutica que consiste na transferência de uma amostra da microbiota fecal de um doador saudável para

restaurar a microbiota de um indivíduo doente (Fang *et al*, 2021). Trata-se de uma terapia que é bastante eficaz para o tratamento da infecção recorrente e refratária pelo *Clostridium difficile*, trazendo resultados significativos e mudanças sustentadas na microbiota intestinal. Essa alternativa terapêutica tem como alvo atuar na disbiose microbiana intestinal, além de interferir na suscetibilidade genética e na resposta imune do hospedeiro (Fang *et al*, 2021; Chen *et al*, 2020). Portanto, trata-se de uma possibilidade de intervenção para pacientes com retocolite ulcerativa ativa.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar os trials intervencionistas que comparam o transplante de fezes com um grupo controle e avaliam as taxas de remissão da retocolite ulcerativa como desfecho.

3 MÉTODO

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar estudos que investigaram o impacto do Transplante de Microbiota Fecal (TMF) na indução da remissão clínica em pacientes em qualquer idade com diagnóstico de retocolite ulcerativa, em comparação a realização do TMF com placebo ou tratamento padrão.

Foi utilizada a seguinte combinação de descritores: (“ulcerative colitis” OR RCU OR UC) AND (“microbiota” OR “fecal” OR “microbioma”) AND (“transplantation” OR “transfer” OR “modulation” OR “transplant” OR “infusion”). A busca foi realizada nas bases de dados do PubMed, em Abril de 2023. Para aprimoramento na seleção dos artigos utilizou-se os filtros Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review e Systematic Review. Teve um artigo acrescentado à pesquisa por busca ativa de um dos autores nas revistas de maiores impactos sobre o assunto quanto a possíveis publicações não cercadas por esta busca.

A avaliação dos artigos encontrados foi realizada por dois autores, e caso houvesse discordância na seleção houve a análise por um revisor. Foram excluídos artigos em que o idioma era diferente do inglês ou português e estudos que não descreviam o desfecho do TMF em relação à remissão clínica dos pacientes. Foram incluídos para análise apenas estudos clínicos primários e estudos com grupo controle. Os artigos do tipo revisão sistemática, revisão e meta-análise foram analisados em busca de outros artigos que pudessem não estar incluídos na busca inicial.

Na busca inicial encontrou-se 303 artigos. Com base na triagem de títulos, exclui-se 260 trabalhos por não abordarem a realização de TMF em pacientes com RCU. Os 43 estudos restantes foram analisados pelo resumo, sendo excluídos 20 por não apresentarem a metodologia compatível com a proposta pela revisão ou por não descreverem a avaliação da remissão clínica, laboratorial ou endoscópica dos pacientes. 23 artigos foram lidos na íntegra, dos quais 16 foram excluídos por não possuírem placebo ou não responderem ao objetivo proposto pela revisão.

Dos 7 estudos incluídos, 71,4% (5/7) eram ensaios clínicos duplo-cegos randomizados, 1 estudo de coorte prospectivo aberto de centro único e 1 estudo piloto prospectivo randomizado. A publicação dos trabalhos selecionados ocorreu entre 2015 e 2022, apesar de não haver restrição no tempo de busca.

Os dados extraídos na avaliação incluíram ano e local do estudo; características dos participantes: número total de participantes, número de controles, faixa de idade e gravidade da doença; tipo de intervenção: tipo e preparo das fezes, via de administração, seleção do doador, pré-tratamento gastrointestinal e tempo de acompanhamento; efeitos adversos relatados; desfechos clínicos: resposta e remissão clínica, resposta endoscópica, laboratorial e remissão de mucosa.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCLUÍDOS

O número total de participantes nos estudos foi de 352, sendo 63,14 o número médio por trabalho. A faixa etária variou entre 18 a 75 anos, com a maioria dos pacientes entre a terceira e quarta décadas de vida.

Todos os trabalhos incluíram pacientes com atividade clínica da doença. A maioria dos estudos (85,7%) utilizou o índice de gravidade de Mayo, sendo incluídos somente pacientes com o subscore endoscópico acima ou igual a 1. O único trabalho que não utilizou o Mayo, fez uso do Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI), selecionando pacientes com índices entre ≥ 4 e ≤ 11 , associado a um subscore endoscópico Mayo ≥ 1 .

