










# Eficácia e Segurança do Transplante de Microbiota Fecal para a Doença de Parkinson: Uma Revisão Sistemática

Isabela Coutinho Faria<sup>1</sup> , Kleuber Arias Meireles Martins<sup>1</sup> , Mariana Menezes Corcinio<sup>2</sup> , Pedro Soares de Oliveira<sup>1</sup> , Gabriella Faria Nogueira<sup>1</sup> , Ana Julia da Silva Oliveira Bittarães<sup>3</sup> , Mariane Otoni Braga<sup>1</sup> 

1. Centro Universitário de Belo Horizonte  – Departamento de Medicina – Belo Horizonte (MG) – Brasil.

2. Universidade Tiradentes  – Departamento de Medicina – Aracaju (SE) – Brasil.

3. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais  – Departamento de Medicina – Belo Horizonte (MG) – Brasil.

\*Autora correspondente: isabelacoutinho2002@gmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Ago. 28, 2025 | Aprovado: Set. 23, 2025

## RESUMO

**Contexto:** O transplante de microbiota fecal (TMF) é um procedimento que envolve a transferência de material fecal de um doador saudável para um paciente, com o objetivo de restaurar o equilíbrio intestinal. A disbiose intestinal na doença de Parkinson (DP) agrava os sintomas motores e gastrointestinais. Estudos sugerem que o TMF pode aliviar esses sintomas, melhorando a saúde intestinal e reduzindo a neuroinflamação. **Métodos:** Esta revisão seguiu as diretrizes PRISMA e Cochrane. Uma busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Cochrane Library, PubMed e Scopus. Os artigos foram selecionados para inclusão usando a plataforma Rayyan®, com base em critérios de elegibilidade predefinidos, com quaisquer conflitos resolvidos por consenso. **Resultados:** De 760 registros, quatro estudos preencheram os critérios de inclusão. O TMF demonstrou desfechos variáveis, com melhora dos sintomas variando de 45% a 70% para distúrbios gastrointestinais e função motora. Os eventos adversos foram mínimos, envolvendo principalmente desconforto gastrointestinal leve. O TMF foi eficaz na restauração do equilíbrio da microbiota intestinal e na redução da neuroinflamação. No entanto, a heterogeneidade nas populações de pacientes, nos protocolos de TMF e nos desenhos de estudo complicaram a padronização dos desfechos. **Conclusão:** O TMF oferece uma abordagem terapêutica promissora para a DP, particularmente na melhora dos sintomas gastrointestinais e motores. A variabilidade nas populações de pacientes, nos protocolos de TMF e nos desenhos de estudo destacam a necessidade de metodologias padronizadas e de ensaios clínicos mais abrangentes. Otimizar a administração do TMF e explorar seu papel como tratamento adjuvante às terapias convencionais podem melhorar os desfechos dos pacientes e fornecer uma estratégia inovadora para o manejo da DP.

**Descritores:** Neurologia; Transplante de Microbiota Fecal; Doença de Parkinson; Cognição; Medicina Baseada em Evidências.

## *Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Parkinson's Disease: A Systematic Review*

## ABSTRACT

**Background:** Fecal microbiota transplantation (FMT) is a procedure that involves transferring fecal material from a healthy donor to a patient to restore intestinal balance. Gut dysbiosis in Parkinson's disease (PD) worsens motor and gastrointestinal symptoms. Studies suggest that FMT may alleviate these symptoms by improving gut health and reducing neuroinflammation. **Methods:** This review followed Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and Cochrane guidelines. A literature search was performed on Cochrane Library, PubMed, and Scopus databases. Articles were screened for inclusion using the Rayyan® platform, based on predefined eligibility criteria, with any conflicts resolved by consensus. **Results:** Out of 760 records, four studies met the inclusion criteria. FMT demonstrated variable outcomes, with symptom improvement ranging from 45% to 70% for gastrointestinal disturbances and motor function. Adverse events were minimal, primarily involving mild gastrointestinal discomfort. FMT was effective in restoring gut microbiome balance and reducing neuroinflammation. However, heterogeneity in patient populations, FMT protocols, and study designs complicated the standardization of outcomes. **Conclusion:** FMT offers a promising therapeutic approach for PD, particularly in improving gastrointestinal and motor symptoms. The variability in patient populations, FMT protocols, and study designs highlights the need for standardized methodologies and more extensive clinical

trials. Optimizing FMT administration and exploring its role as an adjunctive treatment alongside conventional therapies could enhance patient outcomes and provide an innovative strategy for managing PD.

**Descriptors:** Neurology; Fecal Microbiota Transplantation; Parkinson's Disease; Cognition; Evidence-Based Medicine.

## INTRODUÇÃO

O transplante de microbiota fecal (TMF) é considerado uma possível alternativa de tratamento para a doença de Parkinson (DP), que envolve a introdução de material fecal processado de um doador saudável no trato gastrointestinal de um receptor. Essa abordagem tem como objetivo restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal por meio da reintrodução de uma comunidade nova e diversificada com novos micro-organismos comensais, que podem ser insuficientes ou modificados no receptor.<sup>1</sup> Vários estudos sugerem um papel importante da flora intestinal na fisiopatologia dos distúrbios neurológicos.<sup>2</sup>

A desregulação do microbioma intestinal emergiu como um fator significativo na fisiopatologia da DP, uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta principalmente indivíduos idosos.<sup>3</sup> Estudos recentes demonstraram que o eixo intestino-cérebro desempenha um papel importante no desenvolvimento e na progressão de doenças neurológicas como a DP, sugerindo que alterações na composição da flora intestinal, como a disbiose, podem influenciar os sintomas motores e não motores, os quais são comumente observados nesses pacientes.<sup>3,4</sup> Esse desequilíbrio pode exacerbar os sintomas de constipação e outros distúrbios gastrointestinais.<sup>3</sup>

Além disso, a DP tem uma forte correlação com a agregação de alfa-sinucleína, um componente primário dos corpos de Lewy.<sup>2</sup> Essa patologia se estende além do sistema nervoso central, afetando os circuitos autonômicos periféricos, como o sistema nervoso entérico. Na DP, a patologia de Lewy se estende do esôfago ao reto, afetando os plexos mioentérico e submucoso.<sup>5</sup>

As pesquisas sugerem que o sistema nervoso entérico e o nervo vago estão envolvidos no início da progressão da DP, mesmo antes do início dos sintomas motores.<sup>2</sup> Como as abordagens terapêuticas tradicionais se concentraram principalmente no alívio dos sintomas motores, as evidências emergentes que apontam para a importância da saúde intestinal levaram à exploração de estratégias alternativas de tratamento.<sup>6</sup>

Estudos pré-clínicos demonstraram efeitos promissores do TMF nos sintomas da DP em animais, incluindo melhorias nas funções motoras e, além disso, redução da neuroinflamação.<sup>3</sup> Entretanto, apesar desses resultados encorajadores, ainda há necessidade de avaliações clínicas sistemáticas para inferir a segurança e a eficácia do TMF em humanos.<sup>7</sup>

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática para avaliar o perfil de segurança do TMF em pacientes diagnosticados com DP e seus resultados clínicos.

