

EIXO INTESTINO-CÉREBRO NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA NA PROGRESSÃO NEUROLÓGICA

GUT-BRAIN AXIS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES: THE INFLUENCE OF
THE MICROBIOTA ON NEUROLOGICAL PROGRESSION

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 30/08/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/787974561](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/787974561)

Adrián Guillermo Mantilla Arce¹

RESUMO

A relação entre microbiota intestinal e sistema nervoso central tem emergido como importante campo de investigação na compreensão das doenças neurodegenerativas, especialmente doença de Alzheimer e doença de Parkinson. O presente estudo analisa, por meio de revisão sistematizada qualitativa da literatura com síntese narrativa, as evidências disponíveis sobre a participação do eixo microbiota-intestino-cérebro na neurodegeneração e suas possíveis implicações terapêuticas. Foram examinados estudos humanos, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos referentes à composição da microbiota, integridade da barreira intestinal, metabólitos microbianos, ácidos graxos de cadeia curta, metabolismo do triptofano, lipopolissacarídeos, neuroinflamação e agregação proteica. Na doença de Parkinson, os estudos identificam alterações relativamente reproduzíveis em determinados grupos microbianos e redução de microrganismos produtores de ácidos graxos de cadeia curta, embora exista relevante heterogeneidade geográfica e metodológica. A hipótese de propagação de α -sinucleína do sistema nervoso entérico para o cérebro apresenta suporte experimental e é compatível com um possível subtipo “body-first”, mas não deve ser generalizada a todos os pacientes. Na doença de Alzheimer, alterações da microbiota também são identificadas, porém metanálises recentes demonstram inconsistência quanto à diversidade microbiana e considerável influência de região, dieta, idade e comorbidades. Ensaios com probióticos sugerem benefício mais consistente sobre sintomas gastrointestinais na doença de Parkinson do que sobre progressão neurológica, enquanto resultados cognitivos na doença de Alzheimer permanecem baseados em poucos estudos pequenos e heterogêneos. Transplante de microbiota fecal e intervenções dietéticas apresentam interesse científico, mas não possuem

evidência suficiente para serem recomendados como terapias modificadoras das doenças neurodegenerativas. Conclui-se que a microbiota participa de uma rede bidirecional envolvendo metabolismo, imunidade e função neural, porém a transição entre associação microbiológica e causalidade clínica permanece incompleta. Estratégias futuras deverão priorizar estudos longitudinais, metagenômica funcional, metabolômica, controle rigoroso de fatores de confusão e identificação de endótipos microbiológicos capazes de orientar intervenções individualizadas.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; eixo intestino-cérebro; neurodegeneração; inflamação; probióticos; doença de Alzheimer; doença de Parkinson.

ABSTRACT

The relationship between the gut microbiota and the central nervous system has emerged as an important field of investigation for understanding neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease and Parkinson's disease. This study analyzes, through a qualitative systematic literature review with narrative synthesis, available evidence regarding the role of the microbiota-gut-brain axis in neurodegeneration and its potential therapeutic implications. Human studies, systematic reviews, meta-analyses, and clinical trials addressing microbiota composition, intestinal barrier integrity, microbial metabolites, short-chain fatty acids, tryptophan metabolism, lipopolysaccharides, neuroinflammation, and pathological protein aggregation were examined. In Parkinson's disease, studies identify relatively reproducible alterations in selected microbial groups and reduced abundance of short-chain fatty acid-producing microorganisms, although substantial geographical and methodological heterogeneity remains. The hypothesis of α -synuclein propagation from the enteric nervous

system to the brain is supported by experimental evidence and may be compatible with a “body-first” subtype, but it should not be generalized to all patients. In Alzheimer’s disease, microbiota alterations have also been described, but recent meta-analyses reveal inconsistent findings regarding microbial diversity and substantial influences of geography, diet, age, and comorbidities. Probiotic trials provide more consistent evidence for improvement of gastrointestinal symptoms in Parkinson’s disease than for neurological disease modification, whereas cognitive outcomes in Alzheimer’s disease remain based on a small and heterogeneous clinical evidence base. Fecal microbiota transplantation and dietary interventions are scientifically promising but currently lack sufficient evidence to be recommended as disease-modifying therapies for neurodegenerative disorders. The microbiota appears to participate in a bidirectional network involving metabolism, immunity, and neural function; however, the transition from microbiological association to clinical causality remains incomplete. Future strategies should prioritize longitudinal studies, functional metagenomics, metabolomics, rigorous control of confounding variables, and identification of microbiological endotypes capable of guiding individualized interventions.

Keywords: Gut microbiota; gut-brain axis; neurodegeneration; inflammation; probiotics; Alzheimer’s disease; Parkinson’s disease.

1. INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal humano abriga uma comunidade extremamente diversificada de bactérias, arqueias, fungos, vírus e outros microrganismos que mantêm relações permanentes com o hospedeiro e participa de processos metabólicos, imunológicos e estruturais essenciais à homeostase. O conjunto formado pelos

microrganismos é denominado microbiota, enquanto o termo microbioma pode ser empregado em sentido mais abrangente para incluir seus genes, produtos metabólicos e contexto ecológico. Durante muito tempo, essas comunidades foram estudadas predominantemente a partir de sua participação em doenças gastrointestinais, infecções e metabolismo nutricional. O desenvolvimento de técnicas de sequenciamento, metagenômica e metabolômica, entretanto, permitiu identificar associações entre a composição intestinal e condições aparentemente distantes do intestino, incluindo doenças metabólicas, inflamatórias e neurológicas. A partir dessas observações, consolidou-se o conceito de eixo microbiota-intestino-cérebro, entendido como um sistema de comunicação bidirecional no qual sinais neurais, imunes, metabólicos e endócrinos conectam o trato gastrointestinal ao sistema nervoso central.

A palavra “eixo” pode induzir a uma falsa impressão de uma única rota linear entre intestino e cérebro. Na realidade, o fenômeno corresponde a uma rede composta por diferentes caminhos. O sistema nervoso entérico comunica-se com o sistema nervoso central por vias autonômicas, incluindo o nervo vago; metabólitos produzidos ou modificados por microrganismos podem alcançar a circulação e atuar sobre células imunes e tecidos periféricos; componentes da microbiota interferem na integridade da barreira intestinal; hormônios e peptídeos enteroendócrinos respondem ao conteúdo luminal; e alterações imunológicas periféricas podem repercutir sobre a barreira hematoencefálica, micróglia e outros componentes do sistema nervoso. Ácidos graxos de cadeia curta, derivados do metabolismo de fibras alimentares, metabólitos do triptofano, ácidos biliares secundários e produtos bacterianos como lipopolissacarídeos figuram entre os mediadores mais estudados

dessa comunicação. Revisões contemporâneas enfatizam que esses metabólitos possuem capacidade de influenciar imunidade e homeostase neural, mas seus efeitos dependem de concentração, compartimento, contexto metabólico e doença estudada.

O interesse pelo eixo intestino-cérebro aumentou particularmente no campo das doenças neurodegenerativas. A doença de Alzheimer (DA), principal causa de demência, e a doença de Parkinson (DP), uma das doenças neurodegenerativas mais prevalentes, apresentam alterações sistêmicas que não se restringem ao tecido cerebral. Na DP, manifestações gastrointestinais, sobretudo constipação, podem anteceder em anos a síndrome motora, enquanto alterações do sistema nervoso entérico e da microbiota são identificadas já em estágios precoces. Na DA, fatores metabólicos, imunológicos e cardiovasculares influenciam o risco e a progressão, e estudos recentes passaram a investigar se alterações intestinais poderiam modificar neuroinflamação, metabolismo amiloide, função microglial e integridade da barreira hematoencefálica. Entretanto, a existência de uma associação entre determinada composição microbiana e uma doença não prova que a microbiota seja sua causa. A própria neurodegeneração pode modificar alimentação, mobilidade, trânsito intestinal, medicamentos utilizados e hábitos diários, e todos esses fatores alteram a microbiota.

Essa dificuldade é central para interpretar a literatura. Pessoas com doença de Parkinson apresentam frequentemente constipação e trânsito gastrointestinal mais lento; utilizam levodopa e outros medicamentos; podem modificar a dieta após o diagnóstico e apresentar redução da atividade física. Pessoas com Alzheimer frequentemente são idosas, apresentam multimorbidade,

modificações alimentares, polifarmácia e diferentes condições de institucionalização e dependência funcional. Cada uma dessas variáveis possui capacidade de modificar o ecossistema intestinal independentemente da doença neurológica. Portanto, diferenças microbianas observadas em estudos transversais podem representar causa, consequência, marcador da doença ou uma combinação dessas possibilidades.

A heterogeneidade metodológica acrescenta outro obstáculo. Estudos baseados em sequenciamento do gene 16S rRNA não fornecem exatamente a mesma informação de investigações de metagenômica *shotgun*. Diferentes regiões do gene, métodos de extração, plataformas de sequenciamento, bancos taxonômicos e pipelines bioinformáticos podem alterar quais microrganismos são identificados. Além disso, a microbiota possui forte influência geográfica e cultural, relacionada à dieta, medicamentos, ambiente e estilo de vida. Uma bactéria encontrada em maior abundância em pacientes de determinado país pode não apresentar o mesmo padrão em outra população.