Dessa forma, 57,1% (4/7) excluíram pacientes classificados em doença grave, 28,6% (2/7) consideraram pacientes em qualquer atividade inflamatória e 14,3% (1/7) exigia a presença de uma doença moderada a grave ativa.

Todos os estudos descreveram restrições ou permissões frente ao tratamento medicamentoso da doença de base. O uso do 5-ASA e imunomoduladores foi permitido em 71,4% (5/7) dos estudos. Acerca dos biológicos, 2 estudos excluíram pacientes que fizeram seu uso, os quais também excluíram terapias retais, antibióticos e probióticos. Em média, a terapia do paciente deveria encontrar-se estável a mais de 6 semanas. Apenas um dos estudos estipulou uso de antibiótico (ciprofloxacino e metronidazol) 7 dias antes do transplante.

O número total de pacientes que se submeteram à intervenção foi de 217, com a mediana de 31 participantes por trabalho. A comparação da intervenção foi feita em 28,6% (2/7) utilizando como placebo o transplante autólogo. Os demais estudos utilizaram solução salina com corante (1/7), infusão de água (1/7), infusões de cápsulas falsas (1/7), uso de Prednisona oral 0,8-1 mg/kg/dia (1/7) ou mantiveram a terapia de manutenção da doença de base, sem estabelecer infusões (1/7).

Quadro 1 - Descrição dos pacientes incluídos

Autor	Número de pacientes (TMF/controle)	Gravidade doença	Grupo Controle
Costello <i>et al</i> , 2019	35/64	Leve - moderada (Mayo 3-10 pontos e subpontuação endoscópica ≥ 2)	Autólogo
Paramsothy <i>et al</i> , 2017	32/31	Leve-moderada (Mayo de 4-10, endoscópico ≥ 1 e avaliação global de no mínimo 2)	Solução salina
Moayyedi <i>et al</i> , 2015	34/36	Leve-grave (Mayo ≥ 4 e subpontuação endoscópica ≥ 1)	Água
Rossen <i>et al</i> , 2015	17/20	SCCAI relatado pelo paciente ≥4 e ≤11, e mayo endoscópico ≥1	Autólogo
Fang <i>et al</i> , 2021	10/10	Leve-Grave (Mayo ≥ 4)	Terapia de rotina (leve a moderada: 5-ASA. Grave: 5-ASA + corticoide)
Crothers <i>et al</i> , 2021	6/6	Leve-moderada (Mayo 4 - 10 e subpontuação endoscópica ≥ 1)	"Infusões e cápsulas falsas"
Huang <i>et al</i> , 2022	56/56	Leve-moderada (Mayo 4-10 e subpontuação endoscópica ≥ 1)	Prednisona oral 0,8–1 mg/kg/dia por 2 semanas

Fonte: elaborado pelas autoras (2024)

4.2 PREPARO DAS FEZES UTILIZADAS NO TMF

Com relação às fezes administradas, os participantes receberam fezes congeladas em 71,4% (5/7) dos estudos, em 1 trabalho (1/7) fezes frescas e no estudo restante (1/7) a apresentação das fezes variou de congeladas ou frescas a depender do participante.

A preparação das fezes para a realização do transplante, na maior parte dos estudos (5/7), foi realizada com solução salina. Nesses trabalhos, a solução específica utilizada foi o Cloreto de Sódio (NaCl) 0,9%, sendo em 3 destes (2/5) associado ao glicerol. Apenas 1 dos 6 estudos analisados realizou a manipulação das fezes com água potável, e 1 estudo não especificou a solução utilizada para a diluição das fezes. A média de fezes utilizada nos estudos foi de 56,73 gramas para 288,57 ml de solução.

4.3 VIA E PROTOCOLO DE ADMINISTRAÇÃO DO TMF

Foram utilizadas várias vias de infusão como enemas, colonoscopia, cápsulas diárias via oral e via tubo nasoduodenal. 6 dos 7 estudos (85,7%) utilizaram método endoscópico (colonoscopia foi escolhido em 5 dos 6) como via de infusão e 3 associaram enemas após a infusão inicial. 1 estudo realizou a administração do TMF via tubo nasoduodenal de acordo com o método de Cortrak.

Cada trabalho utilizou o preparo padrão de colonoscopias do centro onde foi realizado o estudo.

