OPEN ACCESS

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

Brazilian Medical Students Journal

REVISÃO DE ESCOPO

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL: UMA REVISÃO DE ESCOPO

FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME: A SCOPING REVIEW

Rafael Vieira de Menezes [1*]; *Ana Luiza Melo Moura Ferreira* [1]; *André Galvão Knopp* [1]; *Felipe Lima Barros Ourem Campos* [1]; *Maria Fernanda Diniz Ferreira* [1]; *Guilherme Salcedo Crusco* [1]; *Maria Luiza Oliveira Costa* [1]; *João Felipe de Paula Pessoa Lapenda* [1]; *Hugo Rafael de Souza e Silva* [1].

1. Universidade de Pernambuco, Medical Student.

* Rafael Vieira de Menezes [1]: rafael.vmenezes@upe.br

Editores Associados: João Vitor Bertuci e Maria Antônia Costa Cruz Akabane

RESUMO

INTRODUÇÃO: O transplante de microbiota fecal (TMF) consiste na inserção das fezes do doador no trato gastrointestinal do paciente para modificar sua microbiota intestinal e obter benefícios terapêuticos. A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio gastrointestinal crônico que apresenta sintomas como dor ou desconforto abdominal, constipação e diarreia. Atualmente, destaca-se a utilização do TMF no tratamento da SII e seus sintomas. Entretanto, a eficiência do TMF na SII não está totalmente esclarecida na literatura. Portanto, elaborou-se uma revisão de escopo visando analisar sistematicamente os trabalhos sobre o assunto e investigar a eficácia do método. **METODOLOGIA**: Seguiu-se o protocolo PRISMA-scR, extensão PRISMA para revisões de escopo, e a condução deste estudo procedeu-se em 5 etapas: 1 - elaboração da pergunta de pesquisa, de acordo com o método População, Contexto, Conceito – PCC; 2 – seleção das bases de dados e definição dos termos e estratégias de busca; 3 – exportação dos estudos ao gerenciador Rayyan, estabelecendo-se critérios de elegibilidade; 4 – seleção dos artigos por 2 revisores blindados/independentes; 5 - elaboração da planilha com as evidências encontradas, conforme o modelo JBI Manual for Evidence Synthesis.. **RESULTADO**: Incluíram-se nesta revisão 15 artigos que analisaram a eficácia do TMF no tratamento da SII, utilizando o Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) como parâmetro. 93,3% dos artigos indicaram alguma eficácia do procedimento, com a mudança do microbioma gastrointestinal do paciente receptor sendo a principal hipótese por trás do benefício terapêutico. **DISCUSSÃO**: Com base nos resultados, o TMF se mostra como uma alternativa terapêutica no tratamento da SII, mas sua eficácia depende de muitas variáveis que precisam ser melhor analisadas. **CONCLUSÃO**: A utilização do TMF na SII mostrou-se benéfica, amenizando sintomas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, a elaboração de novos estudos se faz necessária para elucidar esse tema.

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

PALAVRAS-CHAVE: *Transplante de Microbiota Fecal; Síndrome do Intestino Irritável; Microbioma Gastrointestinal.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Fecal microbiota transplantation (FMT) involves the insertion of donor feces into the patient's gastrointestinal tract to modify their intestinal microbiota and achieve therapeutic benefits. Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic gastrointestinal disorder characterized by symptoms such as abdominal pain or discomfort, constipation, and diarrhea. Currently, the use of FMT in the treatment of IBS and its symptoms is highlighted. However, the efficiency of FMT in IBS is not fully clarified in the literature. Therefore, a scoping review was conducted to systematically analyze the literature on the subject and investigate the efficacy of the method. **METHODOLOGY:** The PRISMA-scR protocol, an extension of PRISMA for scoping reviews, was followed, and this study was conducted in 5 steps: 1 - formulation of the research question, according to the Population, Context, Concept - PCC method; 2 - selection of databases and definition of search terms and strategies; 3 - exporting studies to the Rayyan manager, establishing eligibility criteria; 4 - selection of articles by 2 blinded/independent reviewers; 5 - development of a spreadsheet with the evidence found, following the JBI Manual for Evidence Synthesis model. **RESULTS:** This review included 15 articles that analyzed the efficacy of FMT in the treatment of IBS, using the Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS) as a parameter. 93.3% of the articles indicated some efficacy of the procedure, with the change in the recipient's gastrointestinal microbiome being the main hypothesis behind the therapeutic benefit. **DISCUSSION:** Based on the results, FMT emerges as a therapeutic alternative in the treatment of IBS, but its efficacy depends on many variables that need to be further analyzed. **CONCLUSION:** The use of FMT in IBS has been beneficial, alleviating symptoms and improving patients' quality of life. However, the development of new studies is necessary to elucidate this topic..

KEYWORDS: *1Fecal Microbiota Transplantation; Irritable Bowel Syndrome; Gastrointestinal Microbiome.*

INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal humano é colonizado por um grande número de bactérias que desempenham importantes funções no organismo, como auxiliar na digestão, contribuir no fornecimento nutricional, participar no desenvolvimento do epitélio do cólon e ser uma defesa natural contra patógenos. No entanto, devido a fatores ambientais, incluindo dieta e medicamentos, e doenças relacionadas à microbiota intestinal, pode haver disbiose intestinal, isto é, desequilíbrio na comunidade microbiana[1].

O transplante de microbiota fecal (TMF), também chamado de transplante de fezes, é um método em que se insere as fezes de um doador saudável no trato gastrointestinal de um paciente para alterar diretamente sua microbiota intestinal, a fim de obter um benefício terapêutico. As aplicações do TMF são múltiplas, tanto em distúrbios gastrointestinais, inflamatórios ou funcionais, quanto em doenças extra-intestinais, como síndrome metabólica e obesidade. Nesse contexto, destaca-se atualmente a utilização de TMF para o tratamento da síndrome do intestino irritável[1].

A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio gastrointestinal funcional crônico e debilitante que afeta boa parte da população mundial, em uma estimativa que varia de 9% a 23%. Consiste em hábitos intestinais alterados, apesar de não haver detecção de anormalidades estruturais e bioquímicas no organismo do paciente, de modo que sua etiologia não é definida e há o envolvimento de muitos fatores. Seus principais sintomas são: dor ou desconforto abdominal, constipação, diarreia e distensão abdominal[2].

