

A eficácia do transplante de microbiota fecal no tratamento de colite ulcerativa: revisão sistemática

The efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of ulcerative colitis: a systematic review

La eficacia del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de la colitis ulcerosa: una revisión sistemática

Recebido: 25/10/2020 | Revisado: 30/10/2020 | Aceito: 03/11/2020 | Publicado: 06/11/2020

Marcela Jorge Bozza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2637-0678>

União das Faculdades dos Grandes Lagos, Brasil

E-mail: marcela-bozza@hotmail.com

Julia Maria Moreira Vilar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0048-5226>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: juliammvilar@hotmail.com

Dora Inés Kozusny-Andreani

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3579-6419>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: doraines@terra.com.br

Resumo

A colite ulcerativa (CU) é uma doença inflamatória intestinal crônica restrita a mucosa, caracterizada por diarreia e na maioria das vezes acompanhada de sangramento importante. O tratamento habitual atual demonstra pouca eficácia, dessa forma, o transplante de microbiota fecal (TMF) foi proposto como uma opção de terapia. Diante do exposto, o objetivo deste artigo é avaliar a eficácia do TMF para o tratamento de CU ativa. A pesquisa foi estruturada pela metodologia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e Outcome), critérios de inclusão e exclusão e avaliação da confiabilidade e qualidade por Jadad e ferramenta Chochrane. Os resultados foram favoráveis quanto ao uso do TMF para tratamento da CU leve e moderadamente ativa, porém, a via de administração, o tempo de tratamento e a identificação do perfil microbiano necessário para a remissão clínica da doença foram divergentes em alguns estudos. Pela análise foi possível concluir que o TMF possui potencial a fim de

proporcionar benefícios para os pacientes portadores de CU e mais pesquisas na área são necessárias para definir o melhor tipo de tratamento para cada paciente.

Palavras-chave: Colite ulcerativa; Transplante de microbiota fecal; Paciente; Intervenção.

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease restricted to the mucosa, characterized by diarrhea and most often accompanied by major bleeding. The usual current treatment, demonstrating low efficacy, thus, the fecal microbiota transplant (FMT) was proposed as a therapy option. Given the above, the objective of this article is to evaluate the effectiveness of TMF for the treatment of active UC. The research was structured by the PICO methodology (Patient, Intervention, Comparison and Result), inclusion and exclusion criteria and assessment of reliability and quality by Jadad and Chochrane tool. The results were favorable regarding the use of FMT for the treatment of mild and moderately active UC, however, the route of administration, the time of treatment and the identification of the microbial profile necessary for the clinical remission of the disease were divergent in some studies. Through the analysis it was possible to conclude that the FMT has potential in order to provide benefits to patients with UC and more research in the area is necessary to define the best type of treatment for each patient.

Keywords: Ulcerative colitis; Fecal microbiota transplantation; Patient; Intervention.

Resumen

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad intestinal inflamatoria crónica restringida a la mucosa, caracterizada por diarrea y, con mayor frecuencia, acompañada de hemorragia importante. El tratamiento habitual actual, demostrando baja eficacia, por lo que se propuso como opción terapéutica el trasplante de microbiota fecal (TMF). Dado lo anterior, el objetivo de este artículo es evaluar la efectividad de la TMF para el tratamiento de la CU activa. La investigación se estructuró mediante la metodología PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Resultado), criterios de inclusión y exclusión y evaluación de confiabilidad y calidad mediante la herramienta Jadad y Chochrane. Los resultados fueron favorables con respecto al uso de TMF para el tratamiento de CU leve y moderadamente activa, sin embargo, la vía de administración, el tiempo de tratamiento y la identificación del perfil microbiano necesario para la remisión clínica de la enfermedad fueron divergentes en algunos estudios. A través del análisis se pudo concluir que la TMF tiene potencial para brindar beneficios a los

pacientes con CU y es necesaria más investigación en el área para definir el mejor tipo de tratamiento para cada paciente.

Palabras clave: Colitis ulcerosa; Trasplante de microbiota fecal; Paciente; Intervención.