Independente das vias de administração do TMF, 6/7 estudos utilizaram em seus protocolos múltiplas vias de administração e múltiplos TMFs. O mais utilizado (3/6) foi a associação de um TMF por colonoscopia e enemas subsequentes. Os enemas variaram de diários (até 7 dias) a semanais (até 8 semanas).

4.4 SELEÇÃO E PREPARO DOS DOADORES

Em apenas 1 estudo o doador deveria ser parente direto do receptor. Na maioria, os doadores eram voluntários desconhecidos do receptor.

Todos os estudos realizaram triagem de doenças infecciosas em seus doadores por meio de exames de sangue, triagem das fezes (*Salmonella*, *E. Coli*, *Clostridium difficile*, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*) e sorologias para hepatite A, B e C, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e sífilis.

Dos trabalhos que descreveram a preparação dos doadores antes da realização do TMF (4/7), todos excluíram doadores com história de uso recente de antibióticos, variando entre 8 a 12 semanas antes da coleta do material. Não foram descritos outros critérios de exclusão para os doadores.

Quadro 2 - Descrição dos doadores e protocolos utilizados

Autor	Doadores	Preparo pré TMF doador	Preparação das fezes	Amostra fecal	Protocolo
Costello <i>et al</i> , 2019	4 doadores	NR	Mistura solução salina normal (0,9%) e glicerol. 50g de fezes em 200ml.	Congeladas (-80 °C)	1 Colonoscopia + 1 enema/dia por 7 dias consecutivos
Paramsothy <i>et al</i> , 2017	NR (fezes de 3 a 7 doadores voluntários por transplante)	NR	Mistura salina isotônica (0.9%)+ corante, odorantes e glicerol (10%). 37,5 de fezes em 150 ml.	Congeladas (-80 °C) até a dispensa das visitas quinzenais. Armazenamento em freezer doméstico a -20 °C	1 colonoscopia + 5 enemas/semana durante 8 semanas
Moayyedi <i>et al</i> , 2015	4 doadores voluntários	Não foram autorizados a usar antibióticos nas 12 semanas anteriores	Mistura com água potável. 50 g de fezes em 300 mL.	Administrada imediatamente ou congelada -20°C (21 pacientes: congelada / 15: fresca / 1: fresca e congelada)	1 enema/semana, por 6 semanas
Rossen <i>et al</i> , 2015	15 doadores voluntários	Não foram autorizados a usar antibióticos nas 8 semanas anteriores	Mistura solução salina (0,9%). 60g de fezes em 500ml.	Congeladas a -20°C (24h), depois para -80°C (manter em temperatura "ambiente" 24h para não danificar integridade do DNA)	Infusão das fezes via tubo nasoduodenal na semana 0 e semana 3
Fang <i>et al</i> , 2021	10 doadores (parente direto do receptor)	Não foram autorizados a usar antibióticos, quimioterápicos ou agentes imunossupressores nas 12 semanas anteriores	Mistura solução salina (0,9%). 50 g de fezes em 250 ml.	Fresca	1 colonoscopia
Crothers <i>et al</i> , 2021	2 doadores voluntários	NR	120 ml de fezes diluídas (120 mL a uma concentração de 1 g de fezes/2,5 mL)	Congeladas a -20 °C	1 infusão de colonoscopia + 1 cápsula/dia VO por 12 semanas
Huang <i>et al</i> , 2022	Voluntários	NR	Mistura solução salina (0,9%). 100 g de fezes em 500 ml.	Congeladas a -80 °C	1 colonoscopia + 1 enema/dia por 3 dias consecutivos

Fonte: elaborado pelas autoras (2024)

4.5 TEMPO E EXAME DE ACOMPANHAMENTO

Além dos resultados de remissão clínica, laboratorial e endoscópica avaliados no tempo de acompanhamento, os pacientes também foram acompanhados para o suporte em caso de qualquer evento adverso. O tempo de acompanhamento dos pacientes, após o início da intervenção, variou de 7 semanas a 24 meses, apresentando um tempo médio de 31,3 semanas e mediana de 12 semanas.

Todos os estudos utilizaram avaliação endoscópica para o acompanhamento dos pacientes. 71,4% (5/7) dos estudos acompanharam com colonoscopias e 2/7 realizaram retossigmoidoscopia.

