

ARTIGO CIENTÍFICO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**A UTILIZAÇÃO DO TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL COMO
OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA A DOENÇA DE PARKINSON:**

The use of fecal microbiota transplantation as a
therapeutic option for Parkinson's disease

Júlia Lima Costa¹
Fernanda Nomiya Figueiredo²

RESUMO

A microbiota intestinal exerce grande influência na saúde neurológica por meio do eixo intestino-cérebro, via de comunicação bidirecional que integra o trato gastrointestinal ao sistema nervoso central. Desequilíbrios nesse microbioma podem comprometer o sistema nervoso e desencadear doenças neurodegenerativas (DN), a exemplo do Parkinson, que é caracterizado por sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos, resultantes do acúmulo de alfa-sinucleína e da degeneração de neurônios dopaminérgicos. Dada a ausência de cura e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes, o Transplante de Microbiota Fecal surge como uma intervenção terapêutica promissora para restaurar o equilíbrio microbiano e promover a produção de metabólitos que fortalecem a barreira intestinal e cerebral, e reduzir a inflamação. Esta revisão bibliográfica, conduzida a partir da leitura de livros, artigos e casos clínicos pré-selecionados, busca compreender o transplante e avaliar sua viabilidade terapêutica no Parkinson. Estudos preliminares apontam que a técnica pode aliviar os sinais e sintomas de pacientes com a doença, ainda que sua utilização no tratamento de DN se encontre em fase experimental e demande investigações adicionais.

Palavras-chave: eixo intestino-cérebro; microbiota intestinal; disbiose; transplante de microbiota fecal; doença de Parkinson.

ABSTRACT

The gut microbiota exerts a major influence on neurological health through the gut-brain axis, a bidirectional communication pathway that connects the gastrointestinal tract to the central nervous system. Imbalances in this microbiome can compromise the nervous system and trigger neurodegenerative diseases (ND), such as Parkinson's, which is characterized by motor, cognitive, and psychiatric symptoms resulting from the accumulation of alpha-synuclein and the degeneration of dopaminergic neurons. Given the absence of a cure and the impact on patients' quality of life, Fecal Microbiota Transplantation emerges as a promising therapy to restore microbial balance and promote the production (of metabolites that strengthen the gut and brain barriers and reduce inflammation. This literature review, based on the reading of pre-selected books, articles and clinical cases, seeks to understand the transplantation and evaluate its therapeutic viability in Parkinson's. Preliminary studies suggest that the technique may ease the signs and symptoms of the disease, even though its use in the treatment of ND remains experimental and requires further investigation

keywords: gut-brain axis; intestinal microbiota; dysbiosis; fecal microbiota transplantation; Parkinson's disease.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professora do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

1 INTRODUÇÃO

O termo “eixo intestino-cérebro” é utilizado para descrever a comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, uma relação muito importante para a manutenção da homeostase do organismo, cujo desequilíbrio pode desencadear alterações na resposta ao estresse e no comportamento humano. Estudos relatam que houve um aumento significativo no número de pessoas diagnosticadas clinicamente com algum tipo de transtorno mental nos últimos anos. É evidente que desordens emocionais têm etiologias multifatoriais, contudo, a literatura tem destacado cada vez mais a importância da relação entre o intestino e o cérebro nesses transtornos. Sabe-se que, desde o estado embrionário, o cérebro e o intestino estão estritamente ligados, compartilhando terminações nervosas e, desse modo, comunicando-se intimamente via sinapse e neurotransmissores. Por conseguinte, entende-se que o funcionamento de um órgão influencia diretamente a atividade do outro, de modo que prejuízos na função intestinal podem levar a desordens no sistema nervoso central (TONINI, VAZ, MAZUR, 2020).

Essa conexão, chamada de eixo intestino-cérebro e suas vias, envolvem: cérebro, glândulas, intestino, células do sistema imunológico e a microbiota do trato gastrointestinal. Nesse contexto, o trato gastrointestinal dos mamíferos abriga uma grande e diversa quantidade de microrganismos, referidos como microbiota, que estão envolvidos no desenvolvimento e funcionamento de diversos processos fisiológicos (KAWASHITA, 2018). A microbiota intestinal, em situação ideal, saudável, existe em condição de simbiose com o hospedeiro e é composta, em sua maioria, por aproximadamente mil espécies de bactérias colonizadoras do trato gastrointestinal (SABINO, BELÉM, 2022).

Essas bactérias e os demais microrganismos que compõem a microbiota intestinal propiciam um ambiente benéfico para o hospedeiro e ajudam a manter o organismo funcional, auxiliando na regulação do pH (potencial hidrogeniônico), na absorção adequada de nutrientes, na digestão eficiente e na proteção imunológica, preservando a barreira intestinal (FONSECA, PIEDADE, SILVA, 2022). Uma alteração indesejável no organismo pode resultar em desequilíbrio da microbiota, denominado como disbiose, desencadeando assim mudanças qualitativas e/ou quantitativas do microbioma, ou seja, fazendo com que a microbiota produza efeitos nocivos em suas atividades metabólicas e/ou em sua distribuição local seja em termos microbiológicos, metabólicos, imunológicos ou de outra natureza (FAINTUCH, 2017; CONRADO *et al.*, 2018).

Dessa forma, o funcionamento adequado da microbiota intestinal depende de uma composição celular estável (SOUZA *et al.*, 2021), que, no caso da microbiota humana, é composta principalmente por bactérias dos filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* (gênero *Bifidobacterium*) e *Proteobacteria*, com os dois primeiros sendo os mais abundantes (CADIMA, 2020).

Certos microrganismos presentes no microbioma intestinal também são capazes de regular a atividade neural, sintetizando e liberando neurotransmissores e neuromoduladores. No entanto, em casos de disbiose, esse processo é prejudicado, o intestino não produz essas substâncias adequadamente e também não contribui de forma eficaz para a redução de inflamações. Outrossim, durante processos inflamatórios, a microbiota pode liberar substâncias neurotóxicas, como amônia, ácido lático e citocinas pró-inflamatórias que são nocivas ao cérebro, podendo resultar em alterações cognitivas, como falhas na memória, ansiedade, depressão, doenças neurológicas e até doenças neurodegenerativas (FONSECA, PIEDADE, SILVA, 2022).

A literatura destaca que, especialmente em doenças neurodegenerativas, o eixo intestino-cérebro desempenha um papel fundamental, sendo um foco importante de estudos recentes. Esses estudos relatam que a disbiose influencia diversas condições neurológicas, como a doença de Parkinson e o Autismo, nos quais a disfunção da microglia é considerada um fator relevante na patogênese dessas doenças (FONSECA, PIEDADE, SILVA, 2022). Pesquisadores notaram também que, no caso da doença de Parkinson, os pacientes frequentemente apresentam disbiose intestinal e que os sintomas gastrointestinais podem até preceder os sintomas motores em vários anos. Por esse motivo, a variação na quantidade de determinados gêneros de bactérias, somado ao aumento da permeabilidade e à inflamação intestinal, reforça a hipótese de que o estudo das comunidades microbianas do intestino pode auxiliar a desvendar a etiopatogenia da doença de Parkinson (FREIRE, 2022).

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda condição neurodegenerativa mais comum em todo o mundo, ficando atrás apenas da Doença de Alzheimer. A DP é uma doença crônica e progressiva que provoca danos ao Sistema Nervoso Central (SNC), sendo caracterizada, principalmente, por rigidez muscular, dificuldades de locomoção, tremores e falta de flexibilidade. Ainda nos dias de hoje, o Parkinson não tem cura e, como se trata de uma doença neurodegenerativa, o tratamento visa melhorar a qualidade de vida do paciente, aliviando seus sinais e sintomas (SILVA, AZEVEDO, TAKETANI, 2021).

Tendo em vista que ainda não há cura para o Parkinson, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e potencialmente retardar a progressão dos processos neurodegenerativos representaria um avanço científico significativo, com um impacto real na morbimortalidade dessa população. Isso seria especialmente relevante se fosse possível influenciar a evolução natural da doença por meio da modificação da microbiota intestinal. Portanto, o uso de probióticos, prebióticos e o Transplante de Microbiota Fecal (FMT) são abordagens que estão sendo testadas para avaliar tal possibilidade (FREIRE, 2022).

Nesse sentido, a literatura preliminar indica que o Transplante de Microbiota Fecal pode ser uma abordagem promissora para o tratamento de diversos distúrbios neurológicos, como na esclerose múltipla e na Doença de Parkinson (VENDRIK *et al.*, 2020). O FMT é a transferência de fezes de um doador sadio para um receptor que abriga um microbioma colônico alterado, uma disbiose. Sua finalidade é restaurar a eubiose, ou um microbioma "saudável", e melhorar a condição clínica do paciente (VINDIGNI, SURAWICZ, 2017).

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo a análise e compreensão do transplante de microbiota fecal, bem como a investigação da possibilidade de utilização desse transplante como opção terapêutica para doenças neurodegenerativas como o Parkinson, com a finalidade de melhorar a condição de vida dos pacientes.

2 MÉTODO

A confecção desta revisão bibliográfica teve como principal objetivo a investigação da seguinte hipótese: “É possível e viável utilizar o Transplante de Microbiota Fecal no tratamento de pacientes com Parkinson, com o objetivo de atenuar os sinais e sintomas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes?”. Para abordar essa questão, foi conduzida uma pesquisa minuciosa e realizada a seleção de livros, artigos, experimentos e casos clínicos pertinentes ao tema. As bases de dados utilizadas neste trabalho foram: Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Center for Biotechnology Information (NCBI), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Acadêmica do

Centro Universitário de Brasília (CEUB) e Google Acadêmico, além de documentos oficiais do Ministério da Saúde do Brasil e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), revistas científicas especializadas e livros técnicos, utilizando palavras-chave específicas como: doença de parkinson; transplante de microbiota fecal; eixo intestino-cérebro; microbiota intestinal; disbiose; disbiose em doenças neurológicas.

Ademais, foram adotados critérios de inclusão e de exclusão para a seleção dos materiais utilizados. Os critérios de inclusão contemplam artigos do tipo revisão bibliográfica, estudos narrativos e experimentais (experimentos IN VIVO), publicados no período de 2016 a 2024, limitados aos idiomas: português, inglês e espanhol. Artigos publicados anteriormente ao período de tempo descrito, incompletos e/ou com temáticas que não se alinham com o tema e o propósito da revisão bibliográfica em questão, foram excluídos do trabalho.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 O Eixo Intestino-Cérebro

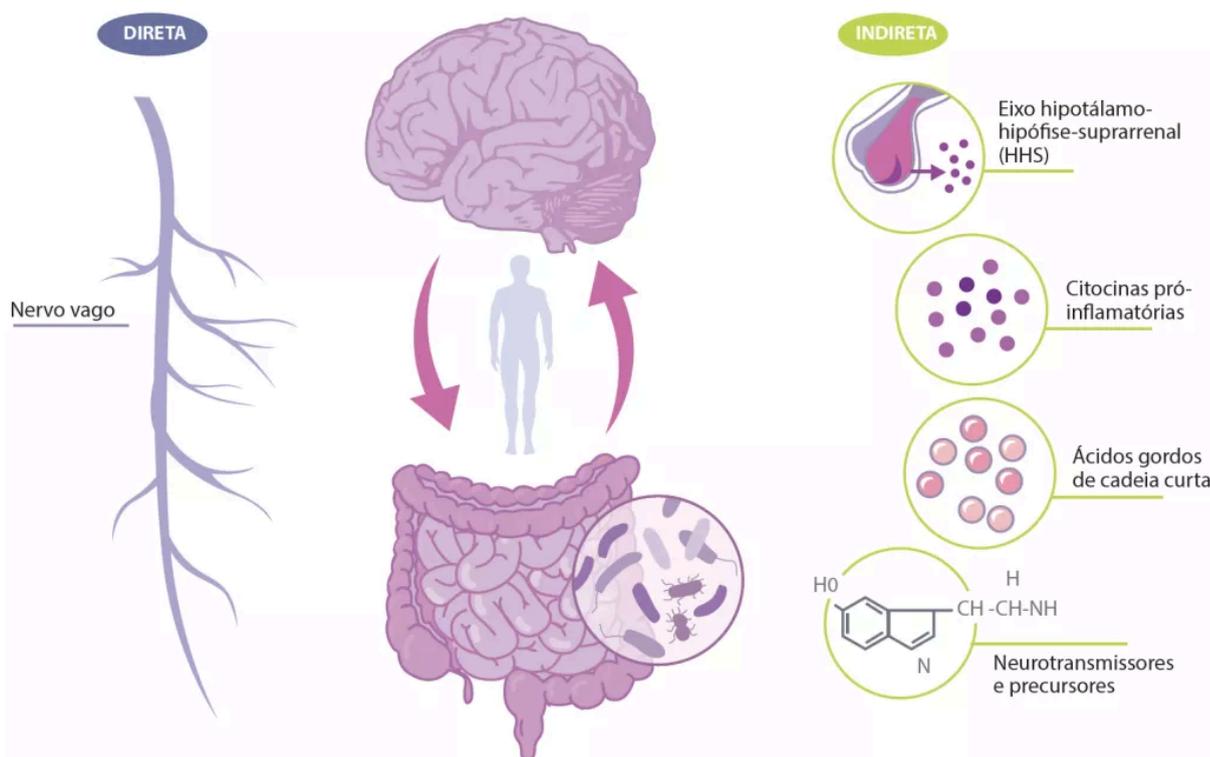
O eixo cérebro-intestino é uma via complexa de comunicação entre o cérebro e o trato gastrointestinal, conectados principalmente pelo nervo vago (realiza a comunicação entre SNC e o sistema nervoso entérico). Essa comunicação é bidirecional, ou seja, ocorre em ambos os sentidos: o cérebro é responsável por regular funções gastrointestinais como motilidade e secreção de mucina, produção hormonal e resposta imunológica, enquanto o intestino, por meio de sua estrutura neuronal e de substâncias produzidas pela microbiota intestinal, como lipopolissacarídeos, metabólitos de triptofano e ácidos graxos de cadeia curta, hormônios e citocinas, afetam o cérebro e influenciam no sistema nervoso central (figura 1). A disbiose intestinal, por sua vez, pode impactar negativamente o funcionamento do intestino, provocando uma comunicação inadequada ao longo do eixo intestino-cérebro, alterando as funções do SNC e levando ao desenvolvimento de doenças neurológicas (SILVA, AZEVEDO, TAKETANI, 2021).