Por meio de uma avaliação rigorosa, pretendemos, como contribuição, fornecer informações valiosas sobre o potencial do TMF como uma opção de tratamento adjuvante no gerenciamento dos sintomas multifacetados da DP, especialmente em pacientes com distúrbios gastrointestinais iniciais. Além disso, o gerenciamento desses sintomas pode aumentar a eficácia do tratamento padrão da DP.

## MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada e relatada seguindo as recomendações do Manual da Colaboração Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções e as diretrizes da Declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).<sup>8,9</sup>

### Critérios de elegibilidade

Esta pesquisa incluiu estudos observacionais que avaliaram a segurança e a eficácia do TMF no tratamento da DP. Os estudos excluídos atenderam a um dos seguintes critérios de exclusão: (1) não incluíam pacientes diagnosticados com DP; (2) usavam métodos de tratamento diferentes do TMF ou não comparavam o transplante de microbiota com nenhum tratamento ou placebo; (3) eram estudos de braço único sem um grupo comparativo; ou (4) eram publicações, revisões, cartas ao editor ou resumos de conferências que não estavam em inglês.

### Estratégia de pesquisa e extração de dados

Foi realizada uma busca abrangente nos bancos de dados PubMed, Cochrane e Scopus, usando a estrutura PICO (P: pacientes com DP; I: TMC; C: placebo ou nenhum tratamento; O: resultados clínicos e segurança), desde o início até setembro de 2024, com a seguinte estratégia de pesquisa: ("microbiota transplantation" OR "microbiota transplant" OR "fecal transplant" OR "fecal transplantation" OR "faecal microbiota" OR "faecal transplantation") AND ("Parkinson disease" OR "Parkinson's disease"). As referências de todos os estudos incluídos foram pesquisadas manualmente para encontrar estudos adicionais. Dois autores (KAMM e MMC) examinaram e extraíram os dados de forma independente com base em critérios de pesquisa predefinidos.

## Desfechos

Os desfechos de eficácia incluíram o escore total da *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS), o escore da *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e as alterações na Dose Diária Equivalente de Levodopa (LEDD) durante o período de acompanhamento. Essas medidas foram avaliadas em diferentes momentos nos estudos, variando de 1 a 12 meses, dependendo do desenho do estudo. Os resultados de segurança se concentraram na incidência de eventos adversos (EAs).

## Seleção

Para a seleção, foi usada a Plataforma Rayyan® (<https://www.rayyan.ai/>). Os resultados dos artigos das estratégias de pesquisa foram adicionados à plataforma, e cinco colaboradores foram convidados a selecioná-los às cegas por meio da leitura dos títulos e resumos. Todos os revisores tiveram permissão para analisar os conflitos. Após a resolução dos conflitos, os artigos incluídos às cegas foram lidos na íntegra e, posteriormente, a inclusão final dos artigos foi realizada em outubro de 2024.

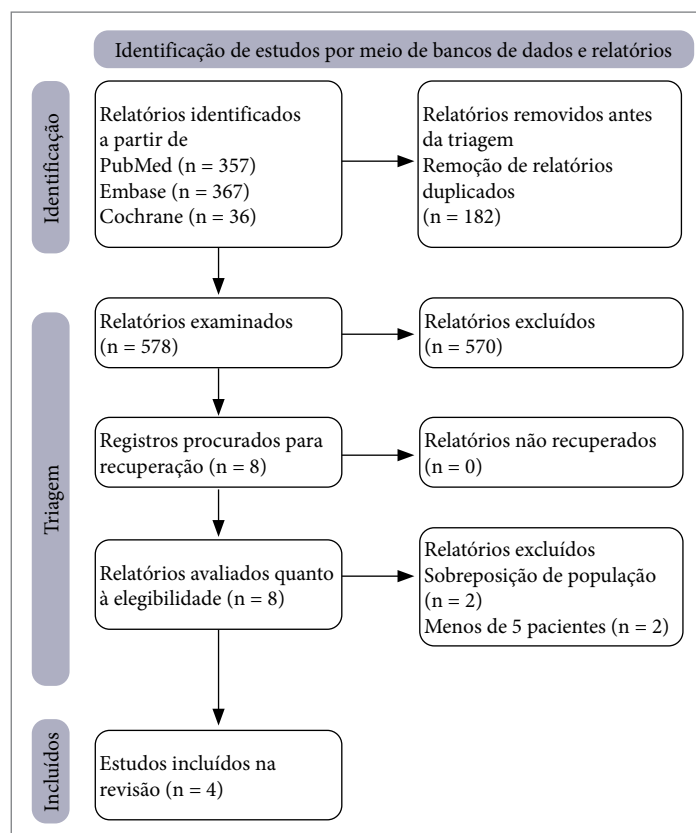
## Avaliação da qualidade

A avaliação da qualidade dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) foi realizada usando a versão 2 da ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados (RoB 2).<sup>10,11</sup> Nessa ferramenta, os estudos são classificados como de alto, baixo ou incerto risco de viés em cinco domínios: viés de seleção, de desempenho, de detecção, de atrito e de relato. Dois autores realizaram de forma independente a avaliação da qualidade dos estudos incluídos (PSO e MOB), e quaisquer conflitos eram resolvidos por um terceiro autor (KAMM).

## RESULTADOS

### Seleção de estudos

Um total de 760 registros foi identificado no PubMed (n = 357), Scopus (n = 367) e Cochrane (n = 36). Após a remoção de 182 duplicatas, restaram 578 registros para a triagem de títulos e resumos. Entre eles, oito artigos foram selecionados para avaliação do texto completo. Os motivos para exclusão incluíram: estudos com populações sobrepostas (n = 2) e estudos com menos de cinco pacientes (n = 2). Por fim, quatro estudos atenderam aos nossos critérios de inclusão, sendo incluídos na presente análise (Fig. 1).<sup>3,6,7,12</sup>



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA.

