

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

A influência da microbiota na doença de Parkinson
The influence of the microbiota on Parkinson's disease

Diana Serednicki Pernambuco¹
Msc. Manuela Borja Lousada Soares²

RESUMO

Considerada atualmente a segunda doença neurodegenerativa que mais atinge a população mundial, em especial idosos (acima de 60 anos), a doença de Parkinson (DP) é uma doença progressiva patológica, com diversos quadros sintomáticos sem causa definitiva estabelecida. A literatura moderna considera causas como descendência genética, fatores ambientais, microbiota intestinal e estilos de vida, como principais influências para o desenvolvimento da doença. Através de uma revisão bibliográfica, este artigo tem como objetivo explorar essa conexão emergente, destacando como a composição e função da microbiota intestinal podem afetar o sistema nervoso central e contribuir para o desenvolvimento da DP. O controle da população da microbiota é essencial para a produção e absorção dos neurotransmissores, dentre eles, os dopaminérgicos que influenciam na evolução da DP. A compreensão desta relação pode abrir novas perspectivas para estratégias terapêuticas e preventivas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Palavra-chave: doença de Parkinson, microbiota intestinal, doenças neurodegenerativas, sistema gastro-intestinal, eixo intestino-cérebro

ABSTRACT

Currently considered the second most prevalent neurodegenerative disease affecting the global population, particularly the elderly (over 60 years old), Parkinson's disease is a progressive pathological condition with various symptomatic presentations and no known definitive cause. Modern literature considers factors such as genetic predisposition, environmental influences, gut microbiota, and lifestyle choices as the main contributors to the development of the disease. Through a literature review, this article aims to explore this emerging connection, highlighting how the composition and function of the gut microbiota can affect the central nervous system and contribute to the development of Parkinson's disease. The control of gut microbiota population is essential for the production and absorption of dopaminergic neurotransmitters, which influence the progression of Parkinson's disease. Understanding this relationship can open new perspectives for therapeutic and preventive strategies, improving the quality of life for patients.

Key-words: Parkinson's disease, intestinal microbiota, neurodegenerative diseases, gastrointestinal system, and gut-brain axis

1 INTRODUÇÃO

O corpo humano é similar à uma máquina, composto por diversos sistemas os quais trabalham associadamente para manter o equilíbrio, chamado de homeostase, com a

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - CEUB

²Professora Adjunta do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

intenção de manter um indivíduo saudável. De acordo com o National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), o sistema nervoso (SN) é um dos sistemas responsáveis por coordenar e controlar todas as funções corporais, sendo considerado o mais complexo e altamente organizado sistema do corpo humano. Ele é composto por bilhões de células nervosas, dentre elas, as células da glia, e os neurônios, células responsáveis por transmitir sinais elétricos e químicos através de sinapses. Além disso, o sistema nervoso abrange o cérebro, a medula espinhal e os nervos periféricos, desempenhando um papel crucial na regulação do movimento, sensação, pensamento, emoção e outras funções vitais. Entende-se como sistema nervoso o conjunto de sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP). O SNC é dividido em cérebro, cerebelo, tronco encefálico - composto por mesencéfalo, ponte, bulbo e medula espinhal, enquanto o SNP é composto por gânglios e nervos (MAYER,POTHOULAKIS,RHEE, 2013; TSGIOS, CHROUSOS, 2002).

Outro sistema presente no corpo humano é o sistema gastrointestinal (SGI), o qual se inicia na boca, seguindo para o esôfago, estômago e intestino (delgado e grosso), sendo associado à glândulas salivares, fígado e pâncreas. Suas funções fisiológicas são a de quebrar o alimento, tanto mecanicamente na mastigação quanto quimicamente por enzimas e absorver os nutrientes. Além disso, o corpo humano é composto por sociedades microscópicas chamadas de microbiotas. Cada microbiota é composta por bactérias, vírus e fungos que auxiliam os sistemas em suas funções. Um apelido amplamente aceito para a microbiota intestinal (MI) é “segundo cérebro” devido à sua complexidade e ligação com o SNC por meio do sistema nervoso entérico (SNE). O SNE é uma complexa rede de nervos que se estende ao longo do trato gastrointestinal, desde o esôfago até o ânus. Ele é composto por dois principais plexos nervosos: o plexo mioentérico, localizado entre as camadas musculares longitudinais e circulares do trato gastrointestinal, e o plexo submucoso, situado na submucosa (COSTA, BROOKES, HENNIG, 2000).

O plexo mioentérico é responsável pelo controle da motilidade intestinal, coordenando os movimentos peristálticos que impulsionam o alimento ao longo do sistema digestivo. Por outro lado, o plexo submucoso regula a secreção de fluidos e enzimas digestivas, bem como a absorção de nutrientes. Além desses plexos principais, o SNE também inclui nervos extrínsecos que se conectam ao sistema nervoso central através dos nervos vagos e pélvicos e os gânglios simpáticos, permitindo a comunicação bidirecional entre o encéfalo e o trato gastrointestinal. Essa estrutura complexa do sistema nervoso entérico desempenha um papel fundamental no controle das funções digestivas, incluindo a motilidade intestinal, a secreção de sucos digestivos e a regulação da absorção de nutrientes (BRAAK, VOS, BOHL, TREDICI 2006).

A MI não só produz alguns neurotransmissores, dentre eles a dopamina e a serotonina, como influencia na liberação e regulação de outros advindos do SNC. Essa associação é conhecida como eixo intestino-cérebro (EIC). Em situações na qual a MI do indivíduo encontra-se alterada, condição conhecida como disbiose, ou em situações de debilidade por um longo período, poderia ocorrer uma influência diretamente no SNC, levando a quadros patológicos, dentre elas, a doença de Parkinson (DP) (DEVOS *et al*, 2013; FORSYTH *et al*, 2011).

A DP é uma condição neurodegenerativa que impacta principalmente os neurônios responsáveis pela produção de dopamina (neurônios dopaminérgicos) em uma região específica do cérebro conhecida como substância nigra. Possui como característica a deposição da α -sinucleína, formando os chamados corpos de Lewy (CL), que pode ocorrer

sob a influência de fatores ambientais e/ou predisposições genéticas. A degeneração ocorre principalmente na substância nigra do cérebro, localizada no mesencéfalo, entretanto, ainda pode surgir em outras partes do SN e outros órgãos. A presença de CL em outras partes do SN afeta cada organismo de forma diferente, desenvolvendo quadros sintomatológicos que às vezes estão correlacionadas com a DP. É importante apontar que a DP e o Parkinsonismo são diferentes (PARKINSON'S FOUNDATION, 2024).