O sistema nervoso entérico (SNE) é uma rede neuronal complexa, localizada no revestimento dos órgãos do trato gastrointestinal (TGI), que faz parte do sistema nervoso periférico e autônomo e que exerce forte influência na modulação do SNC. Ele é frequentemente chamado de "segundo cérebro", contém mais de 100 trilhões de neurônios e é responsável pela produção e liberação de neuromoduladores e neurotransmissores como serotonina, dopamina, acetilcolina e norepinefrina. Essas substâncias são extremamente importantes para a regulação do humor, do apetite, do sono, do controle motor, da redução de quadros inflamatórios, entre várias outras funções, e a sua deficiência está associada a diversos quadros como: ansiedade, depressão, irritabilidade e fibromialgia. Estudos mostram que há diversas faixas de circulação do intestino em direção ao cérebro, comprovando a relação de problemas gastrointestinais com distúrbios psicossomáticos (FONSECA, PIEDADE, SILVA, 2022).

Com novas descobertas, essa via de comunicação foi ampliada para o conceito de eixo microbiota-intestino-cérebro, reconhecendo a importância das bactérias intestinais na regulação do SNC (NESI, FRANCO, CAPEL, 2020). A microbiota influencia vários aspectos da saúde, como a morfogênese de órgãos, vascularização intestinal, modulação da massa óssea, carcinogênese, homeostase tecidual e comportamental, além de expandir fontes de nutrientes, produzir vitaminas essenciais e realizar metabolismo xenobiótico. Assim,

alterações na microbiota provocam um aumento na permeabilidade intestinal e uma ativação das respostas imunológicas, resultando em inflamação sistêmica, comprometendo a barreira hematoencefálica e levando ao desenvolvimento de neuroinflamação e neurodegeneração. Uma compreensão aprofundada dessa interação é essencial para desenvolver terapias que modulam a microbiota intestinal, visando ao tratamento de doenças e à melhoria da saúde geral (SAHLE *et al*, 2024).

Figura 1: Meios de comunicação diretos e indiretos no eixo microbiota-intestino-cérebro



Comunicação direta: realizada pelo nervo vago, principal nervo parassimpático do sistema nervoso autônomo, que realiza uma ligação direta entre o intestino e o cérebro. Comunicação indireta: assume muitas formas. A microbiota intestinal produz diversas moléculas, incluindo neurotransmissores e metabólitos que realizam uma ligação indireta entre o intestino e o cérebro.

FONTE: adaptado de HEMMING, 2022.

3.2 A Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal exerce uma função fundamental na saúde humana, sendo constituída por uma vasta população de microrganismos, incluindo bactérias, vírus e fungos, que coexistem em uma relação simbiótica com o hospedeiro. Esta comunidade microbiana desempenha papéis essenciais em processos fisiológicos, como a digestão e metabolização de nutrientes, modulação da resposta imunológica e proteção contra patógenos. A composição equilibrada da microbiota é vital para a preservação do estado homeostático do organismo, uma vez que o equilíbrio entre microrganismos comensais e potenciais patógenos é determinante para a funcionalidade adequada de diversos sistemas biológicos (FREIRE, 2022).

A formação da microbiota intestinal começa no nascimento e é influenciada por diversos fatores ao longo da vida. O tipo de parto e a amamentação desempenham papéis essenciais. Bebês nascidos por via vaginal e amamentados com leite materno, por exemplo, são colonizados inicialmente por microrganismos benéficos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. O estilo de vida e a dieta do indivíduo também são extremamente importantes para a formação e manutenção de uma microbiota saudável. Dietas ricas em fibras, vegetais e alimentos fermentados promovem o crescimento de microrganismos benéficos, enquanto dietas ricas em açúcares refinados, gorduras saturadas e alimentos processados favorecem o aumento de bactérias associadas a inflamações, como *Firmicutes* e *Proteobacteria* (SOUZA *et al.*, 2021; MARTÍNEZ *et al.*, 2023).

Além disso, outros fatores como o nível de atividade física, a exposição ao estresse, a qualidade do sono e os hábitos sociais também podem afetar a microbiota intestinal. A exposição ao ambiente, incluindo contato com animais e natureza, tende a aumentar a diversidade microbiana. Em contrapartida, estilos de vida urbanos e o excesso de higiene tendem a limitar diversidade microbiana ao reduzir a exposição a microrganismos do ambiente, necessários para colonizar e diversificar a microbiota, com potenciais implicações para a saúde imunológica e metabólica. Isso ocorre porque práticas como o uso excessivo de desinfetantes e antibacterianos eliminam não apenas microrganismos patogênicos, mas também aqueles benéficos ou neutros, dificultando o equilíbrio microbiano saudável. O mesmo ocorre com o uso inadequado e ou excessivo de antibióticos ao longo da vida, que também exerce um impacto significativo, podendo levar à disbiose e ao surgimento de infecções oportunistas (MARTÍNEZ *et al.*, 2023; OSTER, CHAVES, 2023).

Uma abundância de bactérias benéficas no intestino é extremamente importante, pois elas desempenham papéis cruciais para a homeostase como a fermentação de fibras alimentares, que resulta na produção de uma série de substâncias bioativas, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), a exemplo do butirato, do propionato e do acetato, que têm múltiplos efeitos benéficos, podendo exercer propriedades anti-inflamatórias, promovendo a integridade da barreira intestinal, evitando a translocação de toxinas e microrganismos prejudiciais do intestino para a corrente sanguínea, entre outros. Além disso, essas bactérias sintetizam vitaminas essenciais, como a vitamina K, muito importante na coagulação sanguínea, e várias vitaminas do complexo B, como a biotina e o ácido fólico, essenciais para o metabolismo celular e o funcionamento do sistema nervoso. Elas também ajudam na metabolização de polifenóis e outros compostos presentes na dieta, gerando substâncias com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que beneficiam a saúde em geral (NESI, FRANCO, CAPEL, 2020).

Ademais, as bactérias intestinais interagem diretamente com as células do sistema imunológico, modulando a resposta imune. Elas podem estimular a produção de moléculas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10), enquanto inibem a produção de mediadores pró-inflamatórios que poderiam desencadear inflamações sistêmicas. Outrossim, são capazes de influenciar a síntese e a liberação de neurotransmissores e neuromoduladores, como serotonina, dopamina, acetilcolina e ácido gama-aminobutírico (GABA), que regulam o sono, o humor, a memória, o comportamento e têm impactos diretos na comunicação entre o intestino e o cérebro. Conforme o avanço dos estudos e das pesquisas, essa produção microbiana pode se tornar uma estratégia para influenciar os processos fisiológicos no sistema nervoso central, pois esses compostos têm o potencial de atravessar a barreira intestinal e ativar a sinalização aferente do nervo vago, o que poderia

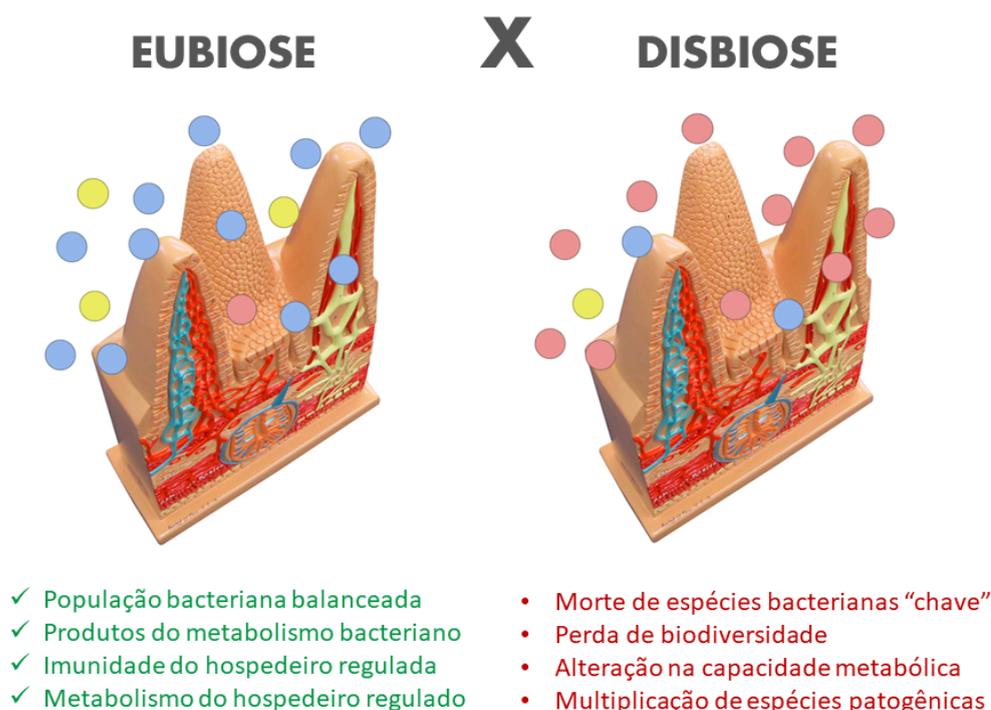
torná-los mediadores no tratamento de doenças neurológicas e neurodegenerativas como na Doença de Parkinson (SILVA, AZEVEDO, TAKETANI, 2021).

Dessa forma, o eixo intestino-cérebro comprova que a disbiose intestinal pode estar muito associada a doenças como depressão, ansiedade, autismo, Alzheimer e Parkinson, visto que essas alterações na microbiota influenciam vários fatores como a produção de neurotransmissores, resposta inflamatória e integridade da barreira intestinal e hematoencefálica (COSTA, MEDEIROS, 2020).

3.3 Disbiose

A disbiose é caracterizada por um desequilíbrio na diversidade da microbiota intestinal dominante, em que certas espécies podem se tornar patogênicas e produzir efeitos nocivos contra o organismo e, conseqüentemente, afetar as funções fisiológicas exercidas normalmente por uma microbiota saudável. Nessa desarmonia intestinal, os organismos patogênicos, geralmente primários (*Candida*, *Clostridium*, *C. difficile*, *Pseudomonas*, *Citrobacter* spp., *Proteus* spp. e *Enterococcus*) exercem predomínio em relação aos microrganismos benéficos (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*), causando um prejuízo ao indivíduo e influenciando o desenvolvimento de doenças. Esses agentes patológicos, além de tomar espaço de microrganismos benéficos, podem produzir toxinas que são absorvidas pela corrente sanguínea, predispondo processos inflamatórios, prejudicar a modulação do sistema imune e estimular a instalação de doenças metabólicas, autoimunes, neurológicas, atópicas ou inflamatórias. Algumas características apresentadas pela microbiota intestinal em condição de equilíbrio (eubiose) e em condição de desequilíbrio (disbiose) podem ser observadas na figura 2 (NESI, FRANCO, CAPEL, 2020).

