

O Transplante de Microbiota Fecal como Terapia no Eixo Intestino-Cérebro contra as Doenças Neurodegenerativas.

Keyti Estefani da Silva, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Gabriela Campos Custodio, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Amanda Gubert Alves dos Santos, Biomedicina, Centro Universitário Integrado, Brasil, amanda.gubert@grupointegrado.br

A crescente compreensão do eixo microbiota-intestino-cérebro tem transformado a pesquisa sobre a patogênese da Doença de Parkinson (DP), Doença de Alzheimer (DA) e Esclerose Múltipla (EM). O objetivo deste trabalho é sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas sobre a aplicação do Transplante de Microbiota Fecal (TMF) e outras intervenções baseadas na microbiota no tratamento dessas condições. Este estudo constitui uma Revisão Integrativa da Literatura, cuja estratégia de busca utilizou os descritores controlados MeSH na base de dados PubMed, resultando em 91 artigos, dos quais 63 foram considerados elegíveis para triagem. Destes, foram selecionados 16 artigos para a revisão. Os resultados demonstram que a disbiose é o catalisador central, promovendo neuroinflamação ao ativar a via TLR4/NF- κ B por LPS, o que compromete a Barreira Hematoencefálica (BHE) e contribui para a patologia proteica (placas β -Amiloide e proteína Tau). Em modelos pré-clínicos, o TMF reverteu a disfunção, melhorando os desfechos. O mecanismo é multifacetado, incluindo a inibição da via C/EBP β /AEP e a otimização da eficácia da Levodopa na DP. Não obstante, a translação clínica é limitada pelo tamanho amostral reduzido, pela ausência de estudos de longo prazo e pela variabilidade do doador. Conclui-se que a modulação microbiana emerge como uma estratégia promissora, com potencial para modificar o curso das doenças neurodegenerativas, desde que as lacunas metodológicas atuais sejam superadas.

Palavras-chave: Transplante de Microbiota Fecal. Doenças Neurodegenerativas. Disbiose.

The growing understanding of the microbiota-gut-brain axis has transformed research into the pathogenesis of Parkinson's Disease (PD), Alzheimer's Disease (AD), and Multiple Sclerosis (MS). The aim of this work is to synthesize and critically analyze the scientific evidence regarding the application of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) and other microbiota-based interventions in the treatment of these conditions. This study constitutes an Integrative Literature Review, whose search strategy utilized controlled MeSH descriptors in the PubMed database, resulting in 91 articles, of which 63 were considered eligible for screening. From these, 16 articles were selected for the review. The results demonstrate that dysbiosis is the central catalyst, promoting neuroinflammation by activating the TLR4/NF- κ B pathway via LPS, which compromises the Blood-Brain Barrier (BBB) and contributes to protein pathology (β -Amyloid plaques and Tau protein). In preclinical models, FMT reversed the dysfunction, improving outcomes. The mechanism is multifaceted, including the inhibition of the C/EBP β /AEP pathway and the optimization of Levodopa efficacy in PD. Nevertheless, clinical translation is limited by reduced sample size, the absence of long-term studies, and donor variability. It is concluded that microbial modulation emerges as a promising strategy with the potential to modify the course of neurodegenerative diseases, provided that current methodological gaps are overcome.

Keywords: Fecal Microbiota Transplantation. Neurodegenerative Diseases. Dysbiosis.

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são condições progressivas que afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Exemplos destas são a Doença de Parkinson (DP), que afeta o sistema motor devido à perda de células produtoras de dopamina e atinge 4 milhões de pessoas, cerca de 1% da população mundial a partir dos 65 anos (Cheng et al., 2023). A Doença de Alzheimer (DA) que afeta 1,2 milhões de pessoas no Brasil (Alzheimer's Disease International, 2024) e é a principal causa de demência, caracterizada pela perda de células cerebrais, formação de placas beta-amilóide e emaranhados de proteína Tau (Jiang et al., 2025). Por fim, a Esclerose Múltipla (EM), que é caracterizada pela inflamação e desmielinização no Sistema Nervoso Central (SNC) e a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) (Li et al., 2020) e afeta 2,8 a 2,9 milhões de pessoas (Federação Internacional de Esclerose Múltipla, 2020).