O parkinsonismo é um termo usado para se referir a outras condições neurológicas que diferem mas possuem sintomas semelhantes à DP, que é a condição neurológica que afeta o sistema nervoso central. O diagnóstico atual é baseado principalmente na sintomatologia clínica (problemas de sono, rigidez muscular, dificuldade de movimentação, problemas de equilíbrio, deficiência olfativa, etc.) mas também pode ser avaliado por exames de imagem. Nos exames de imagem, é possível utilizar ressonância magnética (RM), o PET (tomografia por emissão de pósitrons) scans e/ou SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) para diferenciar entre quadros degenerativos e não degenerativos de DP, sendo que o PET e a RM podem discriminar entre casos de DP e parkinsonismo. Porém, todos esses métodos são pouco utilizados clinicamente por serem custosos e não específicos. Recentemente, o desenvolvimento de técnicas híbridas de PET-MRI foi proposto para um melhor diagnóstico, entretanto a qualidade de reconstrução da imagem e os custos têm que ser mais explorados, fazendo com que a avaliação sintomatológica ainda seja a principal forma de diagnóstico (A.GONZALEZ-USIGLI, HECTOR;2022; SIMÕES et al, 2020).

Recentemente, pesquisas têm apontado para a influência significativa da MI na progressão e manifestação da DP. Este artigo tem como objetivo explorar essa conexão emergente, destacando como a composição e função da MI podem afetar o sistema nervoso central e contribuir para o desenvolvimento da DP. A compreensão desta relação pode abrir novas perspectivas para estratégias terapêuticas e preventivas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

2 MÉTODO

Trata-se de um da revisão de bibliografias. Esta abordagem de revisão é extensiva e abrangente, sendo crucial para a explanação e discussão de diversos tópicos. O levantamentos bibliográfico e documental foi feito com dados fornecidos pelo site oficial do Ministério da Saúde do Brasil, sistemas relacionados à DP (Parkinson's UK, Parkinson's Foundation, National Institute on Aging - NIA), e publicações das bases de dados da internet como Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Manual MSD (versão médica) e, também, o site de buscas Google Acadêmico.

Para pesquisa de artigos foram utilizadas as palavras, e suas variações em inglês e espanhol: DP, MI, doenças neurodegenerativas, sistema gastro-intestinal, EIC. Os artigos selecionados são na língua portuguesa assim como em inglês e espanhol, abrangendo um período de 10 anos (2014-2024), com exceção de artigos e livros sobre estruturas anatómicas. Como critério de exclusão, utilizou-se o período de publicação fora do especificado, textos que não estivessem 100% disponíveis gratuitamente e os quais fugissem muito do tema proposto pelas palavras chave.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Doença de Parkinson

A DP é uma das condições neurológicas mais comuns em todo o mundo, afetando

milhões de pessoas, principalmente na população idosa. Estimativas epidemiológicas sugerem que a prevalência da doença aumenta com a idade, sendo mais comum em indivíduos acima dos 60 anos. No entanto, casos de DP também podem ocorrer em pessoas mais jovens, embora em uma proporção menor. Além disso, a doença afeta homens e mulheres de forma semelhante, embora possa haver algumas diferenças na apresentação dos sintomas entre os sexos. Alguns pequenos estudos sugerem que as mulheres pontuam melhor em testes de habilidades motoras e processos mentais do que os homens. As mulheres também são mais propensas a ter depressão e relatar problemas com a vida diária, doenças cardiovasculares e fadiga (CERRI, MUS, BLANDINI; 2019).

A prevalência da DP varia em diferentes regiões do mundo, com algumas evidências sugerindo uma maior incidência em certas áreas geográficas. Segundo o levantamento do Setor de Carga Global de Doenças do Instituto de Métricas e Avaliação de Saúde observa-se uma maior incidência na China, chegando a 23% da população mundial atualmente com DP. Fatores genéticos, ambientais e outros podem desempenhar um papel na suscetibilidade à doença, mas a compreensão completa de sua epidemiologia ainda está em desenvolvimento. O crescente envelhecimento da população em muitos países aumenta a importância do estudo e da gestão da DP como um desafio de saúde pública significativo (INSTITUTO DE MÉTRICAS E AVALIAÇÃO DE SAÚDE, 2024).

A DP é caracterizada como um distúrbio neurodegenerativo multifocal apresentando sintomas como discinesia (movimentos musculares involuntários), rigidez muscular, tremores, lentidão nos movimentos, dificuldade para andar e marcha característica. Além dessas características motoras, outros sintomas, os chamados de não motores, incluem demência, depressão, disfunção sensorial e autonômica, sendo que estes tendem a passar de forma despercebida uma vez que são inespecíficos, e muitas vezes tem o seu aparecimento anos antes dos sintomas motores. Dentre os sintomas mais associados com a doença, temos os tremores de membros superiores e inferiores, assim como problemas de postura e locomoção que podem evoluir com o desenvolvimento da doença e da idade do paciente, esses sintomas aparecem em casos avançados da DP, com uma degeneração dopaminérgica de aproximadamente 60-70%. O tremor mais conhecido popularmente é o da mão, a qual realiza um movimento circular contínuo como ilustrado na figura 1 (SOARES *et al*, 2021; WOLTERS, BRAAK, 2006; SULZER, 2007; LEÃO *et al*, 2017).

