

IGOR MENDONÇA PROENÇA

**Impacto do transplante de microbiota fecal na alteração dos
parâmetros clínicos e laboratoriais na obesidade e síndrome
metabólica: revisão sistemática e metanálise**

Versão Corrigida

São Paulo

2024

IGOR MENDONÇA PROENÇA

**Impacto do transplante de microbiota fecal na alteração dos
parâmetros clínicos e laboratoriais na obesidade e síndrome
metabólica: revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de
Moura

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Proença, Igor Mendonça

Impacto do transplante de microbiota fecal na alteração dos parâmetros clínicos e laboratoriais na obesidade e síndrome metabólica / Igor Mendonça Proença ; Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, orientador. -- São Paulo, 2024.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Ciências em Gastroenterologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Transplante de microbiota fecal 2. Microbiota 3. Síndrome metabólica
4. Obesidade 5. Metanálise 6. Revisão sistemática. I. Moura, Eduardo
Guimarães Hourneaux de, orient. II. Título

USP/FM/DBD-025/24

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Antônio Cláudio Sanvido Proença e Maria Lúcia Batoni Mendonça Proença, pelo fenômeno da vida, pelo amor incondicional, apoio irrestrito e dedicação ilimitada para prover sempre a melhor criação e as melhores oportunidades possíveis para mim e minhas irmãs, para que nos tornássemos, além de profissionais competentes, pessoas éticas e virtuosas.

A minha amada esposa Germana Jardim Marquez, pelo companheirismo, parceria, cuidado, paciência e amor ao longo desses anos; pela convivência saudável, harmoniosa e prazerosa do nosso dia a dia, que sustenta o corpo, fortalece a mente e conforta a alma. Agradeço também a toda sua família por me acolher, proporcionar carinho e alegria nos momentos que compartilhamos juntos.

As minhas irmãs, Mirian Mendonça Proença Speck e Raquel Mendonça Proença Gaiotto, por participarem ativamente da minha criação, pelo companheirismo e pela amizade, sempre pautados pelo amor e pelo respeito.

Ao meu grande amigo Bruno de Souza Oliveira Fontão (*in memoriam*) pelos momentos de grande alegria e parceria vividos juntos e sem pelo qual possivelmente eu não teria escolhido a Endoscopia como minha especialidade que tanto amo e me dedico.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, por incentivar, promover e fomentar a pesquisa, a ciência e as boas práticas médicas, de forma enérgica e ética, através do exemplo. Por liderar brilhante e incansavelmente o Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Por me motivar a extrair sempre o melhor de mim. É uma grande honra tê-lo como professor e orientador, será sempre uma referência e inspiração para mim.

Aos professores Dr. Paulo Sakai e Dr. Shinichi Ishioka pelo desenvolvimento, dedicação e consolidação do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP.

Aos médicos assistentes do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP que participaram da minha formação, Dr. Sergio Eiji Matuguma, Dr. Edson Ide, Dr. Tomazo Antônio Prince Franzini, Dr. Marcos Eduardo Lera dos Santos, Dr. Christiano Sakai, Dr. Spencer Cheng, Dr. Carlos Kiyoshi Furuya Júnior, Dr. Dalton Chaves, Dr. Gustavo de Oliveira Luz, Dr. Sérgio Barbosa Marques, Dr. Marcelo Magno de Freitas Sousa, Dr. Sérgio Shiguetoshi Ueda, Dr. Nelson Tomio Miyajima, Dr. Toshiro Tomishige, Dr. Renato Baracat, Dr. Kendi Yamazaki, Dr. Thiago Ferreira de Souza, Dra. Elisa Ryoka Baba, Dra. Sonia Nádia Fylyk, Dra. Eunice Komo Chiba, Dra. Jeane Martins Melo, Dr. Sebastião Alves D'Antonio, Dr. Robson Kyoshi Ishida, Dr. Maurício Kazuoshi Minata, Dr. Eduardo Turiani Hourneaux de Moura, Dr. Diogo Turiani Hourneaux de Moura, Dr. Rodrigo Silva de Paula Rocha.

Ao Prof. Dr. José Jukemura, pela contribuição em minha formação acadêmica e ao Prof. Dr. Wanderley Marques Bernardo pelos conhecimentos transmitidos em revisão sistemática e metanálise, sem os quais esse trabalho não seria possível.

Aos participantes da minha banca de qualificação, Profa. Dr. Luciana Bertocco de Paiva Haddad, Dr. Ivan Roberto Bonotto Orso e Dr. Vitor Ottoboni Brunaldi, pela disposição, correções, comentários e ensinamentos que foram decisivos para a melhora da qualidade deste trabalho.

Aos meus amigos da minha turma de residência médica em Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP, Ana Paula Samy Tanaka Kotinda, Antônio Miranda Neto, Epifânio Silvino do Monte Júnior, John Alexander Lata Guacho, Marcelo

Mochate Flor, Marina Tucci Gammaro Baldavira e Pedro Victor Aniz Gomes de Oliveira pela parceria, cumplicidade, amizade e incentivo.

Aos meus colegas das demais turmas contemporâneas da residência médica em Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP, Alberto Machado da Ponte Neto, Antônio Coutinho Madruga Neto, Galileu Ferreira Ayala Farias, Thiago Arantes de Carvalho Visconti, Igor Braga Ribeiro, Vitor Massaro Takamatsu Sagae, Carolina Ogawa, Daniel Tavares de Rezende, Facundo Galetti, Michele Oliveira de Marco, Raquel Cristina Lins Mota, Ricardo Hannum Resende, Mateus Bond Boghossian, Gabriel Mayo Vieira de Souza, Guilherme Henrique Peixoto de Oliveira, Fabio Catache Mancini, João Remi de Freitas Júnior, Maria Vitória Cury Vieira Scatimburgo, Bruno Salomão Hirsch, Pastor Joaquín Ortiz Mendieta, Fernando Lopes Ponte Neto, Victor Lira de Oliveira, Matheus Cândido Hemerly, Alexandre Moraes Bestetti, Angelo So Taa Kum, Pedro Henrique Boraschi Vieira Ribas, Caroline Flaksbaum Moll, Erika Yuki Yvamoto, Maria Fernanda Shinin Merchan, Josselyn Mariana Vera Intriago e João Guilherme Ribeiro Jordão Sasso pela amizade, convivência e incentivo.

À equipe de enfermagem, secretaria e limpeza do Serviço de Endoscopia gastrointestinal do HC-FMUSP, Maria do Carmo da Silva, Gabriel Sampaio Pedroso, Silvio Rogério Ferreira Amancio, Marisa Moraes da Silva, Edilson Alves dos Santos, Luzia Márcia da Silva Cardoso, Agnaldo Luiz de Souza, Ana Carolina Vieira Cavalcanti, Ana Rosa de Souza Santos, Rosangela Aparecida Coelho Alonso, Alessandra Teixeira dos Santos Bastos, Firmiano Alves Pereira de Paiva, Genilda Reis de Melo Fernandes, Sonia Regina Cezario, Telma Lúcia da Silva Miquele, Iraci Aparecida Santana, Rejane Dantas de Britto, Vanessa Carlos Nascimento, Ana Cristina Geroncio da Silva, Desire Samara Gaetano, Maria Lúcia de Carvalho, Josefa Graciete das Graças Santos, Rosimeire Lima, Miriam Farias, Tatiane Rosa dos Santos, Maria das Graças Lopes, Rita de Cássia Brito de Camargo, Tereza Regia Lima, Lasalete de Oliveira e Simone de Almeida, pela convivência, dedicação, amizade e cuidados com os pacientes e com o nosso Serviço.

À senhora Vilma Libério e demais membros da equipe do Serviço de Pós-Graduação em Gastroenterologia, pelo apoio e ajuda ao longo do processo de desenvolvimento do Mestrado.

À senhora Priscilla Vargas pela dedicação, diagramação e ajuda na estruturação desta dissertação.

A todos os professores que possibilitaram meu desenvolvimento humano, acadêmico e profissional, desde os professores da minha infância na Escola Comunitária de Campinas, do colegial no Anglo Campinas, do cursinho no Didatika de Campinas, da graduação e da residência de cirurgia geral na Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, além de todos os professores e profissionais supracitados do Serviço de Endoscopia gastrointestinal do HC-FMUSP. Minha eterna gratidão e mais sincero obrigado.

RESUMO

Proença IM. Impacto do transplante de microbiota fecal na alteração dos parâmetros clínicos e laboratoriais na obesidade e síndrome metabólica: revisão sistemática e metanálise [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: a obesidade e a síndrome metabólica estão relacionadas ao aumento de doenças cardiovasculares, doença hepática gordurosa não alcoólica, alguns tipos de câncer e outros problemas de saúde. O tratamento destas condições é complexo e desafiador. Alterações da microbiota intestinal têm sido relacionadas à obesidade e síndrome metabólica, e novos tratamentos visando a manipulação da microbiota intestinal têm sido desenvolvidos. Dentre eles, o transplante de microbiota fecal (TMF) se apresenta como uma das possíveis alternativas de tratamento promovendo a mudança do perfil da microbiota intestinal de pacientes obesos e com síndrome metabólica, podendo melhorar parâmetros clínicos e metabólicos. **Objetivo:** avaliar a eficácia e segurança do TMF no tratamento da obesidade e da síndrome metabólica por meio de uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR), avaliando o impacto na alteração de parâmetros clinicamente significantes.

Métodos: revisão sistemática e metanálise de ECRs que utilizam o TMF *versus* controle para o tratamento de pacientes com obesidade e/ou síndrome metabólica, avaliando parâmetros clínicos significantes: peso, IMC, glicemia de jejum, HbA1c, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides. Foram realizadas buscas nas principais base de dados bem como na literatura cinzenta. Para análise dos riscos de vieses dos estudos selecionados foi utilizado o *Revised Cochrane Risk-of-Bias tool for randomized trials*; para avaliação da qualidade da evidência, foi utilizado o instrumento *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; para a metanálise foi utilizado o software Revman 5.3. **Resultados:** oito ECRs, com um total de 219 participantes, foram incluídos para análise final. O HDL foi discretamente maior no grupo TMF em relação ao grupo controle após a intervenção (MD = 2,58 mg/dL IC95% [0,43; 4,73], p = 0,02). Os demais desfechos não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Não houve eventos adversos relevantes relacionados ao TMF. **Conclusão:** o TMF é um procedimento seguro em pacientes com obesidade e síndrome metabólica, não apresentando reações adversas graves. O HDL foi maior no grupo TMF, porém com impacto clínico insignificante. Em relação aos demais parâmetros relacionados à síndrome metabólica e à obesidade, o TMF não apresentou diferença em relação ao grupo controle.

Palavras-chave: Transplante de microbiota fecal. Microbiota. Síndrome metabólica. Obesidade. Metanálise. Revisão sistemática.

ABSTRACT

Proença IM. Impact of fecal microbiota transplantation on changes in clinical and laboratory parameters in obesity and metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

Introduction: obesity and metabolic syndrome are related to the increase in cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease, some cancers and other health problems. The treatment of these conditions is complex and challenging. Changes in the intestinal microbiota have been related to obesity and metabolic syndrome, and new treatments targeting the intestinal microbiota have been developed. Among them, fecal microbiota transplantation (FMT) is presented as one of the possible treatment alternatives, promoting a change in the profile of the intestinal microbiota of obese and/or metabolic syndrome patients and possibly improving clinical and metabolic parameters. **Objective:** to evaluate the efficacy and safety of FMT in the treatment of obesity and metabolic syndrome through a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs), by analyzing the impact in changes of clinically significant parameters. **Methods:** systematic review and meta-analysis of RCTs using FMT versus control for the treatment of patients with obesity and/or metabolic syndrome, evaluating significant clinical parameters: weight, BMI, fasting blood glucose, HbA1c, HOMA-IR, total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides. Searches were carried out in the main databases as well as in the gray literature. Risk of bias was accessed by the “Revised Cochrane Risk-of-Bias tool for randomized trials”. Meta-analysis was performed using the software Review Manager 5.3. The quality of evidence was evaluated by the “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation”. **Results:** Eight RCTs, with a total of 219 participants, were included for final analysis. HDL was slightly higher in the FMT group compared to the control group after intervention (MD = 2,58 mg/dL IC95% [0,43; 4,73], p = 0.02). There were no statistically significant differences between the groups on the other outcomes. There were no relevant adverse events related to FMT. **Conclusion:** FMT is a safe procedure in patients with obesity and metabolic syndrome, with no serious adverse events. HDL was higher in FMT group, but it was clinically insignificant. Regarding the other parameters related to metabolic syndrome and obesity, the FMT showed no difference to the control group.

Key words: Fecal microbiota transplantation. Microbiota. Metabolic syndrome. Obesity. Systematic review. Meta-Analysis.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Definições validadas de síndrome metabólica	16
Quadro 2 - Características dos estudos incluídos	31

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Diagrama de fluxo dos estudos identificados e incluídos30
- Figura 2 - Risco de vieses global por estudo pelo instrumento “Rob-2”34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Glicemia de jejum - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção).....	35
Gráfico 2 - HbA1c - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção).....	37
Gráfico 3 - HOMA-IR - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção).....	37
Gráfico 4 - Colesterol total - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção).....	38
Gráfico 5 - LDL - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção).....	38
Gráfico 6 - HDL - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção).....	39
Gráfico 7 - Triglicérides - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção).....	39
Gráfico 8 - Peso - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção).....	40
Gráfico 9 - IMC - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção).....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	- Ácidos graxos de cadeia curta
ECR	- Ensaio clínico randomizado
GLP-1	- Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
GRADE	- Classificação de Recomendações Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HbA1c	- Hemoglobina A1c
HDL	- Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	- Modelo homeostático de acesso à resistência insulínica
IC	- Intervalo de confiança
IMC	- Índice de massa corporal
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
MD	- Diferença média (<i>Mean Difference</i>)
OMS	- Organização Mundial da Saúde
RoB-2	- Instrumento de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados revisado
TMAO	- N-óxido de trimetilamina
TMF	- Transplante de microbiota fecal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA.....	15
1.2	TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL	18
2	OBJETIVO	20
3	MÉTODOS	22
3.1	DESENHO DE ESTUDO.....	23
3.2	REGISTRO DE PROTOCOLO	23
3.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	23
3.3.1	Tipos de estudos	23
3.3.2	Pacientes	23
3.3.3	Intervenção e controle	23
3.3.4	Desfechos e seguimento	24
3.4	MÉTODOS DE PESQUISA PARA IDENTIFICAÇÃO DE TRABALHOS.....	24
3.4.1	Fonte de informações e bases de dados	24
3.4.2	Estratégia de busca	24
3.5	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E COLETA DE DADOS.....	25
3.5.1	Seleção dos estudos	25
3.5.2	Coleta de dados	25
3.6	RISCO DE VIESES DOS ESTUDOS SELECIONADOS	25
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA E SÍNTESE DOS DADOS	26
3.8	ANÁLISE DE HETEROGENEIDADE	26
3.9	QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	26
3.10	ANÁLISE COMPLEMENTAR E DE SUBGRUPOS.....	27
4	RESULTADOS	28
4.1	SELEÇÃO DE ESTUDOS	29
4.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	30
4.3	RISCO DE VIESES NOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	34
4.4	SÍNTESE DOS RESULTADOS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	35
4.4.1	Glicemia de jejum	35
4.4.2	Hemoglobina glicada (HbA1c)	37
4.4.3	HOMA-IR	37
4.4.4	Colesterol total	38
4.4.5	LDL	38
4.4.6	HDL	39
4.4.7	Triglicérides	39
4.4.8	Peso	40
4.4.9	Índice de Massa Corporal	40
4.5	ANÁLISE DE HETEROGENEIDADE	41

4.6	ANÁLISE DE SUBGRUPOS PELO TEMPO DE AFERIÇÃO PÓS-INTERVENÇÃO.....	41
4.6.1	Desfechos precoces (até 6 semanas pós-intervenção)	41
4.6.1.1	Glicemia de jejum	41
4.6.1.2	Hemoglobina glicada (HbA1c).....	41
4.6.1.3	HOMA-IR.....	42
4.6.1.4	Colesterol total.....	42
4.6.1.5	LDL.....	42
4.6.1.6	HDL	42
4.6.1.7	Triglicérides	43
4.6.1.8	Índice de Massa Corporal (IMC).....	43
4.6.1.9	Peso	43
4.6.2	Desfechos tardios (entre 12 e 24 semanas pós-intervenção).....	43
4.6.2.1	Glicemia de jejum	43
4.6.2.2	Hemoglobina glicada	44
4.6.2.3	HOMA-IR.....	44
4.6.2.4	Colesterol total.....	44
4.6.2.5	LDL.....	44
4.6.2.6	HDL	45
4.6.2.7	Triglicérides	45
4.6.2.8	Peso	45
4.7	ANÁLISE DE SUBGRUPOS PELO PERFIL DE PACIENTES.....	45
4.8	ANÁLISE COMPLEMENTAR DAS CARACTERÍSTICAS DE BASE.....	46
5	DISCUSSÃO	47
5.1	PAPEL DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA E OBESIDADE.....	48
5.2	RESPOSTA AO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL	51
5.3	LIMITAÇÕES.....	52
5.3	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	53
6	CONCLUSÕES	55
	REFERÊNCIAS.....	57
	ANEXOS	65

1 INTRODUÇÃO

1.1 OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA

A obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) por um índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m², podendo ser subdividida em obesidade grau 1 (IMC de 30 kg/m² a 35 kg/m²), grau 2 (IMC de 35 kg/m² a 40 kg/m²) e grau 3 (IMC > 40 kg/m²)¹. Para a população asiática, um IMC maior ou igual a 25 kg/m² é considerado obesidade². A síndrome metabólica se refere a um conjunto de alterações metabólicas relacionadas ao aumento da gordura visceral e à obesidade e que elevam o risco cardiovascular. A síndrome metabólica é uma condição complexa e apresenta diversas definições, porém com muitas semelhanças, por diferentes entidades médicas (Quadro 1). A definição mais aceita e utilizada é a proposta pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)³, que define síndrome metabólica quando pelo menos três de cinco critérios encontram-se presentes: 1) glicemia de jejum ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl) ou uso de medicamentos antidiabéticos; 2) colesterol HDL < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) para homens ou HDL < 1,3 mmol/l (<50 mg/dl) para mulheres ou tratamento medicamentoso para HDL baixo; 3) Triglicérides ≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl); 4) cintura abdominal ≥ 102 cm para homens ou ≥ 88 cm para mulheres e 5) hipertensão arterial ≥ 130/85 mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão.