1. Introdução

A colite ulcerativa (CU) é uma doença inflamatória intestinal crônica e restrita a mucosa. Geralmente se inicia no reto, podendo progredir até o cólon. O principal sintoma é a diarreia que muitas vezes vem acompanhada de sangramento importante (Ordás et al., 2012).

A etiologia da doença ainda não é totalmente conhecida, mas acredita-se que o desequilíbrio da microbiota entérica esteja envolvido no mecanismo de patogênese (Adams et al. 2013). Predomina na flora intestinal humana saudável os filos de bactérias *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. No processo patológico da doença, foi observado um número significativamente menor de *Bacteroides* e *Clostridium* e uma quantidade maior de *Enterococcus* e *Gammaproteobacteria* em amostras fecais de pacientes com CU (Chen et al., 2014).

O tratamento habitual consiste na utilização de ácidos 5-aminosalicílicos, corticosteroides, imunossupressores e terapia biológica, entretanto, todos possuem pouca eficácia. Devido ao papel fundamental da flora microbiana no processo de doença, o transplante de microbiota fecal (TMF) vem sendo utilizado como possibilidade de tratamento da CU (Tian et al., 2019).

O transplante de microbiota fecal tem como objetivo reestabelecer a disbiose, transferindo material fecal do doador saudável para o receptor. O TMF se mostrou eficaz no tratamento de infecção por *Clostridium difficile* com altas taxas de cura. Por isso, tem sido sugerido como um potencial tratamento para a remissão da colite ulcerativa ativa (Benech et al., 2019).

Com base nas informações apresentadas, desenvolveu-se esta revisão sistemática de literatura com o objetivo de avaliar a eficácia do transplante de microbiota fecal para o tratamento de colite ulcerativa ativa.

2. Metodologia

Com o objetivo de responder a seguinte pergunta: O transplante de microbiota fecal é eficaz no tratamento de colite ulcerativa? Utilizou-se como suporte as literaturas Koche (2011),

Ludke e André (2013) e Pereira et al. (2018) para orientar a produção dessa revisão sistemática de literatura.

De acordo com conceitos da Medicina Baseada em Evidências a pesquisa foi estruturada utilizando elementos do PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e Outcome). Paciente: humanos, adultos. Intervenção: transplante de microbiota fecal. Comparação: transplante de microbiota fecal e transplante com placebo. Outcome: Melhora do quadro clínico de pacientes com colite ulcerativa ativa. Desse modo, a estratégia de busca originada foi: fecal microbiota transplantation and colitis, ulcerative.

A coleta de dados bibliográficos foi realizada em julho de 2020 por meio da base de dados Pubmed.

Foram empregados alguns critérios de inclusão e exclusão para a seleção de artigos. Dentre eles os critérios de inclusão foram: (1) Ensaio clínico randomizado; (2) Pacientes adultos com colite ulcerativa clinicamente ativa com base em critérios endoscópicos; (3) Transplante de microbiota fecal via colonoscopia, enema ou sonda nasoduodenal; (4) Comparação entre transplante de microbiota fecal e placebo; (5) Descrição clara do desfecho. E os critérios de exclusão: (1) Estudos com animais ou in vitro; (2) Pacientes menores de 18 anos.

Para avaliar a confiabilidade e qualidade dos trabalhos, apresentados pela Tabela 1, se recorreu à classificação pela Escala de Jadad et al. (1996) e à Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane (2013). Outros estudos foram utilizados para compreensão do tema e elaboração da introdução, no entanto, sem critério específico de inclusão.

A avaliação quanto a qualidade científica pela escala de Jadad (1996) é constituída por critérios que caracterizam o tipo de estudo, o cegamento utilizado, a descrição destes fatores e das exclusões e a descrição da perda de seguimento. A pontuação varia de 0 a 5 pontos, e apenas os estudos com contagem maior ou igual a três são considerados de alta qualidade.