Quadro 3 - Descrição do acompanhamento e critérios de remissão

Autor	Tempo de acompanhamento	CrITÉRIOS remissão clínica	CrITÉRIOS remissão endoscópica
Costello <i>et al</i> , 2019	8 semanas e reavaliação em 12 meses	Mayo ≤ 2 com Mayo endoscópico ≤ 1	Mayo ≤ 1
Paramsothy <i>et al</i> , 2017	8 semanas	Mayo ≤ 2 , com cada sub pontuação ≤ 1 , e pelo menos redução de 1 ponto no endoscópico	Mayo endoscópico = 0
Moayyedi <i>et al</i> , 2015	7 semanas	Mayo < 3	Mayo endoscópico = 0
Rossen <i>et al</i> , 2015	12 semanas	Score SCCAI ≤ 2 e melhora ≥ 1 no Mayo endoscópico	Melhora de ≥ 1 no Mayo endoscópico
Fang <i>et al</i> , 2021	8 semanas e reavaliação em 24 meses	Mayo ≤ 2 com cada sub pontuação ≤ 1	Mayo endoscópico ≤ 1
Crothers <i>et al</i> , 2021	36 semanas	Mayo modificado em ≤ 2 , escore sangramento retal = 0	Mayo endoscópico ≤ 1
Huang <i>et al</i> , 2022	12 semanas	Mayo ≤ 2 pontos, com todas as sub pontuações de Mayo ≤ 1 . Ausência de sangramento retal e frequência evacuatória normal (≤ 3 /dia).	Mayo endoscópico = 0

Fonte: elaborado pelas autoras (2024)

4.6 RESPOSTA CLÍNICA

A resposta clínica ao TMF foi descrita em 5 dos 7 estudos incluídos na revisão. Todos estes utilizaram como parâmetro de avaliação para a melhora clínica a redução maior ou igual a 3 pontos no escore de Mayo, em média 8,6 semanas após o procedimento. Em 80% dos trabalhos (4/5), a resposta clínica foi superior nos pacientes que receberam o transplante, em relação ao grupo placebo, variando de 69,4% a 39% (vs. 65% a 23% no grupo controle).

Tabela 1 - Resultados de resposta clínica

Autor	Grupo transplante	Grupo placebo
Costello <i>et al</i> , 2019	55% (21/38)	23% (8/35)
Paramsothy <i>et al</i> , 2017	54% (22/41)	23% (9/40)
Moayyedi <i>et al</i> , 2015	39% (15/38)	24% (9/37)
Fang <i>et al</i> , 2021	90% (9/10)	100% (10/10)
Huang <i>et al</i> , 2022	69.4% (43/62)	65% (39/60)

Fonte: elaborada pelas autoras (2024)

4.7 REMISSÃO CLÍNICA

Todos os estudos avaliaram a remissão clínica utilizando os Critérios de Mayo. Sendo o mais frequente o Mayo ≤ 2 com subescore ≤ 1 . O tempo de avaliação do desfecho primário da remissão clínica variou entre os estudos. A maioria avaliou os pacientes em 8 semanas (42% dos estudos - 3/7), mas variaram entre 4 e 12 semanas.

Dentre os 7 estudos, 1 descreveu os resultados apenas no grupo da intervenção. Os outros 6 estudos realizaram a comparação dos resultados alcançados entre o grupo do transplante e o grupo placebo. 5 destes 6 estudos relataram resultados positivos. Apenas 1 dos 6 estudos demonstrou uma taxa maior de remissão no grupo autólogo comparado ao grupo do transplante nos dois tempos avaliados. Na 6ª semana, 26,1% dos pacientes que receberam o transplante atingiram remissão clínica em comparação a 32% do grupo controle. Na 12ª semana a superioridade no grupo placebo se manteve (30,4% dTMF x 32% aTMF).