Embora existam tratamentos disponíveis para doenças neurodegenerativas, eles têm limitações significativas, como a complexidade da doença e a baixa eficácia dos medicamentos atuais (Cheng et al., 2023). Diante dessas limitações, torna-se fundamental buscar novas abordagens terapêuticas. Uma área interessante de pesquisa é o eixo microbiota-intestino-cérebro, que tem sido associada à regulação do SNC (Upadhyay et al., 2025; Liu et al., 2019).

Nesse contexto, a disbiose, caracterizada pelo desequilíbrio na composição microbiana intestinal, tem sido relacionada à patogênese das doenças neurodegenerativas, pois pode levar a inflamação crônica, aumento da permeabilidade intestinal e afetar a integridade da BHE. O eixo microbiota-intestino-cérebro oferece uma oportunidade para desenvolver novos tratamentos que possam modular a microbiota e reduzir a inflamação crônica associada a essas doenças (Yang et al., 2024).

O Transplante de Microbiota Fecal (TMF) é um procedimento que envolve a transferência da microbiota intestinal de um doador saudável para um receptor com o objetivo de restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal, e surge como uma possível nova abordagem terapêutica devido ao eixo microbiota-intestino-cérebro (Li et al., 2025).

Devido a importância destas doenças, a busca por novas alternativas de tratamento e o impacto da microbiota intestinal, nosso objetivo foi descrever as evidências científicas mais recentes sobre a aplicação do TMF e de outras intervenções baseadas na microbiota no tratamento da DP, DA e EM.

MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão integrativa da literatura, que sintetiza o conhecimento atual sobre o TMF e seus mecanismos de ação nas doenças neurodegenerativas. O processo de seleção e análise foi conduzido por três revisores, seguindo uma estratégia de busca planejada para garantir a rastreabilidade e a validação dos dados.

A busca foi conduzida na base de dados PubMed (National Library of Medicine), e a estratégia de busca utilizou blocos de MeSH Terms, como descrito na tabela 1.

Tabela 1 – Estratégia de busca

Blocos de Busca	Descritores MeSH	Resultados Iniciais
Bloco 1	"Fecal Microbiota Transplantation"[Mesh]	4.066
Bloco 2	("Gastrointestinal Microbiome"[Mesh] OR "Microbiota"[Mesh] OR "Dysbiosis"[Mesh])	106.878
Bloco 3	("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Parkinson Disease"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh])	479.237
Combinação Final	(Bloco 1 AND Bloco 2) AND Bloco 3	91

Posteriormente, aplicou-se o filtro para artigos disponíveis em texto completo (Free Full Text), resultando em 63 artigos elegíveis para a triagem inicial.

A partir disso, seguiu-se a leitura dos títulos e resumos dos artigos que foram selecionados para a revisão com base nos critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados e controlados, estudos de coorte, estudos caso-controle, estudos transversais e séries de casos. Abordagem sobre o TMF em qualquer de suas formas (cápsulas orais, colonoscopia, enema, etc.). Os artigos deveriam discutir a microbiota intestinal antes, durante ou após o TMF. Investigar a relação entre o TMF e uma ou mais das seguintes doenças neurodegenerativas: Doença de Alzheimer, Esclerose Múltipla ou Doença de Parkinson.

E os critérios de exclusão: artigos de revisão, cartas ao editor, editoriais, resumos de conferências, teses, dissertações ou livros. Estudos que abordam outras intervenções para a microbiota intestinal que não sejam TMF. Estudos sobre TMF e microbiota intestinal em outras condições que não as doenças neurodegenerativas de interesse. Artigos que abordam as doenças neurodegenerativas de interesse, mas não fazem menção ou estudo do TMF ou da microbiota intestinal.

Para essa seleção foram construídas tabelas nas quais três revisores realizaram a triagem de forma independente, primeiro por título e resumo, e em seguida, por texto completo. Discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os três pesquisadores participantes da pesquisa.

Após a seleção final dos estudos elegíveis, seguiu-se à extração e tabulação dos dados. Para garantir a organização e a comparabilidade das informações, foram construídas tabelas para registrar os elementos mais pertinentes de cada artigo, como detalhes metodológicos (referência, desenho e modelo do estudo), a intervenção aplicada (tipo e origem do doador) e os resultados encontrados.