O risco de viés é um fator a ser avaliado de suma importância neste tipo de estudo, uma vez que os ensaios clínicos randomizados estão propensos a análises tendenciosas que podem influenciar no resultado. A ferramenta utilizada foi a proposta pela Cocharane criada de 2005 a 2007 por autores de revisões sistemáticas.

A análise foi realizada por meio de domínios: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses (Carvalho et al., 2013). Sendo assim, foi possível avaliar se o ensaio clínico possui qualquer

tipo de influência na seleção, apresentação, detecção, atrito ou relato dos dados. A ferramenta analisa cada domínio e classifica em três resultados: Baixo risco de viés, Risco alto de viés e Risco de viés incerto. Ao final, o risco de viés do estudo é de acordo com a maioria das informações dos domínios, o que prevalecer, classifica o estudo.

Tabela 1. Classificação dos trabalhos avaliados nesta revisão sistemática de acordo com o ano de publicação, qualidade dos ensaios clínicos randomizados pela Escala de Jadad (1996) e Risco de Viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane.

	Ano de Publicação	Classificação pela escala de Jadad	Risco de Viés pela ferramenta da Cochrane
Costello et al.	2019	5	Baixo risco de viés
Moayyedi et al.	2015	5	Baixo risco de viés
Paramsothy et al.	2017	5	Baixo risco de viés
Rossen et al.	2015	4	Baixo risco de viés
Fuentes et al.	2017	1	Risco de viés incerto

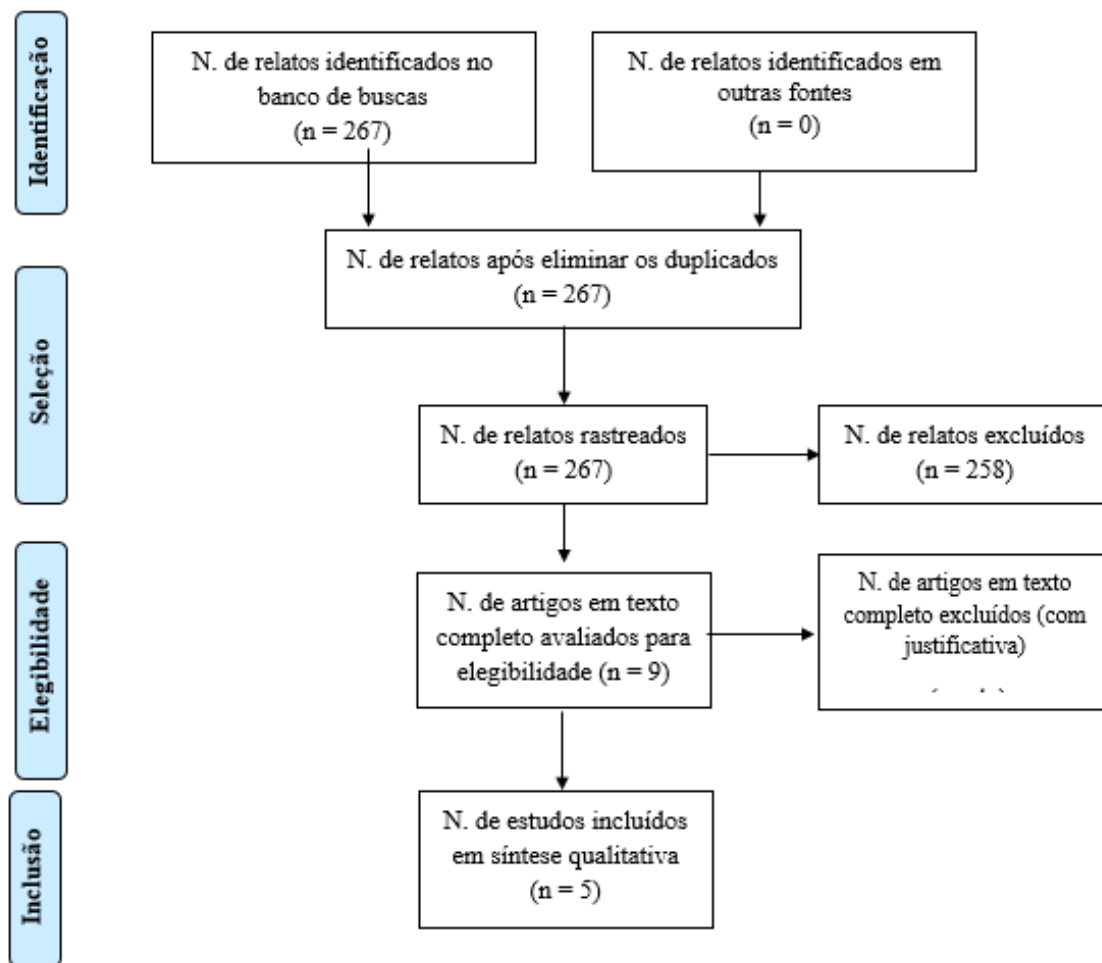
Fonte: elaborada pelas autoras.