Figura 2: Estado de equilíbrio da microbiota intestinal X Estado de desequilíbrio da microbiota intestinal



FONTE: MS SCHPPERS, s/d

A microbiota sofre influência de vários aspectos do indivíduo, desde a alimentação e exposição a fatores externos até a administração de fármacos. Nesse sentido, existem diversas causas possíveis para a disbiose, tais como: infecções, alimentação inadequada e consumo elevado de alimentos industrializados/processados, baixa ingestão de fibras, ausência de minerais importantes para o organismo, presença de material fermentável, má digestão, tempo de trânsito intestinal, envelhecimento, estresse, alteração do pH intestinal e queda imunológica do indivíduo. Outros fatores associados ao surgimento dessa condição incluem: uso inadequado e excessivo de antibióticos, drogas imunossupressoras e anti-inflamatórios (hormonais e não hormonais), abuso de laxantes, exposição prolongada a toxinas ambientais, doenças como o câncer e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), disfunções hepáticas e pancreáticas, diverticulose e hipocloridria (CONRADO *et al.*, 2018).

Conforme exposto anteriormente, a microbiota intestinal tem um papel crucial no desenvolvimento e na função do sistema nervoso, exercendo uma comunicação bidirecional, por meio das vias neuronal, endócrina, metabólica e/ou imune, no eixo microbiota-intestino-cérebro. Nesse sentido, a disbiose pode causar o comprometimento de ações do SNC, visto que o aumento da permeabilidade intestinal possibilita que metabólitos bacterianos alcancem a circulação sistêmica, desencadeando uma resposta inflamatória que atinge as áreas cerebrais e a micróglia. Além disso, pode ocorrer uma queda na formação de metabólitos importantes para o sistema nervoso, como a serotonina que, por consequência, favorece o aumento de doenças neurodegenerativas e distúrbios neurológicos, como a Doença de Parkinson (SABINO, BELÉM, 2022).

3.4.1 Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade crônica neurodegenerativa que foi descrita, primeiramente, pelo médico inglês James Parkinson, em 1817. Ele foi o responsável por apresentar as principais características dessa "paralisia agitante", que mais tarde foi batizada com o seu nome. O termo "paralisia agitante" se dá devido à associação da hipocinesia (diminuição do movimento) e ao tremor de repouso (movimentos involuntários), sintomas cardinais dessa doença. Posteriormente, em 1888, o neurologista francês Jean Martin Charcot acrescentou várias contribuições na descrição do quadro clínico e a denominou como "Mal de Parkinson" após observar a característica de rigidez do movimento em pacientes com essa doença (MARTINS, CAON, MORAES, 2020).

A DP é caracterizada, principalmente, pelo aparecimento progressivo de sintomas motores, nomeados como: tremor de repouso (tremores involuntários, geralmente nas mãos ou nos dedos), acinesia ou bradicinesia (diminuição da velocidade e amplitude dos movimentos), rigidez muscular e instabilidade postural (tendência de inclinação do tronco para frente, alteração da marcha - festinação, e quedas frequentes). Além de sintomas motores, essa doença também provoca distúrbios cognitivos, psiquiátricos, autonômicos, fadiga e dor, afetando assim a qualidade de vida dos pacientes (MACHADO, PINTO, 2024).

O Parkinson tem um etiopatogênese heterogênea, alicerçada na interação entre fatores genéticos e ambientais. Por conseguinte, a causa da DP permanece incompletamente compreendida. Entretanto, sabe-se que a genética molecular (mutações genéticas), a exposição a neurotoxinas ambientais (encontradas em algumas plantas, na água em zonas rurais, em herbicidas ou em pesticidas), e processos patológicos que envolvem disfunção

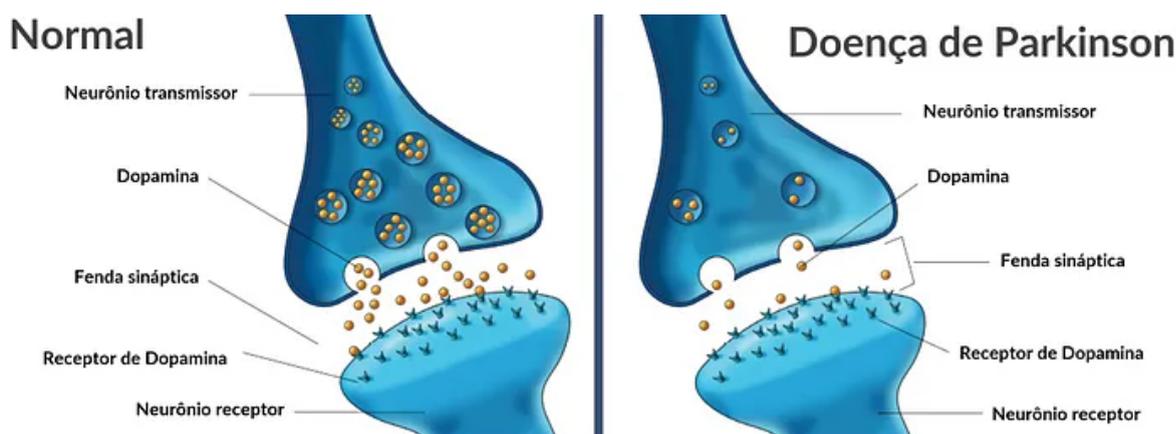
mitocondrial, estresse oxidativo (devido ao acúmulo de radicais livres na substância negra), fatores gliais, inflamatórios e excitotoxicidade podem estar envolvidos no desenvolvimento da doença. Ademais, recentemente, a inflamação intestinal também tem sido apontada como eventual fator desencadeante da DP (MASSANO, 2011; CABREIRA, MASSANO, 2019).

A Doença de Parkinson é uma afecção degenerativa progressiva, isto é, que aumenta o seu alcance ao longo do tempo e vai inabilitando o sistema nervoso central, por meio da perda dos neurônios que produzem a dopamina. Trata-se de uma doença que acomete homens e mulheres, de todas as classes sociais e etnias. A DP afeta ligeiramente mais o sexo masculino e, observa-se ainda que sua prevalência aumenta conforme o avanço da idade (MOREIRA, SANTOS, JÚNIOR, 2023).

O Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum do mundo e, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que há 200 mil pessoas com a Doença de Parkinson no Brasil e que aproximadamente 1% da população mundial com idade superior a 65 anos tem a doença. Estudos indicam que há de 100 a 200 casos de DP para cada 100.000 indivíduos com mais de 40 anos e que essa quantidade aumenta significativamente depois dos 60 anos, sendo a idade avançada um dos fatores de risco da doença. Outras predisposições incluem: fatores genéticos, fatores ambientais, exposição a pesticidas, herbicidas e metais pesados e a alimentação (BRASIL, 2024).

A patogênese dessa doença ocorre principalmente na substância negra estriatal do encéfalo, localizada acima do pedúnculo cerebral, onde acontece a morte dos neurônios dopaminérgicos, com conseqüente diminuição do fluxo de dopamina no cérebro, que pode ser observado na figura 3. Até 70% desses neurônios podem ser destruídos ao longo da vida do paciente, principalmente devido à agregação da proteína alfa-sinucleína. Essa proteína pode ter um papel tóxico no meio intracelular caso o seu enrolamento seja anormal (SILVA, AZEVEDO, TAKETANI, 2021).

Figura 3: Fluxo de dopamina no cérebro em um neurônio normal X Fluxo de dopamina reduzido em um cérebro afetado pela Doença de Parkinson.



FONTE: FERRAZ, 2023

Nesse sentido, a Doença de Parkinson integra o grupo das sinucleinopatias, caracterizadas pelo acúmulo da proteína fibrilar anômala alfa-sinucleína, originando os corpos de Lewy, marca patológica da DP. Essa aglomeração no tecido neuronal (no citosol, nos dendritos e nos axônios), antecede os sinais neuro-imagiológicos de morte neuronal e corresponde a um processo neurodegenerativo que evolui lentamente, seguindo uma ordem

relativamente definida na progressão da doença, se propagando a diferentes áreas do sistema nervoso e ocasionando a degeneração de neurônios dopaminérgicos na *substantia nigra pars compacta*, com consequente diminuição da dopamina no estriado (MASSANO, 2011; CABREIRA, MASSANO, 2019).

Os corpos de Lewy induzem uma disfunção mitocondrial, inibem os sistemas de autofagia celular (degradação e reciclagem celular) e provocam uma ativação da microglia que perturba a proteostase da α -sinucleína (síntese, dobramento, transporte, e degradação da proteína). A disfunção mitocondrial, por sua vez, somada ao estresse oxidativo contribui para o enrolamento anormal e para o acúmulo de α -sinucleína (FREIRE, 2022). Entende-se ainda, que esse acúmulo pode ter relação com o mecanismo genético molecular e está associado à mutação em diversos genes que levam à deficiências no sistema ubiquitina-proteassoma (mecanismo celular crucial para a regulação da degradação de proteínas). Resumidamente, a redução no funcionamento desse sistema afeta a eliminação adequada de protofibrilas disfuncionais de α -sinucleína, aumentando sua concentração, quebrando a homeostase da dopamina e induzindo neurotoxicidade devido ao aumento do estresse oxidativo nas células na substância negra (NOGUEROLA *et al.*, 2021).

A dopamina (DA) é um neurotransmissor, da família das catecolaminas e das feniletilaminas, que é produzido principalmente pela substância negra e na área tegmental ventral (ATV) do cérebro e está relacionada, por exemplo, ao humor, ao prazer, às emoções, à atenção, à cognição, à memória, ao controle motor, ao aprendizado, ao controle de movimentos estomacais e esofágicos, etc. Além disso, a DA é a precursora natural da adrenalina e da noradrenalina, outras catecolaminas com função estimulante do SNC, capazes de excitar receptores do sistema nervoso simpático (responsável por controlar funções involuntárias do corpo, como a resposta ao estresse), sendo portanto extremamente importante na resposta de diversas ações. Ademais, a dopamina atua como vasodilatador nos leitos vasculares renais, coronarianos, mesentéricos e intracerebrais. A vasodilatação renal é essencial pois desencadeia o aumento do fluxo sanguíneo renal, da taxa de filtração glomerular, da excreção de sódio e do volume urinário, mecanismos indispensáveis para manter a homeostase do organismo (ROSA, MONTEIRO, BRISOLA, 2019).

Portanto, compreende-se que a dopamina é uma das principais aminas neurotransmissoras, que desempenha um papel fundamental nas funções motoras, emocionais e cognitivas relacionadas ao domínio dos movimentos corporais. Sua deficiência resulta na degeneração neuronal e ocasiona os sinais e sintomas característicos da Doença de Parkinson. Embora a progressão da DP seja lenta, ao longo de meses ou anos, os sintomas tendem a piorar à medida que os neurônios dopaminérgicos são perdidos, tornando os sinais e sintomas da doença cada vez mais evidentes e afetando de forma crescente a saúde e a qualidade de vida do paciente (OLIVEIRAS, BENTO, 2024).

Os sinais e sintomas iniciais da Doença de Parkinson podem ser sutis e passar despercebidos, pois são frequentemente confundidos com mudanças naturais do envelhecimento, o que torna difícil identificar o início da doença e faz com que ela progrida de forma gradual. Os principais sintomas motores observados da DP são: bradicinesia e acinesia (lentidão e diminuição da quantidade / amplitude do movimento); tremor (movimento rítmico principalmente quando o membro está em repouso); rigidez (músculos pouco flexíveis); instabilidade postural (passos mais curtos e arrastados e postura inclinada para frente); e freezing (bloqueio motor associado à perda de reflexos posturais que contribuem para o aumento de quedas) (PEREIRA, FURIA, 2021).

Em 1967, Hoehn e Yahr desenvolveram uma classificação relacionada à progressão da Doença de Parkinson, que alguns estudiosos utilizam ainda hoje para entender e categorizar a incapacidade apresentada pelos pacientes. Essa classificação é dividida em estágios de I a V e reflete o nível de dificuldade enfrentado pelo paciente (Quadro 1).