Estudos recentes têm buscado esclarecer a eficácia do transplante de microbiota fecal no tratamento dos sintomas da síndrome do intestino irritável. No entanto, essa investigação tem se revelado desafiadora, pois os resultados apresentam dados inconsistentes: enquanto alguns estudos atestam a eficácia do procedimento na melhoria e alívio dos sintomas gerais da SII, outros o consideram ineficaz. Além disso, essas pesquisas ressaltam que variáveis como a quantidade de doses administradas, o método de administração do conteúdo fecal e a região do trato gastrointestinal onde são introduzidas interferem diretamente nos efeitos do tratamento[3].

Nesse contexto, por se tratar de uma temática emergente ainda em investigação, destaca-se a necessidade de produzir estudos que sumarizem os achados científicos sobre a eficácia do TMF no tratamento dos sintomas da SII. Portanto, esta revisão de escopo (scoping review) foi elaborada com o objetivo de mapear e mensurar a amplitude das evidências disponíveis sobre a eficácia do

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

transplante de microbiota fecal no tratamento da síndrome do intestino irritável e de seus sintomas, a fim reunir e atualizar as informações disponíveis sobre o assunto e identificar possíveis lacunas de conhecimento.

METODOLOGIA

Este estudo se configura como uma revisão de escopo, cuja elaboração aderiu ao checklist PRISMA-ScR[4]. A escolha da revisão de escopo como metodologia de investigação é justificada por sua capacidade de permitir o levantamento, a avaliação e exploração de evidências e lacunas científicas, além de fornecer um entendimento das características, conceitos e definições teóricas do âmbito de estudo em discussão, melhorando, desse modo, a abordagem do tema proposto[5].

Para o desenvolvimento desta revisão, primeiramente, elaborou-se a pergunta de pesquisa, de acordo com o método PCC, em que se avalia a população, o conceito e o contexto. Nesse sentido, identificou-se a seguinte indagação: “Em que medida o Transplante de Microbiota Fecal é eficaz no tratamento de pessoas com a Síndrome do Intestino Irritável e seus sintomas?”. P (população) - pacientes com a síndrome do intestino irritável; C (conceito) - transplante de microbiota fecal; C (contexto) - tratamento da síndrome do intestino irritável.

Com o intuito de mapear estudos potencialmente relevantes, as bases de dados científicas utilizadas foram Pubmed, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scopus. Posteriormente à definição das bases de dados que seriam utilizadas, foram definidos os Mesh Terms, ou seja, os termos de busca que constam no catálogo da National Library of Medicine (NIH) que, junto com os operadores booleanos, constituíram a seguinte estratégia de busca: ("Fecal Microbiota Transplantation" OR "Donor Feces Infusion" OR "Fecal Microbiome Transplantation" OR "Fecal Microbiota Transfer" OR "Fecal Microbiota Transplant" OR "Fecal Microbiota Transplantations" OR "Fecal Transplant" OR "Fecal Transplantation" OR "Fecal Transplantations" OR "Fecal Transplants" OR "Intestinal Microbiome Transfer" OR "Intestinal Microbiota Transfer" OR "Intestinal Microbiota Transplant" OR "Intestinal Microbiota Transplantation" OR "Microbiota Transplantation, Fecal" OR "Transplant, Fecal" OR "Transplantation, Fecal" OR "Transplantation, Fecal Microbiota" OR "Transplantations, Fecal" OR "Transplantations, Fecal Microbiota" OR "Transplants, Fecal") AND (treatment) AND ("Irritable Bowel Syndrome" OR "Irritable Bowel Syndromes" OR "Syndrome, Irritable Bowel" OR "Syndromes, Irritable Bowel").

Nessa perspectiva, os manuscritos recuperados nas supracitadas bases de dados foram devidamente exportados para o software “Rayyan” - gerenciador de referências desenvolvida pelo Qatar Computing Research Institute (QCRI) - a fim de otimizar a etapa da seleção de artigos.

Ademais, foi previamente estabelecido e acordado entre os pesquisadores os critérios de elegibilidade que seriam aplicados para a seleção do artigo, definindo as características dos estudos que seriam incluídos e dos estudos que seriam excluídos. Desse modo, foram considerados para inclusão neste estudo manuscritos publicados entre os anos de 2000 e 2024, em qualquer idioma, oriundos de investigações primárias que abordassem a eficácia do Transplante de Microbiota Fecal no tratamento de pessoas com Síndrome do Intestino Irritável e seus sintomas. Em contrapartida, foram excluídos artigos que abordavam a utilização do Transplante Microbiota Fecal para o tratamento de outras condições ou doenças gastrointestinais, bem como aqueles que associavam o TFM a outros métodos terapêuticos. Além disso, em função do nível reduzido de evidência científica, foram excluídos relatos de caso, estudos teóricos, revisões, editoriais, “conference papers” e artigos de opinião.

Tendo por finalidade o aumento da confiabilidade e robustez desta revisão de escopo, dois avaliadores blindados e independentes seguiram um processo de 4 etapas para a seleção dos manuscritos no software “Rayyan”. De início, após a exportação de artigos das bases de dados para o software, foram removidas as duplicações existentes, identificadas pelo “Rayyan” e conferidas, uma a uma, se realmente tratavam-se de repetições. Após essa etapa, utilizou-se o filtro do software para excluir as revisões; posteriormente, fez-se a leitura dos títulos e resumos dos manuscritos remanescentes, de modo a selecioná-los de acordo com os critérios de elegibilidade anteriormente apresentados. E, por fim, foi realizada a leitura na íntegra dos manuscritos cujos títulos e resumos não eram suficientes para que uma decisão sobre a sua inclusão ou exclusão pudesse ser tomada. Após essa leitura, foram selecionados para compor este estudo aqueles que se alinhavam aos objetivos desta pesquisa. Ademais, os artigos cujos acessos não eram livres foram solicitados aos seus autores, com um prazo estabelecido para resposta. Os trabalhos dos autores que não responderam dentro do prazo estipulado foram desconsiderados para a composição deste estudo.