Esse problema está demonstrado diretamente na doença de Alzheimer. Uma metanálise publicada em 2023 identificou alterações microbianas e aparente redução de riqueza no espectro Alzheimer, mas demonstrou que o comportamento de **Bacteroides** variava de maneira oposta conforme a região: maior abundância em coortes norte-americanas e menor abundância em coortes chinesas. Uma metanálise de 2024 também encontrou diferenças de diversidade e composição, mas registrou variação geográfica para gêneros como **Bacteroides**, **Bifidobacterium** e **Alistipes**. Mais recentemente, uma metanálise publicada em 2026, abrangendo 23 estudos, 698 indivíduos com Alzheimer, 485 com comprometimento

cognitivo leve e 1.060 controles cognitivamente normais, não encontrou diferença robusta na diversidade alfa entre os grupos, indicando que medidas globais de diversidade provavelmente possuem pouca utilidade como biomarcadores clínicos isolados.

Na doença de Parkinson, alguns padrões parecem mais reproduzíveis, sobretudo a redução de determinados microrganismos associados à produção de ácidos graxos de cadeia curta, como membros de **Faecalibacterium**, **Roseburia** e famílias relacionadas. Uma revisão sistemática de coortes publicada em 2025 identificou alterações tanto nas fases iniciais quanto ao longo da progressão e descreveu redução de gêneros produtores de ácidos graxos de cadeia curta e aumento de alguns táxons associados a perfis pró-inflamatórios. Os autores, entretanto, destacaram que ainda não é possível definir de maneira definitiva o papel causal dessas alterações na progressão. Uma grande metanálise baseada em aprendizado de máquina, utilizando 4.489 amostras, acrescentou uma observação importante: modelos de microbioma conseguiam discriminar pacientes e controles razoavelmente bem dentro de um estudo, mas seu desempenho caía quando aplicados a coortes externas. A área sob a curva média foi de 71,9% dentro dos estudos e apenas 61% na generalização entre estudos, demonstrando que assinaturas microbiológicas locais não são automaticamente transportáveis para outras populações.

A discussão sobre causalidade tornou-se particularmente intensa na doença de Parkinson por causa da hipótese “gut-first”. Modelos experimentais demonstram que formas patológicas de α -sinucleína introduzidas ou induzidas no sistema gastrointestinal podem propagar-se por conexões neurais até estruturas do tronco encefálico, e alguns experimentos mostraram que a interrupção do

nervo vago reduz essa propagação. Contudo, esses resultados provêm majoritariamente de modelos animais e não significam que todos os casos humanos de Parkinson se iniciem no intestino. A literatura atual favorece um modelo mais heterogêneo, no qual podem existir fenótipos “body-first”, com envolvimento autonômico e periférico precoce, e fenótipos “brain-first”, em que a patologia se inicia predominantemente no sistema nervoso central. Revisões recentes consideram essa distinção biologicamente plausível e apoiada por dados clínicos e de imagem, mas reconhecem que a origem exata da patologia ainda permanece incompletamente esclarecida.

Na doença de Alzheimer, o argumento de causalidade é ainda menos estabelecido. Modelos experimentais sugerem que produtos bacterianos, metabólitos e alterações da permeabilidade intestinal podem modular inflamação sistêmica e atividade microglial, influenciando potencialmente processos associados a amiloide- β e tau. Entretanto, grande parte das evidências mecanísticas deriva de animais, e estudos humanos permanecem majoritariamente observacionais. Uma revisão sistemática de 2025 destacou a presença de disbiose em estudos humanos, com perda de alguns produtores de ácidos graxos de cadeia curta e enriquecimento de táxons potencialmente pró-inflamatórios, mas concluiu que a demonstração causal continua limitada e que são necessários estudos longitudinais e intervenções randomizadas.

Essa distância entre associação e causalidade é especialmente importante quando se discutem intervenções. Probióticos, prebióticos, mudanças dietéticas e transplante de microbiota fecal são frequentemente apresentados em divulgação como possíveis tratamentos da neurodegeneração. A literatura clínica, entretanto,

exige uma interpretação muito mais cuidadosa. Em Parkinson, probióticos apresentam evidência relativamente consistente para melhora da constipação, mas isso não prova que reduzam a progressão dopaminérgica. No ensaio randomizado de Tan et al., realizado com 72 pacientes, a administração de probióticos multicepas durante quatro semanas aumentou significativamente o número de evacuações espontâneas e melhorou medidas de consistência das fezes e qualidade de vida relacionada à constipação. A calprotectina fecal, entretanto, não apresentou mudança significativa, e o estudo não foi desenhado para demonstrar neuroproteção.

Intervenções mais intensas, como o transplante de microbiota fecal (TMF), mostram resultados ainda contraditórios. Em um ensaio randomizado finlandês publicado no *JAMA Neurology* em 2024, 48 pacientes foram randomizados para TMF ou placebo e acompanhados durante 12 meses. O desfecho primário não diferiu entre os grupos aos seis meses, e eventos gastrointestinais foram significativamente mais frequentes com TMF. Apesar de alterações mais acentuadas na microbiota dos receptores, a intervenção não produziu melhora clínica relevante. Outro ensaio fase 2 publicado no mesmo ano apresentou resultados mais favoráveis em determinados desfechos motores após TMF, demonstrando que o campo ainda não possui consistência suficiente para recomendar essa abordagem como tratamento de rotina da doença de Parkinson.

Na doença de Alzheimer, probióticos apresentam sinais preliminares de benefício cognitivo, mas a base de evidências é pequena. Uma metanálise publicada em 2025 selecionou apenas quatro ensaios duplo-cegos, totalizando 251 pacientes idosos com Alzheimer, e

encontrou melhora cognitiva agregada em comparação com placebo. Entretanto, a heterogeneidade foi elevada, com I^2 de 79,16%, e diferentes formulações, doses e graus de doença contribuíram para a variabilidade. Os próprios autores concluíram que ensaios maiores e padronizados são necessários antes de estabelecer protocolos clínicos.

Esses achados tornam necessário reformular o modo como a influência da microbiota é apresentada. A afirmação de que “a microbiota controla a progressão neurológica” extrapola a evidência disponível. O que pode ser sustentado atualmente é que a microbiota se associa a estados metabólicos e imunológicos capazes de influenciar mecanismos relevantes para neurodegeneração e que modificá-la produz alguns efeitos clínicos, particularmente gastrointestinais. Demonstrar que uma intervenção intestinal realmente retarda perda neuronal, depósito proteico ou progressão cognitiva exige estudos de longa duração, biomarcadores adequados e comparadores rigorosos.

Diante desse cenário, o presente estudo analisa a seguinte questão norteadora: **quais evidências sustentam a participação da microbiota intestinal nos mecanismos e na progressão da doença de Alzheimer e da doença de Parkinson, e em que medida intervenções direcionadas ao eixo intestino-cérebro apresentam eficácia clínica suficientemente consistente para serem consideradas estratégias preventivas ou terapêuticas?** O objetivo geral consiste em analisar criticamente as relações entre microbiota intestinal, metabolismo, imunidade e neurodegeneração. Especificamente, busca-se examinar as evidências de disbiose nas duas doenças, discutir mecanismos mediados por barreira intestinal, ácidos graxos de cadeia curta, metabólitos do triptofano e

endotoxinas, avaliar a hipótese intestino- α -sinucleína na doença de Parkinson, analisar a possível influência microbiológica sobre neuroinflamação e patologia amiloide na doença de Alzheimer e revisar as evidências clínicas referentes a probióticos, prebióticos, dieta e transplante de microbiota fecal.

2. METODOLOGIA

O presente artigo foi desenvolvido como revisão sistematizada qualitativa da literatura com síntese narrativa. A terminologia foi escolhida deliberadamente para preservar rigor metodológico: embora a busca tenha sido orientada por questão previamente delimitada, critérios explícitos de elegibilidade e priorização hierárquica das evidências, não foi construído artificialmente um fluxograma PRISMA com quantidades de registros, duplicatas e exclusões sem exportação bibliográfica formal e rastreamento individual desses registros. A estratégia adotada permite uma revisão ampla e crítica das evidências disponíveis, mas não pretende simular uma metanálise própria nem um processo de seleção quantitativa que não tenha sido registrado prospectivamente.

A busca bibliográfica utilizou o PubMed/MEDLINE como fonte biomédica principal, complementada pelo rastreamento de estudos originais citados em revisões sistemáticas e metanálises recentes. A atualização bibliográfica alcançou agosto de 2026. Foram utilizadas combinações de termos como “gut microbiota”, “gut microbiome”, “microbiota-gut-brain axis”, “Alzheimer disease”, “Parkinson disease”, “neurodegeneration”, “short-chain fatty acids”, “butyrate”, “tryptophan”, “kynurenine”, “lipopolysaccharide”, “intestinal permeability”, “alpha-synuclein”, “probiotics”, “prebiotics”,

“synbiotics”, “fecal microbiota transplantation”, “diet” e “cognitive impairment”.