## Características básicas dos estudos e pacientes incluídos

Coletivamente, esses estudos envolveram 84 pacientes com DP submetidos ao TMF, com duração de acompanhamento variando de 3 a 12 meses. Os estudos incluíram um estudo-piloto e três ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo.<sup>3,6,7,12</sup> Os detalhes e as principais características descritas pelos estudos estão representados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Resumo das características básicas dos estudos incluídos.

Estudo	Projeto	País	Acompanhamento (meses)	Número de pacientes	Idade (anos)	Masculino/feminino	Duração da doença na DP (anos)
Cheng et al. <sup>3</sup>	Estudo randomizado, simples-cego, controlado por placebo	China	3	TMF, 27	Média 60,52 (8,68)	15/12	Média 6,74 (4,00)
				Placebo, 27	Média 62,63 (8,41)	17/10	Média 5,85 (4,35)
Bruggeman et al. <sup>6</sup>	Estudo de fase 2 duplo-cego e controlado por placebo	Bélgica	12	TMF, 22	Média 61 (1,1)	15/7	Média 4,2 (0,7)
				Placebo, 24	Média 60,5 (0,7)	14/10	Média 4,4 (0,7)
				Placebo, 4	Mediana 68 (56–74)	4/0	Mediana 3 (2–10)
Scheperjans et al. <sup>7</sup>	Estudo duplo-cego e controlado por placebo	Finlândia	12	TMF, 30	Mediana 66 (59,25–69,75)	16/14	Mediana 5,91 (3,86–7,57)
				Placebo, 15	Mediana 65 (52,5–70)	9/6	Mediana 6,96 (2,5–8,78)
Dupont et al. <sup>12</sup>	Estudo piloto duplo-cego controlado por placebo	Estados Unidos	1, 3, 4, e 9	TMF, 8	Mediana 68,5 (61–75)	5/3	Mediana 2 (1–3)
				Placebo, 4	Mediana 68 (56–74)	4/0	Mediana 3 (2–10)

Fonte: Elaborada pelos autores.

Tabela 2. Principais resultados e EAs dos estudos incluídos.

Estudo	MDS-UPDRS (linha de base)	LEDD (linha de base)	Pontuação do MoCA (linha de base)	Intervenção	MDS-UPDRS total (resultado)	LEED (resultado)	MoCA (resultado)	EAs
Cheng et al. <sup>3</sup>	TMF 1, 11,11 (4,42) 2, 12,04 (4,78) 3, 24,74 (10,58) 4, 3,44 (3,26) Total, 51,33 (16,92)	NR	19,41 (5,23)	16 cápsulas de TMF por via oral uma vez por semana durante 3 semanas consecutivas	1, 43,33 (16,49) 2, 42,85 (15,93) 3, 41,93 (19,44)	NR	1, 21,22 (4,85) 2, 22,74 (4,83) 3, 23,3 (4,37)	Pacientes com qualquer EA, 3, flatulência, 1, náusea, 1, diarreia, 1
	Placebo 1, 12,11 (4,89) 2, 14,74 (4,89) 3, 29,59 (13,07) 4, 3,70 (3,20) Total, 60,15 (17,74)			Placebo	1, 55,52 (19,16) 2, 53,26 (17,84) 3, 57,3 (15,27)			Pacientes com qualquer EA, 3, inchaço, 1, flatulência, 2
Bruggeman et al. <sup>6</sup>	TMF 1, 11,0 (1,3) 2, 10,7 (1,3) 3, 40,3 (2,7) 4, 2,2 (0,6) Total, 63,9 (4,2)	383 (53)	27,6 (0,3)	TMF único; via nasojunal	3, 62,7 (4,3) 6, 62,7 (4,4) 12, 60,1 (4,6)	3, 398,8 (57,2) 6, 399,5 (57,0) 12, 429,1 (59,0)	6, 28,4 (0,3) 12, 28,2 (0,2)	Cólicas abdominais e náuseas, 13

Continua...

Tabela 2. Continuação...

Estudo	MDS-UPDRS (linha de base)	LEDD (linha de base)	Pontuação do MoCA (linha de base)	Intervenção	MDS-UPDRS total (resultado)	LEED (resultado)	MoCA (resultado)	EAs
Bruggeman et al. <sup>6</sup>	Placebo 1, 10,6 (1,3) 2, 8,0 (1,2) 3, 37,1 (2,5) 4, 2,6 (0,5) Total, 58,2 (4,0)	431 (51)	28,2 (0,3)	Banqueta própria	3, 53,3 (4,1) 6, 53,3 (4,1) 12, 51,2 (4,2)	3, 429,7 (54,7) 6, 442,1 (54,5) 12, 455,9 (56,5)	6, 28,7 (0,3) 12, 28,9 (0,2)	Cólicas abdominais e náuseas, 6
	Placebo 3, 26 (18-42) Total, 47 (26-69)				NR	NR		
Scheperjans et al. <sup>7</sup>	TMF 1, 9 (6-14) 2, 9 (7,25-15) 3 desligados, 29,5 (21,75-37,75) 3 ligados, 18,5 (13,75-23,75) 4,3 (0-5,75)	670 (405-1031,12)	26 (25-27)	TMF em dose única por colonoscopia	NR	6, 33,34 (-23,54 to 90,21) 12, 87,63 (31,09 to 144,18)	6, 0,24 (-0,58 to 1,06) 12, 0,52 (-0,29 to 1,32)	GI EAs, 16, depressão nova ou piorada, 3, novos ou piora da discinesia, 1, novos ou piora dos sintomas OFF, 8, fraturas ósseas, 1, EAs provavelmente ou definitivamente relacionados à intervenção, 12 EAs graves, 3, número total de EAs, 105
	Placebo 1, 9 (7,5-10,5) 2, 10 (6,5-13,5) 3 off, 20 (18,5-31,5) 3 on, 14 (11,5-21,5) 4, 1 (0-3)					6, 164,28 (84,80 to 243,76) 12, 179,86 (100,84 to 258,89)	6, 1,40 (0,31 to 2,49) 12, 1,49 (0,39 to 2,58)	GI EAs, 1, novo ou piora da depressão, 0, novo ou piora da discinesia, 1, novo ou piora dos sintomas off, 6, fraturas ósseas, 1, EAs provavelmente ou definitivamente relacionados à intervenção, 1, EAs graves, 0, número total de EAs, 50
Dupont et al. <sup>12</sup>	TMF 3, 16 (13-21) Total, 24 (19-32)	446 (114-900)	28 (28-30)	Cápsulas orais (60 g) de fezes do doador duas vezes por semana durante 12 semanas (24 doses)	NR	NR	NR	Pacientes com qualquer EA, 7, inchaço/flatulência, 2, dor/câibras/desconforto abdominal, 3, piora da constipação, 1, diarreia, 2, náusea, 1, melena, 1
	Placebo 3, 26 (18-42) Total, 47 (26-69)			Placebo				Pacientes com qualquer EA, 4, dor/câibras/desconforto abdominal, 1, piora da constipação, 2, diarreia, 0, náusea, 0, melena, 0