Figura 1. Sintomatologia clássica



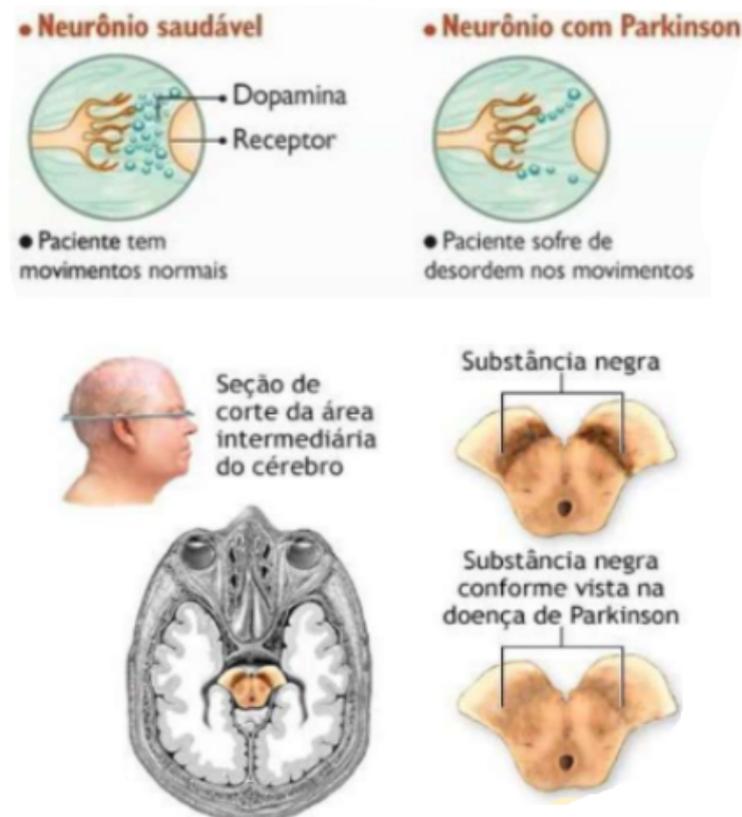
Fonte: adaptado KADAR, A., 2023

3.2 Fisiopatologia

O SN é composto por diversas subdivisões e desempenha um papel central na coordenação e controle das funções do corpo humano. Sua responsabilidade abrange desde receber informações do ambiente externo e interno até processar e transmitir essas informações para produzir respostas apropriadas na tentativa da manutenção daquilo que chamamos de homeostase. Por meio de uma complexa rede de células especializadas, os neurônios, o sistema nervoso regula atividades vitais como movimento, respiração, digestão e circulação. Além disso, ele desempenha um papel fundamental no processamento de emoções, pensamentos e memórias, influenciando diretamente o comportamento humano. Em suma, o SN é essencial para a sobrevivência e o funcionamento adequado do organismo, garantindo sua capacidade de adaptar-se ao ambiente e responder a estímulos de forma eficaz (NETTER, 2015).

O cérebro, localizado no crânio, é o centro do sistema nervoso, composto por bilhões de neurônios interconectados, dentre outros tipos celulares. Ele é responsável por receber e processar informações sensoriais, regular e controlar funções corporais e desempenha um papel vital nas funções cognitivas, como emoções, pensamentos e memórias. Sua estrutura inclui diversas regiões especializadas responsáveis por diferentes funções, como o córtex cerebral para processamento cognitivo e o hipotálamo para regulação hormonal e autonômica. A parte mais influenciada pela DP seria o mesencéfalo, porção superior do tronco encefálico, onde é possível encontrar a substância nigra. Para um melhor entendimento anatômico dessa região temos a ilustração da figura 2, a qual também ilustra o funcionamento de um neurônio afetado e a diferença tecidual possível de se visualizar (KLANN, et al, 2022; ZECCA, TAMPELLINI, GERLACH, RIEDERER, FARIELLO SULZER, 2001).

Figura 2. Localização cerebral da substância nigra

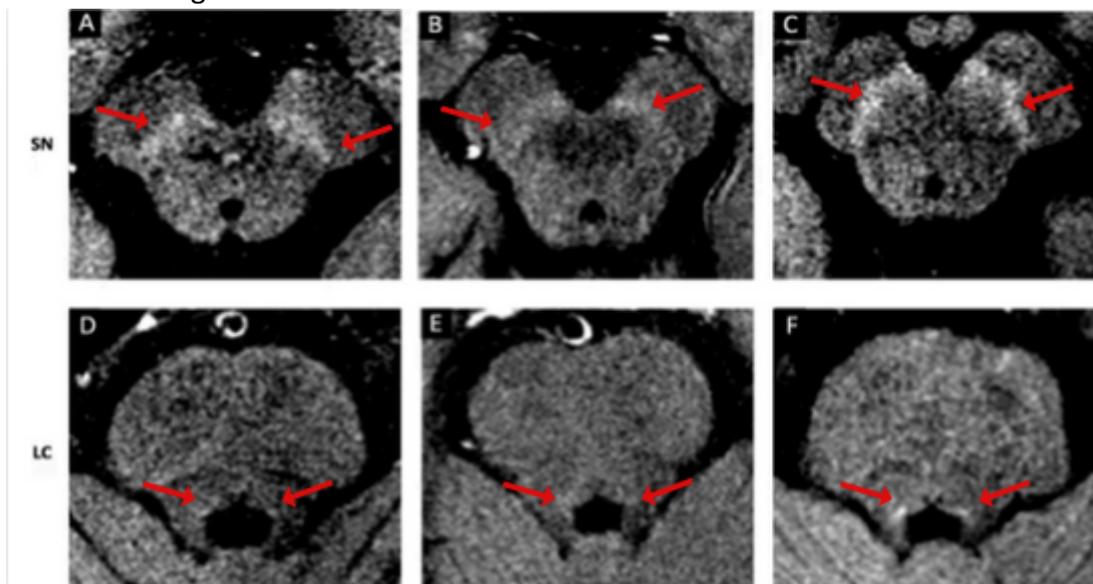


Fonte: LOPES, G.M.S., 2023 (adaptado)

A evolução sintomatológica da DP pode ser entendida através dos estágios de Braak, que descrevem a progressão da patologia desde os sintomas precoces como depressão, insônia e constipação intestinal, seguindo para os estágios iniciais (1 e 2), onde alterações são observadas no SNE e no bulbo olfativo, frequentemente resultando em sintomas não motores como constipação e perda de olfato, até os estágios intermediários (3 e 4), onde a patologia se espalha para a substância nigra, manifestando sintomas motores clássicos como tremores e rigidez. Nos estágios avançados (5 e 6), a patologia atinge o córtex neocortical, causando comprometimento cognitivo significativo podendo levar a quadros demenciais importantes. A ligação com a MI é crucial em todos esses estágios, pois a disbiose, desequilíbrio da MI intestinal, pode influenciar o SNE e exacerbar a neuroinflamação tanto no intestino quanto no cérebro, acelerando a degeneração neuronal. Intervenções que equilibram a MI, como a administração de probióticos, têm mostrado potencial para mitigar a neuroinflamação e os sintomas da DP, sublinhando a importância de uma abordagem terapêutica que considere a saúde intestinal na gestão da doença (HAWKES, TREDICI, BRAAK, 2009).

Não obstante à perda dopaminérgica comumente conhecida na substância nigra pars compacta (SNpc), a DP é caracterizada pela sinucleinopatia, ou seja, pela deposição de polímeros insolúveis de α -sinucleína no corpo neuronal, formando inclusões citoplasmáticas eosinofílicas arredondadas e lameladas, os chamados CL, como ilustrado nas figura 3 e figura 4. A presença dos CL está associada à degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância nigra, levando aos sintomas motores e não motores característicos da DP. Esses CL são responsáveis pela neurodegeneração e morte neuronal (PATHOL, 2001; MENDONÇA, 2024).