Quadro 1: Estágios de Incapacidade da Doença de Parkinson (estipulados por Hoehn & Yahr):

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS OBSERVADAS
Estágio 1	Doença unilateral. Sinais e sintomas leves, não incapacitantes, e com frequente presença de tremor em um membro.
Estágio 1,5	Envolvimento unilateral e axial.
Estágio 2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio. Com disfunção mínima, comprometendo a postura e a marcha.
Estágio 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no teste do empurrão.
Estágio 3	Doença bilateral leve a moderada. Lentidão acentuada dos movimentos, comprometimento do equilíbrio e da postura ortostática, além de disfunção moderada em todo o corpo; Paciente ainda apresenta capacidade para viver independentemente.
Estágio 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda.
Estágio 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda. Sintomas mais graves, com mobilidade extremamente limitada, rigidez, bradicinesia e perda total da independência, acompanhados de respostas inadequadas à levodopa e o surgimento de distúrbios neuropsiquiátricos.

FONTE: adaptado de PEREIRA, FURIA, 2021.

A DP é uma doença altamente incapacitante, visto que além dos sinais e sintomas clássicos associadas às desordens do movimento, ela está ligada a diversos sintomas não motores, distúrbios sensoriais, alterações cognitivas e comportamentais tais como: dor; déficit olfativo (hiposmia); diplopia (visão dupla); distúrbios do sono (transtorno comportamental do sono REM); alucinações; fadiga; déficits de memória; diminuição da velocidade de processamento e perda da fluência da fala (disartrofonía); demência; tendência ao isolamento, apatia, depressão e acatisia (caracterizada por inquietação, ansiedade, parestesia e agitação). Ademais, perturbações do sistema nervoso autônomo podem surgir em pacientes com essa doença, tais como: dificuldades respiratórias; disfunção da bexiga; constipação; hipotensão ortostática; disfunção esfíncterica e erétil; disfagia (dificuldade na deglutição de alimentos); distúrbios da sudorese – anidrose (diminuição ou ausência de transpiração) – ; obstipação e seborréia (PEREIRA, FURIA, 2021; MARTINS, CAON, MORAES, 2020).

O diagnóstico da doença de Parkinson é um frequente desafio para os médicos, pois muitas outras condições neurodegenerativas e não-degenerativas exibem sintomatologia semelhante e ainda não há um exame específico para diagnosticar a doença. Por esse motivo, é essencial conduzir um exame físico minucioso e uma anamnese detalhada, além de realizar testes para excluir outras possibilidades. Os exames laboratoriais, como o de sangue, podem ser realizados para descartar condições como distúrbios metabólicos ou infecções. Além disso, exames de imagem, como ressonância magnética (RM) e tomografia

computadorizada (TC), ajudam a excluir outras doenças neurológicas, enquanto a cintilografia com DAT-SCAN (*Dopamine Transporter Scan* – exame de imagem que utiliza tomografia por emissão de fóton único – SPECT) pode auxiliar na detecção de alterações dopaminérgicas características da doença de Parkinson. Entretanto, apesar do suporte oferecido pelos exames complementares, o diagnóstico definitivo da doença de Parkinson ainda depende predominantemente de critérios clínicos, e exige que os profissionais de saúde responsáveis pelo diagnóstico sejam especialmente atentos e cautelosos quando há suspeita de Parkinson (MOREIRA, SANTOS, JÚNIOR, 2023).

Médicos neurologistas tendem a concordar que o diagnóstico da DP requer a identificação de uma junção dos sinais motores cardinais (bradicinesia, tremor de repouso, rigidez plástica - com presença de roda denteada, e anormalidades posturais), mas ainda não há uma classificação clínica padrão. No entanto, atualmente, os critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (UKPDSBB) são os mais utilizados para o diagnóstico. Nesse sentido, segundo UKPDSBB, o paciente que apresentar lentidão dos movimentos (bradicinesia), um critério clínico necessário e pelo menos três critérios de suporte positivos, terá o diagnóstico da Doença de Parkinson. Além disso, os critérios podem ser divididos em três grupos exibidos no quadro 2 (BRASIL, 2017).

Quadro 2: Critérios clínicos necessários para o diagnóstico da Doença de Parkinson:

Critérios Necessários para o Diagnóstico de DP:	Critérios de Suporte Positivo para o Diagnóstico de DP (3 ou mais são necessários):	Critérios Negativos para DP (sugestivos de outras formas de Parkinsonismo):
<ul style="list-style-type: none"> • Bradicinesia e pelo menos 1 dos seguintes sintomas: - Rigidez muscular; - Tremor de repouso (4-6 Hz) avaliado clinicamente; 	<ul style="list-style-type: none"> - Início unilateral; - Presença do tremor de repouso; - Doença progressiva; - Persistência da assimetria dos sintomas; - Boa resposta a levodopa; - Presença de discinesias induzidas por levodopa; - Resposta a levodopa por 5 anos ou mais; - Evolução clínica de 10 anos ou mais. 	<ul style="list-style-type: none"> - História de acidente vascular cerebral (AVC) de repetição; - História de trauma craniano grave; - História definida de encefalite; - Crises oculogíricas; - Tratamento prévio com neurolépticos; - Remissão espontânea dos sintomas; - Quadro clínico estritamente unilateral após 3 anos; - Paralisia supranuclear do olhar; - Sinais cerebelares; - Sinais autonômicos precoces; - Demência precoce; - Liberação piramidal com sinal de Babinski; - Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante; - Resposta negativa a altas doses de levodopa; - Exposição ao metilfeniltetrapiridínio (MPTP)

FONTE: adaptado de BRASIL, 2017.

Ainda nos dias de hoje, não há cura para a Doença de Parkinson e nenhuma terapêutica disponível demonstrou ser capaz de interromper o processo neurodegenerativo (modificador do curso da doença), tampouco de recuperar ou substituir os neurônios que já

foram perdidos (neuro-restauradores). Diante disso, a escolha do tratamento deve ser feita com base nos sintomas específicos de cada paciente, em sua idade, em seu estado cognitivo e em outros fatores. Quanto às intervenções terapêuticas, devem visar à redução da progressão da doença, a melhoria dos sintomas e proporcionar melhor qualidade de vida para os pacientes (CABREIRA, MASSANO, 2019). As opções incluem tratamentos medicamentosos, como a administração de Levodopa e antidepressivos (para tratar sinais motores e não motores e minimizar sintomas), e terapias não farmacológicas, a exemplo da fisioterapia (MASSANO, 2011).

Em situações mais severas, além do tratamento com medicamentos, existe a possibilidade de realização de uma intervenção e implante de estimulador cerebral profundo para auxiliar no controle da doença, embora esse procedimento não seja considerado curativo (BRASIL, 2017). E em se tratando de formas de tratamento alternativas que auxiliam na melhora do quadro clínico dos pacientes, vários estudos recentes em modelos animais, respaldados por alguns relatos de casos humanos, sugeriram efeitos positivos do Transplante de Microbiota Fecal no tratamento do Parkinson (VENDRIK *et al.*, 2020).

3.4.2 A Relação entre a Doença de Parkinson e a Disbiose

No Parkinson, constata-se um desequilíbrio do microbioma intestinal que afeta o eixo intestino-cérebro. Em pacientes com esse quadro, observa-se um aumento da permeabilidade da barreira intestinal e da vulnerabilidade da barreira hematoencefálica; a alteração na produção de neurotransmissores e na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC); e o aumento dos microrganismos patogênicos e do quadro inflamatório. Dessa forma, a membrana intestinal produz a proteína alfa-sinucleína (α -SYN), que se dissemina pelo nervo vago, afetando inicialmente o sistema nervoso entérico e, em seguida, ascendendo até o cérebro, onde desencadeia os sintomas motores característicos da doença. Nesse sentido, compreende-se que os sintomas gastrointestinais podem preceder os sintomas motores, já que o acúmulo de alfa-sinucleína no sistema nervoso entérico se propaga para o SNC e desenvolve neuroinflamação (BARBOSA *et al.*, 2024).

Somado a isso, existe o efeito sistêmico que a microbiota pode produzir sobre o funcionamento do metabolismo humano, especialmente sobre o sistema imune. Pode ocorrer a ativação do inflamassoma, complexo multiproteico responsável pela ativação de cascatas inflamatórias no sistema imune inato, aumentando a suscetibilidade à lesões epiteliais (FREIRE, 2022).

A superexpressão de alfa-sinucleína, por si só, é capaz de causar agregação e neurodegeneração de neurônios dopaminérgicos. No entanto, conforme citado anteriormente, a disbiose somada à inflamação intestinal promove defeitos no processo de dobramento da α -SYN, responsáveis por desencadear cascatas de sinalização que provocam inflamação e estresse oxidativo no intestino e no encéfalo do paciente, com subsequente neurodegeneração. De forma mais específica, a α -SYN liberada no encéfalo é reconhecida como um Padrão Molecular Associado a Patógeno (PAMP) ou como um Padrão Molecular Associado a Dano (DAMP); estimula o sistema imune local; desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral (TNF); e ativa a astrogliia e a microglia, resultando em um quadro de neuroinflamação responsável pela baixa expressão e destruição de neurônios dopaminérgicos (XAVIER, NEVES, WIECK, 2023).

Essa sinucleinopatia tem sido correlacionada a uma redução de bactérias benéficas para a saúde intestinal, como a diminuição na família *Lachnospiraceae*, especialmente nos gêneros *Blautia* e *Dorea*. Por isso, pesquisadores vêm investigando se esses táxons podem servir como biomarcadores para monitorar a progressão da doença (XAVIER, NEVES, WIECK, 2023). A presença abundante do gênero *Bacteroides* e do filo *Verrucomicrobia* também está relacionada ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IFN- γ (interferon- γ) (FREIRE, 2022). Além disso, as amostras séricas e fecais de pacientes com Parkinson mostram níveis elevados de calprotectina (marcador de inflamação intestinal), além de aumento de zonulina e de alfa-1-antitripsina (indicadores de permeabilidade intestinal) (BARBOSA *et al.*, 2024).

Em geral, na DP, observamos alterações em todos os cinco filos principais da microbiota intestinal humana: *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* e *Proteobacteria*. E, por conta dessa disbiose, a comunicação do eixo intestino-cérebro é afetada, contribuindo para o aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de toxinas e moléculas pró-inflamatórias para a corrente sanguínea, exacerbando a neuroinflamação e, por consequência, agravando o quadro clínico do paciente. Nesse sentido, diversos processos fisiológicos que mantêm a homeostase do Sistema Nervoso Entérico, do Sistema Nervoso Central e do organismo como um todo são prejudicados, podendo levar a sinais e sintomas comumente observados na Doença de Parkinson (Quadro 3) (XAVIER, NEVES, WIECK, 2023).

Quadro 3: Principais alterações observadas na microbiota de pacientes com DP e suas correlações clínicas

Classificação filogenética	Varição	Associações Clínicas
<i>Firmicutes</i>	↓	Não definido
<i>Clostridium perfringens</i>	↑	Não definido
<i>Clostridium leptum</i>	↓↓	Não definido
<i>Blautia</i>	↓	Relacionada à sinucleinopatia
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	↓	Não definido
<i>Actinobacteria</i>	↑	Não definido
<i>Bifidobacterium</i>	↑	Apresentação clínica tardia – Indicativo de piora do quadro clínico
<i>Prevotella</i>	↓↓	Distúrbio comportamental do sono REM; Diminuição na produção de grelina, mucina, vitamina B1 (tiamina) e Vitamina B9 (ácido fólico)
<i>Enterobacteriaceae</i>	↑	Inflamação intestinal. Possui especificidade para pacientes com instabilidade postural e dificuldade na marcha
<i>Helicobacter pylori</i>	↑↑	Úlceras pépticas; gastrite crônica; e piora dos sintomas motores

Legenda: ↑ = aumento; ↑↑ = aumento expressivo; ↓ = diminuição; ↓↓ = diminuição expressiva

FONTE: adaptado de XAVIER, NEVES, WIECK, 2023.

Entre as alterações da microbiota intestinal que tem sido consistentemente observadas em pacientes com DP estão o aumento nas abundâncias relativas de *Verrucomicrobiaceae*, *Akkermansia* e *Enterobacteriaceae* e a redução de *Prevotellaceae* e *Prevotella*. A diminuição de *Prevotellaceae* nas amostras fecais têm sido muito associada ao distúrbio comportamental do sono REM (do inglês *Rapid eye movement behaviour sleep disorder*), à redução dos níveis de grelina (hormônio intestinal envolvido na regulação da função da dopamina), à diminuição da produção de mucina (contribuindo para maior permeabilidade da barreira intestinal) e de ácidos graxos de cadeia curta. Já o aumento relativo de *Enterobacteriaceae* tem sido correlacionado com a severidade do quadro de instabilidade postural e dificuldade na marcha. Acrescenta-se, ainda, a esta disbiose a propensão para infecção por *Helicobacter pylori*, bactéria que pode causar úlceras pépticas e gastrite crônica, além de piora dos sintomas motores, diminuição dos níveis de dopamina e da absorção de levodopa, bem como reações autoimunes e inflamatórias (CADIMA, 2020; ZHU *et al.*, 2022).