A partir da análise da Tabela 1, quatro dos cinco estudos foram considerados de alta qualidade segundo a escala de Jadad e em relação ao risco de viés pela ferramenta da Cocharane quatro deles apresentam baixo risco e um risco incerto.

3. Resultados

A pesquisa bibliográfica identificou 267 artigos na base de dados Pubmed, pelo software Endnote web não foram encontrados artigos duplicados. A estratégia de pesquisa está representada pela Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da estratégia de pesquisa sobre transplante de microbiota fecal na colite ulcerativa.



Fonte: Elaborada pelas autoras. Adaptada de Neeraj et al. (2017).

Dos 267 artigos identificados, após a leitura do título e resumo foram excluídos 258 artigos. Foram selecionados 9 artigos para leitura completa, sendo 5 elegíveis para inclusão nesta revisão sistemática.

Foram analisados 5 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, totalizando 315 pacientes com CU ativa que atendiam aos critérios de Mayo e subescore endoscópico proposto pelos pesquisadores e foram selecionados para iniciar o estudo. A Tabela 2 descreve as características e principais achados dos estudos selecionados.

Tabela 2. Descrição dos artigos científicos publicados na literatura sobre TMF no tratamento de CU ativa sumarizados em autor, tipo de estudo, país e principais achados.

Autor	Tipo de estudo	País	Principais achados
Costello et al.	Ensaio Clínico Randomizado	Austrália	<p>Iniciou com 73 pacientes que foram selecionados por apresentarem CU ativa com critério de Mayo entre 3 -10 pontos e subescore endoscópico ≥ 2 , foram excluídos pacientes com cirurgia colônica prévia, gravidez, infecção gastrointestinal, gravidez, terapia anticoagulante, uso de antibióticos e probióticos. Dentre os participantes 69 completaram o estudo, 35 do grupo TMFd e 34 placebo, que neste caso é a administração de fezes autólogas (TMFa).</p> <p>O desfecho primário de remissão sem esteroides foi alcançado em 32% dos pacientes que receberam TMFd e em 9% dos TMFa. E o desfecho secundário, após 8 semanas, similarmente obteve melhores respostas clínicas, remissão clínica e endoscópica nos receptores de TMFd. Eventos adversos foram caracterizados nos dois grupos, TMFd (1 piora da colite, 1 C. <i>difficile</i> exigindo colectomia e 1 pneumonia) TMFa (2 tiveram piora da colite).</p>
Moayyedi et al.	Ensaio Clínico Randomizado	Canadá	<p>75 pacientes foram selecionados com CU ativa evidenciada pelo critério de Mayo ≥ 4 e subescore endoscópico ≥ 1. Foram excluídos aqueles que estavam em uso de antibióticos e probióticos nos últimos 30 dias, infecção concomitante por C. <i>difficile</i> ou outro patógeno entérico, CU grave com necessidade de internação, grávidas e incapazes de dar o consentimento. O tratamento foi completo em 70 pacientes, dos quais 36 receberam o TMF e 34 placebo (água).</p> <p>Como desfecho primário a remissão da CU na sétima semana foi delineada redução no score de Mayo e ocorreu em 24% dos participantes que receberam TMF e em 5% dos que receberam placebo. Após 52 semanas, oito dos nove</p>

pacientes que estavam permaneceram em remissão, sem recaída nos sintomas. Os eventos adversos foram semelhantes em ambos os grupos e foram eles, piora da colite, inflamação irregular do cólon e desconforto abdominal.