Quadro 1 - Definições validadas de síndrome metabólica

Parâmetro	NCEP ATP3 2005 ³	IDF 2009 ⁴	EGIR 1999 ⁵	WHO 1999 ⁶	AAACE 2003 ⁷
Obrigatório			Resistência insulínica ou hiperinsulinemia de jejum (mais de 25% acima da referência)	Resistência insulínica > 25%; glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL; glicose 2h ≥ 140 mg/dL	Alto risco de resistência insulínica OU IMC ≥ 25 OU cintura ≥ 102 cm (homem) ≥ 88 cm (mulher)
Número de alterações	≥ 3	≥ 3	E ≥ 2	E ≥ 2	E ≥ 2
Glicose	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL OU tratamento medicamentoso para glicemia elevada	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL OU diagnóstico de diabetes	Glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL		Glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL; glicose 2h ≥ 140 mg/dL
HDL	<40 mg/dL (homem) <50 mg/dL (mulher) OU tratamento para HDL baixo	<40 mg/dL (homem) <50 mg/dL (mulher) OU tratamento para HDL baixo	<40 mg/dL	<35 mg/dL (homem) <40mg/dL (mulher)	<40 mg/dL (homem) <50 mg/dL (mulher)
Triglicérides	≥ 150 mg/dL OU tratamento para triglicérides aumentado	≥ 150 mg/dL OU tratamento para triglicérides aumentado	≥ 180 mg/dL OU tratamento para dislipidemia	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
Obesidade	cintura ≥ 102 cm (homem) ≥ 88 cm (mulher)	cintura ≥ 94 cm (homem) ≥ 80 cm (mulher)	cintura ≥ 94 cm (homem) ≥ 80 cm (mulher)	Relação cintura/quadril >0,9 (homem) 0,85 (mulher) OU IMC ≥ 30	
Hipertensão	$\geq 130 \times 85$ mmHg OU tratamento para hipertensão	$\geq 130 \times 85$ mmHg OU tratamento para hipertensão	$\geq 140 \times 90$ mmHg OU tratamento para hipertensão	$\geq 140 \times 90$ mmHg	$\geq 130 \times 85$ mmHg

NCEP ATP3: *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel 3*; IDF: *International Diabetes Federation*; EGIR: *Group for the Study of Insulin Resistance*; WHO: *World Health Organization*; AAACE: *American Association of Clinical Endocrinologists*.

A obesidade e a síndrome metabólica são importantes problemas de saúde em todo o mundo, e suas incidências vem crescendo ao longo das últimas décadas^{8,9}. Um estudo retrospectivos que analisou dados de 68,5 milhões de pessoas demonstrou que a prevalência da obesidade dobrou em 70 países desde 1980¹⁰. No Brasil, segundo a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito por Telefone do ano de 2021¹¹, 57,2% da população adulta apresenta excesso de peso (IMC \geq 25 kg/m²) e 22,4% dos adultos são obesos. A síndrome metabólica tem sua prevalência estimada em aproximadamente 24% da população norte americana e entre 14% e 30% na américa do sul^{12,13}.

O aumento da obesidade e da síndrome metabólica está relacionado ao aumento de doenças cardiovasculares, doença hepática gordurosa não alcoólica, alguns tipos de câncer e outros problemas de saúde^{14,15}.

A fisiopatologia da síndrome metabólica e da obesidade é complexa e envolve tanto fatores ambientais, relacionados aos hábitos de vida, quanto fatores genéticos^{16,17}. Apesar de inúmeras modalidades de tratamento tanto da obesidade quanto dos diversos componentes da síndrome metabólica (gordura abdominal, hipertensão, dislipidemia e resistência insulínica), o manejo ideal é desafiador e os resultados muitas vezes são insatisfatórios. Dentre as modalidades terapêuticas, podem ser citadas as mudanças dos hábitos de vida - principalmente relacionados a dieta e exercício físico -, tratamentos medicamentosos, terapias endoscópicas e tratamentos cirúrgicos¹⁸. Mais recentemente, diversos estudos indicaram a relação entre obesidade e síndrome metabólica com a microbiota intestinal, abrindo caminho para novas possibilidades terapêuticas com foco na manipulação da microbiota intestinal^{19,20}.

1.2 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

A microbiota intestinal é uma comunidade complexa composta por trilhões de microrganismos e substâncias que interagem com o organismo humano, podendo influenciar em diversos aspectos da saúde humana. A microbiota intestinal já foi relacionada a diversas doenças e condições, incluindo doenças do trato gastrointestinal, infecciosas, neurológicas, reumáticas e até psiquiátricas²¹. Com o crescente interesse pela microbiota intestinal e sua relação com as diversas doenças, foram desenvolvidas estratégias terapêuticas com o objetivo de manipular e modular a microbiota intestinal, tais como os probióticos, prebióticos e o transplante de microbiota fecal (TMF).

Apesar de referências sobre a utilização do TMF em civilizações antigas, o uso terapêutico em humanos do TMF na medicina moderna foi descrito pela primeira vez em 1958 por Ben Eiseman em uma série de quatro casos de pacientes com colite pseudomembranosa, com bons resultados²². Após algumas décadas de esquecimento, o TMF voltou a ser estudado e hoje é tratamento efetivo para infecção por *Clostridium difficile* com alto nível de evidência, sendo a primeira linha no tratamento da infecção recorrente, corroborado por inúmeros ensaios clínicos randomizados (ECRs) e metanálises²³.

A relação entre a microbiota intestinal e a obesidade e síndrome metabólica foi estudada por diversos autores, tanto em animais quanto em humanos, o que motivou a realização do TMF como possibilidade terapêutica adjuvante para essas condições²⁴⁻²⁷. Dentre os fatores conhecidos e mais bem estudados, podemos citar a relação entre os filos firmicutes:bacteroidetes, que encontra-se aumentada na obesidade; a diversidade da microbiota intestinal, diminuída na obesidade e na síndrome metabólica; a produção de butirato - um ácido graxo de cadeia curta (AGCC) - a partir da fermentação dos carboidratos por bactérias da microbiota, como a *F. prausnitzii* e *Roseburia sp.*, que parece aumentar a sensibilidade à insulina e está diminuída em pacientes com síndrome metabólica; a hidrólise dos ácidos biliares por bactérias da microbiota intestinal, em especial do gênero *Faecalibacterium*, que está diminuído na obesidade e levaria a uma menor absorção de gorduras e diminuiriam as sinalizações celulares e metabólicas promovidas pelos ácidos biliares relacionadas à obesidade; a liberação de moléculas pró-inflamatórias, como os lipopolissacarídeos de bactérias gram negativas, promovendo inflamação do tecido adiposo e redução da

sensibilidade à insulina; a relação entre doença cardiovascular e aterosclerose e metabólitos produzidos pela microbiota intestinal, como o N-óxido de trimetilamina (TMAO) e a fenilacetil glutamina^{24,27-30}.

O TMF poderia alterar a microbiota intestinal, aumentar a diversidade microbiana, modular as relações entre as diferentes espécies, aumentando a secreção de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), modulando a via dos ácidos biliares e a produção de alguns AGCC, dentre outros possíveis mecanismos. Essas alterações poderiam então auxiliar no tratamento da obesidade e da síndrome metabólica, melhorando a sensibilidade à insulina, alterando o metabolismo das gorduras, triglicerídeos e colesterol e modulando a resposta inflamatória^{24,27-30}.

O preparo do TMF implica um ou mais doadores com características de interesse para o tratamento específico, que passam por triagem clínica e laboratorial. Após análise, o material coletado é então diluído e resfriado, estando pronto para ser fracionado e administrado. Existem diferentes vias para proceder o TMF, podendo ser realizado pelo trato gastrointestinal superior - via sonda nasoenteral ou enteroscopia anterógrada -, pelo trato gastrointestinal inferior - por colonoscopia, retossigmoidoscopia ou enema retal - ou, mais recentemente, por cápsulas via oral, não parecendo haver diferença na eficácia do TMF em relação a via utilizada^{31,32}.

Apesar da relação bem estabelecida entre microbiota intestinal tanto com a obesidade quanto a síndrome metabólica, não há uma relação de causalidade bem definida e não se sabe se o TMF poderia de fato impactar na alteração de parâmetros clínicos e laboratoriais relevantes, auxiliando no tratamento desses pacientes.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar a segurança e a eficácia do TMF no tratamento da obesidade e da síndrome metabólica, avaliando o impacto na alteração de parâmetros clínicos e laboratoriais, por meio de uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise fundamentada na metodologia proposta pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*³³ e guiada pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis (PRISMA)*³⁴, avaliando a eficácia e segurança do TMF para tratamento da obesidade e síndrome metabólica.

3.2 REGISTRO DE PROTOCOLO

O protocolo de estudo foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)* sob o número CRD42019137446, do Centro de Revisões e da Universidade de York-Inglaterra.

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.3.1 Tipos de estudos

Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados, independentemente do idioma, ano ou do *status* de publicação, podendo ser incluído tanto estudos completos quanto resumos, desde que houvesse dados suficientes para a inclusão.

3.3.2 Pacientes

Adultos diagnosticados com síndrome metabólica por qualquer definição validada (Quadro 1) e/ou com obesidade - definida como IMC ≥ 30 kg/m², exceto para população asiática que é definida como IMC ≥ 25 - que não tenham sido submetidos a cirurgia bariátrica.

3.3.3 Intervenção e controle

Consideramos intervenção o TMF de doadores magros e saudáveis realizado por qualquer das vias válidas - endoscópica anterógrada, endoscópica retrógrada, enema ou capsulas via oral. Consideramos controle o “procedimento fantasma” com salina ou fezes autólogas quando utilizada a via endoscópica, e cápsulas placebo idênticas quando realizado TMF com cápsulas orais.

3.3.4 Desfechos e seguimento

Foram considerados desfechos de interesse apenas parâmetros clinicamente significantes para obesidade e síndrome metabólica: peso, IMC, HbA1c, glicemia de jejum, *Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistente* (HOMA-IR), colesterol total, HDL, LDL e triglicérides. Os estudos deveriam apresentar um seguimento mínimo de duas semanas para serem incluídos. Nos estudos que apresentaram mais de uma aferição dos desfechos ao longo do tempo, foi utilizado o valor aferido no momento mais próximo da média do tempo de aferição dos estudos para a metanálise principal. Também foram avaliados os efeitos adversos graves relacionados ao TMF.

3.4 MÉTODOS DE PESQUISA PARA IDENTIFICAÇÃO DE TRABALHOS

3.4.1 Fonte de informações e bases de dados

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE, EMBASE, Central Cochrane e *Latin-American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS). Também foram realizadas buscas na literatura cinzenta pelas referências das referências, ECRs em andamento e teses não publicadas. Quando um estudo não disponibilizava dados pertinentes relativos aos desfechos, foi realizado contato por e-mail com o autor solicitando dados complementares. A pesquisa foi atualizada até novembro de 2022.

3.4.2 Estratégia de busca

A estratégia de busca utilizada foi planejada para apresentar uma grande sensibilidade para que nenhum estudo fosse perdido, focando no TMF.

A estratégia utilizada no MEDLINE (via PubMed) foi:

```
((Fecal OR Faecal OR faeces OR stool OR microbiota OR microbiome)
AND (Transfer OR Transplantation OR Transplantations OR transplant OR
transplants)) OR FMT)))
```

Foram utilizadas estratégias similares simplificadas para as demais bases de dados.

3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E COLETA DE DADOS

3.5.1 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores independentes, que revisaram todos os títulos após a remoção de estudos duplicados e de versões antigas de estudos sequenciais. Estudos potencialmente relevantes, foram eleitos para análise de resumos. Os estudos que contemplavam os critérios de elegibilidade e os que deixavam dúvidas em relação a esses critérios foram avaliados pelos textos completos. Após a leitura dos textos completos, os dois pesquisadores definiram em consenso quais seriam incluídos na revisão.

3.5.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada utilizando planilhas de Excel para extração de dados relevantes dos estudos incluídos.

Foram extraídos de cada estudo selecionado os seguintes dados: autor(es), ano de publicação, características dos pacientes, número de pacientes, via e forma do TMF e do controle, desfecho primário, eventos adversos, tempo de seguimento e parâmetros clinicamente significantes.

3.6 RISCO DE VIESES DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Os riscos de vieses dos estudos selecionados foram avaliados pela ferramenta *Revised Cochrane Risk-of-Bias tool for randomized trials (RoB-2)*³⁵. Foi realizada a análise de cada desfecho em cada estudo individualmente, como sugerido pela ferramenta, e posteriormente foi realizada uma análise global de cada estudo.

O RoB-2 avalia cada estudo em cinco domínios: processo de randomização, desvios da intervenção original, perda de dados de desfechos, medidas dos desfechos e seleção de resultados reportados. Após a avaliação dos cinco domínios, um conceito global é atribuído, podendo ser definido em três grupos: baixo risco de viés, risco de viés intermediário ou alto risco de viés.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA E SÍNTESE DOS DADOS

Como todos os desfechos de interesse para a realização da metanálise são variáveis quantitativas, foram extraídas as médias e desvios-padrão de cada desfecho de interesse para então ser calculada a diferença de médias [*means differences* (MD)]. Caso algum estudo apresentasse apenas medianas e/ou medidas de dispersão alternativas - como interquartis e máximo-e-mínimo -, foi utilizada a fórmula de Hozo³⁶ para estimar as médias e desvios-padrão e assim ser possível incluir os dados na metanálise. Não foram considerados para metanálise desfechos reportados em menos da metade da população do estudo. Foram considerados estatisticamente significativo os intervalos de confiança (IC) de 95% e $p < 0,05$.

A síntese dos dados foi realizada por meio da metanálise utilizando o software *Review Manager software version 5.3* (Revman 5.3) e foram demonstrados numericamente e por gráficos de floresta (*forrest plots*).

3.8 ANÁLISE DE HETEROGENEIDADE

A análise de heterogeneidade entre os estudos foi calculada pelo teste de Higgins, que quantifica a heterogeneidade dos dados em porcentagem (I^2). Para heterogeneidade baixa ($I^2 < 50\%$) utilizou-se o efeito fixo para a realização da metanálise, valorizando estudos com maiores populações, enquanto para heterogeneidade alta ($I^2 > 50\%$) foi utilizado o efeito randômico para reduzir o impacto da heterogeneidade entre os dados dos estudos. Nos desfechos com heterogeneidade alta, foi realizada uma avaliação qualitativa minuciosa explorando possíveis causas para a alta heterogeneidade.

3.9 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência foi realizada utilizando os parâmetros do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)³⁷ pelo software “GRADEpro” para desenvolvimento de diretrizes. Cinco domínios são avaliados para determinar a qualidade da evidência para cada desfecho: desenho de estudo, risco de vieses, inconsistência, imprecisão e evidência indireta. A qualidade da evidência para cada desfecho é então definida como *muito baixa*, *baixa*, *moderada* ou *alta*.

3.10 ANÁLISE COMPLEMENTAR E DE SUBGRUPOS

Foram realizadas análises preliminares dos dados obtidos para avaliar a necessidade de análises de subgrupos e análises complementares.

Como os estudos aferiram os desfechos de interesse em diferentes momentos após o procedimento, foi definida uma análise de subgrupos relacionada ao tempo de aferição pós procedimento - até 6 semanas e após 12 semanas.

Devido a escolha dos critérios de inclusão, foram identificados dois perfis distintos de pacientes: obesos com síndrome metabólica e obesos sem síndrome metabólica, sendo definida uma análise de subgrupos para os diferentes perfis.

Como os estudos apresentaram apenas os valores absolutos dos desfechos de interesse antes e depois do procedimento, sem reportar o *delta* – ou seja, redução/aumento, ganho/perda – foi definida a necessidade de uma análise complementar dos parâmetros de base da poluição, através de uma metanálise dos parâmetros basais dos estudos, para identificar eventuais desbalanços nas características de base que pudessem interferir na análise dos resultados.

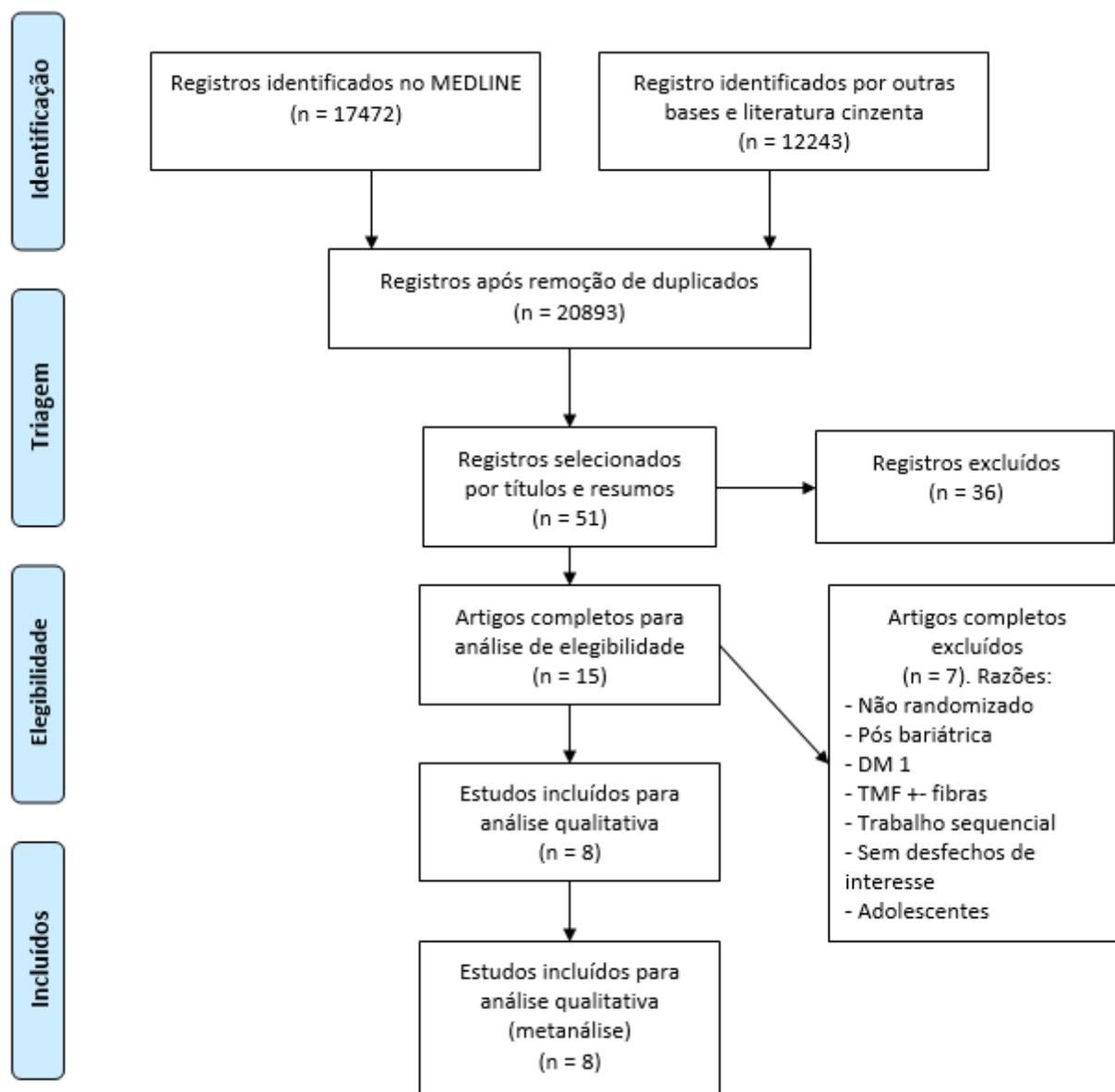
4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Um total de 29.715 títulos foram recuperados das bases de dados eletrônicas e literatura cinzenta. Após removidos resultados duplicados, 20.893 registros foram avaliados por título. Desses, 51 tiveram seus resumos avaliados, dos quais 15 foram elegíveis para avaliação do texto completo. Sete desses estudos foram excluídos por diferentes motivos: Li et al.³⁸ publicaram uma série de casos; Groot et al.³⁹, em estudo publicado em 2020, compararam TMF de doadores com síndrome metabólica *versus* TMF de doadores pós cirurgia bariátrica; Leong et al.⁴⁰ estudaram o TMF em uma população de adolescentes; Manrique et al.⁴¹ estudaram a dinâmica da microbiota intestinal após o TMF, porém não reportaram desfechos de interesse clínico; Allegretti et al.⁴² publicaram um segundo artigo com os mesmos pacientes publicados previamente, porém com análises e enfoque distintos; Mocanu et al.⁴³ compararam dois tipos diferentes de suplementação com fibras associadas ao TMF; novamente Groot et al.⁴⁴, em estudo publicado em 2021, estudaram o papel do TMF em pacientes com diabetes tipo I.