Ademais, pode ocorrer o aumento da expressão de TLR4 (ligante específico de endotoxinas bacterianas). A exposição do organismo a endotoxinas bacterianas, como o LPS (lipopolissacarídeo, encontrado na parede celular de bactérias Gram-negativas), pode contribuir para o aumento da inflamação no intestino e para a neuroinflamação, comuns na doença de Parkinson. Isso porque o LPS, juntamente com o estado pró-inflamatório, é reconhecido pelos receptores celulares e acaba desencadeando uma ativação excessiva dos receptores do tipo Toll (TLRs, do inglês *Toll-like receptors*), que são os principais responsáveis pelo reconhecimento de PAMPs, alavancando assim a resposta imune inata. Outrossim, as células gliais entéricas, que desempenham uma função semelhante a dos astrócitos no sistema nervoso central, apresentam disfunções na DP, o que agrava esse processo (BARBOSA *et al.*, 2024).

3.5.1 Transplante de Microbiota Fecal (FMT)

A microbiota intestinal fornece uma barreira biológica contra patógenos e tem um papel fundamental na manutenção da homeostase intestinal e na modulação do sistema imunológico do hospedeiro. Quando desregulada, pode ser associada a diversas doenças gastrointestinais, metabólicas, autoimunes, distúrbios alérgicos, distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos. Nesse sentido, o Transplante de Microbiota Fecal busca restaurar uma comunidade microbiana saudável e é, portanto, uma estratégia terapêutica promissora para diversas patologias. Esse tratamento baseia-se na infusão ou enxerto de um filtrado líquido de fezes de um doador saudável no intestino de um receptor para curar uma doença específica (CHOI, CHO, 2016).

Essa suspensão fecal pode ser administrada de diversas formas (Quadro 4), a depender da indicação, da condição e da preferência do paciente, como por exemplo: pelo trato gastrointestinal superior (por endoscopia, cateter nasogástrico ou nasojejunal ou por ingestão de cápsulas); pelo trato gastrointestinal inferior (por colonoscopia no cólon proximal, por enema e por retossigmoidoscopia no cólon distal); ou por uma abordagem combinada (MESSIAS *et. al.*, 2018).

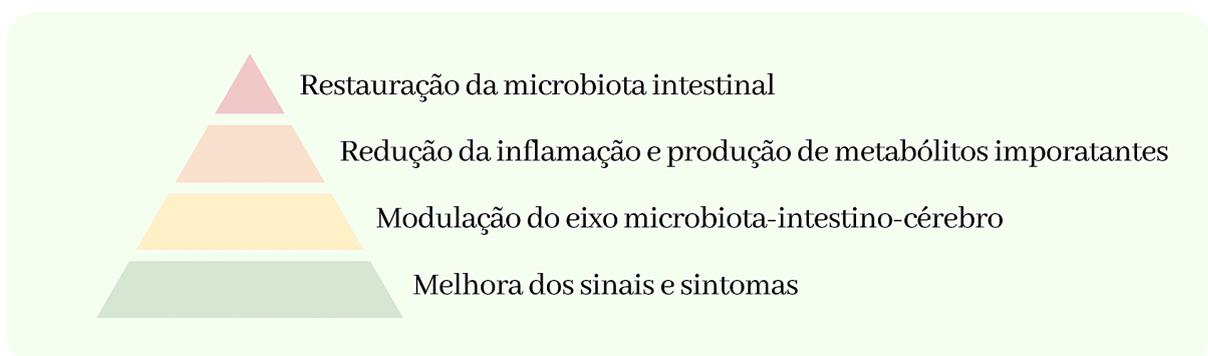
Quadro 4: Vias de administração do Transplante de Microbiota Fecal

	TGI Superior	TGI Inferior		Via Oral
Métodos ⊖	Endoscopia esofagogastroduodenal; sondas nasogástricas, nasojejunais ou nasoduodenais	Colonoscopia	Enema de retenção	Ingestão de cápsulas
Vantagens ✓	Vantajosa para pacientes com o cólon inflamado, que não suportam procedimento invasivo na região	Recoloniza todo o cólon; possibilita visualizar a mucosa intestinal; permite realização de biópsias	Menos invasivo e de menor custo quando comparado à colonoscopia	Menos invasivo; mesma eficácia que o transplante através de colonoscopia
Desvantagens ✗	Desconforto no procedimento; risco de aspiração de fezes; impossibilidade de avaliar a mucosa do cólon; Impossibilidade de coletar tecido para biópsia	Mais invasivo; riscos relativos; custo elevado	Realiza apenas o cólon distal	Alto custo; tamanho elevado da cápsula; difícil deglutição

FONTE: adaptado de XAVIER, NEVES, WIECK, 2023.

O Transplante de Microbiota Fecal tem o propósito de repovoar o intestino com microrganismos benéficos e restaurar o equilíbrio e a competição ecológica. Essas bactérias intestinais saudáveis, introduzidas a partir do FMT, repopulam o intestino e são capazes de competir com microrganismos patogênicos por nutrientes e espaço físico, limitando sua capacidade de colonização. Além disso, produzem ácidos graxos de cadeia curta com propriedades anti-inflamatórias. O tratamento ajuda a reequilibrar respostas imunológicas inadequadas, reduzindo inflamações intestinais, modulando metabólitos e fortalecendo a barreira intestinal. Esses mecanismos de ação do transplante podem ser observados na figura 4 (SAHLE *et al*, 2024).

Figura 4: Mecanismos de ação do Transplante de Microbiota Fecal



FONTE: adaptado de SAHLE *et al*, 2024.

O primeiro relato histórico do Transplante de Microbiota Fecal foi descrito no século IV por um médico cientista chinês chamado Ge Hong. Por meio de pesquisas, foi descoberto que havia uma grande variedade de material fecal que era utilizado na China antiga para o tratamento de intoxicação alimentar, diarreias graves e outras emergências gastrointestinais. Em textos médicos tradicionais chineses, foi descrita uma preparação chamada de "sopa amarela", feita com fezes humanas, que era administrada oralmente para tratar pacientes. Na medicina moderna, foi formalmente relatado pela primeira vez na língua inglesa, em 1958, por Eisman *et al.*, a utilização de enemas fecais para tratar quatro pacientes com colite pseudomembranosa (CHOI, CHO, 2016; LEUNG, CHENG, 2019).

O FMT é uma opção terapêutica frequentemente chamada de "transplante de fezes", "transplante fecal", "reconstituição da flora fecal" ou "bacterioterapia fecal" e tem se tornado cada vez mais conhecido na literatura e na mídia. Atualmente, há vários relatos de casos descrevendo diferentes métodos e protocolos de administração de fezes e respostas variáveis dos pacientes. As maiores taxas de sucesso da utilização do transplante foram para o tratamento de infecções recorrentes por *Clostridium difficile* (rCDI), que não responderam à terapia padrão. Entretanto, há um grande interesse dos pesquisadores em utilizar o FMT para tratar outras doenças gastrointestinais (GI) e doenças não-gastrointestinais. Além disso, diversos estudos estão em andamento para determinar potenciais indicações alternativas (VINDIGNI, SURAWICZ, 2017).

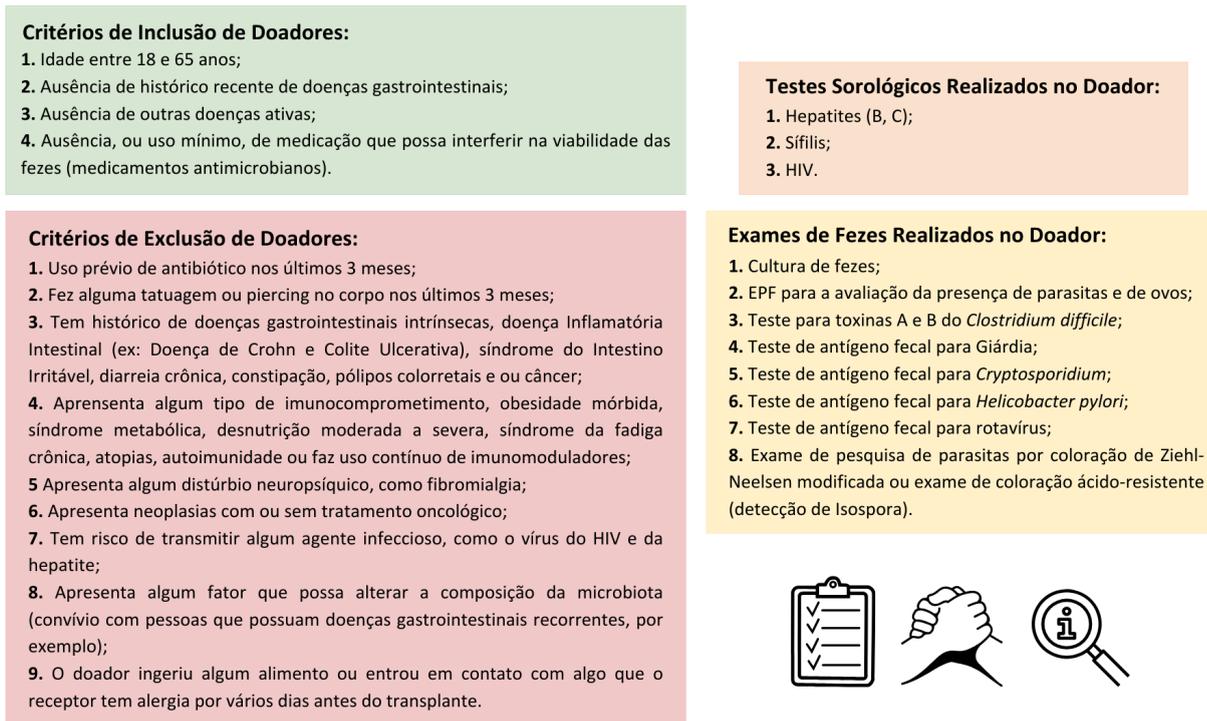
O primeiro transplante fecal realizado no Brasil ocorreu em 2014, no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, com a particularidade de infusão da microbiota fecal por meio de enteroscopia alta para o tratamento da diarreia causada por *Clostridium difficile*. O relato de caso mostra resultados de grande eficácia, com baixa taxa de recidiva da infecção após o transplante (GANE *et. al*, 2015). Posteriormente, a prática começou a ganhar mais aceitação e visibilidade no país. Embora a maioria dos procedimentos tenha sido realizada de forma experimental e limitada a grandes centros, a técnica foi se expandindo e o número de transplantes começou a aumentar. Mais instituições de saúde adotaram a prática, principalmente em pacientes que não respondiam ao tratamento convencional (GANE *et. al*, 2015; MESSIAS *et. al*, 2018).

Vários países mundo afora, como os Estados Unidos, o Reino Unido e a Austrália, já estabeleceram a bacterioterapia fecal como uma alternativa reconhecida, autorizada e regulamentada para tratamento de infecções intestinais graves. No Brasil, no entanto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ainda não aprovou o tratamento e, por esse motivo, ele não é amplamente oferecido em hospitais. Entretanto, a regulamentação da técnica está sendo estudada e sugere avanços. O Hospital das Clínicas da UFMG/Ebserh (Universidade Federal de Minas Gerais/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares) foi o primeiro a contar com um Centro de Transplante de Microbiota Fecal, com um biobanco de fezes, e está à frente de muitos estudos sobre o assunto. O instituto exhibe resultados de pesquisas preliminares inéditas no país que sugerem que as fezes dos brasileiros são ricas em bactérias benéficas para o organismo e busca recrutar doadores (BRASIL, 2022).

Diante dos resultados positivos obtidos a partir do FMT e da possibilidade de expansão da utilização da técnica, foram criadas diretrizes para orientar a seleção de doadores e estabelecer métodos de aplicação da técnica. Apesar do sucesso relatado, o risco de transmissão de patógenos e a potencial transmissão de infecções ocultas não podem ser descartados. Por esse motivo, é de extrema importância realizar uma seleção criteriosa de doadores (figura 5). Pessoas saudáveis são recrutadas, por livre arbítrio, podendo ser:

membros da família, parceiros íntimos, amigos ou voluntários. Posteriormente, passam por um longo processo de seleção, que inclui: análise clínica; coleta de amostras de sangue e fezes para a realização de exames de triagem; e aplicação de um questionário investigativo que pré-seleciona doadores de forma rigorosa e orienta os profissionais sobre a condição de saúde. Os doadores são questionados sobre comportamento sexual, cirurgias pregressas, transfusões que aumentam o risco de transmissão de doenças, histórico familiar de doenças autoimunes, metabólicas e neoplasias, entre várias outras questões (FAINTUCH, 2017).