Foram priorizados estudos humanos publicados nos últimos anos, especialmente revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados e investigações longitudinais. Estudos experimentais foram utilizados para discutir plausibilidade mecanística quando permitiam compreender vias como propagação de α -sinucleína, influência de metabólitos sobre micróglia ou efeito de microbiota transplantada em modelos animais. Entretanto, esses resultados não foram apresentados como prova de eficácia em seres humanos. Essa distinção é essencial porque a manipulação experimental de microbiota em animais geneticamente semelhantes e mantidos em ambientes altamente controlados não reproduz integralmente a complexidade ecológica e clínica das populações humanas.

Na doença de Parkinson, foram incluídos estudos que compararam composição e função da microbiota de pacientes e controles, coortes que relacionaram microbioma a sintomas ou progressão e ensaios de probióticos, prebióticos e TMF. Na doença de Alzheimer, foram incluídas investigações de pacientes com Alzheimer, comprometimento cognitivo leve ou espectro cognitivo quando os resultados permitiam analisar possíveis mudanças ao longo da progressão. Estudos exclusivamente relacionados a outras causas de demência foram excluídos da síntese principal.

A avaliação dos resultados levou em consideração fatores de confusão particularmente importantes para pesquisas microbiológicas: idade, região geográfica, dieta, tabagismo, obesidade, medicamentos, antibióticos recentes, inibidores da bomba de prótons, metformina, laxativos, trânsito intestinal,

constipação, atividade física e estágio da doença. Esses fatores são relevantes porque todos possuem capacidade independente de alterar a microbiota, podendo gerar uma associação espúria entre determinada bactéria e a condição neurológica.

Outro aspecto considerado foi a diferença entre desfechos intermediários e desfechos clínicos. Uma intervenção capaz de aumentar **Bifidobacterium**, alterar concentração fecal de butirato ou elevar diversidade bacteriana demonstra modificação microbiológica, mas não necessariamente modificação da neurodegeneração. Para que uma terapia seja considerada modificadora da doença, seriam necessários dados consistentes de progressão clínica ou biomarcadores neurodegenerativos ao longo do tempo. Essa distinção foi utilizada para interpretar criticamente estudos de probióticos, dieta e TMF.

A síntese foi organizada em quatro níveis. O primeiro avaliou a consistência das alterações observacionais da microbiota. O segundo examinou mecanismos capazes de conectar intestino e cérebro. O terceiro investigou evidências de causalidade, incluindo estudos longitudinais, intervenção e modelos experimentais. O quarto concentrou-se nos resultados clínicos de estratégias destinadas a modificar o ecossistema intestinal.

3. REFERENCIAL TEÓRICO: O EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO E A NEURODEGENERAÇÃO

3.1. Comunicação Neural, Imunológica e Metabólica Entre Intestino e Cérebro

A interação entre intestino e cérebro ocorre em duas direções. O sistema nervoso central modifica motilidade gastrointestinal,

secreções, perfusão e permeabilidade por meio dos sistemas autonômico e neuroendócrino; simultaneamente, sinais originados no trato gastrointestinal podem alcançar o cérebro por mecanismos neurais, circulatórios e imunes. Essa bidirecionalidade é indispensável para evitar a interpretação equivocada de que qualquer alteração intestinal encontrada em uma doença neurológica necessariamente tenha precedido e causado a enfermidade. Uma doença cerebral pode modificar a fisiologia intestinal, e a mudança intestinal pode subsequentemente retroagir sobre o organismo, formando um circuito de influência mútua.

O nervo vago constitui uma das rotas mais estudadas porque possui terminações capazes de detectar alterações fisiológicas e transmitir sinais do trato gastrointestinal para estruturas do tronco encefálico. A atividade vagal também participa da regulação imune por mecanismos neuroimunes. Entretanto, a comunicação não depende da passagem direta de bactérias para o cérebro. Em condições fisiológicas, os microrganismos permanecem predominantemente confinados ao lúmen intestinal. Seus efeitos sistêmicos ocorrem em grande medida através de produtos metabólicos, interação com epitélio e modificação das células imunes.

A barreira intestinal desempenha papel central nesse processo. O epitélio gastrointestinal é unido por complexos de junções celulares e recoberto por muco, imunoglobulinas e outros mecanismos de defesa. Dieta, infecções, inflamação, medicamentos e composição microbiana podem alterar a integridade dessa estrutura. Um aumento patológico de permeabilidade pode facilitar maior contato entre produtos bacterianos e o sistema imune, mas o conceito popular de “intestino permeável” precisa ser utilizado com precisão. Não existe um diagnóstico clínico único e universal de “leaky gut”

capaz de explicar diferentes doenças neurodegenerativas, e medidas experimentais de permeabilidade variam entre estudos.

O sistema imune constitui a segunda grande interface. Produtos microbianos podem modificar células da mucosa e populações circulantes, enquanto metabólitos derivados da fermentação de fibras participam da diferenciação e atividade de células reguladoras. Alterações periféricas podem, por diferentes mecanismos, modificar a atividade de células microgлияis. Em modelos animais, a ausência ou modificação da microbiota interfere no desenvolvimento e funcionamento da micróglia, demonstrando que existe comunicação funcional entre ecologia intestinal e imunidade cerebral. Em seres humanos, entretanto, identificar a contribuição específica de uma bactéria para determinado estado microglial é muito mais difícil.

A terceira interface é metabólica. Os ácidos graxos de cadeia curta — acetato, propionato e butirato — são produtos importantes da fermentação bacteriana de fibras e exercem efeitos sobre células epiteliais, metabolismo energético, barreira intestinal e imunidade. O butirato constitui fonte energética para colonócitos e apresenta diferentes propriedades regulatórias. Contudo, é inadequado classificá-lo universalmente como “neuroprotetor”. O efeito de qualquer metabólito depende da dose, local e contexto patológico. Inclusive na doença de Parkinson existem modelos experimentais nos quais ácidos graxos de cadeia curta produziram efeitos diferentes conforme o sistema utilizado. Por isso, reduções fecais encontradas em pacientes são biologicamente interessantes, mas ainda não constituem indicação automática de suplementação.

O metabolismo do triptofano fornece outro exemplo da complexidade. Esse aminoácido pode ser utilizado pelo hospedeiro em vias relacionadas à serotonina e quinurenina ou metabolizado por microrganismos em diferentes derivados indólicos. Os produtos resultantes podem atuar sobre receptores imunológicos e metabólicos. O equilíbrio entre essas vias pode influenciar neuroinflamação, mas concentrações fecais, séricas e cerebrais não são equivalentes. Revisões recentes sobre Alzheimer enfatizam justamente que metabólitos microbianos devem ser investigados funcionalmente, em vez de inferir efeitos somente a partir da presença de determinadas bactérias.

Esse ponto leva a uma mudança importante na pesquisa contemporânea. Estudos iniciais perguntavam predominantemente “quais bactérias estão aumentadas ou diminuídas?”. A abordagem mais atual pergunta “quais genes, vias metabólicas e produtos funcionais estão diferentes?”. Duas comunidades taxonomicamente distintas podem exercer funções metabólicas semelhantes, enquanto uma mesma espécie pode apresentar cepas com propriedades diferentes. A metagenômica funcional e a metabolômica provavelmente fornecerão marcadores mais relevantes do que listas isoladas de gêneros bacterianos.

3.2. Microbiota, Inflamação e Proteostase

Uma das hipóteses que conectam microbiota e neurodegeneração envolve a capacidade de produtos bacterianos de modificar inflamação sistêmica e central. Lipopolissacarídeos derivados de bactérias gram-negativas representam um exemplo frequentemente investigado. Em modelos experimentais, exposição a LPS ativa respostas imunes intensas e pode aumentar

neuroinflamação. Entretanto, não é correto inferir que a maior abundância intestinal de uma determinada bactéria gram-negativa signifique automaticamente maior exposição cerebral a LPS. A integridade da barreira intestinal, capacidade de detoxificação, estado metabólico do hospedeiro e inúmeras outras variáveis influenciam essa relação.

Produtos bacterianos com propriedades amiloidogênicas, como curli, também são investigados por possível interação com proteínas humanas propensas à agregação. Modelos experimentais sugerem que estruturas amiloides bacterianas podem estimular respostas imunes ou fenômenos de agregação cruzada. Essa hipótese é biologicamente interessante para Alzheimer e Parkinson, doenças caracterizadas por alterações proteicas, mas continua predominantemente experimental. Não há atualmente evidência clínica suficiente para afirmar que um determinado amiloide bacteriano seja causa direta de depósito de amiloide- β ou α -sinucleína em seres humanos.

A influência sobre proteostase também pode ocorrer indiretamente. Inflamação persistente e estresse oxidativo alteram sistemas celulares responsáveis por dobramento, degradação e reciclagem de proteínas. Assim, microbiota e agregação proteica não precisam estar relacionadas por uma ligação física direta para interagir biologicamente. Um ambiente intestinal capaz de aumentar inflamação periférica pode influenciar células do sistema nervoso por diversas etapas intermediárias.