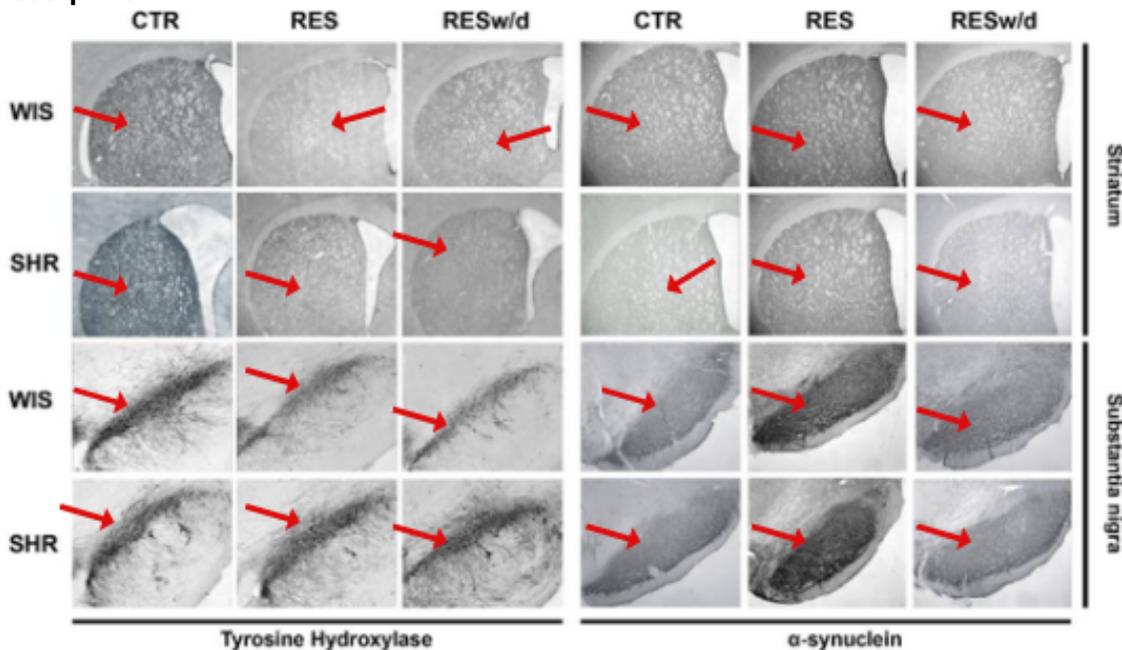
Figura 3. Visualização de deposições de alfa-nucleína em pacientes com parkinson por meio da ressonância magnética



legenda: Imagens axiais de RM sensíveis à neuromelanina da SN (substância nigra) em A-C e LC (locus coeruleus) em D-F em um paciente com AMS-P (atrofia de múltiplos sistemas ligada ao parkinson) em A, D; DP com 2-5 anos de duração B,E e um controle saudável C,F.

Fonte: ADAPTADO de SIMÕES, R.M. *et al* 2020

Figura 4. Corte de secções coronais de cérebro de cobaias roedoras com indução por reserpina



legenda: Fotomicrografias representativas de secções coronais do cérebro do dSTR e da substância nigra e estriado de ratos tratados repetidamente com veículo (controle - CTR) ou 0,1 mg/kg de reserpina (substancia que inibe a captação de norepinefrina para as vesículas de armazenamento, resultando na depleção de catecolaminas e serotonina dos terminais axônicos centrais e periféricos, resultando em sintomas dopaminérgicos), sacrificados 48 h após a última injeção (aplicação de reserpine - RES) ou 15 dias após a última injeção (abstenção de reserpine - RESw/d). Barra de escala no dSTR: 1000 µm; e na substância nigra: 200 µm.

Fonte: (adaptado) LEÃO *et al*, 2017

O SNE é uma rede complexa de neurônios intrínsecos dispostos em gânglios interconectados, distribuídos nos dois principais plexos: o plexo mioentérico e o plexo submucoso. Esses plexos estão amplamente distribuídos ao longo da parede intestinal e desempenham um papel vital na regulação das funções gastrointestinais, incluindo o controle da atividade peristáltica, a regulação da secreção de enzimas digestivas e o fluxo sanguíneo. Essas células gliais entéricas compartilham características semelhantes às células gliais presentes no SNC, desempenhando um papel importante na regulação do cálcio celular e na preservação da integridade da barreira epitelial do trato gastrointestinal. Dessa forma, o SNE consiste não apenas em neurônios intrínsecos organizados nos plexos mioentérico e submucoso, mas também em células gliais entéricas, cuja interação desempenha um papel crucial na regulação das funções digestivas e na manutenção da saúde intestinal (DOGRA, MANI, KATARE, 2022; MULAK, BRONAZ 2015).

Os processos de comunicação entre o SNC e o SNE desempenham um papel crucial na regulação das funções gastrointestinais e na preservação da homeostase intestinal. Essa comunicação é mediada por meio de neurônios extrínsecos provenientes dos sistemas nervosos simpático e parassimpático, além de neurônios sensoriais que integram a modulação do SNE pelo SNC. Além disso, a manutenção da homeostase intestinal envolve mecanismos como a ativação imunológica, reflexo entérico, permeabilidade intestinal e

sinalização enteroendócrina, todos mediados pela interação entre os sistemas nervoso central e entérico (TANSEY *et al*, 2022; MIRZAEI *et al*, 2022).

3.2.1 Microbiota na DP

A MI corresponde às inúmeras formas de vida que convivem em um estado de simbiose na região do intestino. Dentre elas, podemos citar as bactérias que teriam como importância o auxílio no processo digestivo, na síntese de vitaminas e manutenção do sistema imunológico, promovendo uma proteção adicional contra patógenos potencialmente danosos. A formação dessa microbiota é variada entre indivíduos, uma vez que depende de aspectos como alimentação ao longo da vida, uso de antibióticos, e até mesmo forma de parto e lactação (SUN, SHEN, 2018).

A MI tem sido cada vez mais reconhecida por seu papel crítico na saúde geral e na patogênese de várias doenças, incluindo a DP. Alterações na composição da MI, um fenômeno conhecido como disbiose, podem desencadear uma série de eventos que impactam negativamente o SNC. Estudos recentes sugerem que essa condição pode aumentar a permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de endotoxinas bacterianas para a corrente sanguínea, o que pode induzir uma resposta inflamatória sistêmica. Esta inflamação crônica pode comprometer a integridade da barreira hematoencefálica, facilitando a entrada de substâncias neurotóxicas no encéfalo e contribuindo para a neurodegeneração observada na DP. Além disso, é possível inferir-se que a MI pode influenciar diretamente a deposição de alfa-sinucleína no SNC (PEREZ-PARDO *et al*, 2024).

Estudos indicam que a microbiota mais comumente esperada em um paciente saudável é composta principalmente de bactérias, a composição da microbiota intestinal normal é altamente diversa, consistindo predominantemente de bactérias dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, juntamente com membros dos *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*, entre outros. *Firmicutes* e *Bacteroidetes* juntos constituem cerca de 90% do microbioma intestinal. *Firmicutes* inclui gêneros importantes como *Lactobacillus* e *Clostridium*, conhecidos por fermentar fibras alimentares em ácidos graxos de cadeia curta, como butirato, propionato e acetato, cruciais para a saúde do cólon e efeitos metabólicos sistêmicos. *Bacteroidetes*, com gêneros como *Bacteroides*, desempenham um papel significativo na decomposição de carboidratos complexos, proteínas e lipídios. Além disso, dentro desses filos amplos, há uma enorme variação em nível de espécie que contribui para a individualidade da microbiota intestinal de cada pessoa. Outros microrganismos menos abundantes, mas funcionalmente significativos, incluem as *Archaea*, que incluem os metanogênicos que ajudam na digestão de polissacarídeos e produtos de fermentação, e *Eukarya*, que incluem leveduras e outros fungos que também podem contribuir para a saúde e doença intestinal (ÁLVARES *et al*, 2021).