Figura 5: Critérios de seleção para doadores do Transplante de Microbiota Fecal



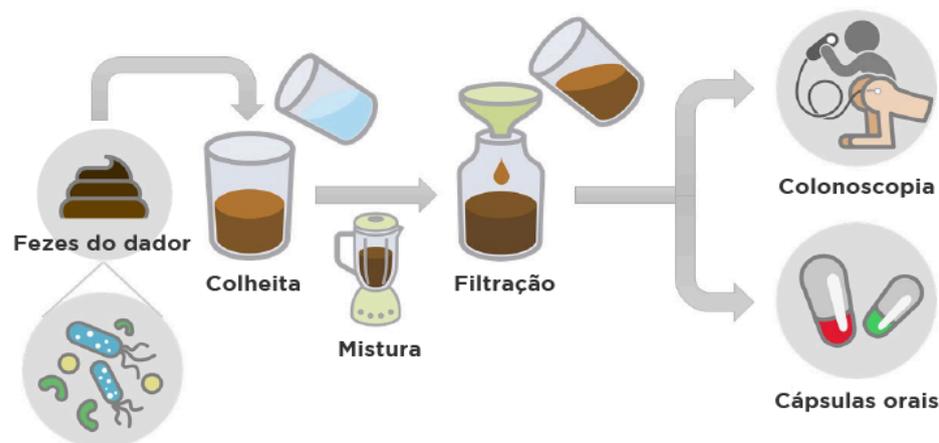
FONTE: adaptado de CHOI, CHO 2016; FAINTUCH, 2017; XAVIER, NEVES, WIECK, 2023.

Com relação ao procedimento do FMT, depois da realização cautelosa da coleta de fezes do doador pré-selecionado, a amostra deve ser suspensa em água, leite ou solução salina não bacteriostática. Ainda não há uma padronização a respeito da quantidade de amostra que deve ser utilizada no procedimento, entretanto, os profissionais que comumente realizam o transplante preferem de 50 a 60g de fezes e de 250 a 300mL de diluente. Em seguida, o material deve ser homogeneizado e centrifugado por meio de agitação manual ou a partir da utilização de um liquidificador mecânico. Posteriormente, a mistura é filtrada utilizando gaze ou filtro de café, ou coada em uma peneira de aço, com o objetivo de remover partículas maiores. A partir de então, as fezes do doador poderão ser introduzidas no paciente (processos ilustrados na figura 6 e na figura 7). Há, ainda, a possibilidade do material ser congelado (a - 20°C, para períodos mais curtos de tempo, e a -80°C, para garantir a viabilidade bacteriana a longo prazo) para posterior análise e uso em momento oportuno (CHOI, CHO, 2016; FAINTUCH, 2017; XAVIER, NEVES, WIECK, 2023).

Em um ensaio clínico, realizado no Canadá, com 232 pacientes que apresentavam recorrência ou resistência ao tratamento padrão, dividiu-se os participantes em dois grupos: um com 108 pacientes que receberam o transplante fecal resfriado e outro com 111, que

receberam o transplante fresco, ambos administrados via enema. Os resultados indicaram que não houve diferença significativa nos desfechos clínicos entre os dois métodos de preparo, demonstrando que ambos possuem alta taxa de sucesso na resolução do problema. Nesse sentido, a criopreservação das fezes deve ser considerada quando não for possível a realização do transplante de maneira imediata. O congelamento das amostras também permite a triagem dos doadores com antecedência, e a facilidade do armazenamento e da manipulação possibilita a investigação de possíveis infecções virais incubadas, além de viabilizar a criação de um banco de fezes (MESSIAS *et. al*, 2018).

Figura 6: Esquema ilustrativo do processo de Transplante Fecal



FONTE: LEAL, 2018.

Figura 7: Procedimentos realizados no transplante de Microbiota Fecal



A) Fezes de doador e solução salina normal (1:3) moídas em um liquidificador. B) Suspensão fecal em seringas de 50 mL. C) Infusão fecal por meio de colonoscopia.

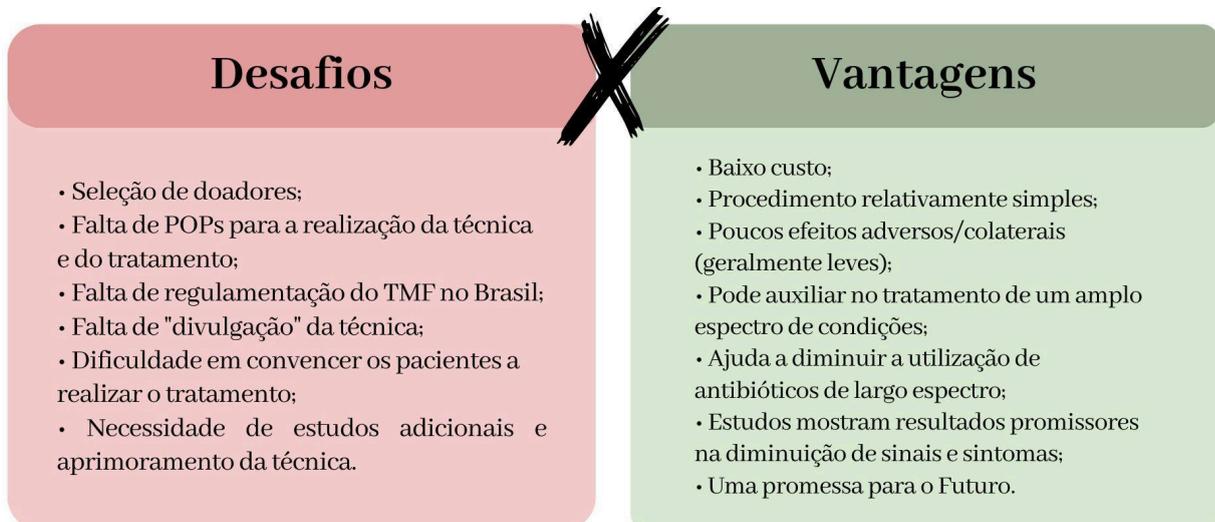
FONTE: adaptado de CHOI, CHO 2016.

Conforme relatado anteriormente, a intenção do Transplante de Microbiota Fecal é fornecer organismos ativos e benéficos ao intestino e restaurar a função normal da microbiota intestinal. Diversos estudos comprovam a eficácia, o baixo custo quando comparado ao tratamento convencional e a baixa taxa de efeitos adversos. É uma modalidade de tratamento emergente para um amplo espectro de condições associadas à disbiose intestinal, doenças inflamatórias, síndromes intestinais e até distúrbios neurológicos. Além disso, é uma ótima opção terapêutica para tentar diminuir a utilização de

antibióticos de largo espectro, que podem desequilibrar ainda mais a microbiota intestinal. Ademais, alguns relatos mostram que a utilização de uma solução biológica natural para restaurar a microbiota intestinal, promovendo uma recuperação fisiológica do microbioma, tem sido mais eficiente que o tratamento com antibióticos (MESSIAS *et. al*, 2018).

Nesse sentido, o TMF geralmente é considerado seguro, com alta taxa de êxitos e segurança em curto prazo, é bem tolerado e tem poucos relatos de eventos adversos graves. Os efeitos colaterais comuns são leves e temporários, e podem incluir: desconforto e distensão abdominal, flatulência, diarreia, constipação, vômito e febre transitória, entretanto, costumam ser autolimitados e desaparecem em até 2 dias após o transplante. Contudo, embora a bacterioterapia fecal tenha uma taxa de sucesso elevada no tratamento de infecções recorrentes e em outras condições, sua aplicação mais ampla enfrenta obstáculos, como: o risco de transmissão de patógenos, a limitada viabilidade de amostras frescas, a dificuldade na preparação e administração das fezes, a preocupação quanto à execução do procedimento em locais não especializados, a falta de um protocolo de tratamento padronizado, a complexidade de encontrar doadores adequados, a dificuldade em convencer os pacientes a realizar o tratamento, a falta de indicação do procedimento, a carente divulgação de sua efetividade, o conhecimento das vias de administração e a aceitação dos profissionais de saúde. Alguns desses desafios e vantagens da utilização do Transplante de Microbiota Fecal estão sintetizados na Figura 8 (CHOI, CHO, 2016).

Figura 8: Vantagens e desafios da utilização do Transplante de Microbiota Fecal



FONTE : adaptado de CHOI, CHO, 2016; MESSIAS *et. al.*, 2018.

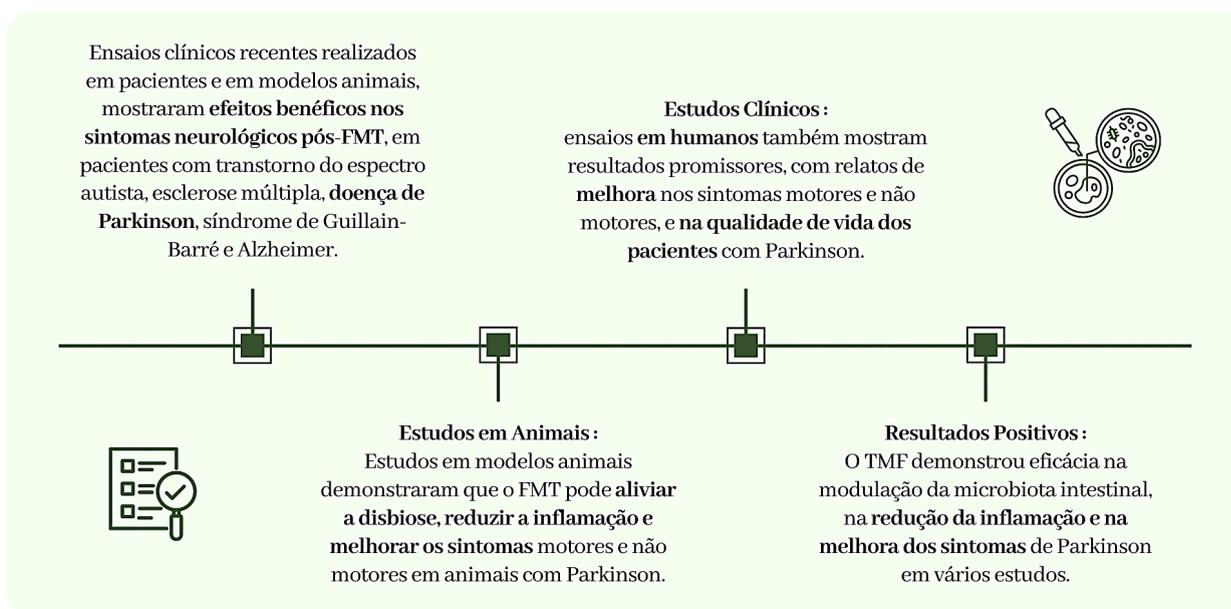
3.5.2 O Transplante de Microbiota Fecal no Tratamento de doenças neurológicas

Alterações no microbioma intestinal podem levar a mudanças no eixo intestino-cérebro e influenciar a progressão de doenças neurológicas. Isso levanta a hipótese de que mudanças no microbioma intestinal podem ter impacto nos sinais e sintomas de doenças neurodegenerativas. Nesse sentido, estudos apontam que as características clínicas e a progressão de transtornos neurológicos podem ser potencialmente modulados por intervenções na microbiota intestinal, por meio de vias imunológicas, endócrinas,

metabólicas e neuronais, o que representa uma possível estratégia de tratamento. Portanto, a bacterioterapia fecal é uma proposta de abordagem terapêutica para corrigir a desregulação do microbioma desses pacientes (VENDRIK *et al.*, 2020).

Ensaio clínico recentes realizados em pacientes e em modelos animais, mostraram efeitos benéficos nos sintomas neurológicos pós-FMT, em pacientes com transtorno do espectro autista, esclerose múltipla, doença de Parkinson, síndrome de Guillain-Barré e Alzheimer. Também há casos documentados, como o de um paciente com epilepsia e Crohn que apresentou melhora em ambas as condições após o transplante, sugerindo efeitos terapêuticos duradouros. No entanto, a eficácia do FMT pode ser transitória em alguns casos, indicando a necessidade de mais estudos para confirmar sua durabilidade e viabilidade como tratamento para distúrbios neurológicos. A literatura atual aponta para a bacterioterapia fecal como uma abordagem complementar promissora, embora mais ensaios clínicos sejam necessários para validar esses achados em humanos. Alguns resultados promissores da utilização do transplante no tratamento de doenças neurológicas podem ser observados na figura 9 (MEYYAPPAN *et al.*, 2020; CALABREZ, 2024).