Ao término do processo de seleção, oito estudos foram incluídos para análise qualitativa e quantitativa final⁴⁵⁻⁵² (Figura 1).

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos estudos identificados e incluídos



4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Oito ECRs foram selecionados e incluídos na análise, somando um total de 219 pacientes, sendo 117 no grupo TMF e 102 no grupo placebo. As principais características de cada estudo, incluindo autores, ano de publicação, desenho de estudo, características da população, número de participantes, intervenção, controle, desfecho primário, parâmetros clínicos e laboratoriais de interesse reportados e tempo de seguimento, estão sumarizados no Quadro 2.

Quadro 2 - Características dos estudos incluídos

Autores (ano)	País	Desenho de estudo	População	Número (N)	Intervenção	Controle	Desfecho primário	Parâmetros clínicos reportados/tempo de aferição pós TMF	Tempo de seguimento
Ng et al. ⁵¹ (2021)	China	ECR	Pacientes chineses com obesidade (IMC 28-45) entre 18-70 anos com DM2	Total: 41 TMF 21 Placebo 20	TMF doadores magros (IMC<23) por enteroscopia anterógrada em 3 doses	Soro fisiológico por enteroscopia anterógrada	% de indivíduos com >20% de enxerto da microbiota doadora	Glicemia de jejum, HbA1c, HOMA-IR, Colesterol/triglicérides 24 semanas	24 semanas
Koopen et al. ⁵⁰ (2021)	Holanda	ECR	Homens com obesidade (IMC 30-43) com SM	Total: 24 TMF 12 Placebo 12	TMF doadores magros (IMC 18,5-25) por sonda nasoenteral em dose única	TMF autólogo	Sensibilidade à insulina‡	Glicemia de jejum, HbA1c, HOMA-IR, Colesterol/triglicérides, Peso 6 semanas	12 semanas
Yu et al. ⁴⁹ (2020)	EUA	ECR	Pacientes com obesidade (IMC>30) com resistência à insulina entre 25-60 anos	Total: 24 TMF 12 Placebo 12	TMF de doadores magros (IMC 19,5-21,8) por cápsulas via oral em dose semanal	Cápsulas placebo idênticas	Sensibilidade a insulina‡	Glicemia de jejum, HbA1c, HOMA-IR, Colesterol/triglicérides, Peso 6 e 12 semanas	12 semanas
Allegretti et al. ⁴⁸ (2020)	EUA	ECR	Pacientes com obesidade (IMC>35) sem SM	Total: 22 TMF 11 Placebo 11	TMF de doador magro único (IMC=17,5) por cápsulas via oral em 3 doses	Cápsulas placebo idênticas	Aumento de GLP-1	Glicemia de jejum, HbA1c, HOMA-IR, Colesterol/triglicérides, Peso, IMC 6 e 12 semanas	12 semanas
Smits et al. ⁴⁷ (2018)	Holanda	ECR	Homens com obesidade e SM entre 21-69 anos†	Total: 20 TMF 10 Placebo 10	TMF de doadores magros veganos (IMC 20-25) por sonda nasoenteral em dose única	TMF autólogo visualmente idêntico	Injúria vascular§	Glicemia de jejum, HbA1c, Colesterol/triglicérides 2 semanas	2 semanas

continua

conclusão

Autor (ano)	País	Desenho de estudo	População	Número (N)	Intervenção	Controle	Desfecho primário	Parâmetros clínicos reportados/tempo de aferição pós TMF	Tempo de seguimento
Kootte et al. ⁴⁶ (2017)	Holanda	ECR	Homens com SM entre 21-69 anos†	Total: 38 -1ª etapa: TMF 26 Placebo 12 -2ª etapa: TMF único 13 TMF duplo 13	TMF de doadores magros (IMC<25) por sonda nasoenteral em dose única (1ª etapa) e dose de reforço (2ª etapa)	1º tempo: TMF autólogo 2º tempo: procedimento o fantasma	Sensibilidade a insulina‡	Glicemia de jejum, HbA1c, HOMA-IR, Colesterol/triglicérides, Peso, IMC 6 semanas	18 semanas
Vrieze et al. ⁴⁵ (2012)	Holanda	ECR	Homens com obesidade (IMC>30) com SM †	Total: 18 TMF 9 Placebo 9	TMF dose única de doadores magros (IMC<23) por sonda nasoenteral em dose única	TMF autólogo visualmente idêntico	Sensibilidade a insulina‡	Glicemia de jejum, HbA1c, Colesterol/triglicérides, Peso, IMC 6 semanas	6 semanas
Ponte Neto et al. ⁵² (2023)	Brasil	ECR	Mulheres com obesidade (IMC 30-40) e síndrome metabólica entre 18-70 anos	Total: 32 TMF 16 Placebo 16	TMF dose única de doador magro único (IMC=18,9) por enteroscopia anterógrada em dose única	Soro fisiológico 0,9% por enteroscopia anterógrada	Mudança na microbiota intestinal	Glicemia de jejum, HbA1c, HOMA-IR, Colesterol/triglicérides, Peso, IMC 6, 12 e 24 semanas	1 ano

ECR: ensaio clínico randomizado; IMC: índice de massa corporal; TMF: transplante de microbiota fecal; SM: síndrome metabólica; DM2: diabetes melitus tipo II.

†IMC>30 E glicemia de jejum ≥5,6 mmol/L E ≥ 2 de um dos seguintes critérios: triglicérides ≥ 1,7 mmol/L; HDLc < 1,0 mmol/L; Pressão arterial ≥ 130/85 mmHg; cintura ≥102 cm; § Avaliado pelo teste de colina e carnitina (CCCT) e tomografia computadorizada com “PET” da aorta; ‡ Avaliado pelo teste hiperinsulinêmico euglicêmico.

Quatro estudos foram conduzidos na Holanda^{45-47,50}, dois nos Estados Unidos da América^{48,49}, um na China⁵¹ e um no Brasil⁵².

Sete estudos avaliaram o papel do TMF em pacientes obesos com síndrome metabólica e/ou resistência insulínica^{45-47,49-52}, enquanto um estudo⁴⁸ incluiu apenas pacientes obesos sem síndrome metabólica.

Todos os estudos utilizaram fezes de doadores magros, com IMC que variou de 17,5⁴⁸ até 25 kg/m²^{46,47,50}. Um estudo utilizou apenas doadores magros e veganos⁴⁷, enquanto os demais não restringiram a dieta dos doadores. Dois estudos utilizaram fezes de um único doador^{48,52} para produzir o TMF, enquanto os demais utilizaram diversos doadores.

Em relação a administração do TMF, seis estudos utilizaram a via anterógrada com auxílio da endoscopia^{45-47,50-52}, seja por enteroscopia anterógrada direta seja por sonda nasoenteral posicionada por endoscopia. Dois estudos utilizaram a via oral com cápsulas de TMF^{48,49}.

Em relação a posologia, quatro estudos realizaram o TMF em dose única^{45,47,50,52}, um estudo dividiu as análises em duas etapas⁴⁶, porém reportou parâmetros de interesse apenas após a primeira dose, e portanto foi considerado TMF em dose única para análise nesta revisão. Três estudos realizaram múltiplas doses de TMF^{48,49,51}.

Em relação aos controles, os dois estudo que realizaram TMF por via oral, utilizaram cápsulas de placebo idênticas com a mesma posologia. Dentre os seis estudos que realizaram TMF com auxílio de técnica endoscópica, quatro utilizaram processado de fezes do próprio paciente visualmente idêntica ao TMF – também chamado de TMF autólogo^{45-47,50} - enquanto dois utilizaram soro fisiológico 0,9%^{51,52}.

Em relação aos desfechos primários de cada estudo, quatro estudaram a sensibilidade à insulina como desfecho primários^{45,46,49,50}, utilizando o complexo teste hiperinsulinêmico euglicêmico para mensuração precisa da sensibilidade à insulina hepática e periférica. Allegretti et al.⁴⁸ avaliaram o aumento do GLP-1 como desfecho primário. Dois estudos^{51,52} avaliaram o sucesso biológico do TMF. Ng et al.⁵¹ definiram o sucesso como pacientes com mais de 20% de microbióta do enxerto após o TMF, enquanto Ponte Neto et al.⁵² avaliaram a mudança da microbiota intestinal de forma mais ampla. Smits et al.⁴⁷ avaliaram a injúria vascular utilizando o teste de colina e carnitina (CCCT) para medir a área sob a curva de TMAO pós-prandial e Tomografia computadorizada com “PET” da aorta.

Em relação aos parâmetros clinicamente significantes de interesse para esta revisão, todos os oito estudos reportaram glicemia de jejum, HbA1c, triglicérides e colesterol. Seis deles reportaram o HOMA-IR ou dados que possibilitaram o cálculo do HOMA-IR^{46,48-52}. Seis estudos reportaram o peso^{45,46,48-50,52}, dos quais quatro reportaram também o IMC^{45,46,48,52}. Seis estudos reportaram que não houve eventos adversos graves relacionados ao TMF^{46-49,51,52}. Três estudos aferiram tais parâmetros somente 6 semanas após o TMF^{45,46,50}. Três aferiram 6 e 12 semanas após o TMF^{48,49,52}, sendo que um deles também aferiu na 24^a semana após⁵². Smits et al.⁴⁷ aferiram 2 semanas após TMF enquanto Ng et al.⁵¹ aferiram apenas na 24^a semana. A média do tempo de aferição pós-procedimento foi de 12 semanas, sendo este o tempo de referência utilizado na metanálise principal nos estudos com múltiplas aferições ao longo do tempo.

O tempo de seguimento total dos pacientes variou entre 2 semanas⁴⁷ até 1 ano⁵².

4.3 RISCO DE VIESES NOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O risco de vieses de cada estudo foi avaliado utilizando o *Cochrane Risk of Bias tool for randomized trial (RoB-2)*³⁵. A análise do risco global de viés de cada estudo está ilustrada na Figura 2, enquanto o risco por desfecho está no Anexo A.

Figura 2 - Risco de vieses global por estudo pelo instrumento “Rob-2”

	Processo de Randomização	Desvios da intenção de tratamento	Perda de dados de desfechos	Medidas dos desfechos	Seleção de resultados reportados	Risco global de viés
VRIEZE 2012	?	+	+	+	?	!
KOOTE 2017	-	+	+	+	?	-
SMITS 2018	?	+	+	+	?	!
ALLEGRETTI 2020	+	+	+	+	+	+
YU 2020	+	+	+	+	+	+
KOOPEN 2021	+	+	+	+	?	!
NG 2022	+	+	+	+	?	!
PONTE-NETO 2023	+	+	?	+	+	!

+ Baixo risco
 ? Intermediário
 - Alto risco

O risco de vieses foi considerado baixo em dois estudos^{48,49}, não apresentando nenhuma falha metodológica ou de resultados que pudessem impactar algum dos cinco domínios de vieses.

Cinco estudos apresentaram risco de vieses intermediário^{45,47,50-52}. Quatro deles apresentaram problemas em relação a seleção de resultados reportados^{45,47,50,51}, dos quais dois também deixaram dúvidas em relação ao processo de randomização^{45,47}. Ponte Neto et al.⁵² apresentaram problemas quanto a perda de dados de alguns pacientes em relação a alguns dos parâmetros clinicamente significantes.

Um estudo⁴⁶ apresentou alto risco de viés, apresentando problemas em relação a seleção de resultados reportados e em relação ao processo de randomização, que foi realizado em duas etapas, porém com pouca clareza. As características de base foram apresentadas e comparadas no recorte da 2ª etapa - comparando o grupo TMF autólogo, TMF dose única e TMF duas doses -, porém os parâmetros clinicamente significantes foram reportados no recorte da primeira etapa - comparando TMF autólogo com uma dose de TMF -, ocasionando possibilidade de vieses importantes em relação à randomização e análise de resultados.

4.4 SÍNTESE DOS RESULTADOS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

4.4.1 Glicemia de jejum

Todos os oito estudos incluídos reportaram a glicemia de jejum, com um total de 203 participantes, sendo 110 no grupo TMF e 93 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -1,17 mg/dl IC95% [-3,24; 0,91], p = 0,27) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa (I² = 15%) (Gráfico 1). A qualidade da evidência para este desfecho foi moderada (Tabela 1).

Gráfico 1 - Glicemia de jejum - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção)

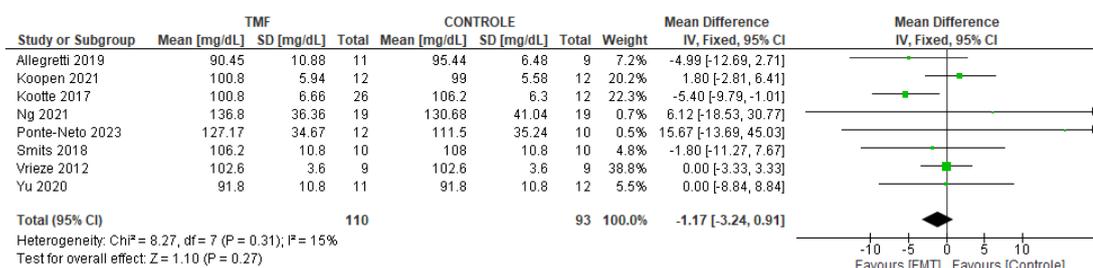


Tabela 1 - Qualidade da evidência

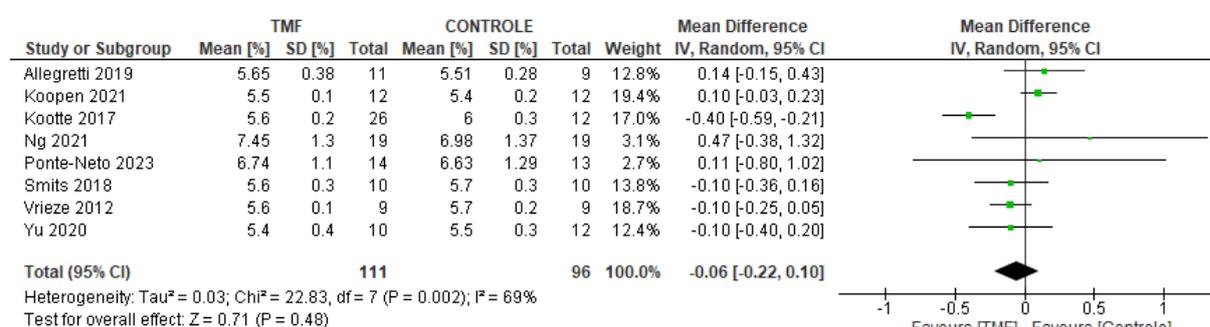
№ dos estudos	Avaliação da qualidade						№ de pacientes			Efeito		Qualidade
	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[TMF]	[Controle]	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Glicemia de jejum												
8	ECRs	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	112	94	-	MD 0.06 menor (0.18 menor para 0.05 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	
HbA1c												
8	ECRs	grave	grave (I ² 50-75%)	não grave	não grave	nenhum	112	93	-	MD 0.63 menor (2.4 menor para 1.15 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	
HOMA-IR												
6	ECRs	grave	muito grave (I ² >75%)	não grave	grave (Z < 0,5)	nenhum	90	73	-	MD 0.15 menor (1.26 menor para 0.95 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	
Colesterol total												
7	ECRs	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	100	86	-	MD 0.12 menor (0.27 menor para 0.03 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	
LDLc												
8	ECRs	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	112	95	-	MD 0.11 mais alto (0.01 menor para 0.24 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	
HDLc												
8	ECRs	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	112	95	-	MD 0.07 mais alto (0.01 mais alto para 0.12 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	
Triglicérides												
8	ECRs	grave	grave (I ² 50-75%)	não grave	grave (Z < 0,5)	nenhum	112	95	-	MD 0.04 menor (0.28 menor para 0.21 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	
Peso												
6	ECRs	grave	muito grave (I ² >75%)	não grave	grave (Z < 0,5)	nenhum	82	65	-	MD 1.12 mais alto (5.58 menor para 7.81 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	
Índice de Massa Corporal												
4	ECRs	grave	grave (I ² 50-75%)	não grave	não grave	nenhum	59	39	-	MD 0.93 menor (2.54 menor para 0.68 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	

ECRs: ensaios clínicos randomizados; IC: intervalo de confiança; MD: *Mean difference*.

4.4.2 Hemoglobina glicada (HbA1c)

Todos os oito estudos incluídos reportaram HbA1c, com um total de 207 participantes, sendo 111 no grupo TMF e 96 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,06% IC95% [-0,22%; 0,10%], p = 0,48) e a heterogeneidade entre os resultados foi alta (I² = 69%) (Gráfico 2). A qualidade da evidência para este desfecho foi baixa (Tabela 1).