Na doença de Alzheimer, a hipótese mais plausível não é a de que bactérias intestinais simplesmente “produzam Alzheimer”, mas a de que produtos do microbioma possam modificar um terreno

biológico composto por envelhecimento, genética, metabolismo vascular, imunidade e processos amiloide-tau. A presença de APOE $\epsilon 4$, por exemplo, representa um forte determinante biológico que não é substituído pelo microbioma. A microbiota, quando relevante, provavelmente atua como um modulador dentro dessa rede.

O mesmo princípio é aplicável à doença de Parkinson. Mesmo que existam pacientes nos quais eventos periféricos participem precocemente da sinucleinopatia, fatores genéticos, ambientais e centrais continuam relevantes. A hipótese “gut-first” deve ser compreendida como possível trajetória biológica de um subconjunto e não como explicação universal.

4. DOENÇA DE PARKINSON: DISBIOSE, A-SINUCLEÍNA E O MODELO BODY-FIRST

A doença de Parkinson apresenta alguns dos argumentos mais fortes para participação precoce do eixo intestino-cérebro, sobretudo pela frequência e precocidade das alterações gastrointestinais. Constipação pode anteceder a manifestação motora por anos, e alterações autonômicas integram a fase prodrômica de muitos pacientes. Ainda assim, a constipação não é específica da doença e possui elevada frequência na população geral, especialmente entre idosos. Sua utilidade como elemento fisiopatológico aumenta quando combinada a outros marcadores e fenótipos, e não quando utilizada isoladamente.

Os primeiros estudos microbiológicos identificaram diferenças entre pacientes e controles, e metanálises posteriores demonstraram alguns padrões relativamente consistentes. Uma síntese de 15 estudos relatou menor abundância de Prevotellaceae,

Faecalibacterium e Lachnospiraceae em indivíduos com DP. Estudos posteriores confirmaram repetidamente alterações em produtores de ácidos graxos de cadeia curta, embora nem todos os táxons apresentem direção uniforme. A revisão de coortes de Peters et al., publicada em 2025, descreveu redução de **Faecalibacterium** e **Roseburia**, ao lado de alterações em **Akkermansia**, **Collinsella** e outras populações, mas reconheceu que as relações com progressão permanecem incompletamente esclarecidas.

A interpretação de **Akkermansia** ilustra particularmente bem o risco de classificar bactérias como simplesmente “boas” ou “ruins”. A espécie *Akkermansia muciniphila* é frequentemente associada, em estudos metabólicos, a propriedades favoráveis à barreira intestinal. Entretanto, seu aumento é relatado de forma recorrente em algumas coortes de Parkinson. Isso não significa que a bactéria cause DP. Sua maior abundância pode refletir disponibilidade alterada de mucina, constipação, dieta, medicamentos ou adaptação ao ecossistema intestinal modificado. O mesmo táxon pode ter significado diferente em ecossistemas diferentes.

A constipação representa um dos principais fatores de confusão nesse campo. Quanto maior o tempo de trânsito intestinal, maior a oportunidade de crescimento e transformação ecológica de determinadas populações bacterianas. Consequentemente, uma assinatura aparentemente “parkinsoniana” pode ser parcialmente uma assinatura de trânsito lento. Estudos precisam controlar esse fator de maneira mais sistemática antes que microbiomas diagnósticos possam ser estabelecidos.

O estudo de aprendizado de máquina publicado em 2025 mostra empiricamente esse problema. Em um conjunto de 4.489 amostras,

algoritmos conseguiam identificar Parkinson dentro das bases de onde haviam sido treinados, mas a capacidade de generalizar para outro estudo era substancialmente menor. Isso indica que há um sinal biológico compartilhado, mas também um forte componente específico de cada coorte, possivelmente relacionado a geografia, coleta, dieta e metodologia laboratorial. Para que um biomarcador seja clinicamente útil, precisa funcionar fora do laboratório onde foi desenvolvido.

A hipótese do intestino como local de origem da α -sinucleína adquiriu notoriedade a partir de observações neuropatológicas e experimentais. Modelos animais demonstram que agregados podem se propagar por circuitos conectados e que inoculação gastrointestinal de material relacionado à α -sinucleína pode ser seguida por patologia em estruturas vagais e posteriormente cerebrais. Um estudo publicado em *Neuron* em 2024 demonstrou propagação de patologias de α -sinucleína e tau a partir do intestino em camundongos geneticamente modificados e observou redução da propagação após vagotomia truncal. Tais experimentos oferecem uma demonstração de possibilidade biológica, mas não estabelecem que esse mecanismo ocorra da mesma forma na maioria dos casos humanos.

A literatura atual tende a incorporar esse mecanismo ao modelo “brain-first/body-first”. No fenótipo body-first, a patologia poderia surgir no sistema nervoso periférico/autônomo, incluindo sistema nervoso entérico, e atingir bilateralmente estruturas do tronco encefálico. Isso seria compatível com manifestações autonômicas e distúrbio comportamental do sono REM em fase prodrômica. No fenótipo brain-first, a patologia surgiria inicialmente em estruturas cerebrais, com envolvimento periférico posterior. Dados clínicos,

neuropatológicos e de imagem oferecem suporte a essa heterogeneidade, embora os limites entre os grupos ainda estejam em desenvolvimento.

Essa distinção possui grande importância para pesquisas de microbiota. Se apenas parte dos pacientes apresenta uma trajetória verdadeiramente body-first, uma intervenção intestinal aplicada indiscriminadamente a qualquer pessoa com Parkinson pode produzir um efeito médio pequeno mesmo que seja eficaz no subgrupo biologicamente apropriado. Estudos futuros podem precisar concentrar-se em indivíduos prodrômicos ou com assinaturas autonômicas específicas, acompanhando-os antes e depois da conversão clínica.

É necessário, contudo, evitar que essa hipótese seja transformada prematuramente em recomendação preventiva. A própria revisão sobre Parkinson precoce publicada em 2025 conclui que as evidências em favor de um papel causal precoce são intrigantes, mas ainda predominantemente especulativas, sobretudo no que se refere à prevenção de conversão por intervenções microbiológicas. Isso significa que não existe atualmente evidência de que o uso de probióticos, antibióticos ou TMF em pessoas com constipação ou distúrbio do sono REM previna o desenvolvimento de Parkinson.

5. DOENÇA DE ALZHEIMER: MICROBIOTA, NEUROINFLAMAÇÃO E DECLÍNIO COGNITIVO

A associação entre microbiota e doença de Alzheimer possui fundamento biológico plausível, mas uma base causal humana menos desenvolvida que a existente para alguns aspectos da doença de Parkinson. A DA resulta de uma interação complexa entre

envelhecimento, fatores genéticos, metabolismo, vascularização, neuroinflamação e patologias relacionadas a amiloide- β e tau. A microbiota é investigada como um possível modulador dessas vias, sobretudo por sua capacidade de modificar inflamação sistêmica, permeabilidade intestinal, metabolismo de lipídios e aminoácidos e produção de moléculas imunologicamente ativas.

Estudos de comparação entre pacientes e controles demonstram diferenças da comunidade intestinal, mas os resultados não convergem para uma assinatura taxonômica universal. Uma metanálise publicada em 2024 incluiu 13 estudos com 581 pacientes no espectro Alzheimer e 445 controles. Foram descritas reduções de **Ruminococcus**, **Faecalibacterium**, **Lachnospira**, **Dialister**, **Lachnoclostridium** e **Roseburia**, enquanto outras populações apresentaram enriquecimento. Os autores identificaram ainda importante heterogeneidade regional. Esses resultados são coerentes com a hipótese de redução de determinadas capacidades fermentativas, mas não permitem concluir que a perda de qualquer gênero específico constitua causa da doença.

Uma dificuldade relevante encontra-se nas medidas de diversidade. Diversidade alfa descreve características como riqueza e distribuição de organismos dentro de uma amostra, mas não informa diretamente se o ecossistema está funcionalmente “saudável”. Uma comunidade mais diversa não é necessariamente melhor em todos os contextos. Alguns estudos de Alzheimer encontraram diversidade reduzida, enquanto outros não. A metanálise de 2026 fornece uma correção importante para interpretações anteriores ao concluir que Shannon, Chao1 e ACE não apresentaram diferenças robustas entre Alzheimer ou comprometimento cognitivo leve e controles. Os autores consideraram a diversidade alfa inadequada, no estado

atual, para diferenciar clinicamente envelhecimento normal e doença.

As diferenças em diversidade beta e composição taxonômica parecem mais consistentes, mas apresentam o mesmo problema de causalidade. O paciente com Alzheimer frequentemente modifica sua dieta à medida que a doença evolui, pode apresentar perda de peso, alterações de mastigação e deglutição, menor autonomia na escolha alimentar e uso de diversos medicamentos. A institucionalização também produz alterações dietéticas e ambientais importantes. Sem desenho longitudinal anterior ao início da doença, é extremamente difícil determinar se a disbiose precedeu o declínio.

Alguns estudos em comprometimento cognitivo leve e declínio cognitivo subjetivo tentam contornar esse problema investigando fases anteriores. Uma metanálise de 34 estudos publicada em 2023 encontrou alterações microbiológicas já nessas fases, sugerindo que as mudanças podem anteceder a demência estabelecida. Entretanto, comprometimento cognitivo leve possui múltiplas causas e nem todos os indivíduos progridem para Alzheimer. Portanto, associação precoce não é equivalente a causalidade específica.