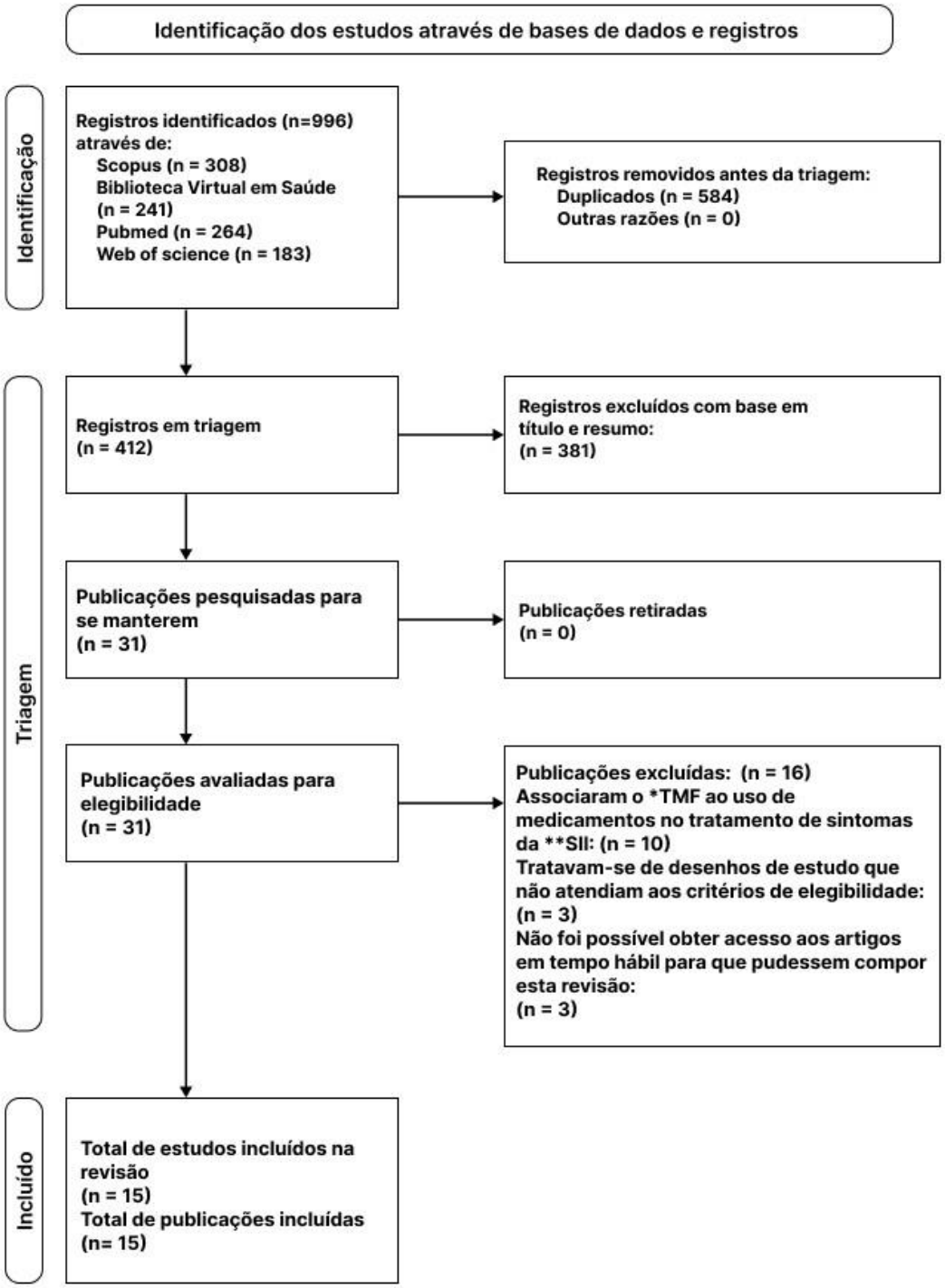
Os conflitos que se estabeleceram pela discordância entre os avaliadores quanto à inclusão ou exclusão do artigo foram analisados por um terceiro revisor, que solucionou tais casos eventuais, chegando ao final da etapa de seleção. Diante disso, chegou-se ao conjunto de estudos que compuseram esta revisão de escopo. Todas essas

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

etapas e dados foram devidamente organizados em um fluxograma (Figura 1).

de origem, objetivos, desenhos de estudo, tamanho da amostra e principais resultados dos artigos revisados[6].

FIGURA 1. Fluxograma de identificação do processo de seleção dos estudos incluídos.



*TMF: Transplante de Microbiota Fecal; **SII: Síndrome do Intestino Irritável.

Fonte: Próprios Autores.

Após a conclusão do processo de seleção, os dados foram coletados e organizados em uma tabela do Word, seguindo as diretrizes do "Manual JBI para Síntese de Evidências", abrangendo aspectos como autoria, ano de publicação, país

Essas informações compuseram a tabela de evidências deste estudo (Tabela 1).

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

TABELA 1. Tabelade Joanna Briggs Institute (JBI)

Autor	Objetivo	Consequências
CUI, et al.	Investigar a eficácia a longo prazo do transplante de microbiota fecal (TMF) em pacientes com síndrome do intestino irritável (SII).	Os sintomas abdominais avaliados foram significativamente reduzidos. Distensão abdominal, dor abdominal e intensidade abdominal diminuíram. Satisfação com os hábitos intestinais e qualidade de vida melhoraram após 1 mês de TMF.
GD Fadeyenko, OE Gridnev, K. Yu Dubrov	O Objetivo do estudo é avaliar a eficácia de potencializar a remissão e a segurança do transplante de microbiota fecal (TMF) em pacientes com síndrome do intestino irritável pós-infeciosa (SII) com predominância de diarreia, nos quais a terapia padrão foi ineficaz.	Ao fim de 1 mês após o TMF, a gravidade dos sintomas da PI-IBS diminuiu em 75 pontos pelo IBS-SSS. Entretanto, o claro efeito clínico positivo do transplante durou apenas cerca de 3 meses, observando-se depois disso uma tendência para o regresso dos sintomas à linha de base (baseline). Ao final do sexto mês após o TMF, o número de pacientes com melhoria clinicamente significativa diminui para 10 (62,5%). Esses 10 pacientes relataram alívio adequado da dor abdominal e satisfação com movimentos intestinais, redução da diarreia e do inchaço e dor abdominal, foi relatada também redução do impacto da PI-IBS na qualidade de vida. Apenas 2 pacientes permaneceram em remissão da PI-IBS após os seis meses.
EL-SALHY, M., et al	Investigar os fatores que podem afetar a eficácia do transplante de microbiota fecal em pacientes com síndrome do intestino irritável.	Como resultado do estudo, houve 90 respondedores e 19 não respondedores. Sugere-se que os resultados do TMF na SII variam dependendo do tipo de SII. Mulheres têm maior probabilidade de responder ao TMF do que homens. Embora não tenha havido melhoras nós não respondedores em relação aos sintomas abdominais e à qualidade de vida, a fadiga melhorou em termos de fadiga mental.
Hamazaki,M et al	Esclarecer a eficácia, os efeitos colaterais e as alterações do microbioma em pacientes japoneses com SII refratária após TMF.	Ao fim do estudo, 10 pacientes (58,8%) entraram no grupo respondedor, havendo uma melhora significativa para outros itens além da frequência da dor abdominal. A frequência da dor abdominal foi significativamente diferente apenas às 8 semanas em comparação com antes do TMF. Segundo o sexo, a taxa efetiva foi de 54,5% (6/11) para os homens e 66,7% (4/6) para as mulheres. Portanto, a administração endoscópica gastrointestinal inferior de 30g das fezes congeladas em questão em pacientes com SII refratária apresentou uma taxa efetiva de 58,8% segundo o IBS-SI.
MAZZAWI, T. et al	Explorar os efeitos da TMF no microbioma intestinal por meio do sequenciamento de 16S RNAr para um perfil mais extenso de microbiota e analisar os produtos da fermentação bacteriana	Os resultados dos testes sanguíneos de triagem e culturas de fezes no início do estudo, tanto para os doadores quanto para os pacientes, estavam normais, e os testes sanguíneos de controle para os pacientes no final do estudo também estavam normais.IBS-SI para doadores assintomáticos → 18 ± 8.9 IBS-SI médio para os pacientes antes do TMF → 328.8 ± 20.7 IBS-SI médio para os pacientes na última semana → 250.8 ± 35.9