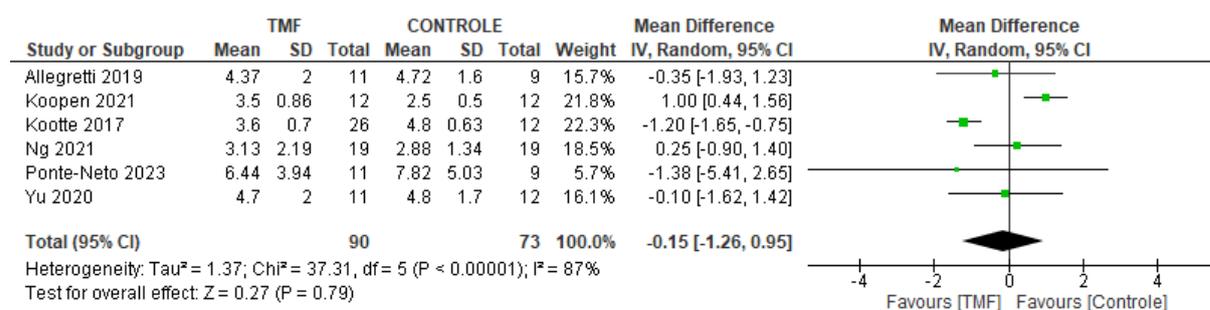
Gráfico 2 - HbA1c - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção)



4.4.3 HOMA-IR

Seis estudos reportaram HOMA-IR, com um total de 163 participantes, sendo 90 no grupo TMF e 73 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,15 IC95% [-1,26; 0,95], p = 0,79) e a heterogeneidade entre os resultados foi alta (I² = 87%) (Gráfico 3). A qualidade da evidência para este desfecho foi muito baixa (Tabela 1).

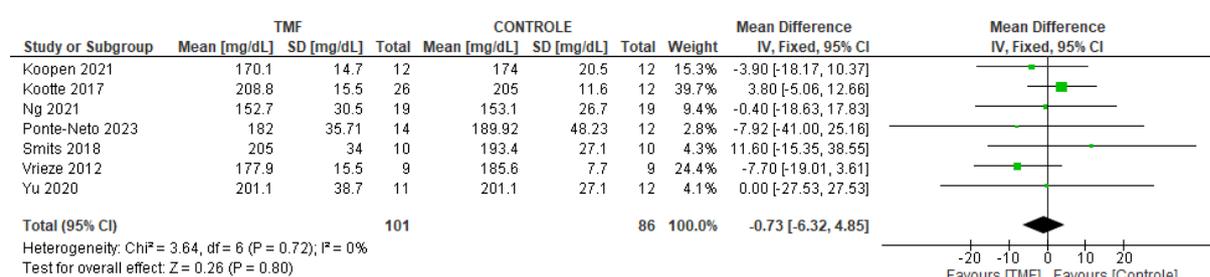
Gráfico 3 - HOMA-IR - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção)



4.4.4 Colesterol total

Sete estudos reportaram colesterol total, com um total de 187 participantes, sendo 101 no grupo TMF e 86 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,73 mg/dl IC95% [-6,32; 4,85], p = 0,80) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa (I² = 0%) (Gráfico 4). A qualidade da evidência para este desfecho foi moderada (Tabela 1).

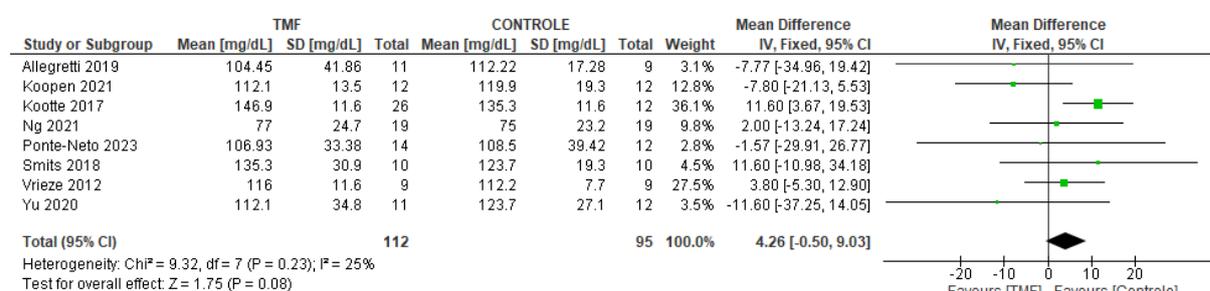
Gráfico 4 - Colesterol total - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção)



4.4.5 LDL

Todos os oito estudos reportaram LDL, com um total de 207 participantes, sendo 112 no grupo TMF e 95 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = 4,26 mg/dl IC95% [-0,50; 9,03], p = 0,08) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa (I² = 25%) (Gráfico 5). A qualidade da evidência para este desfecho foi moderada (Tabela 1).

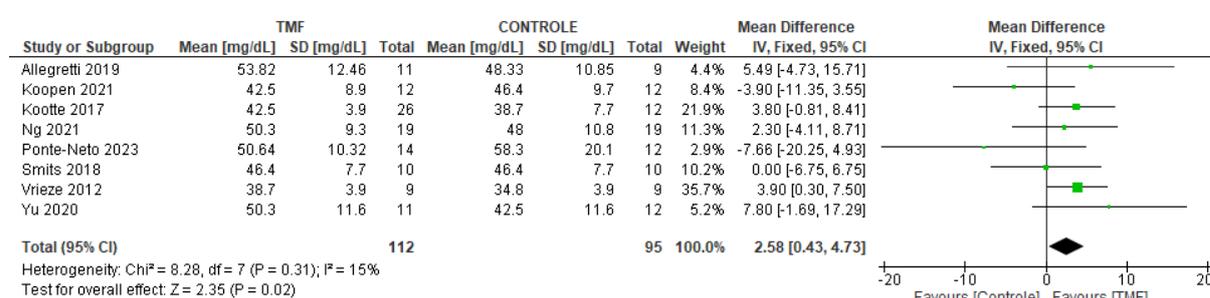
Gráfico 5 - LDL - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção)



4.4.6 HDL

Todos os oito estudos reportaram HDL, com um total de 207 participantes, sendo 112 no grupo TMF e 95 no grupo controle. O grupo TMF apresentou um HDL médio maior que o grupo controle após a intervenção (MD = 2,58 mg/dl IC95% [0,43; 4,73], $p = 0,02$). A heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2 = 15\%$) (Gráfico 6). A qualidade da evidência para este desfecho foi moderada (Tabela 1).

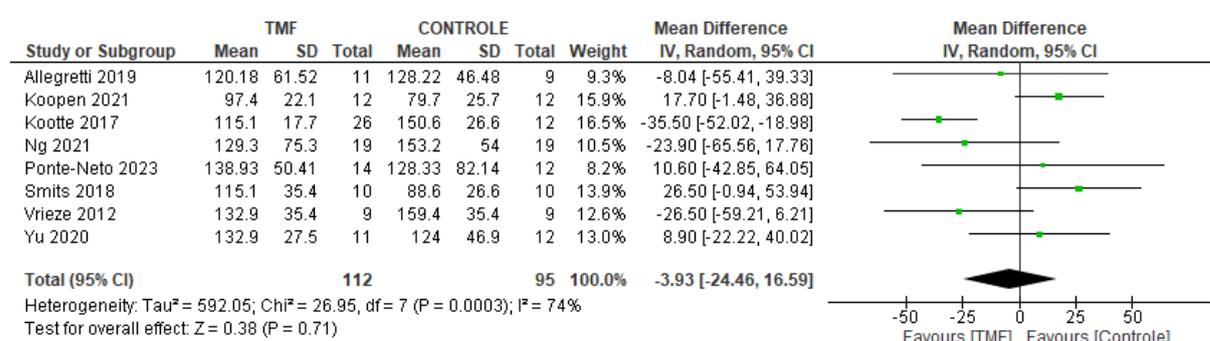
Gráfico 6 - HDL - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção)



4.4.7 Triglicérides

Todos os oito estudos reportaram triglicérides, com um total de 207 participantes, sendo 112 no grupo TMF e 95 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -3,93 mg/dl IC95% [-24,46; 16,59], $p = 0,71$) e a heterogeneidade entre os resultados foi alta ($I^2 = 74\%$) (Gráfico 7). A qualidade da evidência para este desfecho foi muito baixa (Tabela 1).

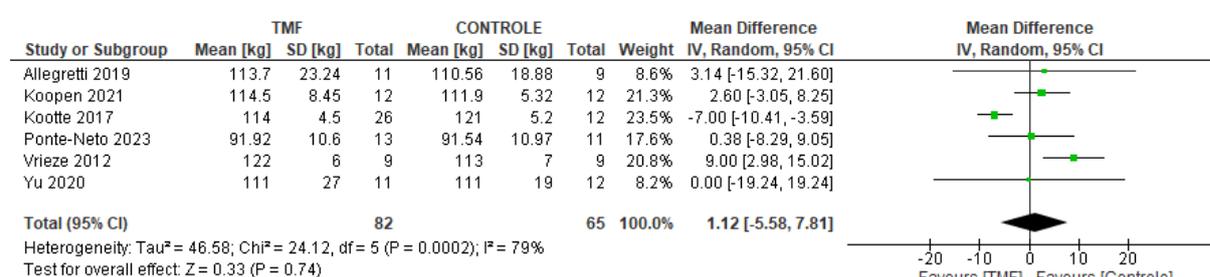
Gráfico 7 - Triglicérides - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção)



4.4.8 Peso

Seis estudos reportaram peso, com um total de 147 participantes, sendo 82 no grupo TMF e 65 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = 1,12 kg IC95% [-5,58; 7,81], p = 0,74) e a heterogeneidade entre os resultados foi alta (I²=79%) (Gráfico 8). A qualidade da evidência para este desfecho foi muito baixa (Tabela 1).

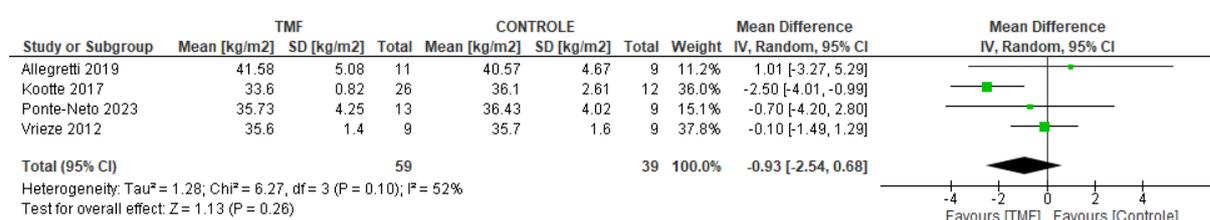
Gráfico 8 - Peso - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção)



4.4.9 Índice de Massa Corporal

Quatro estudos reportaram IMC, com um total de 98 participantes, sendo 59 no grupo TMF e 39 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,93 kg/m² IC95% [-2,54; 0,68], p = 0,26) e a heterogeneidade entre os resultados foi alta (I² = 52%) (Gráfico 9). A qualidade da evidência para este desfecho foi baixa (Tabela 1).

Gráfico 9 - IMC - TMF vs. controle (2 a 24 semanas pós-intervenção)



4.5 ANÁLISE DE HETEROGENEIDADE

Na avaliação dos cinco desfechos que apresentaram uma alta heterogeneidade ($I^2 > 50\%$) – HbA1c, HOMA-IR, triglicérides, peso e IMC - foi identificado que o trabalho de Kootte et al.⁴⁶ foi o responsável pela alta heterogeneidade em todos eles. Trata-se do único trabalho com alto risco de viés, com a maior amostra, e que já apresentava um desbalanço basal entre os grupos em relação à HbA1c, glicemia de jejum, peso e IMC.

4.6 ANÁLISE DE SUBGRUPOS PELO TEMPO DE AFERIÇÃO PÓS-INTERVENÇÃO

Devido aos diferentes momentos nos quais os desfechos foram mensurados nos diferentes estudos, foi realizada análise de subgrupos de acordo com o tempo de aferição dos desfechos após a intervenção. Foram subdivididos em desfechos aferidos até 6 semanas da intervenção (precoce) e desfechos aferidos entre 12 e 24 semanas após a intervenção (tardio).

4.6.1 Desfechos precoces (até 6 semanas pós-intervenção)

4.6.1.1 Glicemia de jejum

Sete estudos reportaram a glicemia de jejum até 6 semanas pós-intervenção, com um total de 166 participantes, sendo 90 no grupo TMF e 76 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,86 mg/dl IC95% [-2,97; 1,26], $p = 0,43$) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2 = 15\%$) (Anexo B). A qualidade da evidência para este desfecho foi moderada (Anexo C).

4.6.1.2 Hemoglobina glicada (HbA1c)

Sete estudos reportaram HbA1c até 6 semanas pós-intervenção, com um total de 171 participantes, sendo 92 no grupo TMF e 79 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,08 % IC95% [-0,23; 0,08], $p = 0,34$) e a heterogeneidade entre os resultados foi alta ($I^2 = 70\%$) (Anexo B). A qualidade da evidência para este desfecho foi baixa (Anexo C).

4.6.1.3 HOMA-IR

Cinco estudos reportaram HOMA-IR até 6 semanas pós-intervenção, com um total de 127 participantes, sendo 71 no grupo TMF e 56 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,02 IC95% [-1,36; 1,32], $p = 0,98$) e a heterogeneidade entre os resultados foi alta ($I^2 = 91\%$) (Anexo B). A qualidade da evidência para este desfecho foi muito baixa (Anexo C).

4.6.1.4 Colesterol total

Seis estudos reportaram colesterol total até 6 semanas pós-intervenção, com um total de 148 participantes, sendo 81 no grupo TMF e 67 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,65 mg/dl IC95% [-6,54; 5,25], $p = 0,83$) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2 = 0\%$) (Anexo B). A qualidade da evidência para este desfecho foi baixa (Anexo C).

4.6.1.5 LDL

Sete estudos reportaram LDL até 6 semanas pós-intervenção, com um total de 170 participantes, sendo 92 no grupo TMF e 78 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = 4,51 mg/dl IC95% [-0,56; 9,59], $p = 0,08$) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2 = 10\%$) (Anexo B). A qualidade da evidência para este desfecho foi moderada (Anexo C).

4.6.1.6 HDL

Sete estudos reportaram HDL até 6 semanas pós-intervenção, com um total de 170 participantes, sendo 92 no grupo TMF e 78 no grupo controle. O grupo TMF apresentou um HDL médio maior que o grupo controle até 6 semanas pós-intervenção (MD = 2,68 mg/dl IC95% [0,38; 4,98], $p = 0,02$). A heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2 = 32\%$) (Anexo B). A qualidade da evidência para este desfecho foi moderada (Anexo C).

4.6.1.7 Triglicérides

Sete estudos reportaram triglicérides até 6 semanas pós-intervenção, com um total de 170 participantes, sendo 92 no grupo TMF e 78 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = 4,51 mg/dl IC95% [-25,20; 34,21], $p = 0,77$) e a heterogeneidade entre os resultados foi alta ($I^2=88\%$) (Anexo B). A qualidade da evidência para este desfecho foi muito baixa (Anexo C).

4.6.1.8 Índice de Massa Corporal (IMC)

Três estudos reportaram IMC até 6 semanas pós-intervenção, com um total de 78 participantes, sendo 46 no grupo TMF e 32 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,85 kg/m² IC95% [-2,90; 1,20], $p = 0,41$) e a heterogeneidade entre os resultados foi alta ($I^2 = 70\%$) (Anexo B). A qualidade da evidência para este desfecho foi baixa (Anexo C).

4.6.1.9 Peso

Cinco estudos reportaram peso até 6 semanas pós-intervenção, com um total de 124 participantes, sendo 68 no grupo TMF e 56 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = 1,73 kg IC95% [-6,30; 9,77], $p = 0,67$) e a heterogeneidade entre os resultados foi alta ($I^2 = 83\%$) (Anexo B). A qualidade da evidência para este desfecho foi muito baixa (Anexo C).

4.6.2 Desfechos tardios (entre 12 e 24 semanas pós-intervenção)

4.6.2.1 Glicemia de jejum

Quatro estudos reportaram a glicemia de jejum entre 12 e 24 semanas pós-intervenção, com um total de 106 participantes, sendo 55 no grupo TMF e 51 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -1,42 mg/dl IC95% [-6,89; 4,05], $p = 0,61$) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2 = 0\%$) (Anexo D). A qualidade da evidência para este desfecho foi moderada (Anexo E).

4.6.2.2 Hemoglobina glicada

Quatro estudos reportaram HbA1c entre 12 e 24 semanas pós-intervenção, com um total de 106 participantes, sendo 56 no grupo TMF e 50 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = 0,04% IC95% [-0,15; 0,24], $p = 0,66$) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2 = 0\%$) (Anexo D). A qualidade da evidência para este desfecho foi baixa (Anexo E).

4.6.2.3 HOMA-IR

Quatro estudos reportaram HOMA-IR entre 12 e 24 semanas pós-intervenção, com um total de 101 participantes, sendo 52 no grupo TMF e 49 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,05 IC95% [-0,83; 0,73], $p = 0,90$) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2 = 0\%$) (Anexo D). A qualidade da evidência para este desfecho foi moderada (Anexo E).

4.6.2.4 Colesterol total

Três estudos reportaram colesterol total entre 12 e 24 semanas pós-intervenção, com um total de 86 participantes, sendo 43 no grupo TMF e 43 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,93 mg/dl IC95% [-14,53; 12,67], $p = 0,89$) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2 = 0\%$) (Anexo D). A qualidade da evidência para este desfecho foi baixa (Anexo E).

4.6.2.5 LDL

Quatro estudos reportaram LDL entre 12 e 24 semanas pós-intervenção, com um total de 107 participantes, sendo 55 no grupo TMF e 52 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -1,87 mg/dl IC95% [-12,57; 8,82], $p = 0,73$) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2 = 0\%$) (Anexo D). A qualidade da evidência para este desfecho foi baixa (Anexo E).

4.6.2.6 HDL

Quatro estudos reportaram HDL entre 12 e 24 semanas pós-intervenção, com um total de 107 participantes, sendo 55 no grupo TMF e 52 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = 2,88 mg/dl IC95% [-1,72; 7,47], $p = 0,22$). A heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2=0\%$) (Anexo D). A qualidade da evidência para este desfecho foi moderada (Anexo E).

4.6.2.7 Triglicérides

Quatro estudos reportaram triglicérides entre 12 e 24 semanas pós-intervenção, com um total de 107 participantes, sendo 55 no grupo TMF e 52 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = -0,24 mg/dl IC95% [-20,31; 19,83], $p = 0,98$) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2=0\%$) (Anexo D). A qualidade da evidência para este desfecho foi baixa (Anexo E).

4.6.2.8 Peso

Três estudos reportaram peso entre 12 e 24 semanas pós-intervenção, com um total de 67 participantes, sendo 35 no grupo TMF e 32 no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos (MD = 0,75 kg IC95% [-6,51; 8,02], $p = 0,84$) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa ($I^2 = 0\%$) (Anexo D). A qualidade da evidência para este desfecho foi baixa (Anexo E).