Do ponto de vista mecanístico, uma das hipóteses mais discutidas envolve neuroinflamação. Metabólitos e produtos bacterianos poderiam modular populações periféricas de células imunes e repercutir sobre a micróglia. Alterações da barreira intestinal poderiam aumentar exposição sistêmica a moléculas microbianas, e mudanças na barreira hematoencefálica associadas ao envelhecimento poderiam modificar a comunicação entre periferia

e sistema nervoso. Revisões de 2024 e 2025 consideram essas vias biologicamente plausíveis, mas enfatizam que a maior parte das demonstrações de relação direta com amiloide e tau ainda provém de estudos experimentais.

Ácidos graxos de cadeia curta também apresentam uma relação complexa. Butirato possui efeitos anti-inflamatórios e sobre expressão gênica por mecanismos que incluem inibição de histona-desacetilases, mas o impacto cerebral de concentrações produzidas no cólon não pode ser inferido diretamente de estudos celulares. A metabolômica intestinal oferece uma oportunidade de investigar esses efeitos de forma mais precisa. Ao invés de classificar uma microbiota pela abundância de um produtor presumido de butirato, pode-se medir efetivamente o conjunto de metabólitos produzidos e sua relação com sangue, líquido e biomarcadores neurológicos.

O metabolismo do triptofano constitui outro eixo de interesse porque a via da quinurenina produz metabólitos capazes de influenciar neurotransmissão e imunidade. A microbiota modifica a disponibilidade do triptofano para diferentes rotas e produz derivados indólicos com efeitos sobre receptores como AhR. Contudo, a existência de várias etapas entre o lúmen intestinal e o cérebro torna prematuro afirmar que modificações dietéticas ou probióticas direcionadas a essas vias alteram o curso da doença.

Assim, a evidência atual sustenta que o microbioma participa de uma rede metabólica relevante para Alzheimer, mas não justifica sua colocação no mesmo nível causal de fatores como idade ou determinadas variantes genéticas. O valor mais provável da microbiota pode estar justamente em sua condição de fator modificável capaz de interagir com múltiplos sistemas de risco,

hipótese que ainda precisa ser testada em ensaios suficientemente longos.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS INTERVENÇÕES SOBRE A MICROBIOTA

6.1. Probióticos e Prebióticos na Doença de Parkinson

A evidência clínica mais consistente para intervenções microbiológicas na doença de Parkinson refere-se ao tratamento da constipação, e não à modificação da neurodegeneração. Esse ponto precisa ser estabelecido com clareza porque frequentemente a melhora de um sintoma gastrointestinal é apresentada como evidência de ação sobre o próprio Parkinson. No ensaio randomizado de Tan et al., 72 pacientes foram distribuídos entre probiótico multicepas e placebo. Após quatro semanas, a diferença média no número de evacuações espontâneas foi de 1,3 por semana a favor do probiótico, acompanhada por melhora de consistência fecal e qualidade de vida relacionada à constipação. A ausência de alteração significativa da calprotectina fecal demonstra que nem todos os marcadores intestinais foram modificados.

Outros ensaios produziram resultados semelhantes. Uma investigação com formulação multicepas encontrou maior frequência de evacuações e redução do tempo de trânsito intestinal após oito semanas. Outro estudo randomizado de 2022 também registrou melhora em evacuações, sintomas e qualidade de vida associada à constipação, além de alterações em determinados táxons após a intervenção. Esses achados sustentam a utilização de determinadas formulações como estratégia potencial para sintomas gastrointestinais, embora a composição do produto seja importante

e os resultados não devam ser generalizados para qualquer suplemento comercial denominado “probiótico”.

A metanálise publicada em 2024 reuniu 11 ensaios randomizados e 756 pacientes com DP e confirmou benefício para número de evacuações completas e qualidade de vida relacionada à constipação. A conclusão mais segura, portanto, é que existe evidência de efeito gastrointestinal de determinadas formulações. Os resultados motores, inflamatórios e metabólicos são menos consistentes e frequentemente secundários.

Uma metanálise mais recente, publicada em 2025, analisou ensaios de diferentes terapias direcionadas à microbiota — probióticos, simbióticos, antibióticos e TMF — e encontrou sinais favoráveis em alguns desfechos. Contudo, a combinação de intervenções profundamente diferentes em uma mesma categoria de “terapias da microbiota” exige cautela, além de haver heterogeneidade e qualidade variável da evidência. O fato de uma metanálise encontrar efeito agregado não transforma automaticamente todas as intervenções incluídas em terapias modificadoras da doença.

Um estudo randomizado de 2025 acrescentou uma abordagem diferente, utilizando ácidos graxos de cadeia curta e a fibra prebiótica 2'-fucosil-lactose em 72 pessoas com Parkinson durante seis meses. Foram relatadas melhoras motoras e redução clinicamente relevante da medicação em grupos de intervenção, juntamente com alterações imunológicas e intestinais. O estudo é interessante porque atua sobre produtos metabólicos, e não apenas sobre a composição taxonômica. Entretanto, um ensaio relativamente pequeno necessita replicação independente antes de

modificar recomendações clínicas, sobretudo quando o desfecho envolve sintomas influenciados pela própria dose dopaminérgica.

6.2. Transplante de Microbiota Fecal na Doença de Parkinson

O TMF representa uma intervenção mais direta e imprevisível. Em vez de administrar uma ou poucas cepas bacterianas, transfere-se uma comunidade microbiana complexa proveniente de um doador. O procedimento possui utilização clínica consolidada para determinadas situações de infecção recorrente por *Clostridioides difficile*, mas seu uso em doenças neurológicas é experimental. Essa distinção é especialmente importante porque a percepção de que o TMF seria simplesmente uma forma “natural” de tratamento minimiza riscos relacionados à transmissão de agentes infecciosos, seleção de doadores e efeitos ecológicos inesperados.

Os ensaios randomizados em Parkinson apresentam resultados divergentes. O estudo finlandês de Scheperjans et al., publicado no *JAMA Neurology* em 2024, selecionou indivíduos que apresentavam disbiose segundo um teste microbiológico e administrou TMF por colonoscopia. Apesar de a composição microbiana sofrer alterações, o desfecho clínico primário não diferiu do placebo: a diferença foi de 0,97 ponto, com intervalo de confiança de -5,10 a 7,03 e $p=0,75$. Eventos gastrointestinais ocorreram em 53% dos pacientes tratados e 7% dos controles. Os autores concluíram que uma única administração não proporcionou benefício clinicamente significativo.

Em contraste, o estudo GUT-PARFECT, também publicado em 2024, apresentou sinais de benefício em uma população com Parkinson leve a moderado. Outros ensaios menores também relataram

melhorias em determinados sintomas e mudanças microbiológicas. A diferença entre os estudos pode estar relacionada a via de administração, preparo intestinal, doador, processamento anaeróbio, população e desfecho avaliado. Essa heterogeneidade é precisamente a razão pela qual o TMF não pode ser considerado tratamento comprovado da DP neste momento.

Também não está definido o que constitui um “microbioma saudável” ideal a ser transplantado para Parkinson. Se diferentes populações saudáveis possuem microbiotas distintas, selecionar um doador com base apenas na ausência de doença não garante a transferência das funções metabólicas desejadas. Esse problema deverá levar o campo de TMF inespecífico para consórcios bacterianos mais definidos, nos quais espécies e funções possam ser controladas.

6.3. Probióticos na Doença de Alzheimer

Os ensaios de probióticos em Alzheimer apresentam sinais de possível benefício, mas o tamanho e a heterogeneidade da base de evidência exigem uma interpretação conservadora. Um dos estudos pioneiros, publicado por Akbari et al. em 2016, randomizou 60 pacientes com Alzheimer e observou diferenças em desempenho cognitivo e alguns marcadores metabólicos após suplementação probiótica. Trabalhos posteriores testaram diferentes cepas, doses e populações, dificultando comparação direta.

Em um ensaio com 90 participantes com Alzheimer leve ou moderado, diferentes cepas de **Lactobacillus rhamnosus** e **Bifidobacterium longum** foram comparadas ao placebo durante 12 semanas. O grupo que recebeu *B. longum* apresentou melhora em

determinadas medidas cognitivas. Embora esses resultados sejam interessantes, estudos pequenos de curta duração são vulneráveis a flutuação dos testes cognitivos, efeitos de prática, diferenças de gravidade e perdas de seguimento.

A metanálise de Liu et al., publicada em 2025, adotou critérios rigorosos e encontrou apenas quatro ensaios duplo-cegos, totalizando 251 pacientes. O tamanho de efeito agregado favoreceu os probióticos, com SMD de 0,67, mas a heterogeneidade de 79,16% demonstra que os resultados entre os estudos foram bastante diferentes. Uma nova metanálise publicada no mesmo ano, abrangendo comprometimento cognitivo e Alzheimer, também concluiu que há um sinal de benefício, porém com dependência de população, escala utilizada, cepas e duração da intervenção.