Tabela 2 - Resultados de remissão clínica

Autor	Grupo transplante	Grupo placebo
Costello <i>et al</i> , 2019	47% (18/38)	17% (6/35)
Paramsothy <i>et al</i> , 2017	44% (18/41)	20% (8/40)
Moayyedi <i>et al</i> , 2015	24% (9/38)	5% (2/37)
Rossen <i>et al</i> , 2015	26.1% (6/23)	32% (8/25)
Fang <i>et al</i> , 2021	55% (5/9)	Not rated
Crothers <i>et al</i> , 2021	33% (2/6)	0 (0/6)
Huang <i>et al</i> , 2022	64.5% (40/62)	56.7% (34/60)

Fonte: elaborada pelas autoras (2024)

4.8 RESULTADOS LABORATORIAIS

Apenas 1 dos 7 estudos analisados avaliou a remissão laboratorial após 12 semanas do transplante fecal. Houve uma diminuição com significativa relevância dos valores de calprotectina fecal dos pacientes que receberam o transplante em relação ao grupo placebo, 12 semanas após a realização do TMF. Os níveis de calprotectina fecal reduziram de 573 ± 659 para 298 ± 428 nos indivíduos tratados com TMF, e reduziram de 413 ± 309 para 369 ± 309 entre os pacientes do grupo controle.

4.9 RESPOSTA ENDOSCÓPICA

Todos os 7 estudos incluídos avaliaram a remissão endoscópica, sendo utilizado para critério de análise o Sub Escore endoscópico de Mayo no tempo médio de 8,7 semanas da realização do transplante. 57,1% (4/7) dos estudos estabeleceram remissão endoscópica, sendo a subpontuação endoscópica do escore Mayo menor ou igual a 1, enquanto 42,9% (3/7) definiram como o Mayo igual a 0. Após a avaliação, 42,9% (3/7) dos estudos evidenciaram uma resposta positiva no grupo que realizou o TMF e 1 estudo apresentou resposta positiva no grupo placebo. 3/7 estudos não apresentaram seus resultados em valores numéricos, descrevendo apenas que não houve diferença significativa ou que nenhum dos grupos alcançou remissão endoscópica.

Na análise realizada, foi observado que os 3 estudos que obtiveram resultados positivos realizaram a administração do TMF por colonoscopia e enemas subsequentes. 2 destes estudos avaliaram como resposta positiva um Sub Score endoscópico de Mayo igual a 0, enquanto 1 estudo utilizou como critério um Sub Score de Mayo ≤ 1 .

Tabela 3 - Resultados resposta endoscópica

Autor	Grupo transplante	Grupo placebo
Costello <i>et al</i> , 2019	11% (4/38)	0% (0/35)
Paramsothy <i>et al</i> , 2017	12% (5/41)	8% (3/40)
Moayyedi <i>et al</i> , 2015	0% (0/38)	0% (0/37)
Rossen <i>et al</i> , 2015	21.7% (5/23)	36% (9/25)
Fang <i>et al</i> , 2021	0% (0/10)	0% (0/10)
Crothers <i>et al</i> , 2021	Sem diferença significativa	
Huang <i>et al</i> , 2022	61.3% (38/62)	58.3% (35/60)

Fonte: elaborada pelas autoras (2024)

4.10 EVENTOS ADVERSOS

Durante o tempo de acompanhamento dos pacientes, em 85,7% (6/7) dos trabalhos o risco de desenvolver eventos adversos após a realização do TMF não apontou uma diferença significativa entre os pacientes que sofreram intervenção em comparação ao grupo controle. O trabalho restante relatou menos eventos adversos nos pacientes que receberam o TMF em relação ao grupo controle que estava em uso de Corticoide.

A maioria dos acontecimentos adversos notificados foram febre e queixas gastrointestinais autolimitadas (dor abdominal, vômito e borboríngos). Em 2 estudos foram relatados agravamentos da colite apresentada pelos pacientes, sendo incluídos pacientes transplantados e do grupo placebo. Apenas 1 trabalho relatou infecção por *Clostridium difficile* em um paciente do grupo que recebeu TMF, sendo necessária a realização de colectomia.

5 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática da literatura mostrou que é esperado que o TMF seja uma opção terapêutica eficaz e segura para os portadores de RCU. Ao analisarmos a literatura publicada até 2023, nosso trabalho é a revisão mais atual da literatura médica (último trabalho publicado no PubMed 02 de maio de 2023), com maior número de estudos comparados com placebo.