Figura 9: Resultados promissores da utilização do FMT em doenças neurológicas



FONTE : adaptado de MEYYAPPAN *et al.*, 2020; CALABREZ, 2024.

Apesar de o Transplante de Microbiota Fecal ainda não ser empregado formalmente no tratamento de condições neurológicas, é certo que a modulação da microbiota por meio dessa técnica pode auxiliar a repovoar o intestino com microrganismos benéficos, restaurar o equilíbrio da microbiota e a competição ecológica, alterar a produção de metabólitos como serotonina, ácidos graxos de cadeia curta ou agonistas do receptor GABA, reduzir a inflamação neurológica e sistêmica, diminuir o estresse oxidativo cerebral e, conseqüentemente, melhorar o quadro clínico dos pacientes. Além disso, esse tratamento também pode potencializar a eficácia de medicamentos afetando a disponibilidade e a farmacocinética dessas drogas para distúrbios neurológicos e reduzir os efeitos colaterais (VENDRIK *et al.*, 2020; SAHLE *et al.*, 2024).

Uma revisão sistemática, realizada por um departamento de medicina de uma universidade dos Estados Unidos, considerou o conteúdo de 124 artigos com informações pertinentes ao tratamento da DP com FMT. Os resultados da síntese desse material demonstram melhora geral significativa nos sintomas neuromotores e gastrointestinais, como tremores e constipação, relatados pelos pacientes com Parkinson pós-Transplante de Microbiota Fecal. Essa melhora foi associada a mudanças na composição da microbiota intestinal, sugerindo que um microbioma mais equilibrado e menos inflamatório pode aliviar os sintomas em pacientes com DP (VONGSAVATH *et al.* 2023).

3.5.3 O Transplante de Microbiota Fecal como opção terapêutica para o Parkinson

De acordo com o exposto anteriormente, estudos mostram que pacientes com a doença de Parkinson apresentam uma alteração da microbiota intestinal. Nesse sentido, o FMT pode ser utilizado para corrigir a disbiose intestinal ligada à progressão dos sintomas a partir da reintrodução de uma comunidade microbiana equilibrada e funcional (Xue *et al.*, 2020).

Ao restaurar uma microbiota saudável de pacientes com Parkinson, o TMF pode: reduzir a resposta inflamatória do organismo do indivíduo, diminuindo a abundância de espécies que produzem moléculas inflamatórias, a liberação de marcadores inflamatórios, a expressão de α -sinucleína, a ativação da microglia e dos astrócitos e, conseqüentemente, modulando o eixo intestino-cérebro e o sistema imune, influenciando a sinalização neural, retardando a progressão da neurodegeneração e auxiliando na melhora dos sintomas motores e não motores; contribuir para o reforço da barreira hematoencefálica, protegendo o cérebro de danos adicionais; promover a integridade da barreira intestinal, reduzindo o fluxo de substâncias nocivas para fora do intestino e diminuindo a inflamação sistêmica; restaurar a produção de metabólitos bacterianos com funções anti-inflamatórias e neuroprotetoras como os AGCC, especialmente o butirato e outros compostos bioativos, que ajudam a proteger os neurônios e reduzir a inflamação; melhorar a função intestinal, aliviando os sintomas, melhorando a qualidade de vida e aumentando a absorção de medicamentos como a levodopa (ZHU *et al.*, 2022; FREIRE, 2022).

Até o momento, os estudos ainda permanecem limitados e ainda há um longo caminho a ser percorrido em se tratando da utilização do transplante como opção terapêutica para a Doença de Parkinson. Entretanto, diversas análises e experimentos vêm sendo realizados e um crescente interesse em compreender o processo e desenvolver melhor a técnica pode ser observado. Sun *et al.* descobriram que o FMT de camundongos normais para camundongos com DP pode mitigar a disbiose microbiana; aumentar os níveis de *Firmicutes* e *Clostridiales*; reduzir a abundância de *Proteobacteria*, *Turcibacterales* e *Enterobacteriales*; aliviar a disfunção física; aumentar os níveis de serotonina e dopamina no estriatal e inibir a neuroinflamação (ZHU *et al.*, 2022).

Além disso, um estudo concluiu que a bacterioterapia fecal pode aliviar os sintomas motores e não motores com segurança aceitável na DP. Foi realizada uma análise envolvendo 15 pacientes com a doença, 10 deles receberam FMT via colonoscopia (grupo FMT colônico) e 5 receberam FMT via tubo nasojejunal. Após o transplante, observou-se que a pontuação de sintomas não motores diminuiu significativamente, melhorando a ansiedade, depressão e qualidade do sono dos pacientes, assim como a atenuação dos sintomas motores. Ademais,

apenas 5 casos apresentaram eventos adversos (EAs), que foram leves e autolimitados, e nenhum EAs grave foi encontrado durante o período (Xue *et.al*, 2020). Em outro estudo, pacientes com DP foram tratados com FMT e acompanhados por 6 meses. Ao final da análise, observou-se que em 5 de 6 pacientes analisados houve melhora nos sintomas motores e não motores da DP e nos sintomas de constipação, além de que o procedimento do FMT foi seguro e apenas 1 paciente apresentou evento adverso que não exigiu tratamento (SEGAL *et al.*, 2021).

Atualmente, com a ausência de cura para a doença de Parkinson, nota-se a urgência no desenvolvimento de novas estratégias capazes de prevenir a neurodegeneração e melhorar a qualidade de vida dos enfermos. Nesse sentido, apesar de ainda existirem poucos estudos da utilização do transplante no tratamentos de doenças neurológicas, de ainda haver escassez de relatos clínicos e necessidade de validação da técnica, o Transplante de Microbiota Fecal vem demonstrado resultados satisfatórios (figura 10) e abrindo uma janela de oportunidade para complementar as terapias clássicas, o que representa uma esperança de melhoria do bem-estar e do padrão de vida dos pacientes (CADIMA, 2020).

Figura 10: Resultados satisfatórios da utilização do FMT no tratamento do Parkinson



FONTE : adaptado de MEYYAPPAN *et al.*, 2020; CALABREZ, 2024.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vista a importante ligação da microbiota intestinal com o cérebro e da doença de Parkinson com a disbiose, médicos e cientistas começaram a investigar a possibilidade da utilização do Transplante de Microbiota Fecal no tratamento do Parkinson. Estudos iniciais mostram que o TMF pode influenciar a evolução natural da doença por meio da modificação da microbiota intestinal, repopulando o intestino dos enfermos com bactérias benéficas; reduzindo inflamações intestinais, neurológicas e sistêmicas; modulando a produção e excreção de neurotransmissores, neuromoduladores, ácidos graxos de cadeia curta e outros

metabólitos; diminuindo o acúmulo de alfa-sinucleína nos tecidos cerebrais e aumentando a fluxo de dopamina; potencializando a eficácia de medicamentos; fortalecendo a barreira intestinal e hematoencefálica; limitando a capacidade de colonização de bactérias patogênicas; e, conseqüentemente, aliviando os sinais e sintomas motores e não motores na DP.

Contudo, é importante ressaltar que o Transplante de Microbiota Fecal ainda não está regulamentado para uso no Brasil, e carece de estudos clínicos robustos que possam validar sua eficácia em condições neurológicas como no tratamento da doença de Parkinson. Portanto, ainda é necessário a realização de diversas pesquisas e testes para estabelecer a aplicabilidade dessa abordagem.

Apesar dessa falta de regulamentação, da complexidade da seleção de doadores aptos, da inexistência de um protocolo padronizado para a realização do procedimento e de ainda existir um risco de transmissão de patógenos e de infecções ocultas, a técnica ainda representa uma potencial estratégia complementar no manejo do Parkinson, promovendo melhorias significativas na clínica dos pacientes, uma vez que se trata de uma doença neurodegenerativa progressiva, altamente incapacitante, que representa um frequente desafio para os médicos e que ainda não possui cura. Dessa forma, conclui-se que, com o avanço das pesquisas e o aprimoramento técnico, o Transplante de Microbiota Fecal configura-se como uma intervenção terapêutica promissora e viável no tratamento de pacientes com doença de Parkinson, visando à modulação da microbiota, à atenuação dos sinais e sintomas e à promoção da qualidade de vida.

Em se tratando do papel do biomédico, sua atuação é fundamental no estudo e na compreensão das doenças, pois investiga as origens, a progressão e as manifestações fisiológicas, além de desenvolver métodos de diagnóstico avançados e explorar terapias inovadoras. Em áreas como a neurologia, por exemplo, em que doenças como o Parkinson apresentam etiologia complexa e degenerativa, os estudos realizados por biomédicos são extremamente importantes, pois contribuem para o entendimento do mecanismo da doença, para o aperfeiçoamento de diagnósticos e para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais precisas e inovadoras, trazendo alternativas benéficas para o quadro clínico dos pacientes, como é o caso da restauração da microbiota intestinal por meio do Transplante de Microbiota Fecal.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, L. B. *et al.* Um paradigma entre a disbiose intestinal e a Doença de Parkinson: um retrato das evidências científicas. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 6, n. 8, 2024. Disponível em: <https://l1nq.com/QCaTA>. Acesso em: out. 2024.

BRASIL, Ministério da Educação. Transplante de fezes consolida-se como opção de tratamento contra infecção intestinal grave. **Gov.br**, 22 nov. 2022. Disponível em: <https://l1nk.dev/uYlrY>. Acesso em: out. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Parkinson: Relatório de Recomendação. **CONITEC**, n. 291, 10 ago. 2017. Disponível em: <https://acesse.one/GcjXA>. Acesso em: set. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. RIVASTIGMINA para o tratamento em indivíduos com doença de Parkinson e demência: Relatório para a Sociedade - Informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS. **CONITEC**, Brasília/DF, v. 449, p. 1-7, maio 2024. Disponível em: <https://l1nk.dev/ISLQb>. Acesso em: set. 2024.

CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**, [S. l.], p. 1 - 10, out. 2019. Disponível em: <https://l1nq.com/qZSP8>. Acesso em: set. 2024.

CADIMA, J. C. P. **O eixo microbiota-intestino-cérebro na Doença de Parkinson**. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, p. 1 - 63, 2 jul. 2020. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/93079/1/DOC%20UNICO%20VERS%c3%83O%20FINAL%20JOANA%20CADIMA.pdf>. Acesso em: ago. 2024.

CALABREZ, B. C. **O papel do eixo intestino microbioma cérebro nas doenças neurológicas**. 2024. 28 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de São Paulo, Instituto de Saúde e Sociedade, Santos, 2024. Disponível em: <https://encr.pw/7mO1o>. Acesso em: out. 2024.

CHOI, H. H.; CHO, Y. S. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. **Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy**, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea, p. 257 - 265, 9 mar. 2016. Disponível em: <http://surl.li/tfwdoc>. Acesso em: out. 2024.

CONRADO, B. A. *et al.* Disbiose Intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. **Cadernos do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA)**, Volta Redonda, n. 36, p. 71-78, abr. 2018. Disponível em: <https://l1nq.com/5oJr5>. Acesso em: ago. 2024.

COSTA, T. P.; MEDEIROS, C. I. S. Repercussão da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 19, n. 2, p. 342 - 346, 2020. Disponível em: <https://encr.pw/PN7Au>. Acesso em: out. 2024.

FAINTUCH, J. **Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia**. Barueri: Editora Manole, 2017. E-book. ISBN 9788520462362. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520462362/>. Acesso em: ago. 2024.

FERRAZ, H.B. Doença de Parkinson: muito mais do que tremores. Campus São Paulo (Unifesp). **Medium**, 12 abr. 2023. Disponível em: <https://medium.com/@evento.csp.unifesp/doen%C3%A7a-de-parkinson-muito-mais-do-que-tremores-13153dafbf48>. Acesso em: set. 2024.

FREIRE, N. F. S. **O papel da microbiota intestinal na doença de Parkinson**. Universidade da Beira Interior, Covilhã, [S. l.], p. 1 - 70, 22 abr. 2022. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/12875/1/8948_19208.pdf. Acesso em: ago.2024.

FONSECA, E. N.; PIEDADE, A. B. T.; SILVA, M. C. O estudo do eixo intestino-cérebro e sua influência em doenças neurodegenerativas - uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 16, p. 1 - 11, 8 dez. 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/38185/31648>. Acesso em: ago. 2024.