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

MAZZAWI, T., et al	Investigar o efeito do transplante de microbiota fecal (TMF) na microbiota intestinal e nos sintomas em pacientes com SII.	Doadores e pacientes com SII apresentaram sinais de cepas bacterianas significativamente diferentes antes do TMF que se tornaram não significativos após 3 semanas após o TMF. As alterações na microbiota intestinal foram semelhantes entre doadores e pacientes 20/28 semanas após o TMF. Assim, os perfis da microbiota dos pacientes tornaram-se mais ou menos semelhantes aos dos doadores.
Yau, Y.K	Avaliar a eficácia do TMF administrado duas vezes em um intervalo de quatro semanas. Explorou-se a associação entre mudanças do microbiana intestinal e sintomas clínicos.	Na 12º semana, 16 pacientes do grupo do TMF e 13 do placebo atingiram uma resposta clínica. Paciente do grupo do TMF mostraram redução significativa da pontuação IBS-SSS desde o início até a 12º semana, enquanto não houve mudanças significativas no placebo. Comparado ao placebo, mais pacientes do grupo do TMF obtiveram melhora nos sintomas gerais auto-relatados da IBS. Não houve diferença significativa na consistência das fezes ou dor abdominal entre os grupos do TMF e placebo na 12º semana. Na 12º semana, 33.3% dos pacientes no grupo TMF e 46.4% no grupo placebo atingiram uma resposta à dor abdominal.
Lahtinen, P. el al	O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia a longo prazo da TMF via colonoscopia em reduzir os sintomas da IBS. Também foi estudado o impacto do TMF na qualidade de vida, depressão e ansiedade dos pacientes com IBS. Foram medidas as mudanças a longo prazo na microbiota e consistência fecal após um único TMF.	O resultado primário do estudo foi a redução sustentada dos sintomas da IBS definida como redução de 50 pontos ou mais do IBS-SSS comparado à linha de base. Isso foi atingido na semana 12 dentre onze dos vinte e três pacientes do grupo TMF e em onze dos vinte e seis pacientes do grupo placebo, e não houve diferença significativa entre esses grupos. Entretanto, no grupo TMF na semana 12, o score IBS-SSS médio diminuiu significativamente comparado à linha de base. Não houve mudanças significativas nos scores de depressão (BDI) ou ansiedade (BAI) reportados após o TMF entre os grupos placebo e TMF ou entre quaisquer pontos temporais do estudo dentro dos grupos.
Huan,H. et al	Usando um questionário e análise de microbiota, o estudo objetivou avaliar a eficácia e segurança do TMF no tratamento de pacientes chineses com IBS refratária.	Apenas 9 pacientes atingiram resposta clínica à TMF. Embora os índices de diversidade de Shannon e Simpson não diferiram entre doadores e pacientes com IBS-D antes do TMF, houve uma tendência de aumento em ambos os índices após o TMF quando comparado à linha de base. Além disso, pacientes responsivos obtiveram um índice de diversidade de Shannon significativamente maior que os não-responsivos.
Aroniadis, O.C. et al	Avaliar a eficácia do TMF no alívio da SII com predominância de diarreia (SII-D).	Não houve diferença significativa no IBS-SSS entre os grupos que receberam TMF (média de 221) e os que receberam placebo (média de 236) após 12 semanas. O TMF foi seguro, mas não proporcionou alívio dos sintomas em comparação com o placebo

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

El-Salhy, M. et al.	Investigar se houve uma diferença entre os sexos na resposta ao TMF nos pacientes com SII que foram incluídos no ensaio clínico randomizado anterior sobre a eficácia do TMF .	Não houve diferença de gênero na resposta à TMF em pacientes com SII, exceto para mulheres com predominância de diarreia, que tiveram uma resposta mais significativa.
Holvoet, T., et al	Estudar a eficácia da terapia de transplante de microbiota fecal (TMF) em pacientes com distensão abdominal predominante	Os principais resultados mostraram que 56% dos pacientes que receberam fezes de doador relataram melhora nos sintomas em comparação com 26% dos pacientes que receberam placebo. Houve melhorias significativas nos sintomas gastrointestinais e na qualidade de vida após o TMF. Mulheres responderam de forma mais positiva ao TMF do que homens.
Madsen, A.M.A. et al	Avaliar o efeito do TMF na dor abdominal, na frequência das fezes e na forma das fezes	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhum momento do estudo para dor abdominal, frequência das evacuações ou forma das fezes. Na análise, não houve efeito clinicamente benéfico do TMF na dor abdominal, frequência das evacuações ou forma das fezes, sugerindo a necessidade de mais estudos para avaliar sua eficácia no tratamento da SII
Johnsen, P.H. et al	Comparar o transplante de microbiota fecal (TMF) com placebo em pacientes com SII.	A resposta ao tratamento foi observada em 65% dos participantes no grupo de tratamento ativo em comparação com 43% no grupo placebo. Os eventos adversos foram leves e transitórios, sem eventos adversos graves atribuíveis ao TMF. Embora o estudo demonstre um alívio significativo dos sintomas em pacientes com SII tratados com TMF, são necessários estudos multicêntricos maiores para confirmar os resultados.
Halkjær, S.I. et al	Investigar se o TMF resultou em uma microbiota intestinal alterada e melhora no resultado clínico em pacientes com SII	Observou-se uma diferença significativa na melhoria da pontuação do IBS-SSS após 3 meses de tratamento, favorecendo o placebo, assim como nos dados de qualidade de vida específicos para SII após 3 meses, também favorecendo o placebo. Os pacientes que receberam cápsulas de TMF apresentaram um aumento na biodiversidade microbiana fecal, enquanto os placebos não apresentaram. Concluiu-se que, embora o TMF tenha alterado a microbiota intestinal dos pacientes com SII, os pacientes no grupo de placebo experimentaram maior alívio dos sintomas em comparação com o grupo de TMF após 3 meses. No entanto, são necessários diferentes desenhos de estudo e estudos maiores para examinar o papel do TMF na SII.