Ao analisar a preparação para o TMF, evidenciou-se que é importante o preparo adequado da amostra de fezes para um TMF eficaz. As fezes congeladas, apesar de possivelmente apresentarem uma distribuição diferente da microbiota intestinal, se mostraram igualmente eficazes às fezes frescas, tendo como vantagem o armazenamento, preparo e manuseio (Lam *et al*, 2019). 5 dos 6 estudos que atingiram a remissão clínica utilizaram as fezes em temperaturas entre -80 e -20°C, o que demonstra que o preparo das fezes para o transplante pode ser um fator determinante para o desfecho positivo da terapia.

Além disso, alguns estudos, como o de Costello *et al*, demonstraram que o uso de antibióticos foi benéfico no transplante de fezes, uma vez que observou o sucesso do tratamento numericamente maior nos estudos que relataram pré-tratamento com antibióticos. Esta revisão aponta que o antibiótico não interfere de forma definitiva no resultado a longo prazo, uma vez que nenhum trabalho descreveu o uso de antibióticos, sendo que 4 dos 7 estudos excluíram pacientes que fizeram uso de antibióticos próximo à data do transplante e 3 destes 4 trabalhos obtiveram resposta positiva quanto à remissão clínica de seus pacientes.

Já a escolha do doador para o TMF é informação fundamental a ser analisada no processo do transplante. O preparo prévio à doação e as características intrínsecas de cada doador são pontos importantes a serem estudados para a definição da estratégia mais eficaz para o transplante. O sexo e a idade podem desempenhar um papel importante na seleção de doadores TMF e até mesmo na eficácia clínica do mesmo (Fang *et al*, 2021). Dentro de um mesmo estudo, doadores diferentes obtiveram resultados opostos. No estudo de Moayeddi *et al*, um doador não

desencadeou nenhuma resposta positiva, enquanto as fezes do outro doador levaram à remissão dos pacientes que a receberam.

Em relação à via de administração para a realização do TMF, não há estudos que comparem os diferentes métodos disponíveis, sendo a via mais eficaz ainda incerta. Nesta revisão, a colonoscopia foi utilizada em 71,4% dos trabalhos (5/7). Por ser um procedimento diagnóstico e terapêutico, e que possibilita a administração de quantidades maiores de fezes quando comparada ao enema, a colonoscopia tem-se mostrado superior a outros métodos. Apenas o trabalho de Rossen et al realizou o TMF via tubo nasoduodenal, sendo o único em que a taxa de remissão clínica e endoscópica dos pacientes do grupo controle foram superiores. Estudos mostram que ao TMF ser realizado via trato gastrointestinal superior, o conteúdo fecal sofre ação da bile e dos ácidos gástricos, alterando a microbiota presente. Consequentemente, pode-se reduzir potencialmente a eficácia e ação do transplante no cólon (Blanchaert *et al*, 2019).

Se a via mais eficaz é aparentemente a colonoscopia, o número de infusões necessárias para atingir a remissão ainda é inconclusiva. Deve-se considerar o manuseio do método de transplante e a adesão do paciente. É importante observar que para o tratamento da infecção pelo *Clostridium difficile* normalmente é utilizado apenas uma única administração para atingir a cura (Shi *et al*, 2016). A RCU é uma doença crônica e recidivante com microbioma intestinal estável e resistente a mudanças, o que sugere que seja necessário um maior número de infusões do TMF. Neste estudo, foi observado que apenas os pacientes que receberam enemas após a colonoscopia atingiram a remissão endoscópica de forma superior ao grupo controle a longo prazo. Dessa forma, entende-se que a intensidade do protocolo de infusões afeta diretamente na resposta final, o que pode estar associado a fatores como esquema contínuo de exposição e maior frequência, consequentemente levando a um tempo de exposição prolongado à amostra de microbiota fecal.

Na análise final dos 7 trabalhos encontrou-se uma resposta clínica positiva no grupo que recebeu o transplante em 85,7% (6/7), alcançando a remissão de 64,5% a 24% dos pacientes (vs 56,7% a 0% no grupo controle), dados compatíveis com os resultados de outras revisões, como o estudo recente de Narula et al, que encontrou

uma associação significativa entre o transplante e a remissão da RCU. Em nenhum dos trabalhos foram relatados eventos adversos graves relacionados à administração do TMF. Entretanto, em geral, o tempo de acompanhamento dos pacientes foi por um curto intervalo de tempo (mediana de 12 semanas), não sendo possível avaliar a manutenção da remissão e a segurança do procedimento a longo prazo.