4.7 ANÁLISE DE SUBGRUPOS PELO PERFIL DE PACIENTES

Dos oito estudos incluídos na análise, sete^{45-47,49-52} estudaram pacientes obesos com síndrome metabólica e apenas um⁴⁸ estudou pacientes obesos sem síndrome metabólica. Para descartar um possível viés devido ao perfil diferente dos pacientes, foram suprimidos os resultados de Allegretti et al.⁴⁸, porém não houve mudança estatisticamente significativa em nenhum desfecho avaliado (Anexo F). Não houve possibilidade realizar metanálise do subgrupo de pacientes obesos sem síndrome metabólica pois apenas o estudo de Allegretti et al. apresentou este perfil de paciente.

4.8 ANÁLISE COMPLEMENTAR DAS CARACTERÍSTICAS DE BASE

Foram realizadas metanálises dos oito estudos incluídos utilizando os valores de base dos nove parâmetros estudados – HbA1c, glicemia de jejum, HOMA-IR, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, peso e IMC (Anexo G).

O IMC basal foi discretamente menor no grupo TMF (MD = -0,94 kg/m² IC95% [-1,81; -0,08], p = 0,03) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa (I² = 47%) (Anexo G).

O HOMA-IR basal foi discretamente maior no grupo TMF (MD = 0,37 IC95% [0,03; -0,70], p = 0,03) e a heterogeneidade entre os resultados foi baixa (I² = 0%) (Anexo G).

Os demais parâmetros de base - HbA1c, glicemia de jejum, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides e peso – não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (Anexo G).

5 DISCUSSÃO

5.1 PAPEL DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA E OBESIDADE

Por se tratar de uma modalidade de tratamento ainda nova, é fundamental avaliar o perfil de segurança do TMF. Nenhum dos oito estudos incluídos relatou efeitos adversos graves relacionados ao TMF, demonstrando-se um tratamento seguro nesta população.

Nesta revisão sistemática com metanálise, o papel do TMF para o tratamento da síndrome metabólica e obesidade se mostrou limitado. Dentre os nove parâmetros estudados - peso, IMC, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, HOMA-IR, colesterol total, LDL, HDL e triglicérides -, apenas o HDL apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, favorecendo o grupo do TMF. Ainda assim, a diferença entre os grupos foi modesta, com uma diferença média de 2,58 mg/dl maior no grupo TMF (IC95% 0,43 a 4,73 mg/dl), o que representa um impacto clínico insignificante. A relação entre microbiota fecal e o metabolismo do colesterol já foi apontada em alguns estudos⁵³⁻⁵⁵. Vieira-Silva et al.⁵⁶ identificaram relação entre o uso de estatinas e melhora da disbiose dentre os participantes do projeto *Metagenomics in Cardiometabolic Diseases* (METACARDIS) (ClinicalTrials: NCT02059538), corroborando com a relação entre o metabolismo dos lipídeos e colesterol com a microbiota intestinal. Wang et al.⁵⁷ fizeram uma revisão da literatura identificando estudos observacionais em humanos e experimentais em animais que sugerem uma relação entre a microbiota intestinal e o metabolismo dos lipídeos e colesterol, porém sem demonstrar causalidade e sem identificar os mecanismos dessa relação. Ng et al.⁵¹ identificaram discreta diminuição do colesterol total e do LDL no grupo TMF 24 semanas após a intervenção, porém o agregado dos resultados da metanálise não mostrou diferença entre os grupos. Apesar de alguns indícios de que a microbiota intestinal desempenha um papel no metabolismo dos lipídios e colesterol, não há estudo que demonstre papel terapêutico do TMF no aumento do HDL, tratando-se, portanto, de um achado novo na literatura que deve ser explorado em estudos futuros.

Dentre os demais parâmetros laboratoriais estudados, nota-se uma tendência a glicemia de jejum e hemoglobina glicada menores no grupo TMF, porém sem significância estatística neste estudo. Dois dos estudos incluídos^{45,46} reportaram melhora na sensibilidade periférica à insulina seis semanas após o TMF, utilizando o cálculo de taxa de desaparecimento de glicose por meio do teste periférico

hiperinsulinêmico euglicêmico (*hyperinsulinemic euglycemic clamp*) - considerado o padrão ouro para avaliação da sensibilidade à insulina. Trata-se de um sistema complexo de aferição em tempo real de sensibilidade à insulina que, apesar de demonstrar resultados positivos, parece apresentar baixa correlação com desfechos clínicos e laboratoriais relevantes. Dois estudos^{46,49} mostraram uma discreta redução dos níveis de HbA1c no grupo TMF, porém quando agregados aos resultados dos demais estudos essa diferença não foi observada. O conjunto dos achados desta revisão e da literatura sugere que o TMF pode favorecer a redução da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada, porém de forma discreta e errática.

Em relação aos parâmetros relacionados a obesidade (peso e IMC), não houve diferença entre os grupos. Apesar de haver uma vasta literatura demonstrando relação entre microbiota intestinal e obesidade^{58,59}, a causalidade ainda é difícil de ser provada⁶⁰. Na análise crítica desses resultados, é fundamental notar que qualquer modalidade de tratamento para obesidade deve ser conduzida em conjunto com mudanças dietéticas e de hábitos de vida, incluindo a prática de exercício físico⁶¹. Dentre os oito estudos incluídos, apenas dois^{50,52} padronizaram de forma sistemática a dieta dos participantes; três estudos^{48,49,51} reportaram orientações genéricas aos participantes em relação a dieta e exercícios físicos; dois estudos^{45,46} mantiveram a dieta basal dos pacientes; Smits et al.⁴⁷ orientaram apenas dieta onívora sem suplementação.

Dentre os estudos que padronizaram a dieta, Ponte Neto et al.⁵² relataram baixa adesão dos pacientes às medidas dietéticas apesar das orientações; Koopen et al.⁵⁰ fizeram uma padronização rígida e efetiva com dieta mediterrânea para todos os participantes que foi iniciada 2 semanas antes da intervenção. Foi observada melhora em diversos parâmetros clínicos e laboratoriais nos dois grupos, porém não houve melhora adicional após o TMF. Os autores hipotetizaram que as mudanças na microbiota promovidas pelas duas semanas de dieta mediterrânea prévias à intervenção tornaram os pacientes menos susceptíveis aos possíveis benefícios do TMF.

As diferentes orientações em relação a dieta e hábitos de vida, especialmente nos estudos em que não adotaram uma padronização, bem como a aderência ou não dos pacientes orientados, podem ter influenciado tanto os desfechos relacionados a obesidade quanto a efetividade e duração do enxerto do TMF.

Na análise de subgrupos, dividiu-se em parâmetros aferidos até 6 semanas pós-intervenção e parâmetros aferidos entre 12 e 24 semanas pós-intervenção. O HDL foi maior no grupo TMF aferido até 6 semanas após a intervenção (MD = 2,68 mg/dl IC95% 0,38 a 4,98 mg/dl), porém essa diferença não foi observada entre 12 e 24 semanas após. Esses resultados sugerem que o enxerto apresenta maior impacto nos parâmetros clínicos precocemente e por um período limitado. Todos os demais parâmetros estudados não apresentaram diferença entre os grupos, tanto até 6 semanas quanto entre 12 e 24 semanas.

A análise de subgrupos pelo tempo pós-TMF é importante pois ainda não se sabe por quanto tempo o perfil do enxerto se mantém. Alguns estudos mostram que o perfil da microbiota tende a retornar ao basal após algum tempo. Kootte et al.⁴⁶ não verificaram a melhora na sensibilidade à insulina 18 semanas pós-TMF, como haviam verificado com 6 semanas pós-TMF. Yu et al.⁴⁹ demonstraram que o perfil do enxerto se sustentou até 12 semanas pós-TMF. Ng et al.⁵¹ observaram que aproximadamente 29% dos participantes do grupo TMF apresentavam pelo menos 20% do perfil do enxerto após 24 semanas. Ponte Neto et al.⁵² observaram que algumas mudanças na microbiota receptora persistiram até 1 ano após o TMF. A avaliação da literatura associada aos achados desta revisão permite inferir que o perfil do enxerto – bem como eventuais benefícios clínicos associados - tende a ser perdido ao longo do tempo, mas a velocidade e a intensidade dessa modificação são difíceis de aferir. O tempo de manutenção do enxerto pós-TMF pode ser influenciado pela relação enxerto vs. receptor, pelo perfil de base da microbiota do receptor e do doador, pela posologia do TMF e por alterações de dieta e estilo de vida⁶⁰. Dessa forma, para manter os possíveis benefícios do TMF a longo prazo, podem ser necessários novos TMF ao longo do tempo.

Em relação as análises complementares, o estudo de Allegretti et al.⁴⁸ foi o único que incluiu pacientes obesos sem síndrome metabólica, o que representa um perfil de paciente diferente em relação aos demais estudos incluídos. Entretanto, apesar dessa discreta diferença de perfil, não houve impacto em relação aos desfechos estudados após a supressão dos resultados de Allegretti et al.⁴⁸ nas metanálises (Anexo F).

Em relação as metanálises dos parâmetros de base, foi observado um maior IMC basal no grupo controle e maior HOMA-IR basal no grupo TMF. Apesar de estatisticamente significativas, as diferenças identificadas foram discretas e clinicamente irrelevantes, o que não deve impactar de maneira importante os

resultados pós-intervenção. Ainda assim, essas diferenças implicariam maior facilidade em obter significância estatística favorável ao grupo TMF em relação ao IMC e, por outro lado, maior dificuldade em relação ao HOMA-IR. Entretanto não houve diferença entre os grupos pós-intervenção em relação ao IMC nem ao HOMA-IR, de forma que as discretas diferenças de base identificadas não impactaram de forma decisiva os resultados observados.

5.2 RESPOSTA AO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

A resposta ao TMF mostrou-se errática nos diferentes estudos, levando a resultados inconsistentes e heterogêneos em diversos desfechos. Além das diferenças técnicas e de diferentes posologias, podemos identificar fatores relacionados às características do receptor e às características do doador que podem contribuir para este padrão de resposta. A interação do enxerto com a microbiota e sistema imunológico do receptor também é um fator importante, porém difícil de ser mensurado e avaliado.

Em relação às características do receptor, dois estudos identificaram que pacientes com baixa diversidade da microbiota basal responderam melhor ao TMF em relação à alguns parâmetros metabólicos^{46,49}. Kootte et al.⁴⁶ utilizaram a taxa de desaparecimento de glicose para dividir os participantes do grupo TMF em respondedores (taxa >10%) e não-respondedores (taxa <10%), e observaram que os respondedores apresentavam uma microbiota basal pré-intervenção com baixa diversidade. Yu et al.⁴⁹ fizeram o caminho inverso para chegar à conclusão semelhante, avaliando apenas os pacientes com baixa microbiota basal e observando melhora discreta, mas estatisticamente significativa, do colesterol total (MD -23,2 mg/dl, IC95% -38,7; -3,9 mg/dl), glicemia de jejum (MD -10,8 mg/dl, 95% CI -19,8; -1,8 mg/dl) e HbA1c (MD -0,2%, 95% CI -0,4%; -0,01%) no grupo TMF.

Em relação às características do doador, há indícios de que também podem ser determinantes para o sucesso do TMF. Yu et al.⁴⁹ utilizaram múltiplos doadores, porém cada paciente recebeu TMF de apenas um doador específico. Foi identificado que um doador específico promoveu maiores alterações na microbiota dos seus receptores comparado aos demais, sugerindo que alguma característica daquele doador deveria favorecer o enxerto, porém não foi possível identificar qual seria essa característica. Allegretti et al.⁴⁸, em seu trabalho que focou em pacientes obesos,

sugeriram que a seleção de doadores deveria ser feita avaliando se o material fecal é rico em bactérias produtoras de hidrolase de sais biliares, devido ao papel dos sais biliares na absorção das gorduras, regulação do metabolismo dos lipídeos, glicose, homeostase energética e relação com a fisiopatologia da obesidade⁴⁸. Ng et al.⁵¹ observaram maiores mudanças na microbiota receptora em seu estudo do que em estudos prévios. Os autores atribuíram parte do maior sucesso ao fato de terem utilizado múltiplos doadores para a composição do TMF, minimizando o risco de um eventual doador ineficaz. Apesar das evidências de que as características dos doadores impactam na efetividade do TMF, fatores específicos são difíceis de serem identificados e a triagem laboratorial dos doadores pode encarecer e dificultar o TMF.

5.3 LIMITAÇÕES

Apesar de se tratar de uma revisão sistemática com metanálise de ECRs, e, portanto, oferecer a melhor evidência disponível na literatura, esta revisão apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

Primeiramente, há um número pequeno de ECRs abordando o TMF em pacientes com obesidade e/ou síndrome metabólica, com uma população total de 219 participantes. Por si só, o tamanho pequeno da amostra contribui para eventuais imprecisões e inconsistências nos resultados, que podem refletir em intervalos de confiança largos para alguns desfechos. Apesar de abordarem populações semelhantes, os desfechos primários foram diferentes em alguns estudos, o que pode impactar o poder do estudo em relação aos desfechos secundários. Por se tratar de uma terapia relativamente nova, seis dos oito estudos foram desenhados como “estudo-piloto”, não havendo cálculo amostral, o que também impacta no baixo poder dos resultados.

Outro aspecto relevante é que o TMF é um tratamento ainda não padronizado, de forma que os estudos utilizaram diferentes vias e diferentes posologias - fatores que podem interferir no sucesso do TMF. Além disso, mesmo padronizando a via e a posologia, caso não seja usado o mesmo doador, o perfil dos enxertos pode variar em cada estudo, podendo interferir nos resultados. Existem ainda os fatores relacionados aos receptores, que envolvem o perfil de microbiota basal, fatores genéticos e imunológicos e fatores relacionados à alimentação e hábitos de vida - como já abordado anteriormente -, que também podem interferir nos resultados.

Os estudos aferiram os parâmetros clínicos e laboratoriais em diferentes momentos após a intervenção, o que pode ser outro fator de confusão ao realizar a agregação dos resultados (metanálise). Para superar ao menos parcialmente esta limitação, foi feita tanto a análise global – utilizando a aferição mais próxima da média geral de 12 semanas quando realizada mais de uma aferição ao longo do tempo - quanto a análise por subgrupos de acordo com o tempo de aferição após o TMF.

Por fim, como os estudos não focaram suas avaliações nos parâmetros clinicamente significantes relacionados a obesidade e síndrome metabólica, nenhum apresentou os resultados mostrando o *delta* de cada parâmetro nos grupos – ou seja perda/ganho, aumento/redução -, mas sim apenas os valores absolutos pré e pós-intervenção. Para tentar minimizar os vieses relacionados aos dados disponíveis, foi realizada a análise complementar dos parâmetros de base dos estudos, na qual foi demonstrada que os grupos eram clinicamente comparáveis apesar de pequenas diferenças. Ainda assim, essa limitação não pode ser completamente superada.

5.3 PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar das limitações e incertezas em relação ao impacto do TMF na obesidade e síndrome metabólica, há elementos que podem encorajar futuros estudos, principalmente em relação ao aumento do HDL e a possível melhora da resistência à insulina (não observada nesta metanálise). Entretanto, é importante que estudos futuros incorporem algumas estratégias para superarem parte das limitações observadas.

Como discutido anteriormente, pacientes com disbiose e diversidade diminuída da microbiota intestinal basal parecem responder melhor ao TMF, com possível melhora mais relevante dos parâmetros metabólicos^{46,49}. A seleção mais criteriosa de doadores também parece aumentar a eficácia do TMF, porém ainda não está claro quais parâmetros deveriam ser utilizados para guiar a escolha dos melhores doadores^{48,49,51}. A seleção de pacientes com disbiose e de doadores deve ser incorporada aos futuros estudos, porém o impacto no custo do TMF deve ser avaliado.

Outro aspecto importante a ser incorporado é a padronização em relação a dieta e exercício físico, pois além de tornar os grupos mais homogêneos nesses aspectos fundamentais, possivelmente aumentará a eficácia e duração do TMF⁶².

Por fim, estudos futuros devem definir desfechos clínicos relevantes como desfecho primário, realizar um cálculo amostral para tal desfecho e reportar os resultados em termos de *delta* dos desfechos estudados. A partir dos resultados de estudos prévios ou mesmo dos resultados desta metanálise, é possível calcular uma amostra que tenha poder suficiente para avaliar com maior precisão o impacto clínico do TMF nesta população.

6 CONCLUSÕES

O TMF é um procedimento seguro em pacientes com obesidade e/ou síndrome metabólica, não apresentando reações adversas graves. O HDL foi maior no grupo TMF, porém com impacto clínico insignificante. Em relação aos demais parâmetros da síndrome metabólica a aos parâmetros relacionados à obesidade, o TMF não apresentou diferença em relação ao grupo controle.

REFERÊNCIAS*

* De acordo com Estilo Vancouver.

1. World Health Organization. Obesity [Internet]. 2023 [citado em: 15 jan. 2024]. Disponível em: www.who.int/health-topics/obesity.
2. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):157-63. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3. Erratum in: *Lancet*. 2004 Mar 13;363(9412):902.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
5. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999 May;16(5):442-3.
6. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization; 1999.
7. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003 May-Jun;9(3):237-52.
8. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2444-9.
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005 Nov 15;112(20):3066-72.

10. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezgebe HB, Mirraikhimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhbahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiue I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13-27.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021*. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):356-9.
13. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res*. 2007 Mar;4(1):32-8.
14. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991 Mar;14(3):173-94.
15. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 6;46(11):1978-85.

16. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):399-404.
17. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Sep;28(9):2289-304.
18. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet.* 2016 May 7;387(10031):1947-56.
19. Zhou Z, Sun B, Yu D, Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Feb 15;12:834485.
20. Sehgal K, Khanna S. Gut microbiota: a target for intervention in obesity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct;15(10):1169-1179.
21. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 Jan;31(1):69-75.
22. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958 Nov;44(5):854-9.
23. Singh T, Bedi P, Bumrah K, Gandhi D, Arora T, Verma N, Schleicher M, Rai MP, Garg R, Verma B, Sanaka MR. Fecal Microbiota Transplantation and Medical Therapy for *Clostridium difficile* Infection: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol.* 2022 Nov-Dec 01;56(10):881-888.
24. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Nov 2;101(44):15718-23.
25. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, Kayser BD, Levenez F, Chilloux J, Hoyles L; MICRO-Obes Consortium; Dumas ME, Rizkalla SW, Doré J, Cani PD, Clément K. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2016 Mar;65(3):426-36.
26. Druart C, Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, Thissen JP, Delzenne NM. Gut microbial metabolites of polyunsaturated fatty acids correlate with specific fecal bacteria and serum markers of metabolic syndrome in obese women. *Lipids.* 2014 Apr;49(4):397-402.
27. Khan MT, Nieuwdorp M, Backhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab.* 2014 Nov;20(5):753-60.
28. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006 Dec;444(7122):1027-31.