GANE, A. J. *et al.* Transplante de microbiota fecal por enteroscopia alta para o tratamento da diarreia causada por *Clostridium difficile*. **Revista Einstein**, Universidade de São Paulo - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil, p. 338 - 339, 22 fev. 2015. Disponível em: <http://surl.li/stdfbe>. Acesso em: out. 2024.

GERHARDT, S.; MOHAJER, M. H. Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. **Nutrients**, 1 jun. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29857583/>. Acesso em: out. 2024.

HEMMINGS, S. M. J. **Microbiota intestinal e perturbações relacionadas com o stress**. Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde, Universidade de Stellenbosch, Tygerberg, África do Sul, set. 2022. Disponível em: <https://encr.pw/YdhuJ>. Acesso em: out. 2024.

KAWASHITA, R. **A influência da microbiota intestinal na saúde humana e a possível relação com transtornos mentais e comportamentais**. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, p. 1 - 32, 2018. Disponível em: <http://surl.li/flovtg>. Acesso em: ago. 2024.

LEUNG, P.C.; CHENG, K.F. Fecal microbiota transplantation: Historical review and current perspective. **Baishideng Publishing Group Inc - World Journal of Meta-Analysis (WJMA)**, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 406 - 435, 28 nov. 2019. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/2308-3840/full/v7/i9/423.htm>. Acesso em: out. 2024.

LEAL, D. **Transplante de Microbiota Fecal - Potenciais Usos Terapêuticos**. [S. l.], 23 nov. 2018. Disponível em: <https://l1nq.com/C4Pxl>. Acesso em: out. 2024.

MACHADO, A. A. R.; PINTO, D. R. Doença de Parkinson: Geriatria na Prática. **Editora da Universidade Federal de Alagoas (Edufal)**, Maceió/AL, p. 234 - 252, 2024. Disponível em: <https://www.edufal.com.br/ebooks/202485121626942.pdf#page=234>. Acesso em: set. 2024.

MARTÍNEZ, C. S. *et al.* Infant gut microbiota colonization: influence of prenatal and postnatal factors, focusing on diet. **Frontiers in Microbiology**, 22 ago. 2023. Disponível em: <https://l1nq.com/M9Yff>. Acesso em: out. 2024.

MARTINS, C. C. M.; CAON, G.; MORAES, C. M. O. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: uma Revisão de Literatura. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 1 - 13, nov. 2020. Disponível em: <https://l1nq.com/z8DHB>. Acesso em: set. 2024.

MASSANO, J. Doença de Parkinson: Atualização Clínica. **Acta Médica Portuguesa**, Porto - Portugal, p. 1 - 8, 2011. Disponível em: <https://encr.pw/4JL67>. Acesso em: set. 2024.

MESSIAS, B. A. *et al.* Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por *Clostridium difficile*: estado da arte e revisão de literatura. **Scientific Electronic Library Online (SciELO)**. Centro Universitário São Camilo, Curso de Medicina, São Paulo, Brasil. 25jan. 2018. Disponível em: <https://l1nq.com/OCMnD>. Acesso em: out. 2024.

MEYYAPPAN, A. C. *et al.* Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. **BMC Psychiatry**, [S. l.], p. 1 - 19. 2020. Disponível em: <https://encr.pw/TaFOX>. Acesso em: out. 2024.

MOREIRA, C. B.; SANTOS, L. R.; JÚNIOR, V. P. N. A Doença de Parkinson e sua relação com a depressão. **Brazilian Journal of Health Review (BJHR)**, Curitiba, v. 6, n. 3, p. 12548 - 12561, 9 jun. 2023. Disponível em: <https://l1nq.com/HBC2a>. Acesso em: set. 2024.

MS SCHPPERS. **Disbiose.** s/d. Disponível em: <https://schippers.com.br/blog-disbiose-o-caos-no-intestino-do-leitao/>. Acesso em: dez. 2024.

NESI, G. A.; FRANCO, M. R.; CAPEL, L. M. M. A disbiose da microbiota intestinal, sua associação no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 8, ago. 2020. Disponível em: <https://l1nq.com/iJ83I>. Acesso em: out. 2024.

NOGUEROLA, J. S. L. Caracterización de neuronas catecolaminérgicas ectópicas en el mesencéfalo dorsal embrionario de rata. ¿Nueva estrategia de terapia celular contra el Parkinson?. **Salud, sociedad y vejez: estudios multidisciplinares**, Pachuca de Soto, Hidalgo, México, p. 173 - 223, 2021. Disponível em: <https://l1nq.com/Vnf4v>. Acesso em: set. 2024.

OLIVEIRAS, L. S.; BENTO, A. P. Doença de Parkinson: Sintomas e Sinais no Início da Meia-Idade. **Faculdade Logos, Revista Acadêmica Saúde e Educação**, v. 3, n. 1, p. 1 - 8, 2024. Disponível em: <https://l1nq.com/xHzDY>. Acesso em: set. 2024.

OSTER, H.; CHAVES, I. Effects of Healthy Lifestyles on Chronic Diseases: Diet, Sleep and Exercise. **Nutrients**, [S. l.], 31 out. 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10650398/>. Acesso em: out. 2024.

PACIEVITCH, T. Mal de Parkinson. **InfoEscola**, s/d. Disponível em: <https://www.infoescola.com/doencas/mal-de-parkinson/>. Acesso em: set. 2024.

PEREIRA, N. R. R.; FURIA, C. L. B. Manual de orientação para cuidadores e pacientes com doença de Parkinson: Cuidando do paciente com Parkinson. **Editora Kognos**, Brasília, n. 2, p. 1 - 66, 2021. Disponível em: <https://encr.pw/PCJon>. Acesso em: set. 2024.

ROSA, A. R.; MONTEIRO, C. C. L.; BRISOLA, R. D. O uso diário e a dependência da internet: a nomofobia – megadesafio para professores. **Revista Atlante: Cuadernos de Educación y Desarrollo**, [S. l.], p. 1 - 15, jan. 2019. Disponível em: <https://www.eumed.net/rev/atlante/2019/01/dependencia-internet.zip>. Acesso em: set. 2024.

RUBERT, V. A.; REIS, D. C.; ESTEVES, A. C. Doença de Parkinson e exercício físico. **Revista Neurociências**, Santa Catarina, p. 1 - 6, 2007. Disponível em: <https://encr.pw/p2BXI>. Acesso em: set. 2024.

SABINO, S. M. V.; BELÉM, M. O. A relação do transtorno do espectro autista e a disbiose intestinal: uma revisão integrativa. **Journal of Health & Biological Sciences**, Fortaleza, CE, Brasil, p. 1 - 9, 20 dez. 2022. Disponível em: <https://encr.pw/CiGYP>. Acesso em: ago. 2024.

SAHLE, Z. *et al.* Fecal microbiota transplantation and next-generation therapies: A review on targeting dysbiosis in metabolic disorders and beyond. **SAGE Open Medicine**, 31 maio 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38826830/>. Acesso em: out. 2024.

SEGAL, A. *et al.* Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease: A case series. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [S. l.], ago. 2021. Disponível em: <https://encr.pw/ElivV>. Acesso em: out. 2024.

SILVA, C. F.; AZEVEDO, G. E.; TAKETANI, N. F. Microbiota intestinal relacionada à Doença de Parkinson. **Revista Ensaios Pioneiros**, [S. l.], p. 1 - 12, 18 ago. 2021. Disponível em: <https://l1nq.com/BCgAh>. Acesso em: ago.2024.

SOUZA, C. S. C. *et al.* A importância da microbiota intestinal e seus efeitos na obesidade. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 1 - 10, 8 jun. 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16086/14369>. Acesso em: ago. 2024.

TONINI, I. G. O.; VAZ, D. S. S.; MAZUR, C. E. Eixo intestino-cérebro: relação entre a microbiota intestinal e distúrbios mentais. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. 1 - 14, 23 maio 2020. Disponível em: <https://l1nq.com/xWZiV>. Acesso em: ago. 2024.

VENDRIK, K. E. W. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 24 mar. 2020. Disponível em: <https://encr.pw/LNk70>. Acesso em: ago. 2024.

VINDIGNI, S. M.; SURAWICZ, C. M. Fecal Microbiota Transplantation. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 1, mar. 2017. Disponível em: <http://surl.li/gfbfpz>. Acesso em: ago. 2024.

VONGSAVATH, Tahne *et al.* The Potential Role of Fecal Microbiota Transplantation in Parkinson's Disease: Systematic Literature Review. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, 23 ago. 2023. Disponível em: <https://l1nq.com/z0G3j>. Acesso em: dez. 2024.

XAVIER, L. L.; NEVES, L. T.; WIECK, A. (org.). **Microbiota bacteriana entérica: na saúde e na doença**. 1. ed. PORTO ALEGRE: ediPUCRS, 2023. E-book. Disponível em: <https://plataforma.bvirtual.com.br>. Acesso em: out. 2024.

XUE, L. J. *et al.* Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease: A preliminary study. **Medicine (Baltimore)**, [S. l.], 28 ago. 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7458210/>. Acesso em: out. 2024.

ZHU, M. *et al.* Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease. **Frontiers in Immunology**, 24 jun. 2022. Disponível em: <http://surl.li/vfgwiw>. Acesso em: out. 2024.

AGRADECIMENTOS

Lembro-me de uma frase que li certa vez que reflete exatamente o que quero expressar agora: "Sonhos são alcançados com muito trabalho, mas, muitas vezes, com um pouco de ajuda." Reconheço que minhas conquistas resultaram de muita vontade e dedicação, mas é certo que eu não teria chegado até aqui sem o apoio de pessoas tão especiais na minha vida.

Primeiramente, agradeço aos meus familiares por terem se animado com o tema tanto quanto eu, por todo incentivo, apoio e torcida. Quero lhes agradecer por todo carinho, zelo e esforço para eu chegar até aqui e por me darem a oportunidade de receber uma boa educação, que levarei para o resto da vida. Muito obrigada por acreditarem nas minhas escolhas, por me lembrarem que sou capaz e por sempre me encorajarem a ser e a fazer mais. Também gostaria de agradecer a todo o amor que eles me dão e por sempre fazerem de tudo para manter nosso mundinho cor de rosa. Obrigada por serem meu maior suporte e meu melhor exemplo. Eu não poderia pedir pessoas melhores para partilhar a vida comigo. Agradeço à minha mãe, Renata, por todo o cuidado, conselhos de vida, puxões de orelha e por toda atenção na correção do meu trabalho. Agradeço ao meu pai, Carlos, por sempre cuidar de mim e por me ensinar a não me contentar com pouco. Agradeço à minha irmã, Flávia, por fazer a vida ter mais graça e por ser minha maior parceira.

Agradeço à minha orientadora, Fernanda Nomiya, por aceitar me guiar neste trabalho. Obrigada por sempre acreditar no meu potencial, por todas as lições e orientações e pelo apoio no desenvolvimento do TCC. Além disso, agradeço por todos os momentos, abraços e conselhos e pelas histórias e risadas. Foi um prazer ter a oportunidade de ser sua monitora, ter te conhecido um pouquinho melhor e ter aprendido ainda mais contigo. Agradeço à professora Fabíola Castro, pelo exemplo, pela inspiração e por me fazer apaixonar pela microbiologia. Também agradeço ao professor Bruno Milagres e à professora Maria Creuza pelas gargalhadas e vivências e pelos enriquecedores ensinamentos.

Agradeço aos meus amigos de vida por todo suporte, pelas crises de riso, por sempre se fazerem presentes e por crescerem junto comigo. Também agradeço aos amigos que tive a oportunidade de conhecer durante a graduação. Obrigada por deixarem o processo mais leve, divertido e agradável. Obrigada pelo companheirismo, por sempre estarem lá mesmo em momentos difíceis e por tornarem essa fase inesquecível. Espero levá-los para o resto da vida. Agradeço, especialmente, à Maria Carolina, à Isabella, à Beatriz e à Giovanna, por me acompanharem nesta trajetória. Não seria a mesma coisa sem vocês ao meu lado.

Por fim, dedico este trabalho ao meu avô Roberto. Quem sabe se tivéssemos conhecimento dessa opção terapêutica anteriormente pudéssemos minimizar suas dores, melhorar sua condição clínica e retardar sua partida. Espero que este trabalho contribua, de alguma forma, para a disseminação de conhecimento, ofereça uma possibilidade de tratamento alternativa e ajude a dar esperança de qualidade de vida a outros enfermos.