Descrição: Esta tabela tem como finalidade reunir os principais dados coletados e organizá-los de acordo com as diretrizes do "Manual JBI para Síntese de Evidências" (Aromataris et al., 2020) [6], abrangendo aspectos como autoria, ano de publicação, país de origem, objetivos, desenhos de estudo, tamanho da amostra e principais resultados dos artigos revisados. Siglas: TMF (Transplante de Microbiota Fecal), SII (Síndrome do Intestino Irritável), IBS (Irritable Bowel Syndrome), PI-IBS (IBS pós-infecciosa), IBS-SSS (Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System), BDI (Beck Depression Inventory), BAI (Beck Anxiety Inventory), IBS-SI (Irritable Bowel Syndrome Severity Index), IBS-C (Irritable Bowel Syndrome with predominant Constipation), IBS-D (Irritable Bowel Syndrome with predominant Diarrhea), IBS-M (Irritable Bowel Syndrome Mixed) e JBI (Joanna Briggs Institute).

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

RESULTADOS

Durante a fase de identificação dos artigos, um total de 996 publicações foram recuperadas do período entre os anos de 2000 e 2024, sendo oriundas de várias bases de dados renomadas. Dentre tais bases, pode-se destacar que foram incluídos 264 artigos do PubMed, 183 do Web of Science, 241 da Biblioteca Virtual em Saúde e 308 da Scopus. Então, por meio dos filtros do Rayyan, excluímos 584 estudos duplicados, resultando em 412 artigos. Desses, 381 foram retirados após análise dos títulos e dos resumos, restando apenas 31 artigos. Desses restantes, 10 foram excluídos por associarem o uso de outras substâncias além do tratamento com TMF e 3 por não atenderem aos critérios de elegibilidade quanto ao desenho estudo. Ademais, após tentativas de solicitar aos autores o acesso a 3 artigos não abertos ao público, eles foram excluídos da pesquisa devido à ausência de resposta dentro do prazo necessário para sua inclusão. Assim, sobraram 15 artigos elegíveis para a inclusão nesta revisão de escopo. Esse processo de triagem foi registrado no fluxograma (Figura 1).

Quanto ao local de origem, compuseram esta pesquisa manuscritos oriundos da Noruega (n=4)[7-10], China (n=3)[11-13], Dinamarca (n=2)[14,15], EUA (n=1)[16], Bélgica (n=1)17, Finlândia (n=1)[18], Japão (n=1)[19], Reino Unido (n=1)20 e Ucrânia (n=1)[21]. Em relação as suas características, os estudos investigaram a eficácia do Transplante de Microbiota Fecal (TMF) no tratamento da Síndrome do Intestino Irritável (SII). Destes, 60% (n=9)[7,9,10,12,14-18] eram ensaios randomizados e 40% (n=6)[8,11,13,19-21] eram estudos não-randomizados. A faixa etária dos pacientes incluiu indivíduos de 18 a 75 anos, enquanto a idade dos doadores de microbiota variou de 9 a 65 anos.

No que se refere à avaliação da eficácia do TMF, a maneira empregada pelos estudos em questão para obtê-la se baseou na análise da Irritable Bowel Severity Scoring System (IBS-SSS), que consiste num sistema que avalia o grau de severidade dos sintomas da SII em que são avaliados 5 critérios: gravidade da dor abdominal, frequência da dor abdominal, gravidade da distensão abdominal, satisfação com evacuações e incapacidade paraafazeres cotidianos. Cada critério varia de 0 a 100 pontos, sendo 500 o valor máximo possível para o IBS-SSS[19].

Na maioria dos artigos, foi considerado como resposta clínica eficaz uma diminuição de 50 pontos ou mais nessa escala em um período de 3 meses após o tratamento. Das 15 publicações em questão, 93,3% (n=14) consideraram haver alguma eficácia do TMF no tratamento de SII, enquanto que 6,7% (n=1) julgou não haver benefícios clínicos relevantes. Dos 14 artigos que afirmaram haver eficácia, 7 trouxeram uma taxa de eficácia acima de 60% em um período de 12 semanas após o TMF[7-11,20,21].

Ademais, além do IBS, outros índices também foram utilizados para análise dos sintomas da SII. Certo estudo usou também o questionário de Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-Qol), que avalia diversos critérios do cotidiano do paciente, como interação social, atividade sexual, preocupação com a saúde e a aparência, entre outros[11].

Em relação às técnicas utilizadas para o transplante de microbiota fecal, 5 artigos utilizaram somente gastroscopia, 5 utilizaram somente colonoscopia, 3 utilizaram somente cápsulas, 1 artigo utilizou mais de uma técnica e 1 utilizou sonda nasojejunal. Além disso, a quantidade de microbiota administrada variou em massa e em número de doses.

Considerando as variáveis presentes nos estudos, optou-se por categorizá-los em cinco grupos distintos com base na técnica utilizada para o transplante de microbiota fecal. Essa categorização visa facilitar a compreensão e análise dos dados recuperados. Na 1ª categoria, são englobados estudos nos quais o TMF foi realizado por meio exclusivo de gastroscopia7-9,12,20. Na 2ª categoria, estão os artigos em que a colonoscopia foi a única técnica escolhida para conduzir o procedimento de intervenção[10,13,18,19,21]. A 3ª categoria abrange os estudos que empregaram cápsulas de administração via oral para o transplante[16]. Na 4ª categoria, encontram-se os estudos em que o TMF foi conduzido através de sonda nasojejunal. Por fim, na 5ª categoria, são agrupados os trabalhos científicos que utilizaram métodos mistos para a execução do transplante de microbiota fecal.

1ª CATEGORIA: USO EXCLUSIVO DA GASTROSCOPIA COMO VIA DE ADMINISTRAÇÃO DA AMOSTRA FECAL.

Ao todo, 40% (n=6) dos artigos analisaram a gastroscopia como via para o TMF. 5 artigos estudaram exclusivamente essa via7-9,12,20. A eficácia média entre os ensaios que utilizaram somente a gastroscopia foi de 66,75%.