Fonte: Elaborada pelos autores. NR = não relacionado.

## Participantes

Os quatro estudos incluíram pacientes com DP leve a moderada (estágio 1 a 3 de Hoehn-Yahr). Com relação à duração média da doença, dois estudos usaram a média (DP), variando de 4,2 (0,7) a 6,74 (4,00) no grupo TMF e de 4,4 (0,7) a 5,85 (4,35) no

grupo placebo<sup>3,6</sup>. Os outros dois estudos usaram mediana (intervalo interquartil [IQR]), variando de 2 (1-3) a 6,96 (2,5-8,78) no grupo TMF e de 3 (2-10) a 5,91 (3,86-7,57) no grupo placebo.<sup>7,12</sup>

Cheng et al.<sup>3</sup> incluíram pacientes com idade entre 30 e 85 anos, com uma média de idade dos participantes de 61,57 anos; DuPont et al.<sup>12</sup> incluíram pacientes com idade entre 55 e 80 anos, com uma mediana de idade de 68,5 e 68 em ambos os grupos; Bruggeman et al.<sup>6</sup> incluíram pacientes com limite de idade de 65 anos e idade de início dos sintomas motores acima de 50 anos, com média de idade de 61 (1,1) e 60,5 (0,7). Scheperjans et al.<sup>7</sup> especificaram a idade somente pela mediana (IQR), que foi de 65 (52,5-70) no grupo TMF e 66 (59,25-69,75) no grupo placebo.

Em relação à constipação, cada estudo a definiu de forma diferente: Cheng et al.<sup>3</sup> relataram que 85,19% dos pacientes no grupo de TMF tinham constipação em comparação com 88,89% no grupo placebo; Bruggeman et al.<sup>6</sup> definiram constipação de acordo com os critérios de Roma IV, mostrando que 14 (63,3%) pacientes no grupo de TMF tinham constipação em comparação com 15 (62,5%) no grupo placebo; Scheperjans et al.<sup>7</sup> usaram o escore de constipação de Wexner e a mediana (IQR) para definir essa queixa. Por fim, DuPont et al.<sup>12</sup> incluíram somente pacientes com DP que relataram constipação, caracterizada por uma história de evacuação de fezes duras com dificuldade e um máximo de três evacuações por semana. Todos os estudos incluíram homens e mulheres. No entanto, em todos eles, os pacientes do sexo masculino eram predominantes.<sup>3,6,7,12</sup>

## Intervenções

Todos os grupos compararam o TMF com um placebo. Scheperjans et al.<sup>7</sup> usaram solução salina estéril mais glicerol. DuPont et al.<sup>12</sup> e Cheng et al.<sup>3</sup> não especificaram o placebo utilizado. Bruggeman et al.<sup>6</sup> usou TMF com placebo (próprias fezes).

## Administração

Os métodos de administração do TMF variaram entre os estudos. Bruggeman et al.<sup>6</sup> empregaram a via nasojejunal para o TMF de dose única, enquanto Cheng et al.<sup>3</sup> e DuPont et al.<sup>12</sup> utilizaram cápsulas orais. O protocolo de Cheng et al.<sup>3</sup> envolveu 16 cápsulas por semana durante 3 semanas, enquanto DuPont et al.<sup>12</sup> usaram cápsulas de fezes de doador administradas duas vezes por semana. Scheperjans et al.<sup>7</sup> usaram infusões retais da microbiota do doador como método de administração.

## Dose e frequência

Scherperjans et al.<sup>7</sup> realizaram TMF, sem tratamento antibiótico prévio, por meio de uma dose única por colonoscopia. DuPont et al.<sup>12</sup> administraram 60 g de fezes do doador duas vezes por semana durante 12 semanas (totalizando 24 doses) em cápsulas liofilizadas. Em Cheng et al.<sup>3</sup>, foram usadas 16 cápsulas orais de TMF ou placebo, tomadas com o estômago vazio por três semanas consecutivas. Bruggeman et al.<sup>6</sup> realizaram a infusão de 200 mL de solução de TMF, contendo 50 g de produto fecal, por meio de um tubo com colocação guiada pelo sistema Cortrak de acesso enteral (Cortrak Enteral Access System).

## EAs

Os EAs relatados nos estudos analisados foram predominantemente gastrointestinais e mais frequentes nos grupos de TMF em comparação com os grupos de placebo. Scheperjans et al.<sup>7</sup> registraram 50 EAs no grupo placebo e 105 no grupo TMF, sendo que o último apresentou sintomas gastrointestinais consideravelmente mais frequentes (16 de 30 pacientes; 53%). A maioria dos eventos foi de gravidade leve ou moderada, com somente um caso grave de ansiedade, que foi considerado improvável de estar relacionado à intervenção. DuPont et al.<sup>12</sup> relataram que sete de oito pacientes (88%) do grupo TMF e quatro de quatro pacientes (100%) do grupo placebo apresentaram sintomas gastrointestinais, que foram mais comuns no grupo TMF. Todos os eventos foram transitórios e classificados como leves (47%) ou moderados (38%), sem necessidade de descontinuar o tratamento. Cheng et al.<sup>3</sup> relatou um total de seis EAs, três no grupo TMF (diarreia, flatulência e náusea) e três no grupo placebo (um inchaço e duas flatulências). Bruggeman et al.<sup>6</sup> não apresentaram EAs graves, mas eventos gastrointestinais leves e transitórios ocorreram em 13 de 22 pacientes (59%) no grupo TMF de doadores saudáveis e em seis de 24 pacientes (25%) no grupo placebo, principalmente na primeira semana após o tratamento. Nenhum dos estudos identificou anormalidades laboratoriais significativas relacionadas à segurança do tratamento.