O equilíbrio dessas comunidades microbianas é vital para manter a integridade e a função intestinal. Desequilíbrios, ou disbiose, podem provocar respostas inflamatórias e alterar a permeabilidade intestinal, levando potencialmente a efeitos sistêmicos, incluindo aqueles na função cerebral e comportamento via eixo intestino-cérebro, como mencionado anteriormente. A variabilidade interindividual moldada por fatores como dieta, genética, idade e uso de medicamentos é uma das características mais notáveis da microbiota intestinal, e sua resiliência e adaptabilidade são fundamentais para a saúde do indivíduo e resposta a desafios como infecção e estresse. Em pacientes com doença de Parkinson, a composição da microbiota intestinal muitas vezes diverge da observada em indivíduos saudáveis. A DP está associada a mudanças específicas na microbiota intestinal, conhecidas

como disbiose. Por exemplo, estudos indicaram uma diminuição na abundância de certas bactérias consideradas benéficas, como aquelas do gênero *Faecalibacterium*, conhecidas por suas propriedades anti-inflamatórias, e um aumento em bactérias potencialmente prejudiciais, como o gênero *Ralstonia*. Além disso, pode haver reduções em outras espécies benéficas que produzem ácidos graxos de cadeia curta, importantes para a manutenção da saúde e integridade intestinal. Essas alterações podem ter várias implicações, incluindo impactos na função da barreira intestinal, inflamação e, talvez, contribuindo para os sintomas motores e não motores característicos da DP. No entanto, o mecanismo exato pelo qual essas mudanças poderiam contribuir para o processo da doença continua sendo uma área ativa de pesquisa, e ainda não foi determinado se essas mudanças na microbiota intestinal são uma causa ou consequência da DP (KLANN *et al*, 2021).

A interação complexa entre a MI e a patogênese da DP representa um campo de pesquisa fascinante com implicações significativas para possíveis intervenções terapêuticas. Alterações iniciais no SNE, que precedem o envolvimento do sistema nervoso central, sugerem um papel crucial do intestino no início e progressão da DP. Estudos em modelos de roedores mostram que intervenções direcionadas à MI, como a administração de probióticos, particularmente *Lactobacillus plantarum* PS128, podem melhorar déficits motores e mitigar a neuroinflamação associada à DP. Essas intervenções estão associadas à regulação de microRNAs e à supressão de respostas inflamatórias no intestino e no cérebro, elucidando os mecanismos pelos quais a microbiota influencia os processos neurodegenerativos e destacando o potencial das terapias direcionadas à microbiota para modular a patologia e os sintomas da DP. Juntamente com os fatores mencionados anteriormente, a inflamação desempenha um papel significativo na patogênese da DP (CARABOTTIA, SCIROCCOA, MASELLIB, 2015).

A inflamação crônica no intestino pode desencadear respostas inflamatórias no sistema nervoso central, contribuindo para a progressão da doença. Estudos sugerem que a ativação do sistema imunológico intestinal pode levar à liberação de citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez podem atravessar a barreira hematoencefálica e desencadear uma resposta inflamatória no cérebro, tendo como principal influenciador os ácidos graxos de cadeia curta produzidos por bactérias como sinais moduladores para a sinaptogênese e desenvolvimento do cérebro. Os ácidos graxos de cadeia curta são moléculas anti-inflamatórias com um papel fundamental no eixo EIC. Essa neuroinflamação está intimamente ligada à neurodegeneração característica da DP, contribuindo para a perda de neurônios dopaminérgicos na substância nigra. Portanto, compreender e modular a resposta inflamatória no intestino pode ser crucial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a DP, destacando a importância da MI como um alvo potencial para intervenções terapêuticas e preventivas (TANSEY *et al*, 2022; FROZA *et al*, 2020).

Estudos realizados com roedores que apresentavam o desbalanço ou a ausência de microbiota intestinal evidenciaram que essas condições estariam associadas com a redução da produção de fatores relevantes para a manutenção da integridade cortical, citando como exemplo uma redução da produção de fatores neurotróficos derivados do cérebro (brain-derived neurotrophic factor - BDNF), o que poderia impactar na neurogênese de regiões como o hipocampo, e redução na produção de neurotransmissores como a serotonina (5HT), o que poderia contribuir com o início do aparecimento dos sintomas não motores observados em pacientes com DP (SAMPSON *et al*, 2016).

Outro estudo realizado por Strazielle e Lalonde em 2023, utilizando *L. acidophilus* + *L. plantarum* + *L. paracasei* + *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* + *L. brevis* + *B. longum* + *B. breve* +

B. infantis + *S. thermophilus*, designados como SLAB51, administrados antes de uma injeção unilateral de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), - conhecida por ser uma substância neurotóxica com capacidade de degeneração neuronal - na região do estriado de camundongos, resultou em uma melhora no uso da pata dianteira contralateral no teste do cilindro e na assimetria postural no teste de balanço corporal elevado. O suplemento também reverteu as reduções na imunorreatividade da tirosina hidroxilase e do transportador de dopamina na substância nigra induzidas pela 6-OHDA, indicando uma preservação dos neurônios dopaminérgicos. De maneira semelhante, *L. salivarius salicinius AP-32* aumentou a velocidade de locomoção e o comprimento do passo, enquanto reduziu o tempo de apoio nas análises de marcha de ratos injetados unilateralmente com 6-OHDA ao longo do trato nigroestriatal. Este probiótico também aumentou o número de neurônios positivos para tirosina hidroxilase na substância nigra e no estriado. De forma similar, *L. plantarum PS128* melhorou o ajuste dos passos nas análises de marcha de ratos injetados unilateralmente com 6-OHDA ao longo do trato nigroestriatal e aumentou o número de neurônios positivos para tirosina hidroxilase na substância nigra (LU *et al*, 2021; TAMTAJI *et al*, 2019; LALONDE, 2023).

O delicado equilíbrio da MI pode ser perturbado por fatores como o uso descontrolado de antibióticos. Embora eficazes contra infecções bacterianas, os antibióticos também podem eliminar bactérias benéficas no intestino, levando à disbiose. Por outro lado, os probióticos desempenham um papel crucial na restauração desse equilíbrio, introduzindo bactérias benéficas no intestino. Pesquisas indicam que os probióticos podem ajudar a modular a composição da MI e aliviar os sintomas da DP, mostrando o impacto positivo dessas intervenções no contexto da neurodegeneração (SCHÄFER, ENDRES, 2018).