Certo estudo analisou o processo de assimilação da microbiota intestinal entre paciente e doador através da análise dos ácidos graxos gerados na fermentação bacteriana e concluiu que o microbioma do paciente se assemelhou ao do doador a partir de 3 semanas, visto que o mesmo ocorreu com os ácidos graxos[8]. Em um outro artigo desta categoria, foi utilizado o índice de disbiose (DI) e a análise dos índices de fluorescência bacteriana para avaliar a microbiota intestinal, constatando que os sinais de fluorescência de bactérias do gênero Alistipes encontraram-se mais altos naqueles cujo TMF foi eficaz e, desse modo, sugerindo a possibilidade de marcador da SII que responderá ao TMF7. Um terceiro artigo foi o primeiro estudo a investigar a cinética da composição da

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

comunidade microbiana nos pacientes com SII tratados pelo TMF. Nesse estudo, o transplante foi associado a uma grande mudança nos sinais para diferentes cepas bacterianas, resultando em grande semelhança entre o perfil de microbiota dos doadores e dos pacientes[20]. Outro estudo avaliou a dinâmica do microbioma fecal antes e depois do TMF. Esse artigo apontou alterações em certas vias metabólicas, em especial naquelas relacionadas à produção de sulfeto de hidrogênio. Fez-se, então, uma associação entre a diminuição da quantidade de bactérias produtoras desse gás e a redução do sintoma de inchaço abdominal após o transplante[12]. Um outro manuscrito, por sua vez, teve como objetivo avaliar a existência de diferenças entre os sexos na resposta ao tratamento de TMF. Foram considerados diversos critérios, incluindo a pontuação nos questionários IBS-SSS, a Escala de Avaliação de Fadiga (FAS - Fatigue Assessment Scale), o IBS-Qol, o índice de disbiose e o nível de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs - short-chain fatty acids). O estudo concluiu que não há diferença significativa entre os sexos. No entanto, entre os pacientes com Síndrome do Intestino Irritável com predominância de diarreia (Irritable Bowel Syndrome Diarrhoea-predominant ou IBS-D), as pacientes do sexo feminino apresentaram uma resposta melhor ao tratamento em comparação aos homens[9].

2ª CATEGORIA: USO EXCLUSIVO DA COLONOSCOPIA COMO VIA DE ADMINISTRAÇÃO DA AMOSTRA FECAL.

Dos 15 estudos incluídos nesta revisão, 40% (n=6) deles analisaram a colonoscopia como via de administração das amostras fecais. Dessas 6 publicações, 5 delas trataram sobre o uso exclusivo da técnica[10,13,18,19,21].

Certo estudo realizou a colonoscopia por meio da aplicação de uma suspensão fecal purificada da seguinte forma: 50 mL na região ileocecal e 50 mL na flexura hepática. Nesse mesmo ensaio, foi constatado que 10 pacientes (58,8%) entraram no grupo respondedor, havendo uma melhora significativa para outros itens além da frequência da dor abdominal. A frequência da dor abdominal foi significativamente diferente apenas às 8 semanas em comparação com antes do TMF[19].

Certo artigo utilizou outros índices além do IBS-SSS para análise da eficácia do TMF, como a escala de Bristol. Essa escala divide as fezes em 7 grupos segundo seu formato e consistência, e o estudo apontou uma variação considerável após o tratamento, passando de 6,81 para 5,2121.

No que se refere a efeitos adversos da TMF por colonoscopia, determinado ensaio clínico apresentou uma taxa de 35% de eventos adversos para todos os participantes, incluindo os do grupo placebo. Ao considerarmos somente o grupo ativo, o estudo constatou que a taxa desses efeitos foi de 30,43%, incluindo diarreia, inchaço abdominal, flatulência e outros sintomas[18].

Ademais, certo estudo realizou a avaliação sintomatológica de maneira mais abrangente que os demais por meio de índices que avaliaram os níveis de ansiedade e depressão dos pacientes, como o HAMA e HAMD, constatando haver uma melhora nesses índices em 1 e 3 meses após o TMF13. Um quarto artigo avaliou as diferenças entre o tratamento por TMF por meio do transplante de fezes frescas e fezes congeladas. Após dividir randomicamente os pacientes, o grupo que recebeu fezes congeladas apresentou maiores reduções na pontuação de IBS-SSS ao longo do acompanhamento do que aqueles que receberam fezes frescas[10].

3ª CATEGORIA: USO EXCLUSIVO DE CÁPSULAS DE VIA ORAL PARA O TMF.

Ao todo, 33,3% (n=5) dos artigos analisaram o uso de cápsulas de via oral como via para o TMF. 3 artigos estudaram exclusivamente essa via[14,15,16]. A eficácia média entre os ensaios que utilizaram somente o uso de cápsulas foi de 28%.

Essa via de administração tem ganhado significativa relevância devido ao seu fácil modo de aplicação. Entretanto, certo ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado relatou não haver diferenças significativas no alívio de sintomas entre o grupo ativo e o grupo placebo, apesar de ambos os grupos terem apresentado diminuição do IBS-SSS, gerando uma taxa de grupo respondedor de 50% para o grupo ativo[16].

Outro artigo avaliou o efeito do TMF no alívio de dores abdominais, na frequência de evacuações e no formato das fezes. Porém, os resultados indicaram não haver efeitos clínicos significativos para essas características, se assimilando bastante ao grupo placebo[14].

Em um terceiro ensaio, os resultados obtidos apontaram para uma maior taxa de eficácia para o alívio de sintomas no grupo placebo em comparação ao grupo de tratamento ativo. Por outro lado, no grupo ativo houve uma maior variação da microbiota intestinal[15].

4ª CATEGORIA: TMF CONDUZIDO ATRAVÉS DE SONDA NASOJEJUNAL.

Um único artigo, 6,6%, analisou o uso de sonda nasojejunal para o TMF. A eficácia apresentada na publicação foi de 56%. Esse artigo estudou também a técnica do re-transplante de TMF. Os pacientes que inicialmente apresentaram resposta clínica para o tratamento, mas tiveram redução dos efeitos após o fim do período analisado, passaram por um processo de re-transplante, que obteve uma taxa de sucesso de 67%, com

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

melhora significativa no desconforto abdominal, dor abdominal e flatulência[17].

5ª CATEGORIA: MÉTODOS MISTOS PARA A EXECUÇÃO DO TMF.

Dos 15 estudos incluídos nesta revisão, apenas um único artigo (6,6%) empregou métodos mistos para a realização do transplante. A eficácia apresentada em 3 meses após o transplante foi de 74,62%.