Essa etapa assegurou o embasamento necessário para a análise crítica na revisão da literatura.

REVISÃO DE LITERATURA

A busca por artigos foi realizada no PubMed, resultando na identificação de 63 artigos relacionados ao tema em 25/07/2025. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos nos métodos, 16 artigos foram selecionados para análise e 43 foram excluídos.

Nos últimos anos, estudos sobre o eixo intestino-cérebro têm mostrado grande importância em relação à microbiota intestinal na regulação de processos imunológicos, metabólicos e neuroquímicos (Upadhyay et al., 2025; Liu et al., 2019). Dados crescentes demonstram que a disbiose está relacionado ao desenvolvimento e à progressão de doenças neurológicas, como DP (Yang et al., 2024; Zhao et al., 2021), DA (Xueqin Jiang et al., 2025; Kim et al., 2022) e EM (Kanglan Li et al., 2020). Diante das evidências, o TMF surge como uma estratégia inovadora, capaz de restaurar e equilibrar a microbiota (Cheng et al., 2023; Kuai et al., 2021).

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar as evidências científicas disponíveis, discutindo tanto os desfechos clínicos quanto os mecanismos de ação associados às terapias baseadas no microbioma no tratamento de doenças neurológicas. Como ponto de partida, a tabela 2 reúne e demonstra estudos realizados em animais que contribuem para a compreensão dos efeitos terapêuticos em relação ao TMF.

Tabela 2 – Eficácia e mecanismos de intervenções baseadas na microbiota em modelos animais de doenças neurodegenerativas

Artigo	Doença / Modelo Animal	Tipo de Intervenção	Mecanismo Proposto
Liang (2025)	Alzheimer	Decocção chinesa (BYHWD) via TMF	Modulação do eixo microbiota-C/EBP β -AEP; redução da neuroinflamação
Xueqin Jiang (2025)	Alzheimer	TMF de doadores humanos saudáveis	Supressão da via inflamatória LPS-TLR4/NF- κ B
Upadhyay (2025)	Alzheimer	TMF de camundongos saudáveis	Aumento de butirato e bactérias simbióticas; redução do estresse oxidativo
Xiang Li (2025)	Alzheimer	TMF de camundongos saudáveis	Inibição da via de sinalização TLR4/MyD88/NF- κ B
Chevalier (2025)	Alzheimer	TMF de doadores humanos com fatores genéticos	Papel da genética do doador na resposta do hospedeiro

Penghui Ai (2025)	Parkinson	TMF de pacientes humanos (respondedores à L-dopa)	Otimização da biodisponibilidade de medicamentos
Nan Zhang (2024)	Alzheimer e Câncer Colorretal	TMF de camundongos saudáveis	Indução de tolerância inflamatória e supressão do crescimento tumoral
Munoz-Pinto (2024)	Parkinson	TMF de pacientes humanos com Parkinson	Disbiose, inflamação; propagação da α -sinucleína
Yang (2024)	Parkinson	TMF de pacientes humanos com Parkinson	Ativação da via TLR4/NF- κ B/NLRP3 e ruptura da barreira intestinal
Kim (2022)	Alzheimer	TMF de camundongos doentes	Demonstração da causalidade da disbiose na constipação neuropatológica; alterações na motilidade intestinal
Zhe-Zhao (2021)	Parkinson	TMF de camundongos saudáveis	Supressão da via inflamatória LPS-TLR4/MyD88/NF- κ B
Kanglan Li (2020)	Esclerose Múltipla	TMF de camundongos saudáveis	Prevenção de vazamento da barreira hematoencefálica
Liu (2019)	Esclerose Múltipla	miRNA de fezes de doadores	Modulação de microRNAs e aumento de <i>Akkermansia muciniphila</i>

TMF: transplante de microbiota fecal.

1. O eixo microbiota-intestino-cérebro: um novo paradigma

A microbiota intestinal tem ganhado cada vez mais notoriedade por cumprir um papel relevante nas doenças neurodegenerativas (DN), isso ocorre devido a uma relação entre o intestino e o cérebro chamado eixo microbiota-intestino-cérebro. A disbiose é uma série de modificações da microbiota intestinal que impacta o nervo vago, sistema imunológico, sistema nervoso entérico (SNE), sistema circulatório e sistema neuroendócrino, nos quais podem impactar intensamente na neurodegeneração (Yang et al., 2024).