Paramsothy et al. Ensaio Clínico Randomizado Austrália Abrange 85 pacientes com CU ativa, score de Mayo entre 4 e 10 pontos, foram excluídos aqueles que apresentavam colite indeterminada, comorbidades importantes, síndrome do intestino irritável, câncer de intestino, grávidas, infecções e cirurgia intestinal prévia. Um paciente do grupo TMF e três do grupo placebo não receberam tratamento e foram excluídos da análise, totalizando 81. Os pacientes foram randomizados e dentre eles 41 receberam TMF e 40 receberam placebo, uma mistura de solução salina com corante alimentar marrom.

O desfecho primário foi um conjunto de remissão clínica sem esteroides (Mayo ≤ 2) e remissão endoscópica (redução de pelo menos 1 ponto no score de Mayo). Ocorreu em 27% dos pacientes tratados com TMF e em 8% dos pacientes que usaram placebo.

O desfecho secundário se apresentou por inúmeros fatores: remissão clínica (Mayo ≤ 3) em 44% do grupo TMF e 20% do grupo placebo; resposta clínica em 54% dos pacientes que receberam TMF e 23% dos que receberam placebo; Remissão endoscópica (Mayo ≤ 1) 12 e 8%; Resposta endoscópica em 32 e 10%.

Os eventos adversos foram presentes em todos os grupos, sendo colite ulcerosa refratária (TMF), dois manifestaram agravamento da colite com necessidade de internação (TMF e placebo), três pacientes que receberam TMF com etiqueta aberta não apresentaram melhora e necessitaram internação.

Rossen et al. et Ensaio Clínico Randomizado Holanda O estudo foi iniciado com 48 pacientes que possuíam CU ativa, classificados em SCCAI entre 4-11 e subescore endoscópico de Mayo ≥ 1 . Foram utilizados como critério de exclusão história de colectomia, estoma atual, expectativa de vida <12 meses, gravidez, internação, tratamento anti-TNF ou metotrexato nas últimas 8 semanas ou de ciclosporina nas últimas 4 semanas. Apenas 37 participantes concluíram o estudo, sendo que 17 receberam TMFd e 20 receberam TMFa.

A remissão primária da doença, na 6^o semana, ocorreu em 30% dos pacientes que receberam TMFd comparado a 20% de TMFa. Após 12 semanas, 30% no grupo TMFd e 32% no grupo TMFa apresentaram remissão clínica.

Ocorreram eventos adversos graves em 4 pacientes, 2 de cada grupo, porém não foram relacionados ao tratamento.

Fuentes et al. et Ensaio Clínico Randomizado Holanda 34 pacientes com CU ativa foram incluídos no estudo, sendo que 17 receberam TMFd e 17 receberam TMFa. Foram realizadas duas infusões duodenais em um intervalo de três semanas. 12 pacientes, denominados respondedores, atingiram o desfecho primário do estudo definido por SCCAI ≤ 2 , juntamente com um decréscimo de ≥ 1 ponto no subescore endoscópico de Mayo da linha de base na repetição da sigmoidoscopia na semana 12. Em contrapartida, 22 pacientes foram considerados não respondentes, por não atingirem esses critérios.

SCCAI: Índice de atividade de colite clínica simples
TMFd: transplante de microbiota fecal com doador saudável
TMFa: transplante de microbiota fecal autólogo
Fonte: elaborada pelas autoras.

4. Discussão

Com base nos resultados, o transplante de microbiota fecal (TMF) aparenta ser promissor para o tratamento da CU leve a moderadamente ativa. Porém, ainda há divergências quanto à via de administração, tempo de tratamento e a identificação do perfil microbiano necessário para que ocorra o total sucesso da remissão clínica da doença.