Nesse artigo, foi feita uma análise comparativa da eficácia dos seguintes métodos: colonoscopia, sonda nasointestinal e cápsulas de via oral. Foi percebido que, independentemente do tempo decorrido após o transplante, o grupo cápsula apresentou maior eficácia e a colonoscopia apresentou a menor, sendo a sonda naso intestinal de eficácia intermediária em relação aos outros dois métodos. Em 3 meses, por exemplo, a eficácia das cápsulas foi de 78,18%, a do tubo nasointestinal de 74,07% e a de colonoscopia 70,59%[11].

Ademais, a redução dos efeitos sintomatológicos foi detalhada na publicação, de modo que sintomas como distensão abdominal, dor abdominal diminuíram e a satisfação com evacuações e os índices de qualidade de vida (IBS-QoL) aumentaram[11].

DISCUSSÃO

Esta revisão de escopo realizada sobre o tratamento da Síndrome do Intestino Irritável (SII) com Transplante de Microbiota Fecal (TMF) proporcionou uma análise detalhada da eficácia dessa abordagem terapêutica, bem como uma compreensão mais profunda de sua aplicabilidade e potenciais efeitos adversos. Os resultados apresentados fornecem insights valiosos sobre a diversidade de abordagens metodológicas utilizadas nos estudos incluídos, além de destacar nuances importantes sobre a eficácia do TMF em diferentes contextos clínicos, tornando possível a realização de discussões a seu respeito.

É válido ressaltar que muitos ensaios analisados tratavam da eficácia da técnica frente ao tratamento da SII refratária, uma condição em que o tratamento convencional não se mostrou eficaz[19]. Nesse sentido, embora a TMF não tenha mostrado uma eficácia tão alta nos artigos analisados, o transplante de microbiota fecal pode ser uma opção terapêutica para o tratamento de paciente com SII refratária.

Uma análise mais detalhada dos estudos incluídos revelou que a eficácia do TMF foi predominantemente avaliada através da Irritable Bowel Severity Scoring System (IBS-SSS), uma ferramenta amplamente reconhecida para avaliação da gravidade dos sintomas da SII. A maioria dos estudos adotou uma redução de 50 pontos ou mais no IBS-SSS como critério para definir uma resposta clínica eficaz ao TMF, o que proporcionou uma base consistente e relativamente padronizada para a interpretação dos resultados.

Além da análise dos sintomas da SII, alguns estudos também exploraram índices adicionais, como o questionário de Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-Qol), bem como avaliações de ansiedade e depressão dos pacientes. Essa abordagem mais abrangente permitiu uma avaliação mais integral dos efeitos do TMF na qualidade de vida dos pacientes, além de fornecer insights sobre o impacto psicossocial da SII.

A categorização dos estudos com base nas diferentes técnicas de administração do TMF destacou a variedade de abordagens disponíveis, incluindo gastroscopia, colonoscopia, cápsulas orais e sonda nasojejunal. Cada método apresentou vantagens e desvantagens distintas, refletindo a necessidade de uma abordagem personalizada no tratamento da SII com TMF.

Notavelmente, a análise comparativa entre as diferentes técnicas de administração do TMF revelou diferenças significativas na eficácia do tratamento, com algumas abordagens demonstrando taxas de resposta mais altas do que outras. Por exemplo, estudos que utilizaram exclusivamente cápsulas orais mostraram uma eficácia média de 28%[14-16], enquanto aqueles que empregaram apenas gastroscopia apresentaram uma eficácia média de 66,75%[7-9,12,20]. Essas discrepâncias podem ser atribuídas às características únicas de cada método de administração, bem como às características individuais dos pacientes incluídos nos estudos.

Avaliando a taxa de eficácia de diferentes estudos, percebeu-se que tratamentos com dose única elevada do conteúdo fecal se mostraram superiores àqueles que utilizaram doses múltiplas reduzidas, mesmo que o total de massa de amostra fecal fosse superior aos de dose única. Além disso, a quantidade de maior eficácia dentre os estudos realizados foi de 60 gramas em dose única.

A análise dos artigos evidenciou que, com a TMF, ocorre uma aproximação da microbiota intestinal dos pacientes com a dos doadores. Houve uma aproximação do microbioma entre paciente e doador em aproximadamente 76,5% dos casos presentes no ensaio clínico. Dito isso, acredita-se que a melhora dos sintomas da SII pode estar atrelada à mudança da microbiota intestinal[19]. Os estudos apontam para um aumento da diversidade alfa da microbiota na maioria dos casos.

Além disso, os resultados destacaram a importância da análise dos potenciais efeitos adversos do TMF, com alguns

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

estudos relatando taxas significativas de eventos adversos, como diarreia, inchaço abdominal e flatulência. Essas descobertas ressaltam a importância da monitorização cuidadosa dos pacientes durante e após o tratamento com TMF, a fim de minimizar o risco de complicações.

Outrossim, os estudos apontaram para a ocorrência de alguns efeitos adversos devido ao TMF, em sua maioria classificados como leves. Um estudo apontou alguns deles, como dores abdominais, distensão abdominal, vômitos, náusea, dor de cabeça e febre[11]. Esses efeitos também foram associados à via de administração, sendo a colonoscopia a que mais esteve relacionada a efeitos adversos.

Uma revisão sistemática e meta-análise realizou a mais recente análise abrangente do TMF para SII. Em seu estudo, foram analisados 8 ensaios clínicos de braço único e 5 ensaios clínicos randomizados. Dentre os ensaios de braço único, foi relatada uma melhora significativa do IBS-SSS em 59,5% dos pacientes[22]. Ao comparar a eficácia em questão com a dos artigos incluídos, percebe-se que a mediana das eficácias apresentadas por estes se assemelhou bastante à eficácia apresentada pela revisão sistemática.

Ademais, com base nos dados coletados, evidenciou-se que a taxa de eficácia do TMF não atendeu a um padrão naqueles estudos cujo número de participantes do grupo ativo foi inferior a 100 pessoas, havendo resultados bastante discrepantes. Já os estudos com um número mais significativo de pacientes apresentaram uma taxa de eficácia elevada, não havendo discrepâncias tão acentuadas como entre os estudos com um grupo reduzido. Um estudo contou com 22 pacientes pertencentes ao grupo ativo e considerou que o TMF não gerava respostas clínicas relevantes no tratamento da SII14. Outro estudo contou com 16 participantes e apresentou uma taxa de eficácia do TMF elevada de 75%21. Desse modo, ressalta-se a importância de estudos com um maior número de pessoas visando a produção de conhecimento com maior relevância científica acerca da temática em questão.