A disbiose pode levar a constipação, mais especificamente a constipação neuropatológica que está interligada às DN. Em um estudo recente realizado em camundongos foram detectadas alterações relevantes no nível dos filos como o aumento de Bacteroidetes e diminuição em Firmicutes, que estão associados à constipação e DA (Kim et al., 2022).

De maneira distinta, outro estudo evidencia que camundongos que receberam TMF de pacientes com DP apresentaram perda de neurônios dopaminérgicos, disfunção motora, inflamação intestinal e comprometimento da barreira

intestinal, demonstrando a influência direta da microbiota intestinal na progressão da DP (Munoz-Pinto et al, 2024).

2. A microbiota como alvo terapêutico: estratégias e eficácia

A disbiose intestinal, apresentada por uma microbiota intestinal desregulada, vem sendo vinculada ao progresso das DN. Com isso, várias abordagens terapêuticas estão sendo estudadas para dar uma qualidade melhor de vida aos pacientes, como o TMF (Cheng et al., 2023) e o uso de medicamentos (Penghui Ai et al., 2025).

2.1 Transplante de Microbiota Fecal (TMF) em modelos animais

O TMF tem tido muita ênfase, devido sua estratégia inovadora visando regular o intestino e ao mesmo tempo doenças que afetam o cérebro. Em modelos de animais com Parkinson, por exemplo, receberam o TMF de doadores saudáveis, eles apresentaram melhoras nos testes motores e redução de processos inflamatórios relacionados ao intestino e o SNC (Zhao et al., 2021).

No caso dos camundongos transgênicos para Alzheimer (5×FAD) o TMF também trouxe resultados significativos com a melhora em testes de memória e diminuição dos depósitos amiloides (Upadhyay et al., 2025). Outros estudos demonstram resultados positivos para os modelos de EM, no qual o TMF reduziu a gravidade da doença, protegendo também estruturas nervosas (Li et al., 2020).

Esses achados são indicativos de que o transplante de microbiota fecal de doadores potencialmente saudáveis tem a capacidade de reduzir déficits motores e cognitivos em modelos animais reforçando de fato seu valor como estratégia terapêutica experimental para doenças neurodegenerativas (Upadhyay et al., 2025; Zhao et al., 2021; Li et al., 2020).

2.2 Outras abordagens de modulação da microbiota

A levodopa é um precursor metabólico da dopamina que vem sendo utilizado como tratamento padrão-ouro para a DP desde 1960. Embora seja transformada em dopamina pela enzima descarboxilase de L-aminoácido aromático (AADC) nos terminais estriatais, sua eficácia é consistentemente limitada pelo extenso metabolismo periférico. Ou seja, mesmo com o uso de inibidores periféricos da AADC, uma parcela significativa da levodopa sofre catabolismo prematuro antes de atingir o cérebro. Neste contexto, o microbioma intestinal emerge como um importante mecanismo, uma vez que a depleção bacteriana por antibióticos ou o TMF de doadores específicos pode aumentar consideravelmente a biodisponibilidade da levodopa. Pois a modulação da microbiota restaura a homeostase intestinal, reduz o catabolismo da levodopa realizado por certas bactérias intestinais, resultando em uma maior concentração plasmática do fármaco e, conseqüentemente, em uma melhora significativa dos sintomas

motores da DP (Penghui Ai et al., 2025). Tais achados posicionam o TMF não apenas como uma terapia potencial para os sintomas da doença, mas também como uma ferramenta para otimizar a eficácia farmacológica de tratamentos já estabelecidos.

Outras intervenções terapêuticas que atuam no microbioma também estão sendo estudadas, como a Decocção de Buyang Huanwu (BYHWD), uma formulação chinesa à base de ervas. O uso desta formulação mostrou uma melhora significativa na função cognitiva em modelos animais devido à sua capacidade de inibir a via de sinalização C/EBP β /AEP. Esta via desempenha um papel central na patogênese da DA, pois seus componentes clivam anormalmente a Proteína Precursora de Amiloide, levando à formação de formas neurotóxicas do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) e a proteína Tau, causando consequentemente as placas de β -Amiloide. Dessa forma, com a administração do BYHWD, o estudo observou a restauração da microbiota intestinal, resultando em uma redução na deposição patológica das placas de β -Amiloide, diminuição da hiperfosforilação da Tau e inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias (Liang et al., 2025).