## Avaliação do risco de viés

De modo geral, os estudos foram avaliados como tendo baixo risco de viés na maioria dos domínios, exceto na medição dos resultados, que apresentou algumas preocupações em um estudo devido à imprecisão metodológica (Fig. 2).<sup>3</sup> Esse estudo foi classificado como tendo um risco geral moderado de viés. Em contrapartida, três estudos foram consistentemente classificados como tendo baixo risco de viés em todos os domínios avaliados, garantindo alta confiabilidade de seus resultados.<sup>6,7,12</sup>



	Domínios de risco de viés					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Estudo						
Scheperjans et al., 2024						
DuPont et al., 2023						
Cheng et al., 2023						
Bruggeman et al., 2024						

Domínios  
D1: Viés decorrente do processo de randomização.  
D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas.  
D3: Viés devido à falta de dados de resultados.  
D4: Viés na medição do resultado.  
D5: Viés na seleção do resultado relatado.

Julgamento  
 Algumas preocupações  
 Baixa

Fonte: Elaborado pelos autores.

**Figura 2.** Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Ferramenta de avaliação RoB2 para estudos randomizados.

### Possíveis vieses/limitações

O estudo de DuPont et al.<sup>12</sup> tem várias limitações, incluindo um pequeno tamanho de amostra, uma curta duração do tratamento e a ausência de randomização em bloco e de alocação de subgrupos. Além disso, a falta de controle dietético entre os participantes pode ter afetado os resultados. Embora os autores não tenham considerado a ausência de um grupo de controle sem DP uma limitação, a avaliação dos pacientes no estado “desligado” pode ter sido influenciada pela duração da retirada da medicação dopaminérgica.

Em Cheng et al.,<sup>3</sup> a falta de cegamento do pesquisador e o pequeno tamanho da amostra podem ter influenciado os vieses de alocação; as diferenças nas pontuações de linha de base da MDS-UPDRS entre os grupos sugerem diferenças na gravidade da doença; o período de acompanhamento de 3 meses limita a avaliação dos efeitos de longo prazo.

O estudo de Sheperjans et al.<sup>7</sup> já apresentava um tamanho de amostra limitado, o que resultou em poder estatístico reduzido e um amplo intervalo de confiança. Ainda, os ajustes na medicação dos participantes para minimizar as desistências podem ter afetado os resultados. Além disso, existe a possibilidade de que o procedimento com placebo não tenha sido um verdadeiro controle inerte, considerando que foram observadas mudanças importantes na composição da flora intestinal no grupo placebo.

Em Bruggeman et al.,<sup>6</sup> a falta de critérios que priorizassem a inclusão de pacientes, a aplicação de uma única dose e o pequeno tamanho da amostra podem ter limitado a análise dos sintomas não motores.

### Resultados primários

#### Melhoria motora

No estudo de Bruggeman et al.,<sup>6</sup> houve uma melhora significativa na função motora no grupo FMT, com uma redução média de 5,8 pontos (IC95% -11,4 a -0,2) no escore motor MDS-UPDRS, sem medicação após 12 meses, em comparação com o grupo placebo, 2,7 pontos (IC95% -8,3 a 2,9) ( $p = 0,0235$ ). Cheng et al.<sup>3</sup> observaram uma redução significativamente maior no escore MDS-UPDRS no grupo FMT em 12 semanas (efeito grupo  $\times$  tempo = -6,56; IC 95% -12,98 a -0,13;  $p < 0,05$ ). DuPont et al.<sup>12</sup> observaram melhora motora sem medicação no grupo FMT com uma redução de 12,5%. Scheperjans et al.<sup>7</sup> não encontraram diferença significativa no MDS-UPDRS entre os grupos em 6 meses.

### Resultados secundários

#### Melhora dos sintomas não motores

Em Sheperjans et al.,<sup>7</sup> após 12 meses, a pontuação na Escala de Sintomas Não Motores aumentou significativamente no grupo TMF e, após 6 meses, o tempo do teste Timed Up and Go (sem medicação) aumentou significativamente no mesmo grupo. A dose diária de levodopa foi maior no grupo placebo. Cheng et al.<sup>3</sup> indicaram que a terapia com TMF pode melhorar a cognição em pacientes com DP, com base em melhorias nas escalas MMSE e MoCA. De acordo com Bruggeman et al.,<sup>6</sup> não foram encontrados benefícios significativos da TMF em vários parâmetros, incluindo a cognição.

#### Avaliação de distúrbios gastrointestinais

Em Cheng et al.<sup>3</sup>, a melhora nos sintomas gastrointestinais foi observada em ambos os grupos, incluindo melhora na constipação, redução da dor abdominal e da flatulência e melhor qualidade de vida. Em Scheperjans et al.<sup>7</sup> houve um aumento significativo de evacuações completas e espontâneas no grupo TMF. DuPont et al.<sup>12</sup> identificaram uma melhora significativa no índice de

motilidade com o tratamento com TMF ( $p = 0,0374$ ). No entanto, Bruggeman et al.<sup>6</sup> não encontraram diferenças significativas entre os grupos nos escores da Escala de Constipação de Wexner.

### Alterações na microbiota intestinal

Cheng et al.<sup>3</sup> identificaram diferenças significativas na diversidade alfa e beta entre indivíduos com DP e doadores, com menor abundância de vários gêneros bacterianos em pacientes com DP, mas sem alterações significativas na diversidade microbiana após 3 semanas de intervenção. Scheperjans et al.<sup>7</sup> mostraram um aumento significativo na diversidade beta no grupo TMF em comparação com o placebo (0,36-0,43 vs. 0,26-0,32), com mudanças maiores em 30 dias. Entretanto, após 12 meses, a diferença entre os grupos não foi significativa. O *status* da disbiose a longo prazo também foi analisado nesse estudo, com mudanças significativas de disbiótico para não disbiótico após a TMF em um mês em 24% dos pacientes, diminuindo para 3% em 12 meses. No grupo placebo, foi observado um aumento de 13% para 33% aos 12 meses. DuPont et al.<sup>12</sup> constataram que a diversidade beta diferiu significativamente entre os grupos a partir da 6ª semana ( $p = 0,008$ ) e da 13ª semana ( $p = 0,0008$ ). Bruggeman et al.<sup>6</sup> não especificaram as alterações na microbiota intestinal.