Os autores Costello et al. (2019) selecionaram inicialmente 73 pacientes para compor o estudo e 76 doadores em potencial, entretanto, 19 doadores atenderam aos critérios de elegibilidade. Fezes congeladas de 3 a 4 doadores foram usadas em conjunto. As fezes foram processadas anaerobicamente e 50 g administradas via colonoscopia e posteriormente, mais dois enemas com 25 g de fezes, por sete dias. O placebo era formado por fezes autólogas em solução salina. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses. Em relação à microbiota houve um aumento na diversidade após o TMFd, o incremento de espécies de *Anaerofilum pentosovorans* e *Bacteroides coprophilus* foi fortemente associada à melhora da doença.

Os pesquisadores Moayyedi et al. (2015) iniciaram o estudo com 75 pacientes e 2 doadores (A e B), entretanto o doador B precisou de antibioticoterapia e não pode doar por 4 meses, sendo chamado outros 4 doadores (C à F). Os participantes receberam de um único doador 50 ml de fezes aeróbicas congeladas ou frescas, via enema, 1 vez por semana, durante 6 semanas. O placebo consistia em 50 ml de água. Sobre a microbiota, houve um aumento da diversidade (família *Lachnospiraceae*, gêneros *Ruminococcus*, *Escherichia* e *Streptococcus*) nos pacientes que receberam TMF em relação ao grupo placebo. Pacientes que receberam fezes do doador B, obtiveram maiores taxas de TMF bem sucedido.

Paramsothy et al. (2017) elegeram 85 pacientes para a pesquisa, entretanto um paciente do grupo TMF e três alocados para placebo não receberam tratamento e foram excluídos da análise, totalizando 81 pacientes e 14 doadores elegíveis. A infusão inicial de 37,5 g de fezes congeladas de 3 a 7 doadores foi administrada via colonoscopia e diretamente no íleo terminal e ceco, após isso os pacientes realizaram autoadministração via enema cinco vezes por semana, durante oito semanas. Após oito semanas foi concedido para os pacientes que receberam placebo o TMF aberto via enema cinco vezes por semana. O placebo era formado por solução salina isotônica e em ambos os grupos foram adicionados corante alimentar marrom, odor e crioprotetor de glicerol (concentração 10%). O volume de cada infusão totalizou 150 mL. No que diz respeito a microbiota, houve aumento na diversidade, e a presença de *Fusobacterium sp.* e *Sutterella sp.* foram associados a nenhuma remissão em pacientes submetidos a TMF.

Rossen et al. (2015) escolheram inicialmente 48 candidatos e 23 doadores, entretanto, somente 15 doadores, de fato, participaram. Foram administrados 500 ml de suspensão fecal fresca via sonda naso-duodenal no início do estudo e 3 semanas depois. Fezes autólogas formavam o placebo. Após o tratamento, a microbiota do grupo que recebeu TMF passou a ser semelhante ao de seus doadores, com aumento de clusters de Clostridium IV, XIVa e XVIII e redução de Bacteroidetes.

Por fim, 34 pacientes e 15 doadores foram incluídos nos estudos de Fuentes et al. (2017). O material para transplante foi preparado com fezes de um único ou diferentes doadores e em seguida, realizou-se duas infusões duodenais com três semanas de intervalo. Fezes autólogas foram utilizadas no grupo controle. Analisando a microbiota, pacientes que responderam à TMFd mostraram associação com aglomerados de Clostridium IV, XIVa e XVIII, assim como uma redução de Bacteroidetes.

5. Considerações Finais

Com fundamento na pergunta sugerida para o desenvolvimento deste trabalho: O transplante de microbiota fecal é eficaz no tratamento de colite ulcerativa? É possível concluir, portanto, que o TMF possui potencial a fim de proporcionar benefícios para os pacientes portadores de CU leve a moderadamente ativa. No entanto, se faz necessário mais pesquisas nessa área para que seja empregado como terapia, a fim de homogeneizar alguns fatores que divergem de um estudo para outro, proporcionar fontes para análise minuciosa de riscos e incentivos e definir o melhor tipo de tratamento para cada paciente.