Além do transplante de bactérias vivas, estudos exploraram a administração de moléculas regulatórias, como os microRNAs (miRNAs) fecais. A pesquisa de Liu et al. (2019) demonstrou que o miRNA específico miR-30d foi responsável pela melhora da sintomatologia em modelos de EM. Essa melhora não ocorreu apenas por um efeito direto, mas pela modulação da microbiota intestinal: o miR-30d levou ao aumento significativo da bactéria *Akkermansia muciniphila*, reconhecida por sua atuação imunomoduladora, que, nesse contexto, induziu a produção de citocinas específicas em células dendríticas. Este mecanismo de comunicação indireta entre miRNA, bactérias, células imunes e o cérebro sugere que os miRNAs fecais podem potencializar os efeitos terapêuticos observados no transplante fecal, oferecendo um alvo específico e não celular para futuras intervenções.

3. Mecanismo de ação: a conexão intestino-cérebro

A microbiota intestinal exerce influência diretamente no cérebro por vias metabólicas, imunológicas e neurais, metabólicos como ácidos graxos de cadeia curta e derivados do triptofano modulam neurotransmissão e inflamação, enquanto componentes bacterianos, como o LPS, tem capacidade de ativar respostas imunes que comprometem a barreira hematoencefálica assim favorecendo para a neurotransmissão (Wang et al., 2021; Zhao et al., 2021). Pode-se destacar também que a interação entre o nervo vago pode transmitir sinais como a α -sinucleína associada a doença de Parkinson (Yang et al., 2024; Cui et al., 2024). Assim, a microbiota tem participação da regulação molecular da função cerebral, e seu desequilíbrio está relacionado a distúrbios neurológicos.

3.1. A via inflamatória TLR4/NF- κ B

A via de sinalização Toll-like Receptor 4/Nuclear Factor-kappa B (TLR4/NF- κ B) emerge como o principal mecanismo molecular que traduz a disbiose intestinal em neuroinflamação. O desequilíbrio microbiano, notadamente o crescimento desmedido de bactérias Gram-negativas, como *Prevotella* e *Desulfovibrio*, conduz a uma elevação na produção de lipopolissacarídeo (LPS), que atua como uma toxina potente que desencadeia a cascata inflamatória (Li et al., 2025).

A disbiose, como a vinculada à DP, provoca a ativação da via TLR4/MyD88/NF- κ B no cólon, gerando inflamação intestinal e a deterioração da barreira intestinal. Essa desregulação aumenta a permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de LPS e citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 β , IL-6 e TNF- α) para a circulação sistêmica (Zhao et al., 2021).

Esses os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias acessam o sistema nervoso central por meio da barreira hematoencefálica (BHE), elevando a ativação da microglia e dos astrócitos por meio da via TLR4/MyD88/NF- κ B, gerando a neuroinflamação que leva a neurodegeneração, marcada pela morte neuronal dopaminérgica (Zhao et al., 2021).

Dessa forma, essa neuroinflamação tem consequências patológicas diretas. Na DP, a ativação da via TLR4/NF- κ B é encontrada no SNC e no cólon, elevando marcadores como caspase-1, NLRP3 e IL-1 β madura, o que potencializa a progressão da doença (Yang et al., 2024). Enquanto na DA, a ativação da via NF- κ B eleva a regulação do mRNA da Proteína Precursora de Amiloide e aumenta a atividade da BACE1, fatores cruciais para a produção do peptídeo A β e para a patologia da DA (Jiang et al., 2025).

3.2. O papel de metabólitos e outras moléculas

Moléculas pequenas produzidas pela microbiota intestinal desempenham um papel crucial como mensageiras entre o intestino e o cérebro. Os Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs) são os metabólitos mais estudados, especialmente o Butirato, que atua como fonte de energia para as células do cólon e possui forte atividade anti-inflamatória sistêmica. Em um estudo conduzido por Upadhyay et al. (2025), a interação bidirecional entre a microbiota intestinal e a DA foi investigada por meio de transplantes fecais em modelos animais. Os achados mostraram que a modulação da composição microbiana, com o aumento de bactérias produtoras de AGCCs, pode modular tanto a função cognitiva quanto os níveis de neuroinflamação, indicando que o Butirato e outros metabólitos impactam o desenvolvimento da doença.