29. Rabot S, Membrez M, Bruneau A, Gérard P, Harach T, Moser M, Raymond F, Mansourian R, Chou CJ. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J*. 2010 Dec;24(12):4948-59.
30. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020 Jul 31;127(4):553-570.
31. Jiang ZD, Jenq RR, Ajami NJ, Petrosino JF, Alexander AA, Ke S, Iqbal T, DuPont AW, Muldrew K, Shi Y, Peterson C, Do KA, DuPont HL. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2018 Nov 2;13(11):e0205064.
32. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, Chang HJ, Coward S, Goodman KJ, Xu H, Madsen K, Mason A, Wong GK, Jovel J, Patterson J, Louie T. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Nov 28;318(20):1985-1993.
33. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3* [internet]. 2022 [citado em: 2022 out 12] Acesso em: www.training.cochrane.org/handbook.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(9):790-9.
35. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
36. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005 Apr 20;5:13. doi: 10.1186/1471-2288-5-13.
37. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G OA. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations* [internet]. 2013 [citado em: 2022 out 12]. Disponível em: <https://guidelinedevelopment.org/handbook>.
38. Li Y, Zhou Y, Zhu Y, Zhang M, Liu Y. Fecal microbiota transplantation improves blood glucose homeostasis in patients with brittle diabetes. *J Diabetes Investig*. 2018;9(Supp 1):47.

39. de Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, Prodan A, Levin E, Khan MT, Herrema H, Ackermans M, Serlie MJM, de Brauw M, Levels JHM, Sales A, Gerdes VE, Ståhlman M, Schimmel AWM, Dallinga-Thie G, Bergman JJ, Holleman F, Hoekstra JBL, Groen A, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut*. 2020;69(3):502-512.
40. Leong KSW, Jayasinghe TN, Wilson BC, Derraik JGB, Albert BB, Chiavaroli V, Svirskis DM, Beck KL, Conlon CA, Jiang Y, Schierding W, Vatanen T, Holland DJ, O'Sullivan JM, Cutfield WS. Effects of Fecal Microbiome Transfer in Adolescents With Obesity: The Gut Bugs Randomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2030415.
41. Manrique P, Zhu Y, van der Oost J, Herrema H, Nieuwdorp M, de Vos WM, Young M. Gut bacteriophage dynamics during fecal microbial transplantation in subjects with metabolic syndrome. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-15.
42. Allegretti JR, Kassam Z, Hurtado J, Marchesi JR, Mullish BH, Chiang A, Thompson CC, Cummings BP. Impact of fecal microbiota transplantation with capsules on the prevention of metabolic syndrome among patients with obesity. *Hormones (Athens)*. 2021;20(1):209-11.
43. Mocanu V, Zhang Z, Deehan EC, Kao DH, Hotte N, Karmali S, Birch DW, Samarasinghe KK, Walter J, Madsen KL. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med*. 2021;27(7):1272-9.
44. de Groot P, Nikolic T, Pellegrini S, Sordi V, Imangaliyev S, Rampanelli E, Hanssen N, Attaye I, Bakker G, Duinkerken G, Joosten A, Prodan A, Levin E, Levels H, Potter van Loon B, van Bon A, Brouwer C, van Dam S, Simsek S, van Raalte D, Stam F, Gerdes V, Hoogma R, Diekman M, Gerding M, Rustemeijer C, de Bakker B, Hoekstra J, Zwinderman A, Bergman J, Holleman F, Piemonti L, De Vos W, Roep B, Nieuwdorp M. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Gut*. 2021;70(1):92-105.
45. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6.e7.
46. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, Hermes G, Bouter KE, Koopen AM, Holst JJ, Knop FK, Blaak EE, Zhao J, Smidt H, Harms AC, Hankemeijer T, Bergman JJGHM, Romijn HA, Schaap FG, Olde Damink SWM, Ackermans MT, Dallinga-Thie GM, Zoetendal E, de Vos WM, Serlie MJ, Stroes ESG, Groen AK, Nieuwdorp M. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab*. 2017;26(4):611-619.e6.

47. Smits LP, Kootte RS, Levin E, Prodan A, Fuentes S, Zoetendal EG, Wang Z, Levison BS, Cleophas MCP, Kemper EM, Dallinga-Thie GM, Groen AK, Joosten LAB, Netea MG, Stroes ESG, de Vos WM, Hazen SL, Nieuwdorp M. Effect of Vegan Fecal Microbiota Transplantation on Carnitine- and Choline-Derived Trimethylamine-N-Oxide Production and Vascular Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(7):e008342.
48. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, Chiang A, Carrellas M, Hurtado J, Marchesi JR, McDonald JAK, Pechlivanis A, Barker GF, Miguéns Blanco J, Garcia-Perez I, Wong WF, Gerardin Y, Silverstein M, Kennedy K, Thompson C. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):855-863.e2.
49. Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Mahabamunuge J, Torres Soto M, Ford CB, Bryant JA, Henn MR, Hohmann EL. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med.* 2020;17(3):e1003051.
50. Koopen AM, Almeida EL, Attaye I, Witjes JJ, Rampanelli E, Majait S, Kemper M, Levels JHM, Schimmel AWM, Herrema H, Scheithauer TPM, Frei W, Dragsted L, Hartmann B, Holst JJ, O'Toole PW, Groen AK, Nieuwdorp M. Effect of Fecal Microbiota Transplantation Combined With Mediterranean Diet on Insulin Sensitivity in Subjects With Metabolic Syndrome. *Front Microbiol.* 2021;12:662159.
51. Ng SC, Xu Z, Mak JWY, Yang K, Liu Q, Zuo T, Tang W, Lau L, Lui RN, Wong SH, Tse YK, Li AYL, Cheung K, Ching JYL, Wong VWS, Kong APS, Ma RCW, Chow EYK, Wong SKH, Ho ICH, Chan PKS, Chan FKL. Microbiota engraftment after faecal microbiota transplantation in obese subjects with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomised controlled trial. *Gut.* 2022;71(4):716-23.
52. da Ponte Neto AM, Clemente ACO, Rosa PW, Ribeiro IB, Funari MP, Nunes GC, Moreira L, Sparvoli LG, Cortez R, Taddei CR, Mancini MC, de Moura EGH. Fecal microbiota transplantation in patients with metabolic syndrome and obesity: A randomized controlled trial. *World J Clin Cases.* 2023 Jul 6;11(19):4612-4624.
53. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575-84.
54. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57-63.
55. Wan JJ, Lin CH, Ren ED, Su Y, Zhu WY. Effects of Early Intervention With Maternal Fecal Bacteria and Antibiotics on Liver Metabolome and Transcription in Neonatal Pigs. *Front Physiol.* 2019;10:171.

56. Vieira-Silva S, Falony G, Belda E, Nielsen T, Aron-Wisnewsky J, Chakaroun R, Forslund SK, Assmann K, Valles-Colomer M, Nguyen TTD, Proost S, Prifti E, Tremaroli V, Pons N, Le Chatelier E, Andreelli F, Bastard JP, Coelho LP, Galleron N, Hansen TH, Hulot JS, Lewinter C, Pedersen HK, Quinquis B, Rouault C, Roume H, Salem JE, Søndertoft NB, Touch S; MetaCardis Consortium; Dumas ME, Ehrlich SD, Galan P, Gøtze JP, Hansen T, Holst JJ, Køber L, Letunic I, Nielsen J, Oppert JM, Stumvoll M, Vestergaard H, Zucker JD, Bork P, Pedersen O, Bäckhed F, Clément K, Raes J. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis. *Nature*. 2020;581(7808):310-5.
57. Wang Z, Koonen D, Hofker M, Fu J. Gut microbiome and lipid metabolism: from associations to mechanisms. *Curr Opin Lipidol*. 2016 Jun;27(3):216-24.
58. Cornejo-Pareja I, Muñoz-Garach A, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Importance of gut microbiota in obesity. *Eur J Clin Nutr*. 2019;72(Suppl 1):26-37.
59. Harsch IA, Konturek PC. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into "Old" Diseases. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2):32.
60. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans. *Endocr Rev*. 2018;39(2):133–53.
61. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985-3023.
62. Duranti S, Ferrario C, van Sinderen D, Ventura M, Turrone F. Obesity and microbiota: an example of an intricate relationship. *Genes Nutr*. 2017 Jun 15;12:18.

ANEXOS

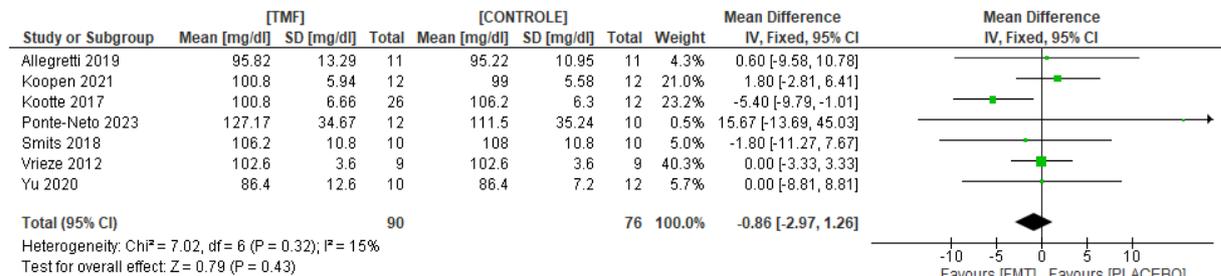
Anexo A - Risco de viés (RoB-2) por estudo e por desfecho

ESTUDO	DESFECHO	Processo de Randomização	Desvios da intenção de tratamento	Perda de dados de desfechos	Medidas dos desfechos	Seleção de resultados reportados	Risco global de viés
VRIEZE 2012	Peso	?	+	+	+	?	!
VRIEZE 2012	IMC	?	+	+	+	?	!
VRIEZE 2012	Glicemia jejum	?	+	+	+	?	!
VRIEZE 2012	HbA1c	?	+	+	+	?	!
VRIEZE 2012	Colestetol	?	+	+	+	?	!
VRIEZE 2012	LDL	?	+	+	+	?	!
VRIEZE 2012	HDL	?	+	+	+	?	!
VRIEZE 2012	Triglicérides	?	+	+	+	?	!
KOOTE 2017	Peso	-	+	+	+	?	-
KOOTE 2017	IMC	-	+	+	+	?	-
KOOTE 2017	Glicemia jejum	-	+	+	+	?	-
KOOTE 2017	HbA1c	-	+	+	+	?	-
KOOTE 2017	HOMA-IR	-	+	+	+	?	-
KOOTE 2017	Colesterol	-	+	+	+	?	-
KOOTE 2017	LDL	-	+	+	+	?	-
KOOTE 2017	HDL	-	+	+	+	?	-
KOOTE 2017	Triglicerides	-	+	+	+	?	-
SMITS 2018	Glicemia jejum	?	+	+	+	?	!
SMITS 2018	HbA1c	?	+	+	+	?	!
SMITS 2018	Colesterol	?	+	+	+	?	!
SMITS 2018	LDL	?	+	+	+	?	!
SMITS 2018	HDL	?	+	+	+	?	!
SMITS 2018	Triglicerides	?	+	+	+	?	!
ALLEGRETTI 2020	Peso 6s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	IMC 6s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	Glicemia jejum 6s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	HbA1c 6s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	HOMA-IR 6s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	LDL 6s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	HDL 6s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	Triglicerides 6s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	Peso 12s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	IMC 12s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	Glicemia jejum 12s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	HbA1c 12s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	HOMA-IR 12s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	LDL 12s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	HDL 12s	+	+	+	+	+	+
ALLEGRETTI 2020	Triglicerides 12s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	Peso 6s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	Glicemia jejum 6s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	HOMA-IR 6s	+	+	+	+	+	+

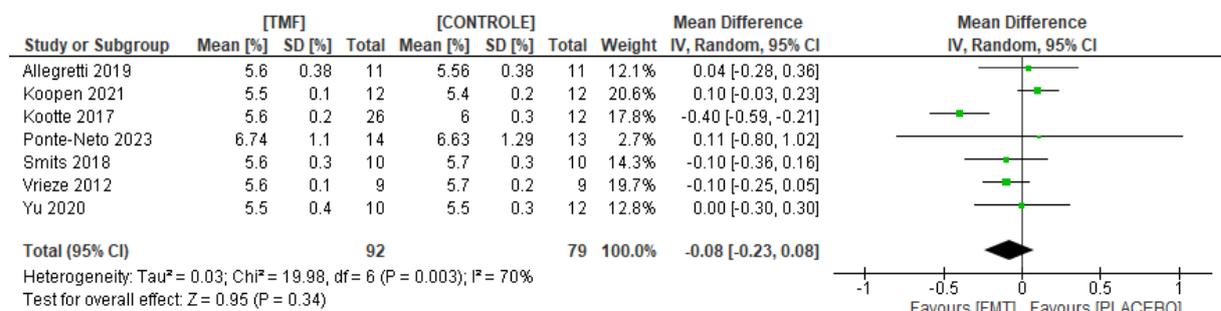
YU 2020	HbA1c 6s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	Colesterol 6s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	LDL 6s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	HDL 6s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	Triglicerides 6s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	Peso 12s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	Glicemia jejum 12s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	HOMA-IR 12s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	HbA1c 12s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	Colesterol 12s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	LDL 12s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	HDL 12s	+	+	+	+	+	+
YU 2020	Triglicerides 12s	+	+	+	+	+	+
KOOPEN 2021	HOMA-IR 6s	+	+	+	+	+	+
KOOPEN 2021	HbA1c 6s	+	+	+	+	+	+
KOOPEN 2021	Colesterol 6s	+	+	+	+	+	+
KOOPEN 2021	LDL 6s	+	+	+	+	+	+
KOOPEN 2021	HDL 6s	+	+	+	+	+	+
KOOPEN 2021	Triglicerides 6s	+	+	+	+	+	+
NG 2021	Glicemia jejum 24s	+	+	+	+	+	+
NG 2021	HOMA-IR 24s	+	+	+	+	+	+
NG 2021	HbA1c 24s	+	+	+	+	+	+
NG 2021	Colesterol 24s	+	+	+	+	+	+
NG 2021	LDL 24s	+	+	+	+	+	+
NG 2021	HDL 24s	+	+	+	+	+	+
NG 2021	Triglicerides 24s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	Peso 6s	+	+	?	+	+	?
PONTE-NETO 2023	IMC 6s	+	+	?	+	+	?
PONTE-NETO 2023	Glicemia jejum 6s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	HOMA-IR 6s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	HbA1c 6s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	Colesterol 6s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	LDL 6s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	HDL 6s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	Triglicerides 6s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	Peso 12s	+	+	?	+	+	?
PONTE-NETO 2023	IMC 12s	+	+	?	+	+	?
PONTE-NETO 2023	Glicemia jejum 12s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	HOMA-IR 12s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	HbA1c 12s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	Colesterol 12s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	LDL 12s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	HDL 12s	+	+	+	+	+	+
PONTE-NETO 2023	Triglicerides 12s	+	+	+	+	+	+

Anexo B - Gráficos da metanálise (*forrest plot*) TMF vs controle do subgrupo até 6 semanas pós-intervenção

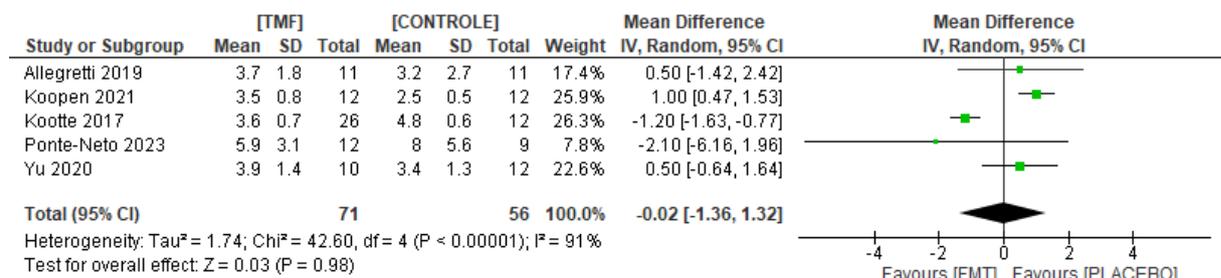
Glicemia de jejum (até 6 semanas pós-intervenção)



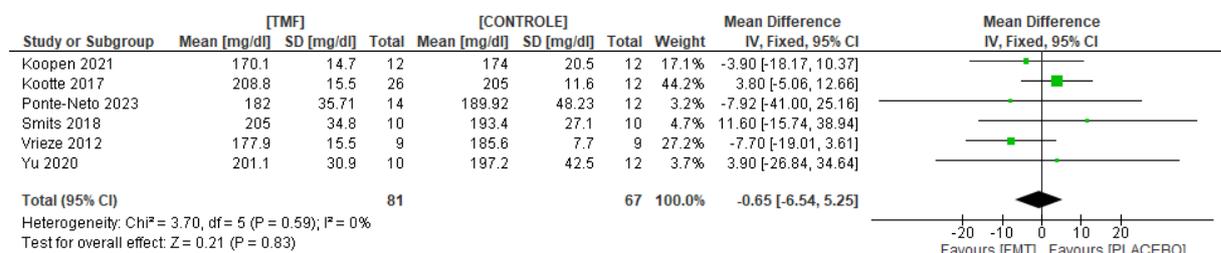
HbA1c (até 6 semanas pós-intervenção)



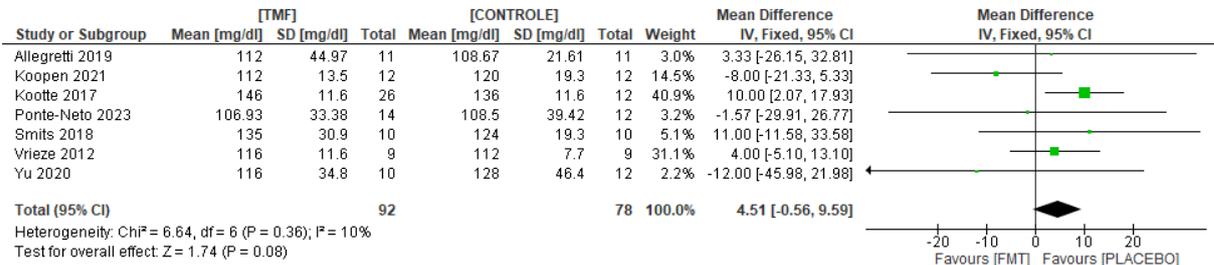
HOMA-IR (até 6 semanas pós-intervenção)