## DISCUSSÃO

Um sintoma prevalente, muitas vezes pré-motor, que está associado à rápida progressão da DP é a disfunção intestinal.<sup>7,13</sup> Estudos mostram que a microbiota intestinal influencia os sintomas da DP e pode estar relacionada à desregulação da dopamina.<sup>14-17</sup> Diante disso, intervenções direcionadas à microbiota intestinal, como a TMF, têm sido objeto de pesquisas, ainda limitadas, mas que têm demonstrado resultados importantes na neuroproteção e na melhora dos sintomas.<sup>7,13</sup>

O estudo de DuPont et al.<sup>12</sup> demonstrou que os pacientes com DP no grupo TMF tinham maior variação beta do microbioma em comparação com o placebo. Embora os mecanismos exatos pelos quais essa microbiota pode melhorar a DP ainda não estejam claros, os efeitos associados à TMF resultaram em melhora da motilidade intestinal, proteção e redução da produção de gases com mau odor e redução pró-inflamatória, sugerindo possíveis benefícios em vários parâmetros da DP.<sup>12</sup>

A constipação crônica é frequentemente associada à DP e tem sido associada à disbiose intestinal.<sup>18,19</sup> Entretanto, as alterações na motilidade intestinal também podem afetar a microbiota.<sup>20,21</sup> Pesquisas indicam que a TMF pode atenuar a disbiose intestinal aumentando a abundância de Firmicutes e Clostridiales, sugerindo que uma redução de Firmicutes pode contribuir para a constipação na DP.<sup>22,23</sup>

Dessa forma, proporções maiores desse filo foram identificadas no estudo de DuPont et al.,<sup>12</sup> em pacientes tratados com TMF em comparação com placebo, demonstrando seu potencial terapêutico ao melhorar o índice de motilidade e o tempo de trânsito intestinal. Assim, sugere-se que o microbioma intestinal tenha um papel primordial relacionado à constipação na DP. Kuai et al.<sup>24</sup> também obtiveram resultados semelhantes com apenas uma dose de TMF no mesmo contexto. Além disso, também houve melhorias subjetivas, evidenciadas por escalas visuais analógicas, reforçando a necessidade de avaliar os sintomas não motores na DP.<sup>12,24</sup>

Pesquisas também indicam que a DP pode favorecer a contaminação por Clostridiales devido à discinesia intestinal, e a TMF pode ter um papel importante em seu tratamento.<sup>25,26</sup> É necessário avaliar a presença dessa bactéria no momento da inclusão dos pacientes no estudo, pois sua presença pode alterar os resultados.<sup>12</sup>

O uso de probióticos como uma abordagem mais conservadora também foi explorado para melhorar a constipação crônica relacionada a doenças neurodegenerativas.<sup>15</sup> Uma meta-análise de Xiang et al.<sup>27</sup> revelou que, embora os probióticos melhorem a função cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer (DA), seus benefícios na DP estão mais relacionados à resposta gastrointestinal. Esses efeitos, ao reduzir a inflamação, podem retardar indiretamente a progressão da doença. Entretanto, a TMF demonstrou uma interação mútua na DP entre os benefícios gastrointestinais e neurológicos, sugerindo um maior potencial terapêutico.<sup>27</sup>

Hongliang et al.<sup>16</sup> demonstraram que a TMF superou os tratamentos convencionais (modificação comportamental, probióticos, laxantes, terapia de resgate com macrogol e educação) em indivíduos com constipação de trânsito lento, embora isso não tenha incluído pacientes com DP.<sup>16</sup> Por outro lado, Tamtaji et al.<sup>28</sup> compararam probióticos com placebo em pacientes com DP e identificaram uma redução significativa ( $p = 0,01$ ) no escore MDS-UPDRS, indicando efeitos positivos dessa terapia nos sintomas clínicos da doença.<sup>28</sup> Estudos comparativos diretos entre a TMF e os probióticos são necessários para determinar qual abordagem é mais eficaz, mas sugerem que a TMF pode ser tão eficiente quanto os probióticos e poderia oferecer vantagens adicionais no controle dos sintomas neuromotores.<sup>19</sup>

A aplicação da TMF é consideravelmente invasiva e cara devido aos seus métodos, como colonoscopia ou endoscopia. Cheng et al.<sup>3</sup> apresentaram uma opção inovadora, segura e econômica com cápsulas orais. Eles observaram boa eficácia na restauração da microecologia intestinal, tolerabilidade e melhora dos sintomas gastrointestinais, função cognitiva e qualidade de vida em pacientes com DP, sugerindo que a microbiota também pode servir como um biomarcador para estimar a resposta à TMF na DP.<sup>3</sup>



Bruggeman et al.<sup>6</sup> exploraram a administração nasojejunal. Embora mais invasiva do que as cápsulas orais, ela é uma alternativa para pacientes com DP, e sua aplicação também pode influenciar a composição da microbiota do intestino delgado em comparação com a colonoscopia.<sup>29,30</sup> Entretanto, sua técnica complexa apresenta desafios, como a intolerância ou a falha de alguns candidatos do estudo.<sup>6</sup>

Um aspecto importante destacado em todos os estudos foi o uso do TMF por meio de doadores, com os critérios de seleção mostrando diferenças significativas. Costello et al.<sup>31</sup>, que usaram TMF para tratar colite ulcerativa, demonstraram que os pacientes que receberam TMF de doadores saudáveis tiveram resultados melhores do que aqueles que receberam transplantes autólogos, destacando a importância de cuidar da microbiota do doador para influenciar os resultados.<sup>31</sup>

Bruggeman et al.<sup>6</sup> apresentaram uma comparação semelhante utilizando o TMF autólogo, com maiores benefícios gastrointestinais aos 6 meses e benefícios motores principalmente após 12 meses.<sup>6</sup> Holster et al.<sup>32</sup> observaram que mesmo o TMF autólogo associado à limpeza intestinal promoveu alterações relevantes na microbiota e na mucosa em 2 a 8 semanas, sugerindo que os transplantes autólogos podem não atuar como verdadeiros placebos farmacológicos.<sup>32</sup>

Sheperjans et al.<sup>7</sup> compararam uma dose única de TMF colônico com uma preparação anaeróbica contra uma solução placebo contendo solução salina e glicerol como crioprotetor. No entanto, seus resultados revelaram um aumento transitório inicial na  $\beta$ -diversidade após a TMF, indicando um efeito imediato do transplante, mas esse aumento não foi mantido após 12 meses de acompanhamento, sugerindo instabilidade e continuidade da microbiota de base. Essa melhora inicial pode estar relacionada a fatores que vão além das mudanças na composição da microbiota, como fatores do hospedeiro, incluindo dieta, inflamação e antibioticoterapia, bem como o desenho do protocolo, juntamente com possíveis efeitos dependentes do doador que podem alterar os resultados no grupo de receptores.