Essa literatura apresenta limitações comuns a outras revisões sistemáticas. Nas bases de dados atuais, há poucos ensaios clínicos com grupo controle sobre o tema. Os trabalhos publicados apresentam populações pequenas (maior estudo com 112 participantes) e os estudos mostraram-se heterogêneos acerca dos protocolos para realização do transplante. Esses pontos, dificultam a comparação dos resultados obtidos. Mas vale a ponderação de taxas elevadas de resposta clínica nas primeiras 12 semanas após realização do transplante, sem aumento de risco de efeitos colaterais nesse intervalo de tempo.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que o TMF é uma terapia promissora e que pode alcançar índices de remissão de doença superiores ao placebo, alcançando taxas de até 64,5%. No entanto, protocolos de infusão, doadores e acompanhamento devem ser estabelecidos antes da disseminação da metodologia.

REFERÊNCIAS

- BLANCHART, C; STRUBBE, B; PEETERS, H. Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis. **Acta Gastroenterol Belg.** vol 82, n. 4, p. 519-528. 2019. Disponível em: <https://www.ageb.be/ageb-journal/ageb-volume/ageb-article/197/>. Acesso em: 30 set 2024.
- CHEN, M. *et al.* Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation by washed preparation in patients with moderate to severely active ulcerative colitis. **Journal of Digestive Disease.** vol 21, n.11, p. 621-628. 29 set 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7756426/>. Acesso em: 30 set 2024.
- COSTELLO, S. *et al.* Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. **Jama.** vol. 321, n. 2, p. 156-164. 15 jan 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439766/>. Acesso em: 30 set 2024
- CROTHERS, J. *et al.* Daily, oral FMT for long-term maintenance therapy in ulcerative colitis: results of a single-center, prospective, randomized pilot study. **BMC Gastroenterology.** vol 21; n1; p. 281. 8 jul 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268596/>. Acesso em: 30 set 2024.
- FANG, H. *et al.* Long-term efficacy and safety of monotherapy with a single fresh fecal microbiota transplant for recurrent active ulcerative colitis: a prospective randomized pilot study. **Microbial Cell Factories**, v. 20, p. 1-18; 19 jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816432/>. Acesso em: 30 set 2024.
- HUANG, C. *et al.* Fecal microbiota transplantation versus glucocorticoids for the induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis. **Journal of Translational Medicine.** vol 20, n.1, p. 354. 12 ago 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9373544/>. Acesso em: 30 set 2024.
- LAM, W. *et al.* The Clinical and Steroid-Free Remission of Fecal Microbiota Transplantation to Patients with Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. **Gastroenterology Research and Practice.** vol. 2019. 15 Abr 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6501134/>. Acesso em: 30 set 2024.
- MOAYYEDI, P. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. **Gastroenterology.** vol. 149, n. 1, p. 102-109. 7 abr 2015. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(15\)00451-5/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(15)00451-5/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F). Acesso em: 30 set 2024.
- PARAMSOTHY, S. *et al.* Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial." **Lancet.** vol. 389, p. 1218-1228. 25 mar 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30182-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30182-4/abstract) . Acesso em: 30 set 2024

QURASHI, M; IQBAL, T; HART, A. Precision Medicine with FMT for Ulcerative Colitis: Are We There Yet?. **Journal of Crohn's and Colitis**. vol 15, n4, p. 519-520. Abr 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/15/4/519/5932516?login=false>. Acesso em: 30 set 2024.

ROSSEN, N. *et al*. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. **Gastroenterology**. vol. 149, n. 1, p. 110-118. Jul 2015. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(15\)00448-5/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(15)00448-5/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F). Acesso em: 30 set 2024.

SHI, Y. *et al*. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS one**, vol 11, n6, e0157259. 13 jun 2016. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157259>. Acesso em: 30 set 2024.

SOOD, A. *et al*. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. **Journal of Crohn's and Colitis**. vol 13, e.10, p. 1311-1317. 27 set 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/13/10/1311/5381070?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 30 set 2024

SUN, D. *et al*. Fecal Microbiota Transplantation as a Novel Therapy for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Medicine (Baltimore)**. vol 95, n23, e3765. Jun 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907653/>. Acesso em: 30 set 2024.