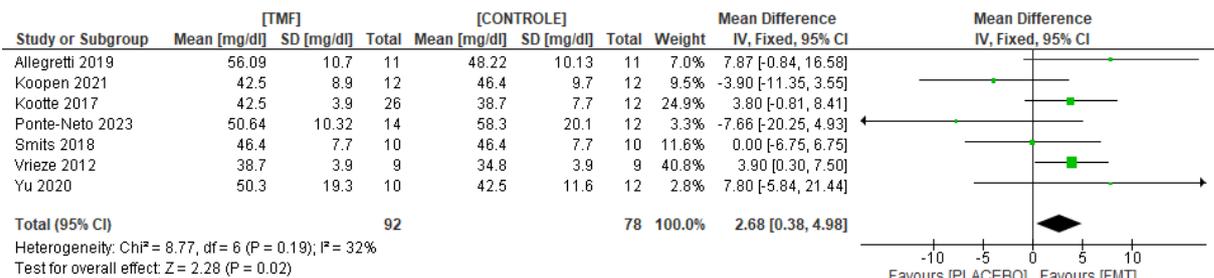
Colesterol total (até 6 semanas pós-intervenção)



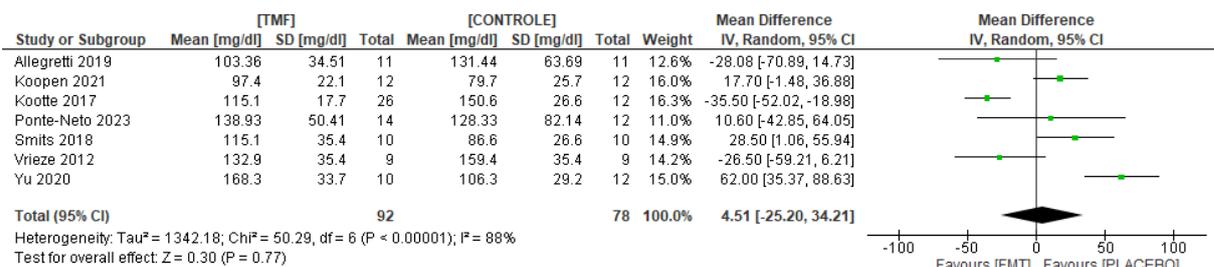
LDL (até 6 semanas pós-intervenção)



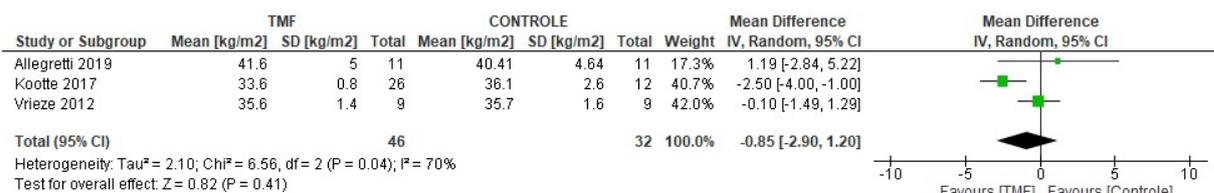
HDL (até 6 semanas pós-intervenção)



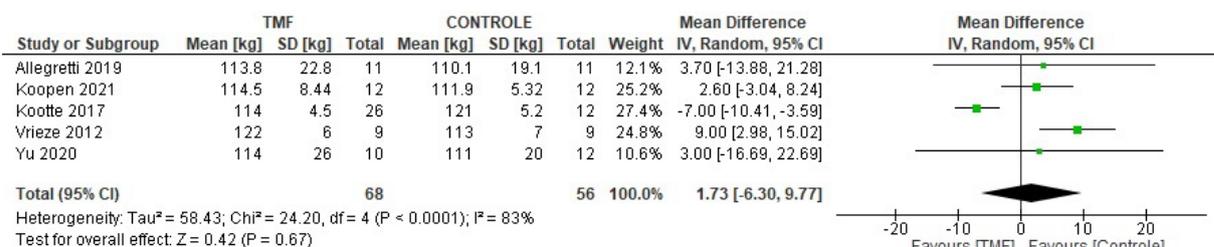
Triglicerides (até 6 semanas pós-intervenção)



IMC (até 6 semanas pós-intervenção)



Peso (até 6 semanas pós-intervenção)



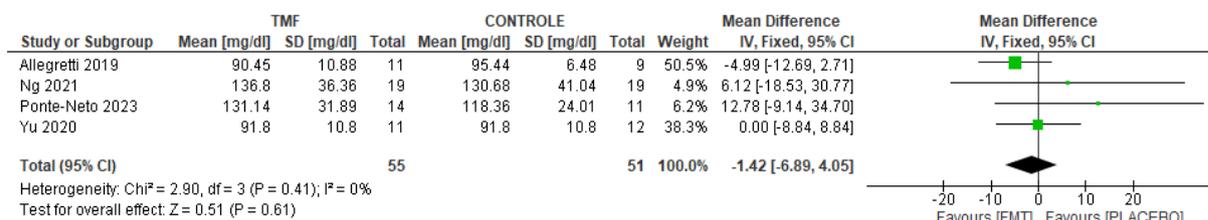
Anexo C - Qualidade da evidência para subgrupo até 6 semanas

Nº dos estudos	Avaliação da qualidade da evidência						Nº de pacientes		Efeito		Qualidade
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[TMF]	[Controle]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Índice de Massa Corporal											
3	ECRs	grave	grave	não grave	não grave	nenhum	46	32	-	MD 0.85 menor (2.9 menor para 1.2 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa
Peso											
5	ECRs	grave	muito grave	não grave	grave	nenhum	68	56	-	MD 1.73 mais alto (6.3 menor para 9.77 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa
HbA1c											
7	ECRs	grave	grave	não grave	não grave	nenhum	92	79	-	MD 0.72 menor (2.5 menor para 1.07 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa
Glicemia de jejum											
7	ECRs	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	90	76	-	MD 0.05 menor (0.16 menor para 0.06 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada
HOMA-IR											
5	ECRs	grave	muito grave	não grave	grave	nenhum	71	56	-	MD 0.02 menor (1.36 menor para 1.32 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa
Colesterol total											
6	ECRs	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	81	67	-	MD 0.02 menor (0.17 menor para 0.13 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa
LDLc											
7	ECRs	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	92	78	-	MD 0.13 mais alto (0 para 0.26 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada
HDLc											
7	ECRs	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	92	78	-	MD 0.07 mais alto (0.01 mais alto para 0.13 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada
Triglicérides											
7	ECRs	grave	muito grave	não grave	grave	nenhum	92	78	-	MD 0.05 mais alto (0.31 menor para 0.4 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa

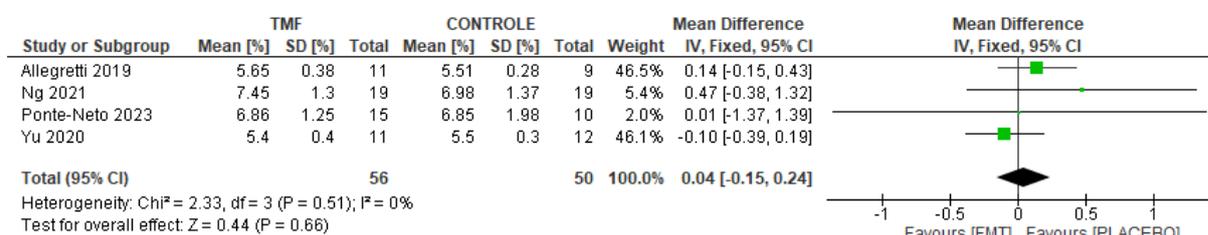
CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Anexo D - Gráficos da metanálise (“forrest plot”) TMF vs controle do subgrupo de 12 a 24 semanas pós-intervenção

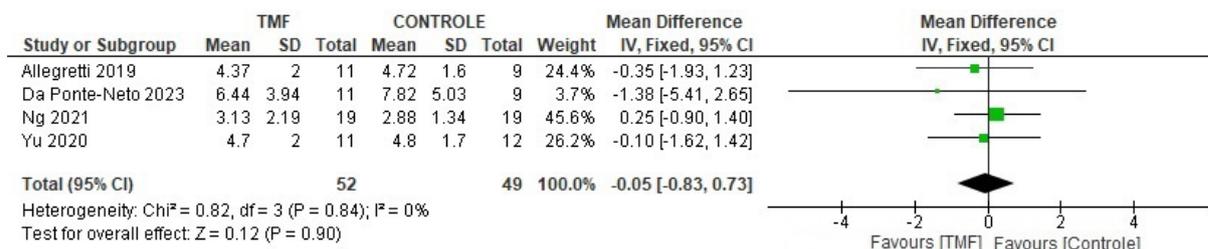
Glicemia de jejum (12 a 24 semanas pós-intervenção)



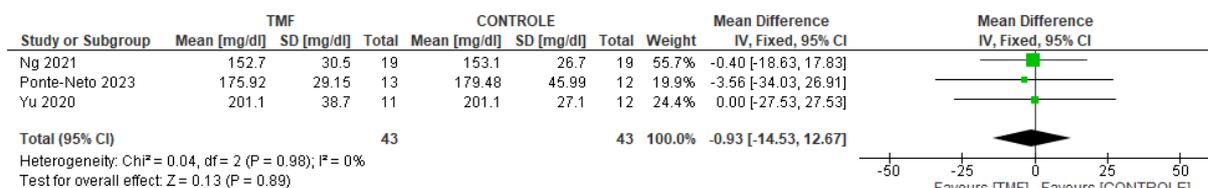
HbA1c (12 a 24 semanas pós-intervenção)



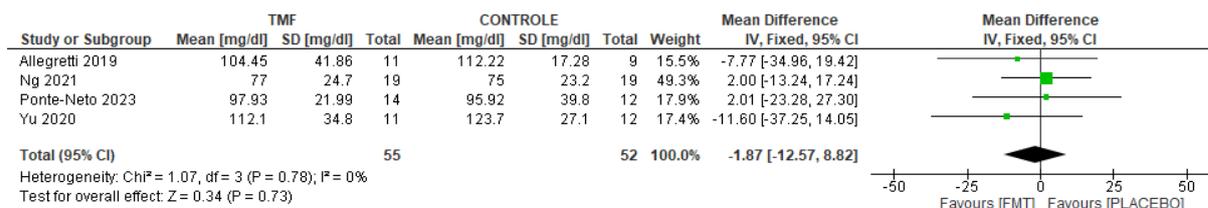
HOMA-IR (12 a 24 semanas pós-intervenção)



Colesterol total (12 a 24 semanas pós-intervenção)



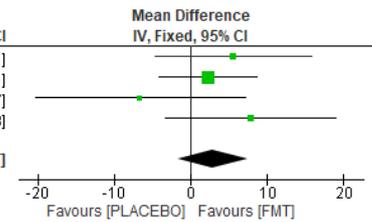
LDL (12 a 24 semanas pós-intervenção)



HDL (12 a 24 semanas pós-intervenção)

Study or Subgroup	TMF			CONTROLE			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean [mg/dl]	SD [mg/dl]	Total	Mean [mg/dl]	SD [mg/dl]	Total		
Allegretti 2019	53.82	12.46	11	48.33	10.85	9	20.2%	5.49 [-4.73, 15.71]
Ng 2021	50.3	9.3	19	48	10.8	19	51.5%	2.30 [-4.11, 8.71]
Ponte-Neto 2023	55.29	17.74	14	61.92	17.79	12	11.3%	-6.63 [-20.33, 7.07]
Yu 2020	50.3	11.6	11	42.5	15.5	12	17.1%	7.80 [-3.33, 18.93]
Total (95% CI)			55			52	100.0%	2.88 [-1.72, 7.47]

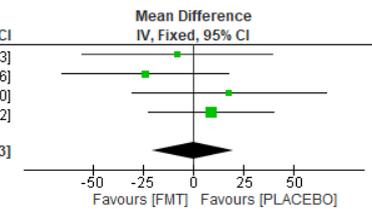
Heterogeneity: Chi² = 2.88, df = 3 (P = 0.41); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)



Triglicerides (12 a 24 semanas pós-intervenção)

Study or Subgroup	TMF			CONTROLE			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean [mg/dl]	SD [mg/dl]	Total	Mean [mg/dl]	SD [mg/dl]	Total		
Allegretti 2019	120.18	61.52	11	128.22	46.48	9	18.0%	-8.04 [-55.41, 39.33]
Ng 2021	129.3	75.3	19	153.2	54	19	23.2%	-23.90 [-65.56, 17.76]
Ponte-Neto 2023	139.43	62.67	14	121.75	62.67	12	17.2%	17.68 [-30.64, 66.00]
Yu 2020	132.9	27.5	11	124	46.9	12	41.6%	8.90 [-22.22, 40.02]
Total (95% CI)			55			52	100.0%	-0.24 [-20.31, 19.83]

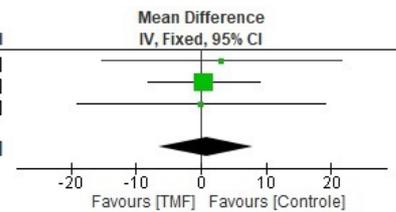
Heterogeneity: Chi² = 2.20, df = 3 (P = 0.53); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.98)



Peso (12 a 24 semanas pós-intervenção)

Study or Subgroup	TMF			CONTROLE			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean [kg]	SD [kg]	Total	Mean [kg]	SD [kg]	Total		
Allegretti 2019	113.7	23.24	11	110.56	18.88	9	15.5%	3.14 [-15.32, 21.60]
Da Ponte-Neto 2023	91.92	10.6	13	91.54	10.97	11	70.2%	0.38 [-8.29, 9.05]
Yu 2020	111	27	11	111	19	12	14.3%	0.00 [-19.24, 19.24]
Total (95% CI)			35			32	100.0%	0.75 [-6.51, 8.02]

Heterogeneity: Chi² = 0.08, df = 2 (P = 0.96); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)



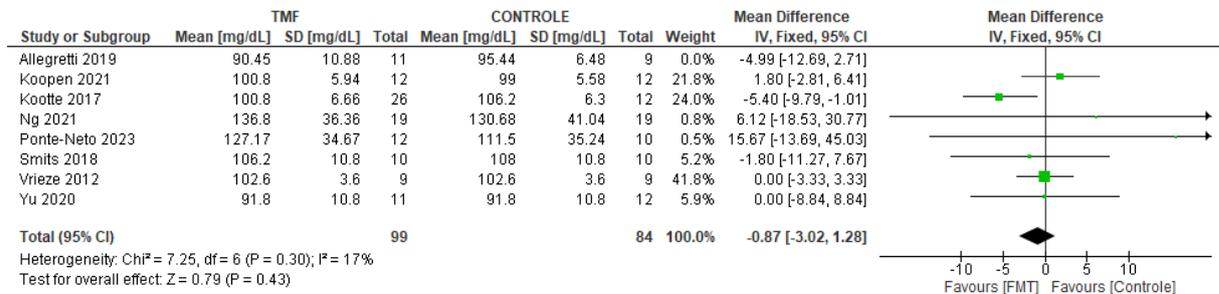
Anexo E - Qualidade da evidência para subgrupo de 12 a 24 semanas

Número dos estudos	Avaliação da qualidade da evidência						Número de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[TMF]	[Controle]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Peso												
3	ECRs	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	35	32	-	MD 0.75 mais alto (6.51 menor para 6.02 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	
HbA1c												
4	ECRs	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	56	50	-	MD 0.19 mais alto (1.85 menor para 2.24 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	
LDLc												
4	ECRs	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	55	52	-	MD 0.05 menor (0.33 menor para 0.23 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	
HDLc												
4	ECRs	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	55	52	-	MD 0.07 mais alto (0.04 menor para 0.19 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	
Triglicérides												
4	ECRs	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	55	52	-	MD 0.01 mais alto (0.24 menor para 0.25 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	
Fasting glucose												
3	ECRs	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	41	40	-	MD 0.14 menor (0.46 menor para 0.18 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	
Colesterol total												
3	ECRs	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	43	43	-	MD 0.02 menor (0.38 menor para 0.33 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	
HOMA-IR												
4	ECRs	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	52	49	-	MD 0.05 menor (0.63 menor para 0.73 mais alto)	⊕⊕⊕○ Moderada	

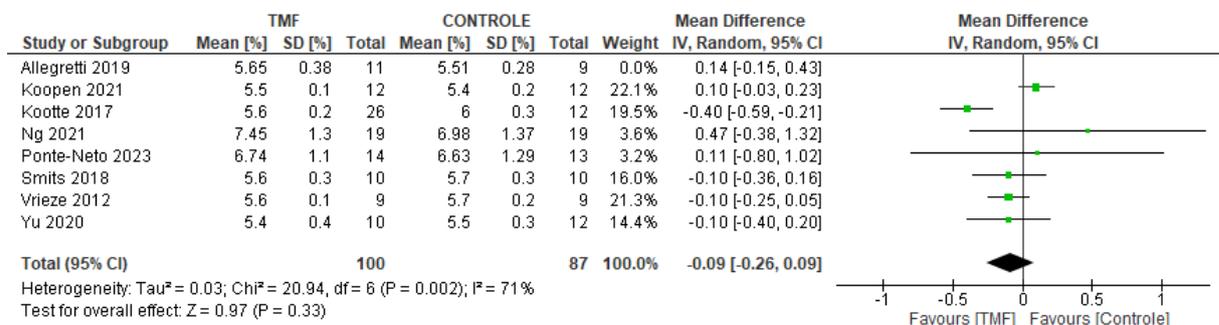
CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Anexo F - Gráficos da metanálise (“forrest plot”) TMF vs controle com supressão dos resultados de Allegretti et al.