Assim, afirmar que “probióticos melhoram Alzheimer” seria excessivo. O que os dados permitem sustentar é que pequenas pesquisas controladas apresentam um sinal que justifica ensaios maiores. Não existe formulação probiótica padronizada, dose universal ou demonstração de redução de biomarcadores amiloide/tau suficientemente robusta para estabelecer uma terapia modificadora da doença. O paciente também não deveria substituir tratamentos indicados ou acompanhamento médico por suplementos com base nessas evidências preliminares.

6.4. Dieta, Microbiota e o Problema da Atribuição Causal

Mudanças alimentares constituem provavelmente uma das formas mais potentes de modificar microbiota intestinal no cotidiano, mas justamente por isso apresentam um problema de interpretação. Uma dieta rica em fibras, alimentos vegetais, gorduras insaturadas e

menor quantidade de ultraprocessados modifica simultaneamente peso, pressão arterial, glicemia, lipídios, inflamação, ingestão de micronutrientes e microbiota. Se o desempenho cognitivo melhora, não é possível atribuir o efeito exclusivamente ao microbioma.

Padrões como dieta mediterrânea possuem associação epidemiológica e evidência clínica favorável para saúde cardiovascular e podem integrar estratégias de redução de risco cognitivo. Entretanto, apresentá-los como uma “terapia microbiológica” da doença de Alzheimer é metodologicamente inadequado. A microbiota pode ser uma das vias mediadoras, mas não está estabelecido qual fração do benefício decorre dela.

O ensaio de Ornish et al., publicado em 2024, avaliou uma intervenção intensiva de estilo de vida em pessoas com comprometimento cognitivo leve ou demência inicial devido a Alzheimer e encontrou diferenças em medidas cognitivas e funcionais. A intervenção incluía dieta, exercício, manejo de estresse e apoio social e também produziu alterações do microbioma. Entretanto, justamente por ser multimodal, o estudo não permite afirmar que as mudanças microbiológicas causaram o efeito cognitivo.

Esse princípio deve guiar a interpretação de qualquer intervenção dietética. Uma dieta pode ser recomendável por múltiplos motivos sem que se afirme ter capacidade demonstrada de “corrigir a disbiose e interromper a neurodegeneração”. Essa distinção protege a qualidade da evidência e evita transformar mecanismos hipotéticos em promessas clínicas.

6.5. Transplante de Microbiota e Cognição

O TMF também começou a ser investigado em alterações cognitivas, mas a evidência é ainda mais inicial que no Parkinson. Uma revisão de ensaios clínicos publicada em 2025 identificou 14 trabalhos sobre cognição em populações heterogêneas, incluindo encefalopatia hepática, Parkinson, demência e comprometimento cognitivo leve. Os desenhos variavam de relatos e estudos de braço único a ensaios randomizados. A heterogeneidade impede concluir que TMF melhore cognição na doença de Alzheimer.

Estudos experimentais de transferência de microbiota de animais doentes para animais livres de germes ou tratados com antibióticos são importantes para investigar causalidade e demonstram que determinadas características comportamentais ou inflamatórias podem ser transferidas. Entretanto, a transposição para humanos é particularmente difícil. A microbiota humana interage durante décadas com genética, dieta, infecções, medicamentos e ambiente. Um procedimento pontual não necessariamente reconstrói esse histórico ecológico.

Do ponto de vista clínico, existe ainda a questão da segurança. TMF pode transmitir agentes patogênicos e genes de resistência antimicrobiana, razão pela qual sua utilização exige triagem rigorosa e regulamentação. Sem benefício neurológico suficientemente comprovado, expor pacientes com Alzheimer a essa intervenção fora de pesquisa clínica não apresenta atualmente uma relação benefício-risco bem estabelecida.

7. DISCUSSÃO

A principal conclusão desta revisão é que existe evidência suficiente para considerar o eixo microbiota-intestino-cérebro biologicamente

relevante nas doenças de Parkinson e Alzheimer, mas não para considerá-lo causa única, determinante ou alvo terapêutico já validado para modificar a progressão dessas doenças. Essa distinção é particularmente importante porque o crescimento do interesse público pelo microbioma produziu uma linguagem na qual associações frequentemente são transformadas em certezas causais. Expressões como “bactéria do Parkinson”, “microbiota do Alzheimer” ou “probiótico neuroprotetor” simplificam excessivamente ecossistemas complexos e uma literatura ainda heterogênea.

A doença de Parkinson fornece talvez o melhor exemplo dessa tensão. Existe um conjunto razoavelmente consistente de dados demonstrando alterações da microbiota e redução de grupos relacionados à produção de ácidos graxos de cadeia curta. Existem sintomas gastrointestinais precoces e modelos experimentais de propagação de α -sinucleína por vias periférico-centrais. Existe, portanto, uma história biologicamente coerente. Ainda assim, os ensaios de intervenção sobre o microbioma não demonstraram até o momento, de maneira consistente, que modificar o intestino retarde a progressão dopaminérgica.

A melhora da constipação por probióticos é verdadeira e clinicamente útil, mas responde a uma pergunta diferente. Um tratamento pode melhorar função intestinal sem modificar perda neuronal. O mesmo princípio é aplicável ao TMF: alterar substancialmente a composição bacteriana não significa necessariamente que a doença neurológica será alterada. No estudo finlandês, houve mudança microbiológica sem benefício clínico primário. Essa dissociação é cientificamente valiosa porque demonstra que o microbioma pode ser farmacologicamente

modificável e, ainda assim, não constituir o principal determinante do desfecho neurológico naquele contexto.

A hipótese body-first oferece uma possível explicação para resultados aparentemente contraditórios. Se apenas um subconjunto da doença se inicia periféricamente, ensaios realizados após o início da síndrome motora e sem seleção por endótipo podem ocorrer tarde demais ou incluir muitos pacientes que nunca dependeram predominantemente de um mecanismo intestinal. Uma verdadeira terapia preventiva dirigida à microbiota poderia precisar ser testada durante a fase prodrômica de indivíduos body-first identificados por biomarcadores. No momento, entretanto, essa população ainda não pode ser identificada com precisão suficiente para justificar tratamento de rotina.

A doença de Alzheimer apresenta um quadro ainda mais cauteloso. Alterações da microbiota são detectáveis, mas não há uma assinatura universal. A própria diversidade alfa, frequentemente apresentada como marcador de “saúde intestinal”, não conseguiu diferenciar de maneira robusta Alzheimer e envelhecimento cognitivamente normal na metanálise mais recente. A tendência futura deverá abandonar indicadores simplificados e concentrar-se em funções metabólicas, cepas, genes microbianos e interação com fatores do hospedeiro.

A geografia representa uma variável central. A diferença observada para **Bacteroides** entre Estados Unidos e China demonstra que um marcador microbiológico pode inverter sua direção conforme a população. Isso dificulta tanto a criação de testes diagnósticos quanto a definição de um consórcio universal de “bactérias benéficas”. A microbiota é um ecossistema adaptado a hábitos

alimentares e ambientes específicos; transplantar conclusões de uma população para outra sem validação pode produzir erros significativos.

A função é provavelmente mais importante que a taxonomia isolada. Dois microrganismos podem produzir o mesmo metabólito; uma mesma bactéria pode possuir cepas com propriedades distintas. A metagenômica e a metabolômica permitem investigar diretamente vias de biossíntese e produtos, oferecendo uma representação funcional mais próxima das interações com o hospedeiro. O estudo multicêntrico de 2025 em Parkinson, por exemplo, identificou vias metabólicas compartilhadas entre diferentes bases e mostrou que a análise funcional pode generalizar melhor do que a abundância de táxons isolados.

Os ácidos graxos de cadeia curta ilustram esse movimento. A redução de produtores de butirato em Parkinson é relativamente recorrente, mas a relação entre concentração fecal e disponibilidade fisiológica é complexa. Grande parte do butirato é utilizada localmente pelos colonócitos. A quantidade presente nas fezes não corresponde diretamente à quantidade produzida nem ao que alcança a circulação. Assim, a simples medida fecal pode não representar o fenômeno metabólico que se pretende estudar.

A suplementação direta de metabólitos, como no ensaio de 2025 com propionato e butirato, pode fornecer uma abordagem mais causal porque modifica o produto final, mas ainda é necessário reproduzir os resultados e compreender segurança de longo prazo. Em neurodegeneração, resultados pequenos frequentemente geram grande entusiasmo inicial que não é confirmado por ensaios

multicêntricos, razão pela qual replicação independente deve ser considerada requisito essencial.

Outra questão está na temporalidade. Estudos transversais registram o microbioma depois que a doença já existe. Para investigar causalidade, é necessário acompanhar pessoas antes do diagnóstico. Coortes de comprometimento cognitivo leve, distúrbio comportamental do sono REM ou populações geneticamente de alto risco podem ajudar a estabelecer se determinadas assinaturas antecedem as manifestações. Mesmo assim, uma alteração que precede a doença pode ainda ser marcador de outro fator causal, como dieta ou metabolismo.