3.2.1.1 Antibióticos

A interação entre antibióticos e MI na DP é complexa e pode ter implicações significativas na progressão da doença. Estudos recentes têm destacado que os antibióticos, amplamente prescritos para tratar infecções bacterianas, podem alterar a composição da MI, resultando em disbiose. Essa disbiose, por sua vez, pode desencadear uma resposta inflamatória no intestino, exacerbando os sintomas motores e não motores associados à DP. Estudo realizado por Varesi e colaboradores em 2022 sugere que a disbiose induzida por antibióticos pode levar a uma diminuição das bactérias benéficas no intestino, o que pode afetar negativamente a função do sistema nervoso entérico (SNE) e contribuir para a progressão da DP. Ainda, estudos evidenciam que o uso de certos antibióticos podem promover, além da disbiose, disfunções mitocondriais, ativação da microglia, síntese inadequada de proteínas e aumento no depósito de α -sinucleína, o que poderia contribuir com o desenvolvimento da DP (VARESI *et al*, 2022; CASSANI *et al*, 2011).

Além disso, os efeitos dos antibióticos na MI podem se estender além do período de administração. Estudos mostram que as alterações induzidas pelos antibióticos na composição da microbiota podem persistir por um longo tempo após o término do tratamento, o que pode prolongar os efeitos negativos na saúde intestinal e cerebral. Isso sugere que a exposição a antibióticos em pacientes com DP pode ter consequências duradouras na MI e na progressão da doença. Outra preocupação em relação ao uso de antibióticos na DP é o potencial para aumentar a resistência bacteriana. Como o microbioma intestinal desempenha um papel crucial na regulação do sistema imunológico, uma diminuição na diversidade bacteriana devido ao uso excessivo de antibióticos pode comprometer a capacidade do organismo de combater infecções. Isso pode ser especialmente problemático em pacientes com DP, que já podem ter um sistema

imunológico comprometido devido à progressão da doença (SALMONA *et al*, 2013; RAISMAN-VOZARI *et al*, 2019).

Em suma, enquanto os antibióticos são essenciais para tratar infecções bacterianas, seu uso em pacientes com DP deve ser cuidadosamente considerado devido ao seu potencial impacto na MI e na progressão da doença. Estratégias alternativas de tratamento, como o uso de probióticos para restaurar o equilíbrio da microbiota, podem ser exploradas para minimizar os efeitos negativos dos antibióticos na saúde intestinal e cerebral em pacientes com DP (KLANN *et al*, 2022).

3.2.1.2 Probióticos

Os probióticos são o conjunto de microorganismos vivos que podem ser ingeridos por um indivíduo na intenção de promover melhora da saúde intestinal, quando administrados da forma correta e na quantidade adequada por meio da modulação da microbiota. Vários ensaios clínicos demonstraram que a suplementação com probióticos têm a capacidade de melhorar a constipação, os hábitos intestinais, a consistência das fezes e os escores na Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson da Sociedade de Distúrbios do Movimento (MDS-UPDRS), uma escala utilizada no estudo clínico da doença de Parkinson. Assim, os probióticos têm sido considerados benéficos no tratamento da DP, devido à sua capacidade de reduzir as respostas inflamatórias e o estresse oxidativo, e aumentar os níveis de fatores neurotróficos derivados do cérebro (BDNF) (TAMTAJI, *et al*. 2019; CASTELLI, *at all*. 2020; ALIPOUR NOSRANI *ET AL*. 2020).

Com a literatura recente é possível estipular cepas mais eficazes para doenças específicas. A DP tem como benéficas as cepas de *Lactobacillus casei Shirota*, *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri*, and *Lactobacillus fermentum*, entre outros, e muitos podendo ser ingeridos por meio de bebidas de leite fermentado (GAZERANI, 2019)

A interação entre a MI e a DP é tema de pesquisa relevante, destacando a importância de abordagens terapêuticas direcionadas à modulação da microbiota. Estudos recentes sugerem que a disbiose intestinal pode desempenhar um papel crucial na progressão da DP. Essa complexa interação entre a MI e os sistemas nervosos central e entérico abre novas perspectivas para o tratamento da doença (MAYER, SAVUDGE, SHULMAN, 2014).

A administração de probióticos tem sido explorada como uma estratégia terapêutica potencial para modular a MI e influenciar a progressão da DP. Pesquisas indicam que a administração de cepas probióticas específicas pode melhorar os sintomas motores e reduzir a neuroinflamação em modelos animais de DP. Esses achados sugerem que os probióticos têm o potencial de regular a resposta inflamatória no intestino e no cérebro, mostrando-se uma abordagem promissora para o tratamento da doença (SCHÄFER, ENDRES, 2018).

Estudos recentes, como os de Parashar e Udayabanu (2016), têm investigado o potencial terapêutico dos probióticos na DP. Destacam a capacidade das cepas probióticas, como *Lactobacillus plantarum PS128*, de modular a resposta inflamatória e influenciar a expressão de microRNAs associados à neuroinflamação e neurodegeneração. Essas descobertas sublinham a importância da pesquisa contínua sobre o papel da MI na DP e o potencial terapêutico dos probióticos como uma abordagem complementar no manejo da

doença (Mirzaei *et al*,2022).

4 Considerações finais

Em resumo, a relação intrincada entre a microbiota e a doença de Parkinson emergiu como uma área crucial de investigação, oferecendo insights profundos sobre a etiologia e a progressão desta condição neurodegenerativa. Os achados discutidos destacam a influência da microbiota na neuroinflamação, na integridade do eixo intestino-cérebro e na modulação dos sistemas de neurotransmissores, elucidando potenciais alvos terapêuticos. As evidências sugerem que a disbiose da microbiota intestinal pode não apenas ser um biomarcador para a doença de Parkinson, mas também desempenhar um papel em seu início e avanço, abrindo caminho para intervenções baseadas na microbiota.

No futuro, é essencial empreender estudos longitudinais e mecanicistas para dissecar ainda mais as contribuições do microbioma à fisiopatologia da doença de Parkinson. O potencial para desenvolver novos tratamentos, como probióticos, prebióticos ou transplantes de microbiota fecal, representa um horizonte promissor no esforço para melhorar os sintomas e retardar a progressão da doença. Além disso, reconhecer a complexa interação entre predisposições genéticas, fatores ambientais e composição microbiana será crítico para personalizar a medicina e oferecer regimes terapêuticos individualizados para aqueles afetados pela doença de Parkinson. O biomédico pode desempenhar um papel crucial em pesquisas de tratamentos ligados à microbiota, investigando como a microbiota pode influenciar a progressão e a resposta terapêutica na doença de Parkinson, e, através de estudos detalhados, pode também contribuir significativamente para a compreensão dessas interações, abrindo caminho para o desenvolvimento de novos tratamentos baseados em microbiomas.