Se sugere aos trabalhos, pesquisas, artigos e ensaios clínicos futuros a definição e seleção específica de qual tipo de doador e qual via de administração proporcionam melhor resultado, uma análise mais profunda quanto ao melhor tempo de tratamento e como identificar o perfil microbiano ideal para cada paciente. Essa recomendação se faz a fim de que essa terapia que se apresentou com grande potencial para o tratamento da colite ulcerativa seja uma possibilidade viável aos pacientes.

Referências

Adams, S. M., et al. (2013). Ulcerative colitis. *American family physician*, 87(10), 699–705. Recuperado de <<https://www.aafp.org/afp/2013/0515/p699.html>>.

Benech, N., et al., (2019). Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis. *JAMA*, 321(22), 2240, Recuperado de <<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2735489>>.

Carvalho, A. P. V. C. (2013). Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Revista Diagnóstico & Tratamento*. 18(1), 38-44. Recuperado de <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>>.

Chen, W. X., et al. (2014). Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(42), 15657-15763. Recuperado de <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229530/>>.

Costello, S. P., et al. (2019). Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. [S.l.], 321(2), 156-164, Recuperado de <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2720727>>.

Fuentes, S., et al. (2017) Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation. *ISME Journal*, 11(8), 1877-89. Recuperado de <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520032/>>.

Jadad, A. R., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clinical Trials*. 17(1), 1-12.

Koche, J. C. (2011). Fundamentos de metodologia científica. Petrópolis: Vozes. http://www.brunovivas.com/wp-content/uploads/sites/10/2018/07/K%C3%B6che-Jos%C3%A9-Carlos0D0AFundamentos-de-metodologia-cient%C3%ADfica_-_teoria-da0D0Aci%C3%A0ncia-e-inicia%C3%A7%C3%A3o-%C3%A0-pesquisa.pdf.

Ludke, M., & Andre, M. E. D. A. (2013). Pesquisas em educação: uma abordagem qualitativa. São Paulo: E.P.U. Recuperado de https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4091392/mod_resource/content/1/Lud_And_cap3.pdf.

Moayyedi, P., et al. (2015). Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 49(1), 102-109. Recuperado de <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(15\)00451-5/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F25857665%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(15)00451-5/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F25857665%2F)>.

Neeraj, N., et al. (2017). Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 23(10), 1702-1709. Recuperado de <<https://academic.oup.com/ibdjournal/article/23/10/1702/4791645>>.

Ordás, I., et al. (2012) Ulcerative colitis. *The Lancet*, [S.l.], 380(9853), 1606-1619. Recuperado de <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60150-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60150-0/fulltext)>.

Paramsothy, S., et al. (2017) Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. [S.l.], 389(10075), 1218-1228. Recuperado de <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30182-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30182-4/fulltext)>.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da Pesquisa Científica. [e-book]. Ed. UAB/NTE/UFSM. Santa Maria/RS. Recuperado de http://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_MetodologiaPesquisaCientifica.pdf?sequence=1.

Rossen, N. G., et al.(2015). Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. [S.l.], 149(1) 110-118. Recuperado de <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(15\)00448-5/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F25836986%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(15)00448-5/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F25836986%2F)>.

Shi, Y., et al. (2016). Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. [S.l.], 11(6), 1-23. Recuperado de <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4905678/>>.

Tian, Y., et al. (2019). Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis: a prospective clinical study. *BMC Gastroenterology*, 19(1169), 1-12. Recuperado de <<https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-019-1010-4>>.

Vindigni, S. M. et al. (2017). Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology clinics of North America*, 46(1), 171–185. Recuperado de <<https://scihub.wikicn.top/10.1016/j.gtc.2016.09.012>>.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Marcela Jorge Bozza– 35%

Julia Maria Moreira Vilar– 35%

Dora Inés Kozusny-Andreani– 30%