De forma complementar, Liu et al. (2019) analisaram o papel dos miRNAs fecais na comunicação com o SNC em modelos de EM. Os resultados demonstraram que o miRNA específico miR-30d foi capaz de influenciar a composição microbiana (promovendo o aumento de *A. muciniphila*) e regular as respostas neuroinflamatórias.

Esses trabalhos evidenciam que tanto os metabólitos microbianos (AGCCs) quanto os miRNAs atuam como mensageiros moleculares essenciais. Eles permitem que a microbiota influencie diretamente processos fisiológicos e patológicos no cérebro, oferecendo alvos terapêuticos que se concentram nos produtos da microbiota, e não apenas nas próprias bactérias (Upadhyay et al. 2025; Liu et al. 2019).

3.3. Integridade da Barreira Hematoencefálica (BHE)

A integridade da BHE é criticamente interligada ao estado da microbiota intestinal e representa um ponto de vulnerabilidade nas doenças neurodegenerativas. A disbiose intestinal juntamente com as células imunes ativadas induz a um conjunto de mediadores inflamatórios, que rompe a barreira intestinal desregulada elevando a concentração de citocinas pró-inflamatórias na circulação sistêmica. Essas citocinas podem desempenhar um impacto direto no cérebro elevando a permeabilidade da BHE (Yang et al., 2024).

Foi revelado através do plasma dos modelos animais que receberam um TMF de pacientes com DP, um aumento expressivo das citocinas pró-inflamatórias, por exemplo as IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Uma análise de Western blot do mesencéfalo desses animais indicou uma redução dos níveis de proteínas de junção estreita, essenciais para a função de barreira. Além disso, a proteína de adesão intercelular CD-31 (um marcador endotelial da BHE) estava negativamente regulada no córtex, confirmando a desestruturação da barreira induzida pela DP (Yang et al., 2024).

Por outro lado, intervenções no microbioma mostraram o potencial de restaurar a BHE. Em modelos de EM, onde a integridade da BHE é comprometida, permitindo a entrada de células imunes no SNC para atacar a bainha de mielina, o tratamento com TMF foi neuroprotetor. O *Western blotting* demonstrou que a Claudina 5, uma importante proteína de junção estreita responsável pela função de barreira, foi elevada bruscamente no tecido cerebral dos modelos animais tratados (Li et al., 2020). Tais achados revelam que o eixo microbiota-intestino é um regulador potente da BHE, oferecendo uma via terapêutica para proteger o cérebro da invasão inflamatória.

4. Da bancada para a clínica: evidências em humanos e desafios futuros

Embora a maioria das evidências sobre TMF seja em animais, alguns estudos clínicos já começam a mostrar resultados promissores em pacientes com DP. Com esses estudos é possível reforçar a hipótese de que a modulação da microbiota intestinal pode repercutir positivamente tanto em sintomas motores quanto em manifestações não motoras, especialmente gastrointestinais. Na tabela 3, estão resumidos dois dos principais estudos clínicos que investigaram o uso do TMF em pacientes com DP.

Tabela 3 – Efeito do transplante de microbiota fecal em ensaios clínicos com pacientes com Doença de Parkinson

Artigo	Doença	Tipo de Intervenção	Desfechos Clínicos Principais
Cheng (2023)	Doença de Parkinson	TMF de doadores saudáveis em cápsulas orais	Melhora de sintomas motores e não motores (incluindo gastrointestinais)
Kuai (2021)	Doença de Parkinson	TMF de banco de fezes via nasoduodenal	Melhora da constipação e sintomas gerais, aumento de produtores de AGCCs

TMF: transplante de microbiota fecal. AGCCs: ácidos graxos de cadeia curta.

O estudo conduzido por Cheng et al, (2023) caracterizado como um ensaio clínico randomizado e controlado, avaliou o efeito do TMF administrado por cápsulas orais contendo microbiota de doadores saudáveis em pacientes com DP. Através dos resultados é possível evidenciar melhoria nos sintomas motores e não motores, como distúrbios gastrointestinais e alterações do sono. Além disso, a análise microbiológica demonstrou que, após a intervenção, a composição intestinal dos participantes passou a se assemelhar mais ao perfil de indivíduos saudáveis. Entretanto, é importante destacar que a amostra reduzida e o curto período de acompanhamento limitam a generalização dos achados.