Esse estudo também observou uma melhora significativa no grupo placebo em comparação com o TMF, com menos efeitos adversos, mas ainda exigindo doses mais altas de levodopa durante todo o tratamento.<sup>7</sup> Isso reforça a importância de explorar mais as abordagens modificadas do TMF, juntamente com o desenho do estudo e a necessidade de estudos que correlacionem o enxerto duradouro com o benefício clínico.

A ingestão alimentar é um determinante importante da composição da microbiota intestinal e pode influenciar significativamente os resultados da TMF. Vários estudos de DP não controlaram nenhum padrão nas dietas dos participantes, introduzindo variabilidade na resposta microbiana, afetando os desfechos e possivelmente sendo um fator de confusão durante os estudos. Os estudos notaram a ausência de controle nas dietas como uma limitação e uma possível preocupação em seu estudo-piloto de dose repetida.<sup>12</sup> Preocupações semelhantes foram observadas por revisores metodológicos, considerando que os componentes nutricionais devem ser harmonizados para reduzir os efeitos de confusão e melhorar os resultados ao replicar os testes em intervenções posteriores.<sup>1,2</sup>

Os placebos são um desafio metodológico fundamental na TMF, considerando a variação entre os estudos: fezes autólogas,<sup>6</sup> solução salina estéril com glicerol,<sup>7</sup> cápsulas orais não especificadas.<sup>3,12</sup> As evidências indicam que esses métodos de placebo podem induzir mudanças na microbiota e atividade biológica não intencional, reforçando a necessidade de um consenso sobre a formulação de placebo mais adequada, para garantir uma avaliação confiável da eficácia terapêutica e do controle da TMF no Brasil.<sup>27</sup>

A seleção de doadores na TMF é um determinante crucial, mas desafiador, de sua eficácia. Considerando que todos os estudos internacionais selecionaram pacientes saudáveis como voluntários, os critérios foram substancialmente diferentes entre eles, variando de simples avaliações de saúde a rigorosos testes de microbiota.<sup>3,6,7,12</sup> Em geral, a microbiota do doador saudável também deve ser explorada, considerando que a presença de bactérias como Clostridiales e Firmicutes pode influenciar os resultados.

Um estudo demonstrou que o material fecal de doadores saudáveis, quando comparado ao material autólogo, não foi significativamente superior na síndrome do intestino irritável.<sup>32</sup> No entanto, o material fecal foi administrado após a limpeza intestinal, o que pode ter afetado os resultados.<sup>32</sup> Estudos brasileiros enfatizam a necessidade de protocolos harmonizados para selecionar doadores em estudos e na prática clínica, para garantir a segurança e minimizar a heterogeneidade entre as populações de DP, sugerindo critérios clínicos e laboratoriais rigorosos<sup>26</sup> e padronizando a seleção de doadores usando um banco de fezes hospitalar.<sup>25</sup>

A preparação do material fecal e sua administração permanecem tão heterogêneas quanto os outros aspectos mencionados. Estudos internacionais testaram diferentes abordagens: cápsulas orais,<sup>3</sup> infusões nasojejunais,<sup>6</sup> e colonoscopia,<sup>7</sup> e cada um dos estudos apresentou diferentes níveis de eficácia e tolerabilidade, desafiando ainda mais a criação de padrões e protocolos. Além disso, outros fatores parecem influenciar a qualidade da amostra, como processamento anaeróbico contra aeróbico, volume da dose, quantidades de crioprotetores, e nenhum desses fatores foi harmonizado ainda.

No Brasil, o tratamento para pacientes com DP é limitado a terapias de suporte. Os medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) incluem levodopa, antagonistas dopaminérgicos e inibidores da MAO-B e da COMT.<sup>33</sup> Medidas não farmacológicas, incluindo terapia física, fonoaudiológica e ocupacional, também estão disponíveis para melhorar a qualidade de vida. Entretanto, essas terapias são limitadas e o tempo de espera é longo. Para pacientes em estágios avançados, a estimulação cerebral profunda pode ser uma alternativa, mas é limitada devido ao seu alto custo e complexidade.

Nesse contexto, a TMF representa uma alternativa econômica para reduzir os sintomas da doença, com menos complexidade, hospitalização e uso prolongado de medicamentos, atuando em alvos pouco explorados do eixo intestino-cérebro. Entretanto, sua inclusão ainda depende da consolidação de novos estudos e protocolos que realmente demonstrem sua eficácia e segurança. No Brasil, há uma carência de estudos que avaliem a TMF para pacientes com DP. No entanto, estudos brasileiros recentes têm demonstrado resultados positivos dessa terapia para pacientes com infecção recorrente ou refratária por *Clostridioides difficile*, o que, como visto anteriormente, está indiretamente correlacionado e pode contribuir para futuras pesquisas nessa área no país.<sup>25,26</sup>

### Pontos fortes e limitações

O maior ponto forte deste artigo é o fato de apresentar uma metodologia robusta com artigos recentes na íntegra, permitindo uma atualização significativa sobre o assunto e possíveis inovações nessa linha de tratamento. Com relação às limitações, o número de artigos interfere na quantificação adequada sobre o tema, bem como a qualidade dos estudos com potenciais vieses, conforme demonstrado nos resultados, o que contribui para essa avaliação.