REFERÊNCIAS

ALIPOUR NOSRANI, E. *et al*. Neuroprotective effects of probiotics bacteria on animal model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine: A behavioral, biochemical, and histological study. **Journal of immunoassay & immunochemistry**, v. 42, n. 2, p. 106–120, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15321819.2020.1833917>. Acesso em: março de 2024

ÁLVAREZ, J. *et al*. Gut microbes and health. **Gastroenterologia y hepatologia**, v. 44, n. 7, p. 519–535, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583?via%3Dihub>. Acesso em: abril de 2024.

BAE, Y. J. *et al*. Imaging the substantia nigra in Parkinson disease and other parkinsonian syndromes. **Radiology**, v. 300, n. 2, p. 260–278, 2021. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2021203341>. Acesso em: março de 2024.

BRAAK, H. *et al.* Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. **Neuroscience letters**, v. 396, n. 1, p. 67–72, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394005012814?via%3Dihub>. Acesso em: fevereiro de 2024.

CARABOTTI, M. *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Annals of gastroenterology**, v. 28, n. 2, p. 203–209, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209/>. Acesso em: fevereiro de 2024.

CASSANI, E. *et al.* Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. **Minerva gastroenterologica e dietologica**, v. 57, n. 2, p. 117–121, 2011. Disponível em: <https://www.minervamedica.it/en/journals/gastroenterology/article.php?cod=R08Y2011N02A0117>. Acesso em: março de 2024.

CASTELLI, V. *et al.* Effects of the probiotic formulation SLAB51 in in vitro and in vivo Parkinson's disease models. **Aging**, v. 12, n. 5, p. 4641–4659, 2020. Disponível em: <https://www.aging-us.com/article/102927/text>. Acesso em: março de 2024.

CERRI, S.; MUS, L.; BLANDINI, F. Parkinson's disease in women and men: What's the difference? **Journal of Parkinson's disease**, v. 9, n. 3, p. 501–515, 2019. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd191683>. Acesso em março de 2024.

CHEN, S.-J.; LIN, C.-H. Gut microenvironmental changes as a potential trigger in Parkinson's disease through the gut–brain axis. **Journal of biomedical science**, v. 29, n. 1, 2022. Disponível em: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-022-00839-6>. Acesso em: abril de 2024.

COSTA, M.; BROOKES, S. J.; HENNIG, G. W. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. **Gut**, v. 47 Suppl 4, n. Suppl 4, p. iv15-9; discussion iv26, 2000. Disponível em: https://gut.bmj.com/content/47/suppl_4/iv15. Acesso em: fevereiro de 2024.

DEVOS, D. *et al.* Colonic inflammation in Parkinson's disease. **Neurobiology of disease**, v. 50, p. 42–48, 2013. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096999611200321X>. Acesso em: março de 2024.

Doença de Parkinson. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/transtornos-de-movimento-e-cerebelares/doen%C3%A7a-de-parkinson>. Acesso em: outubro de 2023.

DOGRA, N.; MANI, R. J.; KATARE, D. P. The gut-brain axis: Two ways signaling in Parkinson's disease. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 42, n. 2, p. 315–332, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-021-01066-7>. Acesso em: fevereiro de 2024.

ENDRES, K.; SCHÄFER, K.-H. Influence of commensal Microbiota on the Enteric nervous system and its role in neurodegenerative diseases. **Journal of innate immunity**, v. 10, n. 3, p. 172–180, 2018. Disponível em: <https://karger.com/jin/article/10/3/172/179710/Influence-of-Commensal-Microbiota-on-the-Enteric>. Acesso em: fevereiro de 2024.

Erratum. **Annals of gastroenterology**, v. 29, n. 2, p. 240, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27065745/>. Acesso em: março de 2024.

FORSYTH, C. B. *et al.* Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. **PloS one**, v. 6, n. 12, p. e28032, 2011. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0028032>. Acesso em: abril de 2024.

GAZERANI, P. Probiotics for Parkinson's disease. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 17, p. 4121, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/17/4121>. Acesso em: março de 2024.

GENG, Z.-H. *et al.* Enteric nervous system: The bridge between the gut Microbiota and neurological disorders. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 14, p. 810483, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.810483/full>. Acesso em: fevereiro de 2024.

HANSEN, J. **Netter Anatomia Para Colorir**. 2. ed. [s.l.] Elsevier Editora Ltda, 2015.

HIRAYAMA, M. *et al.* Gastrointestinal disorders in Parkinson's disease and other Lewy body diseases. **NPJ Parkinson's disease**, v. 9, n. 1, p. 71, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41531-023-00511-2>. Acesso em: abril de 2024.

HIRAYAMA, M.; OHNO, K. Parkinson's disease and gut Microbiota. **Annals of nutrition & metabolism**, v. 77 Suppl 2, n. Suppl. 2, p. 28–35, 2021. Disponível em: <https://karger.com/anm/article/77/Suppl.%202/28/821404/Parkinson-s-Disease-and-Gut-Microbiota>. Acesso em: fevereiro de 2024.

KLANN, E. M. *et al.* The gut-brain axis and its relation to Parkinson's disease: A review. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 13, p. 782082, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.782082/full>. Acesso em: fevereiro de 2024.

LALONDE, R.; STRAZIELLE, C. Probiotic influences on motor skills: A review. **Current neuropharmacology**, v. 21, n. 12, p. 2481–2486, 2023. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/133420>. Acesso em: março de 2024.

LEÃO, A. H. F. F. *et al.* Spontaneously hypertensive rats (SHR) are resistant to a reserpine-induced progressive model of Parkinson’s disease: Differences in motor behavior, tyrosine hydroxylase and α -synuclein expression. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 9, p. 78, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2017.00078/full>. Acesso em: fevereiro de 2024.

LOPES, G. M. S. *et al.* DOENÇA DE PARKINSON E SUAS CONSEQUÊNCIAS NO DESENVOLVIMENTO NEUROMOTOR. **Revista Corpus Hippocraticum**, v. 2, n. 1, 2023. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-medicina/article/view/964>. Acesso em: fevereiro de 2024.

LU, C.-S. *et al.* The add-on effect of *Lactobacillus plantarum* PS128 in patients with Parkinson’s disease: A pilot study. **Frontiers in nutrition**, v. 8, p. 650053, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.650053/full>. Acesso em: fevereiro de 2024.

MARKIDI, A. *et al.* Gut microbes in Parkinson’s disease. Em: HYLAND, N.; STANTON, C. (Eds.). **The Gut-Brain Axis**. [s.l.] Elsevier, 2024. p. 217–240. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323999717000023?via%3DiHub>. Acesso em: fevereiro de 2024.

MAYER, E. A.; SAVIDGE, T.; SHULMAN, R. J. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. **Gastroenterology**, v. 146, n. 6, p. 1500–1512, 2014. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)00279-0/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fapp.bibguru.com%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)00279-0/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fapp.bibguru.com%2F). Acesso em: março de 2024.