Já Kuia et al., (2021) conduziram um ensaio clínico em que pacientes com DP receberam TMF de banco de fezes por via nasoduodenal. O estudo demonstrou melhora significativa da constipação, um dos sintomas mais debilitantes da DP. Além do impacto positivo em demais sintomas da doença. Importante ressaltar também o aumento de bactérias produtoras de AGCCs, como butirato, que têm função anti-inflamatória e neuroprotetora. Apesar dos bons resultados encontrados, o estudo também apresentou limitações importantes, como o número pequeno de voluntários e a ausência de seguimento prolongado para avaliar a durabilidade dos efeitos.

De maneira geral, as duas pesquisas reforçam a possibilidade de o TMF atuar como uma estratégia terapêutica com múltiplos efeitos, impactando tanto os aspectos motores quanto não motores da DP (Cheng et al., 2023; Kuia et al., 2021). Ainda assim, existem desafios importantes como a padronização do tipo de intervenção (via de administração, número de doses e seleção de doadores) para que seja consolidada de forma segura e eficaz.

5. Limitações e perspectivas

Apesar dos avanços significativos que estabelecem o eixo microbiota-intestino-cérebro como um alvo terapêutico promissor, a translação desses achados para a clínica enfrenta desafios importantes. As limitações da literatura atual podem ser categorizadas em questões metodológicas, clínicas e biológicas.

Em relação à metodologia de pesquisa pré-clínica, a padronização é importante. O estudo de Ismeurt-Walmsley et al. (2025) revelou que o ambiente de alojamento dos animais pode afetar drasticamente a microbiota intestinal e o fenótipo da doença. Camundongos com DA mantidos em instalações convencionais desenvolveram fenótipos de doença mais pronunciados do que aqueles em instalações controladas, sugerindo a necessidade de uma reavaliação do uso de instalações convencionais para garantir a reprodutibilidade dos resultados. Outras limitações metodológicas incluem o uso de modelos com TMF realizado antes dos sinais neurológicos (Li et al., 2020) e a restrição a camundongos apenas machos (Li et al., 2025), que ignora as diferenças baseadas no sexo.

Além disso, nem todo doador gera o mesmo efeito terapêutico, a origem da microbiota doadora pode influenciar no sucesso do transplante. Em estudos Chevalier et al. (2025), em modelo animal, mostraram que a microbiota transferida de doadores com características protetoras promoveu melhora cognitiva mais pronunciada do que a microbiota de doador com doença. Isso evidencia que fatores como genética, idade, estado clínico, histórico e microbiológico do doador afetam o potencial terapêutico do TMF e o impacto funcional no receptor.

Por fim, apesar das contribuições importantes dos artigos citados, existem algumas limitações que merecem destaque para melhoramento em pesquisas futuras. Os ensaios clínicos com TMF na Doença de Parkinson são limitados pelo tamanho da amostra pequeno e pela falta de avaliação de efeitos a longo prazo (Cheng et al., 2023; Kuai et al., 2021). Já os ensaios em animais também apresentam limitações, como o tamanho da amostra pequeno (Jiang et al., 2025; Munoz-Pinto et al., 2024; Kim et al., 2022), evidências imunológicas limitadas (Zhao et al., 2021) e pouco tempo de acompanhamento (Munoz-Pinto et al., 2024), o que leva a limitações de translação clínica de modelo animal para humanos (Yang et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota intestinal exerce um papel fundamental na comunicação bidirecional com o Sistema Nervoso Central, atuando como um poderoso modulador de processos imunológicos e neuroquímicos. Essa influência se manifesta diretamente na patogênese de doenças como a Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer e Esclerose Múltipla, por meio de vias como a TLR4/NF- κ B e a C/EBP β /AEP.

O Transplante de Microbiota Fecal demonstrou ser uma estratégia promissora, capaz de restabelecer o equilíbrio da microbiota e reverter a patologia central, como evidenciado pela redução da neuroinflamação, diminuição das placas β -Amiloide e restauração da integridade da Barreira Hematoencefálica. Além disso, a modulação microbiana se revelou capaz de otimizar a eficácia de tratamentos existentes, como a Levodopa na Doença de Parkinson.