Estudos de randomização mendeliana também são utilizados para tentar inferir causalidade entre microbiota e doença, mas apresentam limitações próprias. A genética humana explica apenas uma parcela da variabilidade do microbioma, e instrumentos genéticos fracos podem produzir estimativas instáveis. Resultados de randomização mendeliana devem, portanto, ser vistos como uma peça do conjunto e não como prova isolada.

Do ponto de vista terapêutico, probióticos merecem uma definição mais rigorosa. “Probiótico” não é uma única intervenção. Produtos diferem por gênero, espécie, cepa, número de unidades formadoras de colônia, combinação e estabilidade. Um ensaio positivo com determinada combinação não comprova o benefício de qualquer produto disponível comercialmente. Essa especificidade é fundamental para evitar extrapolações.

Na doença de Alzheimer, o sinal cognitivo encontrado na metanálise de quatro ensaios é interessante, mas insuficiente para uma

recomendação de tratamento modificador. Apenas 251 participantes sustentaram o resultado e a heterogeneidade foi elevada. Em comparação com a magnitude e duração da doença, essa base de evidências é pequena. Ensaios futuros precisarão incorporar biomarcadores de Alzheimer confirmados, como perfil amiloide/tau, para evitar inclusão de demências de etiologias distintas.

Também será necessário determinar se os efeitos observados são verdadeiramente microbiológicos ou metabólicos gerais. Probióticos podem modificar glicemia, lipídios ou inflamação periférica; essas mudanças podem, por si mesmas, influenciar cognição sem um efeito cerebral específico derivado da microbiota. Ensaios mecanísticos devem analisar o encadeamento completo: intervenção → mudança microbiana/metabólica → mudança biológica no hospedeiro → mudança neurológica.

Essa cadeia causal constitui um padrão particularmente útil para todo o campo. Demonstrar apenas o primeiro elo significa mostrar que a intervenção altera microbiota. Demonstrar apenas o último, sem confirmar o mecanismo, significa observar um efeito que talvez não dependa da microbiota. A hipótese do eixo intestino-cérebro se fortalece quando todas as etapas podem ser demonstradas no mesmo estudo.

A dieta apresenta esse problema em intensidade ainda maior. Uma dieta mediterrânea pode produzir benefícios cardiovasculares, metabólicos e inflamatórios independentemente da microbiota. A relação do padrão alimentar com saúde cerebral não precisa ser rejeitada por isso; apenas não deve ser atribuída integralmente ao eixo intestinal. O microbioma pode funcionar como mediador

parcial dentro de uma intervenção que possui múltiplos mecanismos.

Outro risco conceitual consiste em tratar “disbiose” como um diagnóstico. Diferentemente de uma infecção na qual um patógeno específico pode ser identificado, não existe atualmente uma definição universal de disbiose aplicável a Alzheimer ou Parkinson. Muitas vezes, o termo significa apenas que a composição média do grupo doente difere daquela do grupo controle. Sem um padrão de referência universal, não existe teste clínico capaz de estabelecer que um indivíduo possui uma “disbiose de Parkinson” e necessita corrigi-la.

Isso possui consequências diretas para empresas que comercializam testes de microbioma e recomendações personalizadas. A literatura atual não sustenta o uso rotineiro de perfis fecais comerciais para diagnosticar, prever ou escolher tratamento de Alzheimer ou Parkinson. Mesmo modelos acadêmicos sofisticados ainda apresentam queda de desempenho quando aplicados fora da população de treinamento. A prática clínica precisa acompanhar o nível real de validação.

O mesmo vale para TMF. A intervenção é poderosa precisamente porque transfere uma comunidade complexa e, por esse motivo, pode produzir efeitos imprevisíveis. O contraste entre ensaios de Parkinson demonstra que doador e preparação importam. O TMF deve permanecer no âmbito de estudos clínicos para neurodegeneração até que eficácia e segurança sejam estabelecidas.

Há, contudo, razões sólidas para continuar investigando o eixo. Diferentemente de muitos fatores centrais da neurodegeneração, o intestino é acessível. Dieta, medicamentos, probióticos, metabólitos e comunidades bacterianas podem ser manipulados com relativa facilidade. Se estudos futuros demonstrarem que determinado endótipo depende de uma função microbiana específica, haverá uma oportunidade terapêutica relevante.

A possibilidade de intervir precocemente também é atrativa. Se a microbiota contribuir para a fase body-first de Parkinson antes da perda dopaminérgica extensa, teoricamente existe uma janela de prevenção. Se alterações metabólicas intestinais participarem da fase de comprometimento cognitivo leve anterior à demência, intervenções poderiam ser testadas antes da destruição neuronal avançada. Contudo, essas possibilidades devem ser descritas como hipóteses de pesquisa e não como estratégias preventivas comprovadas.

O futuro provavelmente será baseado menos em “probióticos para Parkinson” ou “dieta para Alzheimer” e mais em endótipos funcionais. Um paciente poderá apresentar baixa produção de determinado metabólito, aumento de vias pró-inflamatórias e um perfil específico de barreira intestinal; outro, apesar do mesmo diagnóstico neurológico, poderá apresentar um microbioma funcionalmente diferente. O tratamento só será verdadeiramente personalizado quando existir demonstração de que corrigir aquele defeito modifica um desfecho relevante.

8. LIMITAÇÕES DA REVISÃO E DA LITERATURA DISPONÍVEL

A primeira limitação deste estudo decorre da própria heterogeneidade do campo. Microbiota é influenciada por um número extraordinário de fatores e muda ao longo do tempo, enquanto Alzheimer e Parkinson também apresentam heterogeneidade biológica. Uma associação obtida em determinado momento não necessariamente representa uma característica estável do paciente.

A segunda limitação corresponde aos métodos laboratoriais. Estudos de 16S, metagenômica, metabolômica e cultura não são diretamente equivalentes. Mesmo pesquisas que utilizam 16S podem sequenciar regiões distintas e empregar pipelines diferentes. Parte das divergências entre táxons pode decorrer desses procedimentos.

A terceira relaciona-se ao desenho predominantemente transversal dos estudos humanos. Esse modelo possui capacidade limitada para distinguir causa e consequência. Estudos longitudinais são menos numerosos e intervenções randomizadas ainda possuem amostras relativamente pequenas.

A quarta limitação está no controle de fatores de confusão. Constipação na doença de Parkinson e dieta/polifarmácia na doença de Alzheimer são particularmente importantes. Mesmo ajustes estatísticos podem não eliminar integralmente esses efeitos.

A quinta é que vários mecanismos apresentados como possíveis pontes entre microbioma e neurodegeneração possuem evidência derivada principalmente de animais. Resultados de modelos experimentais são essenciais para demonstrar possibilidade causal,

mas não podem ser transformados diretamente em recomendações clínicas.

Finalmente, esta revisão utilizou uma busca biomédica estruturada com síntese qualitativa, mas não realizou uma nova metanálise nem produziu contagem PRISMA de registros sem rastreamento bibliográfico formal. Por esse motivo, os resultados quantitativos apresentados provêm de metanálises publicadas e foram preservados dentro do contexto e das limitações dos estudos originais.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O eixo microbiota-intestino-cérebro representa uma das áreas mais importantes e, simultaneamente, mais suscetíveis a extrapolações dentro da investigação contemporânea das doenças neurodegenerativas. O crescimento do número de estudos demonstra que a relação entre intestino e cérebro não constitui mera especulação. A microbiota participa da produção de metabólitos, da educação e regulação do sistema imune, da integridade epitelial e de vias neuroendócrinas capazes de influenciar o organismo para além do trato gastrointestinal. Entretanto, reconhecer essa comunicação não equivale a demonstrar que alterações da microbiota sejam causas universais da doença de Alzheimer ou da doença de Parkinson.

Na doença de Parkinson, a evidência observacional é particularmente robusta quanto à existência de diferenças entre pacientes e controles. Reduções de determinados grupos produtores de ácidos graxos de cadeia curta são relatadas repetidamente, embora a composição exata varie conforme a

população. O desafio contemporâneo não é mais demonstrar simplesmente que o microbioma difere, mas estabelecer quais alterações possuem significado funcional e causal.

A hipótese de uma doença de Parkinson body-first oferece um modelo no qual intestino, sistema nervoso entérico e nervo vago poderiam participar precocemente da patogênese. Estudos animais sustentam a possibilidade de propagação de α -sinucleína ao longo dessas vias, e dados clínicos são compatíveis com a existência de diferentes trajetórias de doença. Entretanto, a literatura também oferece forte fundamento para fenótipos brain-first. Assim, afirmar que “Parkinson começa no intestino” como regra geral excede as evidências atualmente disponíveis.

Essa heterogeneidade pode explicar por que intervenções intestinais produzem resultados inconsistentes sobre manifestações neurológicas. Probióticos apresentam benefício relativamente bem documentado para constipação, mas não há comprovação equivalente de que reduzam a perda dopaminérgica ou retardem a progressão. A diferença entre efeito sintomático gastrointestinal e efeito modificador da doença precisa permanecer explícita.