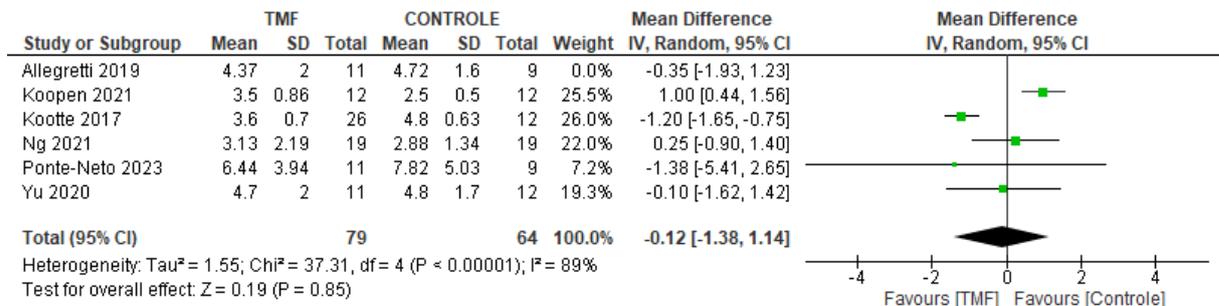
Glicemia de jejum



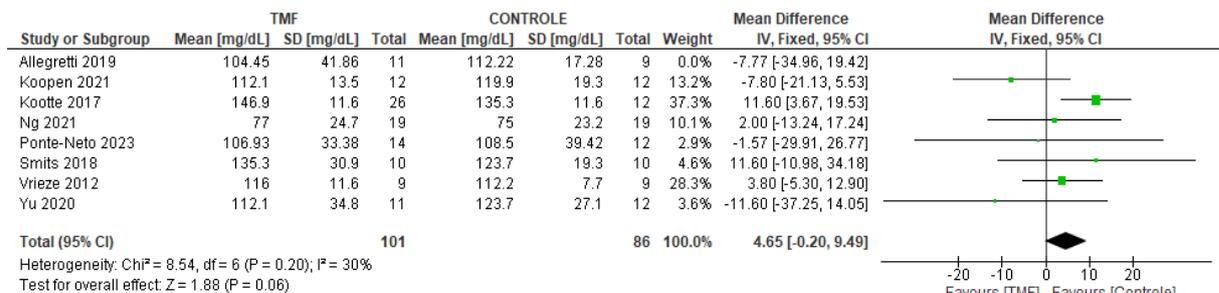
HbA1c



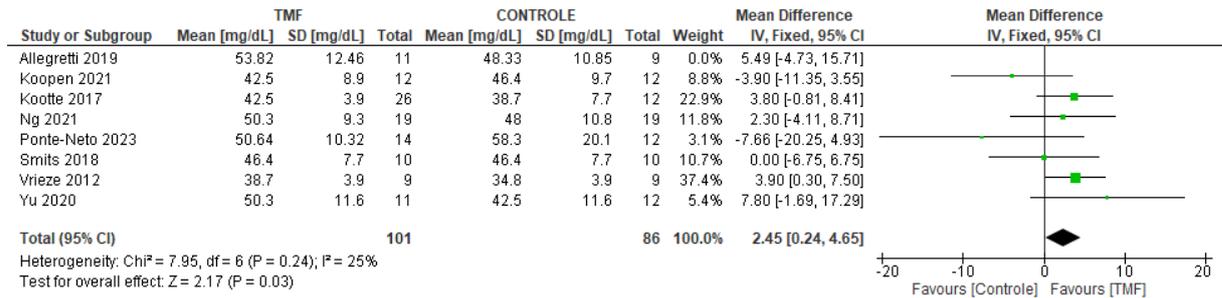
HOMA-IR



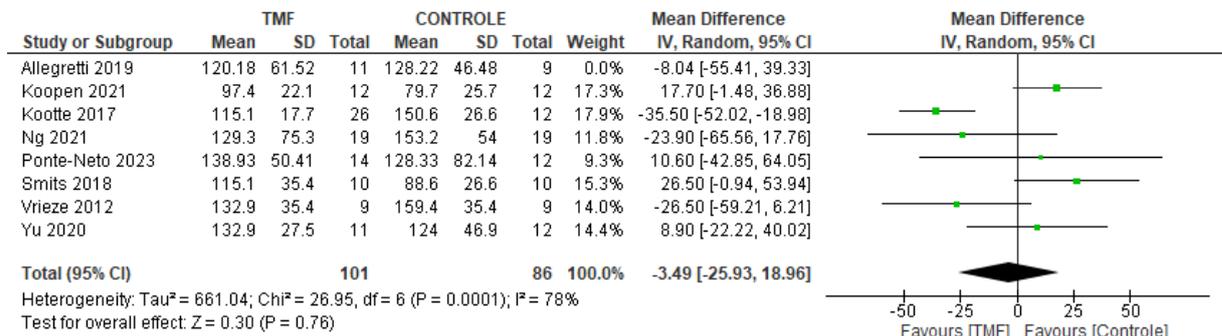
LDL



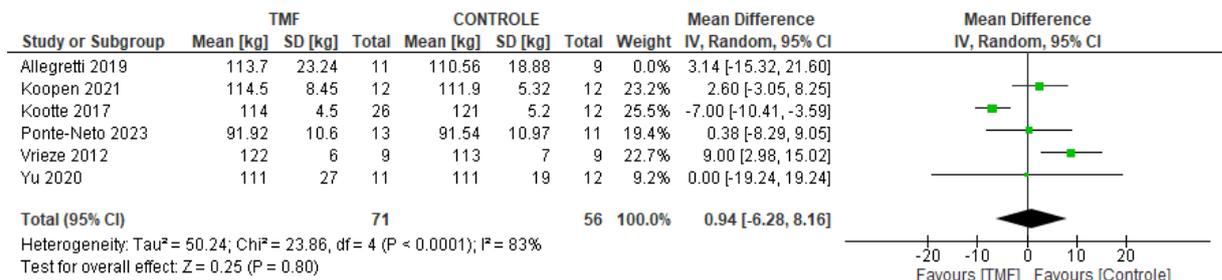
HDL



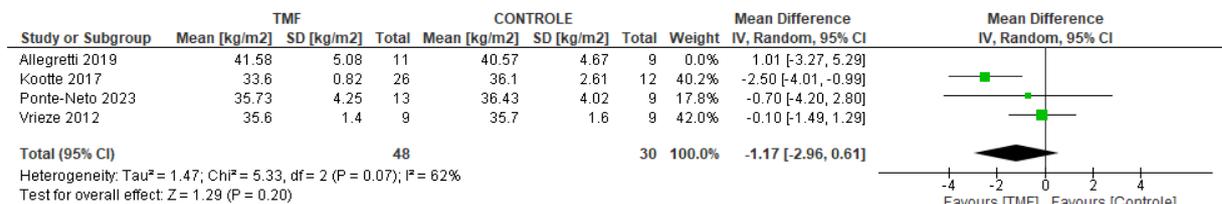
Triglicérides



Peso

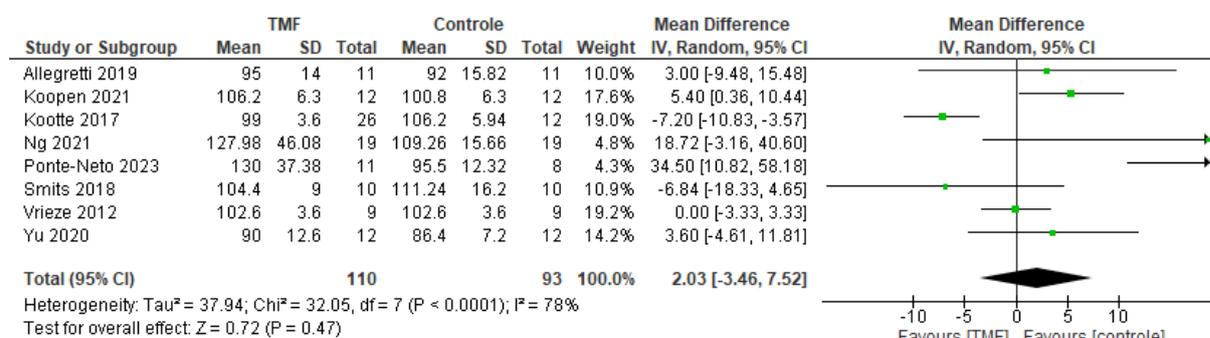


IMC

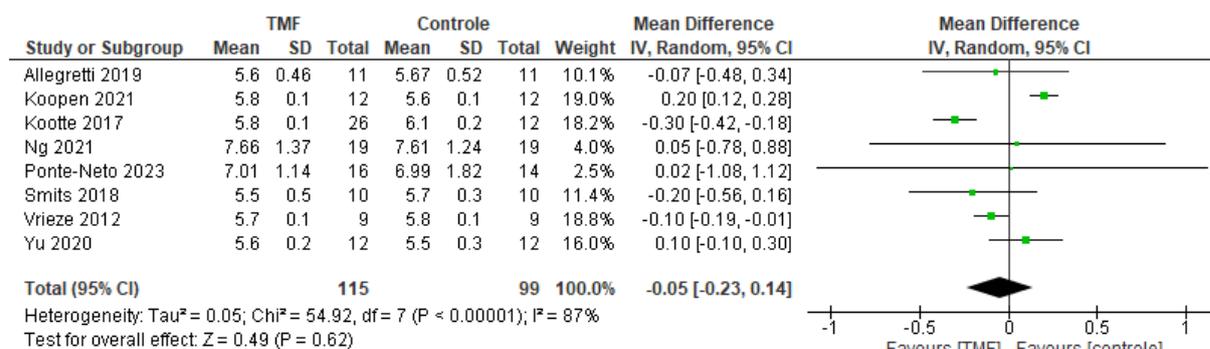


Anexo G - Gráficos da metanálise (“forrest plot”) TMF vs controle dos parâmetros de base

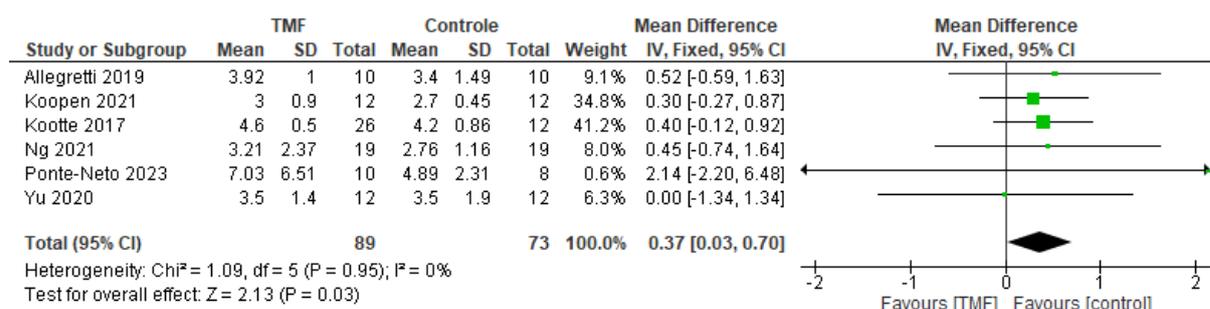
Glicemia de Jejum basal



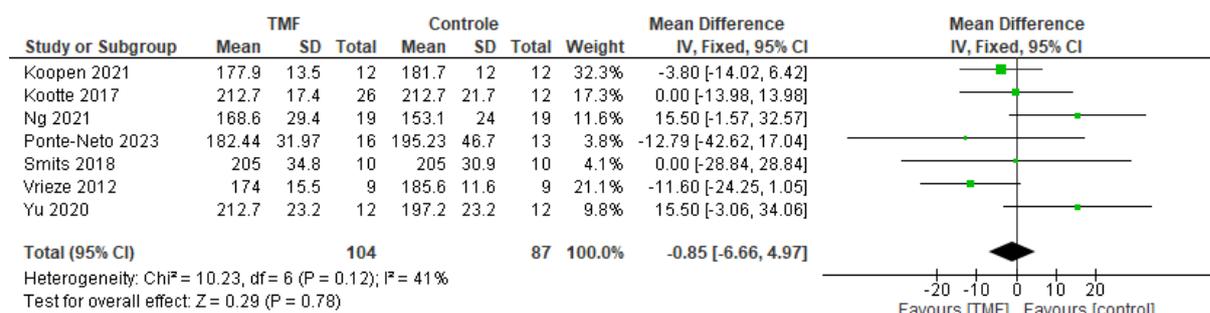
HbA1c basal



HOMA-IR basal



Colesterol total basal



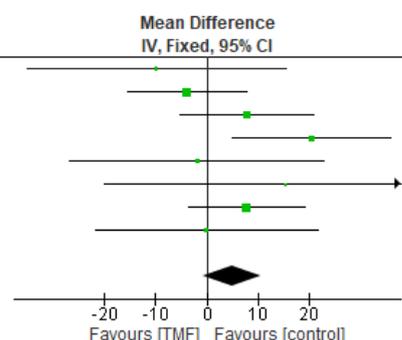
LDL basal

Study or Subgroup	TMF			Controle			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Allegretti 2019	106	35	11	115.91	24.63	11	5.0%	-9.91 [-35.20, 15.38]
Koopen 2021	116	15.5	12	119.9	13.5	12	23.7%	-3.90 [-15.53, 7.73]
Kootte 2017	150.9	12.4	26	143.1	21.7	12	18.5%	7.80 [-5.37, 20.97]
Ng 2021	90.5	27.8	19	70	20.9	19	13.1%	20.50 [4.86, 36.14]
Ponte-Neto 2023	107.44	26.64	16	109.31	39.02	13	5.2%	-1.87 [-26.78, 23.04]
Smits 2018	135.3	27.1	10	119.9	50.3	10	2.6%	15.40 [-20.01, 50.81]
Vrieze 2012	119.9	15.5	9	112.1	7.7	9	25.1%	7.80 [-3.51, 19.11]
Yu 2020	127.6	30.9	12	127.6	23.2	12	6.7%	0.00 [-21.86, 21.86]

Total (95% CI) 115 98 100.0% 4.97 [-0.70, 10.64]

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 8.59$, $\text{df} = 7$ ($P = 0.28$); $I^2 = 19\%$

Test for overall effect: $Z = 1.72$ ($P = 0.09$)



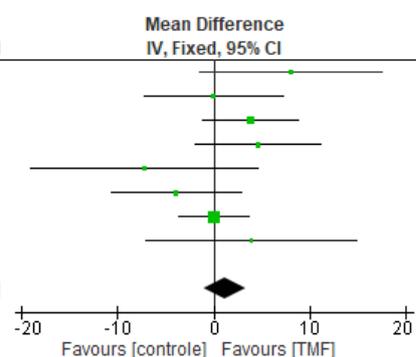
HDL basal

Study or Subgroup	TMF			Controle			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Allegretti 2019	57	10	11	49	12.39	11	5.4%	8.00 [-1.41, 17.41]
Koopen 2021	42.5	8.1	12	42.5	9.7	12	9.3%	0.00 [-7.15, 7.15]
Kootte 2017	42.5	4.6	26	38.7	8.1	12	19.7%	3.80 [-1.11, 8.71]
Ng 2021	52.2	7.7	19	47.6	12.4	19	11.1%	4.60 [-1.96, 11.16]
Ponte-Neto 2023	51.56	13.74	16	58.77	17.67	13	3.5%	-7.21 [-18.94, 4.52]
Smits 2018	42.5	7.7	10	46.4	7.7	10	10.4%	-3.90 [-10.65, 2.85]
Vrieze 2012	38.7	3.9	9	38.7	3.9	9	36.7%	0.00 [-3.60, 3.60]
Yu 2020	50.3	15.5	12	46.4	11.6	12	4.0%	3.90 [-7.05, 14.85]

Total (95% CI) 115 98 100.0% 1.19 [-1.00, 3.37]

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 9.05$, $\text{df} = 7$ ($P = 0.25$); $I^2 = 23\%$

Test for overall effect: $Z = 1.07$ ($P = 0.29$)



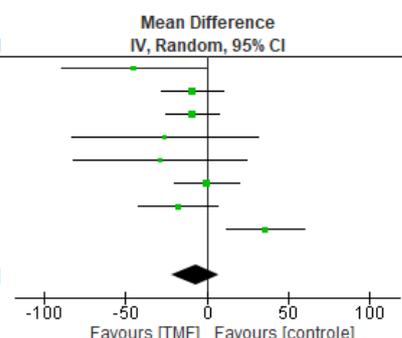
Triglicérides basal

Study or Subgroup	TMF			Controle			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Allegretti 2019	108	41	11	152.91	63.03	11	7.5%	-44.91 [-89.34, -0.48]
Koopen 2021	106.3	23.9	12	115.1	23.9	12	17.1%	-8.80 [-27.92, 10.32]
Kootte 2017	106.3	17.7	26	115.1	25.7	12	18.7%	-8.80 [-24.85, 7.25]
Ng 2021	148.8	85.9	19	174.5	93.9	19	5.2%	-25.70 [-82.92, 31.52]
Ponte-Neto 2023	129.62	55.22	16	158.46	85.03	13	5.7%	-28.84 [-82.40, 24.72]
Smits 2018	115.1	23.9	10	115.1	22.1	10	16.6%	0.00 [-20.18, 20.18]
Vrieze 2012	124	26.6	9	141.7	26.6	9	14.4%	-17.70 [-42.28, 6.88]
Yu 2020	150.6	33.7	12	115.1	25.7	12	14.7%	35.50 [11.52, 59.48]

Total (95% CI) 115 98 100.0% -6.86 [-21.58, 7.85]

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 233.91$; $\text{Chi}^2 = 16.95$, $\text{df} = 7$ ($P = 0.02$); $I^2 = 59\%$

Test for overall effect: $Z = 0.91$ ($P = 0.36$)



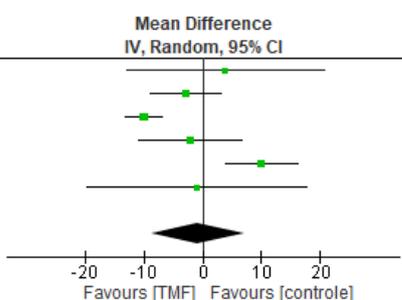
Peso basal

Study or Subgroup	TMF			Controle			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Allegretti 2019	113	23	11	109.14	16.82	11	11.2%	3.86 [-12.98, 20.70]
Koopen 2021	115.8	8.91	12	118.6	5.83	12	19.8%	-2.80 [-8.82, 3.22]
Kootte 2017	113	4.25	26	123	4.61	12	21.6%	-10.00 [-13.08, -6.92]
Ponte-Neto 2023	92.5	8.68	14	94.63	12.02	10	17.6%	-2.13 [-10.86, 6.60]
Vrieze 2012	123	6	9	113	7	9	19.8%	10.00 [3.98, 16.02]
Yu 2020	110	26	12	111	20	12	10.1%	-1.00 [-19.56, 17.56]

Total (95% CI) 84 66 100.0% -0.78 [-8.76, 7.20]

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 74.37$; $\text{Chi}^2 = 36.12$, $\text{df} = 5$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 86\%$

Test for overall effect: $Z = 0.19$ ($P = 0.85$)



IMC basal

Study or Subgroup	TMF			Controle			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Allegretti 2019	41	5	11	40.43	4.71	11	4.5%	0.57 [-3.49, 4.63]
Kootte 2017	33.8	0.8	26	35.8	2.12	12	48.8%	-2.00 [-3.24, -0.76]
Ponte-Neto 2023	36.5	3.88	14	36.89	3.78	10	7.8%	-0.39 [-3.49, 2.71]
Vrieze 2012	35.7	1.5	9	35.6	1.5	9	38.9%	0.10 [-1.29, 1.49]
Total (95% CI)			60			42	100.0%	-0.94 [-1.81, -0.08]

Heterogeneity: Chi² = 5.63, df = 3 (P = 0.13); I² = 47%
 Test for overall effect: Z = 2.13 (P = 0.03)