Entre as principais limitações, destacam-se a falta de padronização dos protocolos, a variabilidade entre doadores e a escassez de pesquisas em humanos. Essas lacunas evidenciam a necessidade de maior investimento científico para que o TMF possa, futuramente, ser incorporado de forma segura e eficaz no tratamento das doenças neurodegenerativas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo apoio e força ao longo desta jornada acadêmica, a minha família, pelo incentivo e compreensão em todos os momentos, aos professores e orientadores, pelo conhecimento e orientação durante a elaboração deste trabalho, aos colegas e amigos, pelo companheirismo e pelas experiências compartilhadas.

REFERÊNCIAS

- Al, P. et al. Targeted Gut Microbiota Modulation Enhances Levodopa Bioavailability and Motor Recovery in MPTP Parkinson's Disease Models. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 11, p. 5282, maio. 2025.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World Alzheimer Report 2024**. London, England: Alzheimer's Disease International, 2024.
- CHENG, Y. et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with Parkinson's disease: clinical trial results from a randomized, placebo-controlled design. **Gut Microbes**, v. 15, n. 2, dez. 2023.
- CHEVALIER, C. et al. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) From a Human at Low Risk for Alzheimer's Disease Improves Short-Term Recognition Memory and Increases Neuroinflammation in a 3xTg AD Mouse Model. **Genes, Brain and Behavior**, v. 24, jan. 2025.
- FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE ESCLEROSE MÚLTIPLA. **Atlas da EM: Mapeando a Esclerose Múltipla pelo mundo, principais conclusões epidemiológicas**. 3 ed. 2020.
- ISMEURT-WALMSLEY, C. et al. The same but different: impact of animal facility sanitary status on a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. **American Society for Microbiology**, v. 16, n. 5, abr. 2025.

JIANG, X. et al. Fecal Microbiota Transplantation Improves Cognitive Function of a Mouse Model of Alzheimer's Disease. **CNS Neuroscience e Therapeutics**, v. 31, fev. 2025.

KIM, J.E. et al. Dysbiosis of Fecal Microbiota in Tg2576 Mice for Alzheimer's Disease during Pathological Constipation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, p. 14928, nov. 2022.

KUAI, X.Y. et al. Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation. **Microbial Cell Factories**, v. 20, n. 98, maio. 2021.

LI, K. et al. Protection of Fecal Microbiota Transplantation in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. **Mediator of Inflammation**, ago. 2020.

LI, X. et al. Fecal microbiota transplantation attenuates Alzheimer's disease symptoms in APP/PS1 transgenic mice via inhibition of the TLR4-MyD88-NF- κ B signaling pathway-mediated inflammation. **Behavioral and Brains Functions**, v. 21, n. 2, jan. 2025.

LIANG, J. et al. Buyang Huanwu Decoction Modulates the Gut Microbiota-C/EBP β /AEP Axis to Ameliorate Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Mice. **CNS Neuroscience e Therapeutics**, v. 31, jun. 2025.

LIU, S. et al. Oral Administration of miR-30d from Feces of MS Patients Suppresses MS-like Symptoms in Mice by Expanding Akkermansia muciniphila. **Cell Host & Microbe**, v. 26, p. 779-794, dez. 2019.

MUNOZ-PINTO, M.F. et al. Gut-first Parkinson's disease is encoded by gut dysbiome. **Molecular Neurodegeneration**, China, v. 19, n. 78, out. 2024.

UPADHYAY, P. et al. Gut Microbiome rewiring via fecal transplants: Uncovering therapeutic avenues in Alzheimer's disease models. **BMC Neuroscience**, v. 26, n. 39, jul. 2025.

YANG, H. et al. Fecal microbiota from patients with Parkinson's disease intensifies inflammation and neurodegeneration in A53T mice. **CNS Neuroscience e Therapeutics**, v. 30, ago. 2024.

ZHANG, N. et al. Inhibition of colorectal cancer in Alzheimer's disease is mediated by gut microbiota via induction of inflammatory tolerance. **PNAS**, v. 121, n. 37, set. 2024.

ZHAO, Z. et al. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. **Microbiome**, v. 9, n. 226, nov. 2021.