O TMF demonstra de forma ainda mais clara que modificar a microbiota não garante modificação neurológica. No ensaio finlandês de 2024, a intervenção produziu alteração da comunidade intestinal, porém não melhorou o desfecho clínico primário e aumentou eventos gastrointestinais. Outros estudos identificaram sinais diferentes, indicando que protocolo, doador e seleção da população podem influenciar o resultado. Até que haja replicação consistente, o TMF deve permanecer experimental para Parkinson.

Na doença de Alzheimer, existe também uma base crescente de estudos demonstrando alterações intestinais, porém a consistência taxonômica é menor e fortemente afetada por geografia. Metanálises apontam diferentes abundâncias de produtores de ácidos graxos de cadeia curta, mas achados aparentemente simples, como menor diversidade, não são reproduzidos uniformemente. A metanálise mais recente mostra que diversidade alfa não possui atualmente valor confiável para diferenciar Alzheimer, comprometimento cognitivo leve e envelhecimento normal.

Essa constatação é cientificamente importante porque o campo precisa superar a ideia de que existe um único microbioma “bom” e outro “ruim”. Ecossistemas saudáveis variam entre indivíduos e populações. O que provavelmente possui maior relevância são funções metabólicas preservadas ou alteradas.

No Alzheimer, a conexão com neuroinflamação, barreira hematoencefálica, amiloide e tau apresenta forte plausibilidade experimental, mas a causalidade humana permanece insuficientemente estabelecida. Produtos bacterianos e metabólitos podem modificar mecanismos imunes relevantes, mas não se demonstrou ainda que determinada alteração intestinal seja necessária ou suficiente para gerar a doença em seres humanos.

Os ensaios com probióticos merecem continuidade porque algumas pesquisas demonstraram melhora cognitiva. A metanálise de 2025 encontrou um tamanho de efeito agregado favorável, mas baseou-se em apenas quatro ensaios duplo-cegos e apresentou heterogeneidade elevada. Essa evidência é suficiente para justificar estudos maiores, mas não para classificar probióticos como tratamento comprovadamente modificador do Alzheimer.

As intervenções dietéticas também precisam ser interpretadas dentro de um modelo multifatorial. Padrões alimentares favoráveis à saúde cardiovascular e metabólica podem ser recomendáveis independentemente da hipótese microbiológica, mas benefícios observados não podem ser atribuídos exclusivamente à modificação da microbiota. Estudos multimodais de estilo de vida exemplificam esse problema porque dieta, exercício, sono, estresse e relações sociais são modificados simultaneamente.

A principal evolução metodológica necessária é a transição da taxonomia para a função. Listas de bactérias aumentadas e diminuídas apresentam baixa capacidade de explicar o que efetivamente está ocorrendo metabolicamente. Metagenômica *shotgun*, metatranscriptômica e metabolômica podem revelar se determinadas vias de produção de ácidos graxos, transformação de triptofano, metabolismo de ácidos biliares ou produtos imunologicamente ativos estão alteradas.

Além disso, essas medidas precisam ser integradas ao hospedeiro. A concentração fecal de um metabólito não significa que ele alcance o sangue; sua presença no sangue não significa que atravesse a barreira hematoencefálica; e sua presença no sistema nervoso não comprova que modifique progressão. Demonstrar essa sequência é indispensável para transformar mecanismos microbiológicos em terapias.

A segunda necessidade é desenvolver coortes verdadeiramente longitudinais. Em Parkinson, estudos de indivíduos com distúrbio comportamental do sono REM e outros marcadores prodrômicos podem esclarecer se a disbiose precede a neurodegeneração e quais pacientes desenvolvem um perfil body-first. Em Alzheimer,

estudos de indivíduos cognitivamente normais seguidos até o comprometimento cognitivo leve e a demência podem ajudar a distinguir alterações precursoras de consequências da doença.

A terceira prioridade é o controle de fatores de confusão. Nenhuma assinatura microbiológica de Parkinson será clinicamente confiável enquanto não for possível separar adequadamente o efeito da constipação, da dieta e das medicações. Da mesma maneira, assinaturas de Alzheimer precisam ser diferenciadas de efeitos de idade, fragilidade, institucionalização, polifarmácia e mudanças alimentares.

A quarta prioridade consiste na padronização. Protocolos de coleta, armazenamento, extração, sequenciamento e análise bioinformática precisam convergir suficientemente para permitir comparação entre países e laboratórios. A queda de desempenho dos classificadores de Parkinson quando aplicados a coortes externas demonstra diretamente que esse problema ainda não foi solucionado.

A quinta prioridade é a identificação de endótipos. Nem todo paciente com Parkinson ou Alzheimer precisa apresentar o mesmo grau de participação do eixo intestinal. O sucesso das futuras intervenções pode depender de selecionar indivíduos que apresentem uma alteração microbiológica funcional específica e demonstrar que ela é modificável.

Essa perspectiva também modifica a noção de prevenção. Atualmente não existe fundamento para recomendar probióticos, TMF ou suplementos específicos com a afirmação de que previnem Alzheimer ou Parkinson. Medidas gerais de alimentação equilibrada, atividade física e saúde metabólica possuem benefícios próprios e

podem influenciar favoravelmente a microbiota, mas o efeito preventivo específico mediado pelo microbioma ainda precisa ser demonstrado.

Dessa forma, a contribuição mais sólida do eixo microbiota-intestino-cérebro neste momento não é oferecer uma cura baseada em bactérias, mas ampliar a compreensão da neurodegeneração como processo sistêmico. O cérebro envelhece dentro de um organismo cujos sistemas metabólico, imunológico, gastrointestinal e cardiovascular permanecem em comunicação contínua. Essa visão supera modelos excessivamente restritos ao sistema nervoso central e abre caminhos legítimos para novas pesquisas.

Conclui-se que a microbiota intestinal exerce influência biologicamente plausível e, em determinados contextos, demonstrável sobre mecanismos relacionados à doença de Parkinson e à doença de Alzheimer. Há evidências consistentes de disbiose, alterações metabólicas e comunicação imunológica, mas sua importância causal varia entre condições e provavelmente entre pacientes. As intervenções atuais apresentam resultados promissores para determinados sintomas e desfechos intermediários, porém ainda não demonstraram de modo suficientemente robusto a capacidade de impedir ou retardar a progressão neurodegenerativa.

A perspectiva terapêutica mais consistente não é a de “normalizar” indiscriminadamente a microbiota, mas identificar funções microbianas específicas que participem causalmente da doença, reconhecer os indivíduos nos quais essas funções estão alteradas e então intervir de maneira direcionada. A passagem da associação à causalidade, e da causalidade à intervenção clínica eficaz, constitui o

principal desafio para que o eixo intestino-cérebro deixe de ser apenas uma área promissora da neurociência e se transforme em componente efetivo da medicina de precisão aplicada às doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKBARI, Elmira et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 8, art. 256, 2016. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00256.

BRUGGEMAN, Arnout 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*, v. 71, art. 102563, 2024. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102563.

CHEN, Guanlin et al. Gut microbiome characteristics in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 2023. DOI: 10.1111/ene.15961.

DAVOODY, Samin et al. Alterations of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease: a systematic review. *Molecular Neurobiology*, v. 63, n. 1, art. 299, 2026. DOI: 10.1007/s12035-025-05598-7.

JEMIMAH, Salome et al. Gut microbiome dysbiosis in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 2023.

LI, Hui et al. Gut microbiota changes in patients with Alzheimer's disease spectrum based on 16S rRNA sequencing: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 16, art. 1422350, 2024. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1422350.

LIU, Weitong et al. Efficacy of probiotic supplementation in influencing cognitive function in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Food Science*, v. 90, n. 7, e70037, 2025. DOI: 10.1111/1750-3841.70037.

OLIVER, Patrick James; CIVITELLI, Livia; HU, Michele T. The gut-brain axis in early Parkinson's disease: from prodrome to prevention. *Journal of Neurology*, v. 272, n. 6, art. 413, 2025. DOI: 10.1007/s00415-025-13138-5.

ORNISH, Dean et al. Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 16, art. 122, 2024. DOI: 10.1186/s13195-024-01482-z.

PETERS, Melissa et al. The role of the gut microbiome in the progression of Parkinson's disease: a systematic review of patient cohorts. *Journal of Neurology*, 2025. DOI: 10.1007/s00415-025-13545-8.

SCHEPERJANS, Filip et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, v. 81, n. 9, p. 925-938, 2024. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.2305.

TAN, Ai Huey et al. Probiotics for constipation in Parkinson disease: a randomized placebo-controlled study. *Neurology*, v. 96, n. 5, p. e772-

e782, 2021. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010998.

UYGUR-KUCUKSEYMEN, [não incluído por não pertencer diretamente ao eixo microbiota deste artigo].

XIANG, Jie et al. Gut-induced alpha-synuclein and tau propagation initiate Parkinson's and Alzheimer's disease co-pathology and behavior impairments. *Neuron*, v. 112, n. 21, p. 3585-3601.e5, 2024. DOI: 10.1016/j.neuron.2024.08.003.

ZHOU, Xuan-Peng et al. The complex relationship between gut microbiota and Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Research Reviews*, v. 104, art. 102637, 2025. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102637.

¹ Medicina pela Universidade Veracruzana, México Especialista em psiquiatria pela Universidade de Guadalajara, México. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)