## CONCLUSÃO

Observa-se que a TMF tem potencial para melhorar os sintomas motores e a qualidade de vida dos pacientes com DP, inclusive os sintomas gastrointestinais. No entanto, são necessários mais estudos para determinar a dosagem, a frequência e a via ideais para abordar os efeitos sintomáticos da doença. Além disso, é importante definir os critérios de seleção e preparação dos doadores para permitir uma comparação mais precisa entre os estudos.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

**Contribuições científicas e intelectuais substanciais para o estudo:** Martins KAM, Faria IC; **Concepção e design:** Martins KAM, Faria IC; **Análise e interpretação dos dados:** Martins KAM, Faria IC; **Redação do artigo:** Martins KAM, Faria IC, Corcinio MM, Oliveira PS, Nogueira GF, Bittarães AJSO, Braga MO; **Aprovação final:** Martins KAM.

## DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados/analizados no presente artigo.

## FINANCIAMENTO

Não aplicável.

## AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

## REFERÊNCIAS

1. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*, 2013;145(5):946-53. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.058>
2. Vendrik KEW, Ooijsaar RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, et al. Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020;10:98. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00098>
3. Cheng Y, Tan G, Zhu Q, Wang C, Ruan G, Ying S, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with Parkinson's disease: clinical trial results from a randomized, placebo-controlled design. *Gut Microbes*, 2023;15(2):2284247. <http://doi.org/10.1080/19490976.2023.2284247>

4. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 2017;18(7):435-50. <http://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>. Erratum in: *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(8):509. <http://doi.org/10.1038/nrn.2017.91>
5. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2013;50:42-8. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.09.007>
6. Bruggeman A, Vandendriessche C, Hamerlinck H, De Looze D, Tate DJ, Vuylsteke M, et al. Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in patients with mild to moderate Parkinson's disease (GUT-PARFECT): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *EClinicalMedicine*, 2024;71:102563. <http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102563>
7. Scheperjans F, Levo R, Bosch B, Lääperi M, Pereira P, Smolander OP, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2024;81(9):925-38. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.2305>
8. Cochrane Training. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. AvailabChichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021;372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
10. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2011;343. <http://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
11. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
12. DuPont HL, Suescun J, Jiang ZD, Brown EL, Essigmann HT, Alexander AS, et al. Fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease – A randomized repeat-dose, placebo-controlled clinical pilot study. *Front Neurol*, 2023;14:1104759. <http://doi.org/10.3389/fneur.2023.1104759>
13. Jiao F, Zhou L, Wu Z. The microbiota-gut-brain axis: a potential target in the small-molecule compounds and gene therapeutic strategies for Parkinson's disease. *Neurol Sci*, 2024;46. <http://doi.org/10.1007/s10072-024-07878-x>
14. Chui ZSW, Chan LML, Zhang EWH, Liang S, Choi EPH, Lok KYW, et al. Effects of microbiome-based interventions on neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2024;14(1):9558. <http://doi.org/10.1038/s41598-024-59250-w>
15. Dutta SK, Verma S, Jain V, Surapaneni BK, Vinayek R, Phillips L, et al. Parkinson's disease: the emerging role of gut dysbiosis, antibiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019;25(3):363-76. <http://doi.org/10.5056/jnm19044>
16. Fan HX, Sheng S, Zhang F. New hope for Parkinson's disease treatment: targeting gut microbiota. *CNS Neurosci Ther*, 2022;28(11):1675-88. <http://doi.org/10.1111/cns.13916>
17. Mahbub NU, Islam MM, Hong ST, Chung HJ. Dysbiosis of the gut microbiota and its effect on  $\alpha$ -synuclein and prion protein misfolding: consequences for neurodegeneration. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024;14:1348279. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1348279>
18. Heravi FS, Naseri K, Hu H. Gut microbiota composition in patients with neurodegenerative disorders (Parkinson's and Alzheimer's) and healthy controls: a systematic review. *Nutrients*, 2023;15(20):4365. <http://doi.org/10.3390/nu15204365>
19. Wang Q, Luo Y, Ray Chaudhuri K, Reynolds R, Tan EK, Pettersson S. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. *Brain*, 2021;144(9):2571-93. <http://doi.org/10.1093/brain/awab156>
20. Tian H, Ding C, Gong J, Ge X, McFarland LV, Gu L, et al. Treatment of slow transit constipation with fecal microbiota transplantation: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*, 2016;50(10):865-70. <http://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000472>
21. Jiao F, Zhou L, Wu Z. The microbiota-gut-brain axis: a potential target in the small-molecule compounds and gene therapeutic strategies for Parkinson's disease. *Neurol Sci*, 2024;46. <http://doi.org/10.1007/s10072-024-07878-x>
22. Kang Y, Kang X, Zhang H, Liu Q, Yang H, Fan W. Gut microbiota and Parkinson's disease: implications for faecal microbiota transplantation therapy. *ASN Neuro*, 2021;13:17590914211016217. <http://doi.org/10.1177/17590914211016217>
23. Sun MF, Zhu YL, Zhou ZL, Jia XB, Xu YD, Yang Q, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- $\alpha$  signaling pathway. *Brain Behav Immun*, 2018;70:48-60. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.005>
24. Kuai XY, Yao XH, Xu LJ, Zhou YQ, Zhang LP, Liu Y, et al. Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation. *Microb Cell Fact*, 2021;20(1):98. <http://doi.org/10.1186/s12934-021-01589-0>
25. Terra, DAA, Vilela E, Silva R, Leão L, Lima KS, Passos RAF, et al. Structuring a fecal microbiota transplantation center in a university hospital in Brazil. *Arq Gastroenterol*, 2020;57(4):434-58. <http://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-79>
26. Messias LBF, Silva A, Silva CAP da, Silva ER, Silva CRN, Miranda FF. Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por *Clostridium difficile*: estado da arte e revisão de literatura. *Rev Col Bras Cir*, 2018;45(2):e1609. <http://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181609>

27. Xiang S, Ji JL, Li S, Cao XP, Xu W, Tan L, et al. Efficacy and safety of probiotics for the treatment of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*, 2022;14:730036. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2022.730036>
28. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*, 2019;38(3):1031-5. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018>
29. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2015;78(4):522-9. <http://doi.org/10.1002/ana.24448>
30. Fülling C, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus neuron. *Neuroview*, 2019;101(6):998-1002. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.008>
31. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2019;321(2):156-64. <http://doi.org/10.1001/jama.2018.20046>
32. Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, Salonen A, de Vos WM, König J, et al. The effect of allogenic versus autologous fecal microbiota transfer on symptoms, visceral perception and fecal and mucosal microbiota in irritable Bowel syndrome: a randomized controlled study. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019;10(4):e00034. <http://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000034>
33. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Parkinson. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2025.