MENDONÇA, M. D. *et al.* Dopamine neuron activity encodes the length of upcoming contralateral movement sequences. **Current biology: CB**, v. 34, n. 5, p. 1034–1047.e4, 2024. Disponível em: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(24\)00104-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982224001040%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(24)00104-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982224001040%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: janeiro de 2024.

MIRZAEI, H. *et al.* Probiotics and the treatment of Parkinson’s disease: An update. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 42, n. 8, p. 2449–2457, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-021-01128-w>. Acesso em: fevereiro de 2024.

MULAK, A.; BONA, B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson’s disease. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 37, p. 10609–10620, 2015. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i37/10609.htm>. Acesso em abril de 2024.

NAIR, A. T. *et al.* Gut Microbiota dysfunction as reliable non-invasive early diagnostic biomarkers in the pathophysiology of Parkinson's disease: A critical review. **Journal of neurogastroenterology and motility**, v. 24, n. 1, p. 30–42, 2018. Disponível em: <https://www.jnmjournal.org/journal/view.html?doi=10.5056/jnm17105>. Acesso em: maio de 2024.

NETTER, F. H. **Netter Atlas de Anatomia Humana**. 6. ed. [s.l.] Elsevier Editora Ltda, 2015.

OLIVEIRA, T. C. DA C. *et al.* NEUROGÊNESE E AS INTER-RELAÇÕES ENTRE SNE E SNC. **Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar**, v. 23, n. 3, p. 359–370, 2019. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/51558>. Acesso em: março de 2024.

PARASHAR, A.; UDAYABANU, M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 38, p. 1–7, 2017. Disponível em: [https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(17\)30036-6/fulltext](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(17)30036-6/fulltext). Acesso em: janeiro de 2024.

Parkinson's disease - Level 3 cause. Disponível em: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-parkinsons-disease-level-3-disease>. Acesso em: maio 2024.

RHEE, S. H.; POTHOUKAKIS, C.; MAYER, E. A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 6, n. 5, p. 306–314, 2009. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2009.35>. Acesso em: abril de 2024.

SAMPSON, T. R. *et al.* Gut Microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. **Cell**, v. 167, n. 6, p. 1469- 1480.e12, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2009.35>. Acesso em: fevereiro de 2024.

SANTA-CECÍLIA, F. V. *et al.* The neuroprotective effect of doxycycline on neurodegenerative diseases. **Neurotoxicity research**, v. 35, n. 4, p. 981–986, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12640-019-00015-z>. Acesso em março de 2024.

SANTOS, V. L. Perfil epidemiológico da doença de Parkinson no Brasil. **Repositório UniCEUB**. 2015. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/6857>. Acesso em: fevereiro de 2024.

SCHULTZ, W. Getting formal with dopamine and reward. **Neuron**, v. 36, n. 2, p. 241–263, 2002. Disponível em: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(02\)00967-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627302009674%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(02)00967-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627302009674%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: fevereiro de 2024.

SHEN, T. *et al.* The association between the gut Microbiota and Parkinson's disease, a meta-analysis. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 13, p. 636545, 2021. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.636545/full>. Acesso em: fevereiro de 2024.

SILVA, Y. P.; BERNARDI, A.; FROZZA, R. L. The role of short-chain fatty acids from gut Microbiota in gut-brain communication. **Frontiers in endocrinology**, v. 11, p. 25, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00025/full>. Acesso em: fevereiro de 2024.

SIMÕES, R. M. *et al.* A distinct neuromelanin magnetic resonance imaging pattern in parkinsonian multiple system atrophy. **BMC neurology**, v. 20, n. 1, 2020. Disponível em: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-020-02007-5>. Acesso em: fevereiro de 2024.

SOARES, M. B. L. *et al.* Reserpine-induced progressive parkinsonism in mice predisposed and non-predisposed to depressive-like behavior. **Journal of behavioral and brain science**, v. 11, n. 11, p. 267–279, 2021. Disponível em: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=113099>. Acesso em: março de 2024.

STOILOVA, T. *et al.* A new face for old antibiotics: tetracyclines in treatment of amyloidoses. **Journal of medicinal chemistry**, v. 56, n. 15, p. 5987–6006, 2013. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm400161p>. Acesso em: março de 2024.

SULZER, D. Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson’s disease. **Trends in neurosciences**, v. 30, n. 5, p. 244–250, 2007. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223607000707>. Acesso em: janeiro de 2024.

SUN, M.-F.; SHEN, Y.-Q. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson’s Disease. **Ageing research reviews**, v. 45, p. 53–61, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568163718300680?via%3Dihub>. Acesso em: março de 2024.

TAMTAJI, O. R. *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson’s disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 38, n. 3, p. 1031–1035, 2019. Disponível em: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)30203-6/abstract](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)30203-6/abstract). Acesso em: março de 2024.

TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. **Journal of psychosomatic research**, v. 53, n. 4, p. 865–871, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022399902004294?via%3Dihub>. Acesso em: março de 2024.

TYSNES, O.-B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria)**, v. 124, n. 8, p. 901–905, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-017-1686-y>. Acesso em: abril de 2024.

VARESI, A. *et al.* The interplay between gut Microbiota and Parkinson's disease: Implications on diagnosis and treatment. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 20, p. 12289, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/20/12289>. Acesso em: março de 2024.

WOLTERS, E. C.; BRAAK, H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. Em: **Parkinson's Disease and Related Disorders**. Vienna: Springer Vienna, 2006. p. 309–319. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-211-45295-0_47. Acesso em: fevereiro de 2024.

ZECCA, L. *et al.* Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behaviour. **Molecular pathology: MP**, v. 54, n. 6, p. 414–418, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11724917/>. Acesso em: março de 2024.

ZHANG, F. *et al.* Altered gut microbiota in Parkinson's disease patients/healthy spouses and its association with clinical features. **Parkinsonism & related disorders**, v. 81, p. 84–88, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802020308270?via%3Dihub>. Acesso em: fevereiro de 2024.

AGRADECIMENTOS

Agradeço pela paciência e cuidado por parte da minha orientadora, Msc. Manuela Lousada, muito obrigada pelo carinho e simpatia, sempre me animando para seguir e tirando tempo para me responder. Agradeço também a todos outros professores que me acompanharam durante a faculdade e tiveram paciência e cuidado de passar os conhecimentos que me auxiliaram a chegar até aqui. Agradeço à minha família que me apoiou durante todo o processo e em especial à minha mãe que me mostra como ser forte todo dia, ao meu padrasto que me mostra que é possível enfrentar tudo com calma e um sorriso, e principalmente a minha amiga de longa data, Laura, que sempre aguentou os momentos mais turbulentos do processo e Leonardo, que me ajudou até onde dava nessa produção. Agradeço também a minha tia Juliana que ouviu todos meus devaneios e me deu todo o incentivo para seguir até o final.