Em suma, os resultados apresentados nesta revisão de escopo oferecem uma visão sobre a eficácia e segurança do TMF no tratamento da SII. Além disso, destacam a existência de evidências que apoiam a inclusão do TMF como uma opção terapêutica viável para pacientes com SII refratária aos tratamentos convencionais.

Entretanto, destaca-se que este estudo apresentou algumas limitações. Uma delas está relacionada aos diferentes tamanhos amostrais dos estudos incluídos, o que resultou em desfechos discrepantes, especialmente nas pesquisas que envolveram grupos menores. Além disso, não há garantias de que os participantes não fizeram uso de outros medicamentos para o tratamento dos sintomas da síndrome do intestino irritável durante o período do estudo. Por fim, a necessidade de exclusão de alguns manuscritos, porque não foram disponibilizados pelos autores a tempo de serem incluídos nesta revisão, limitou a amplitude deste estudo. Fica evidente, portanto, a necessidade de mais pesquisas para elucidar completamente os mecanismos subjacentes e otimizar as estratégias de tratamento envolvendo o Transplante de Microbiota Fecal.

CONCLUSÃO

Os estudos avaliados sugerem que o transplante de microbiota fecal contribui para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com a síndrome do intestino irritável, sobretudo com alívio da dor e distensão abdominais, diminuição do desconforto ao defecar e amenização da incapacidade de realizar as tarefas cotidianas, características da síndrome.

No entanto, é necessário que ocorra o crescimento da literatura científica nesse campo, almejando a comprovação da eficácia do TMF no contexto abordado, orientando os profissionais sobre as especificidades de sua aplicação. Desse modo, as lacunas encontradas nesta revisão de escopo, assim como os conceitos e técnicas discutidos, podem orientar uma futura revisão sistemática e contribuir para um avanço na qualidade de vida dos pacientes da SII, promovendo melhora dos sintomas intestinais e do bem estar geral.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não há qualquer conflito de interesse relacionado a esta pesquisa.

FINANCIAMENTO

Não houve financiamento para esta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. Journal of the Formosan Medical Association. 2019 Mar 11; 118(1): S23–31.
2. Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. World Journal of Gastroenterology. 2014 Jun 14; 20(22): 6759–73.
3. Jamshidi P, Yeganeh Farsi, Zahra Nariman, Mohammad Reza Hatamnejad, Benyamin Mohammadzadeh, Hossein Akbarialiabad, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

Randomized Controlled Trials. International Journal of Molecular Sciences. 2023 Sep 26; 24(19): 14562–2.

4. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann of Intern Med. 2018 Set 4; 169(7): 467-473.
5. Mattos SM, Cestari VRF, Moreira TMM. Scoping protocol review: PRISMA-ScR guide refinement. Rev Enferm UFPI. 2023 Mar 5; 12(1).
6. Aromataris E, Munn Z [Editors]. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020.
7. El-Salhy M, Mazzawi T, Hausken T, Hatlebakk JG. Irritable bowel syndrome patients who are not likely to respond to fecal microbiota transplantation. Neurogastroenterology & Motility. 2022 Mar 18. 34(9): e14353.
   Mazzawi T, Hausken T, Hov JR, Valeur J, Sangnes DA, El-Salhy M, et al. Clinical response to fecal microbiota transplantation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with normalization of fecal microbiota composition and short-chain fatty acid levels. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2019 Jun 3; 54(6): 690–9.
8. El-Salhy M, Casen C, Valeur J, Hausken T, Hatlebakk JG. Responses to faecal microbiota transplantation in female and male patients with irritable bowel syndrome. World Journal of Gastroenterology. 2021 May 14; 27(18): 2219–37.
9. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2018 Jan; 3(1): 17–24.
10. Cui J, Lin Z, Tian H, Yang B, Zhao D, Ye C, et al. Long-Term Follow-Up Results of Fecal Microbiota Transplantation for Irritable Bowel Syndrome: A Single-Center, Retrospective Study. Frontiers in Medicine. 2021 Jul 30; 8.
11. Yau YK, Su Q, Xu Z, Tang W, Ching JYL, Mak JWY, et al. Randomised clinical trial: Faecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome with diarrhoea. Alimentory Pharmacology & Therapeutic. 2023 Sep 5; 58(8): 795-804.
12. Huang HL, Chen HT, Luo QL, Xu HM, He J, Li YQ, et al. Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota. Journal of Digestive Diseases. 2019 Aug 1; 20(8): 401–8.
13. Madsen AMA, Halkjær SI, Christensen AH, Günther S, Browne PD, Kallemose T, et al. The effect of faecal microbiota transplantation on abdominal pain, stool frequency, and stool form in patients with moderate-to-severe irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2021 May 17; 56(7): 761–9.
14. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. Gut. 2018 Jul 6; 67(12): 2107–15.
15. Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, Feuerstadt P, Sherman A, Wolkoff AW, et al. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2019 Sep 1; 4(9): 675–85.
16. Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, Christiaens E, Heyerick L, Boelens J, et al. Fecal. Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. Gastroenterology. 2020 Jul 15.
17. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, Mattila E, Hillilä M, Punkkinen J, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2020 Apr 28; 51(12): 1321–31.
18. Hamazaki M, Sawada T, Yamamura T, Maeda K, Mizutani Y, Ishikawa E, et al. Fecal microbiota transplantation in the treatment of irritable bowel syndrome: a single-center prospective study in Japan. BMC Gastroenterology. 2022 Jul 14; 22(1).
19. Mazzawi T, Lied GA, Sangnes DA, El-Salhy M, Hov JR, Gilja OH, et al. The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. Green J, editor. PLOS ONE. 2018 Nov 14; 13(11): e0194904.
20. Fadieienko G D., Gridnyev O E., Dubrov K Y. Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with post-infection irritable bowel syndrome with diarrhea. Modern Gastroenterology. 2022 Jun 27; (1—2): 12–9.
21. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2019 Oct 1; 7(8): 1033-41. Rodrigues AA, Abuquerque VB. The playing and caring: the look of occupational therapy on the playful behavior of children in prolonged hospitalization. Revista Interinstitucional Brasileira de Terapia Ocupacional – REVISBRATO [internet]. 2020 [cited 2020 Mar 5];4:27-42. Available from:

DOI: 10.53843/bms.v10i14.742

https://revistas.ufrj.br/index.php/ribto/article/view/26293. doi:10.47222/2526-3544.rbto26293

22. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2019 Oct 1; 7(8): 1033-41.