



**CURSO DE BIOMEDICINA**

**GAIA LIBNER CABRAL DE CARVALHO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA DE PARKINSON E MANIFESTAÇÕES  
INTESTINAIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**MURIAÉ**

**2022**

**GAIA LIBNER CABRAL DE CARVALHO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA DE PARKINSON E MANIFESTAÇÕES  
INTESTINAIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho apresentado ao curso de  
Biomedicina na Faculdade de Minas  
(FAMINAS) como requisito parcial à  
disciplina Conclusão de Curso.

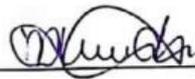
Orientadora: Profa. Dra. Mariana de  
Almeida Azevedo

**Muriaé**

**2022**

**TERMO DE APROVAÇÃO**  
**GAIA LIBNER CABRAL DE CARVALHO**

Trabalho apresentado ao curso de Biomedicina na Faculdade de Minas (FAMINAS) como requisito parcial à disciplina Conclusão de Curso.



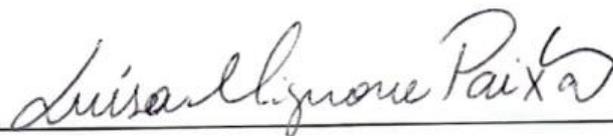
---

Mariana de Almeida Azevedo



---

Luciana de Andrade Agostinho



---

Luísa Mignone Paixão

NOTA: 89

**Muriaé, 13 de dezembro de 2022**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha família, por todo o suporte. Vocês são meus pilares, é uma honra pra mim poder homenagear vocês. Aos meus pais, Valtecir e Priscila, por serem meus maiores incentivadores nessa caminhada, pelo apoio e cuidado constante, obrigada por tanto. Aos meus irmãos, Caio e Sofia, por estarem sempre ao meu lado.

À minha professora e orientadora Dra Mariana Azevedo, pelos quilos de paciência e incentivo, por conseguir passar seu conhecimento imensurável de forma tão leve, por todo o carinho e dedicação. Obrigada, Mari. Você é incrível.

Aos meus professores, pelo esforço e aplicação, pela extensa bagagem de conhecimento lecionado, que contribuiu tanto para a minha formação. Todo o meu carinho e admiração a vocês.

À banca – não por serem banca, mas por serem minhas maiores inspirações biomédicas. À Luísa, por me carregar nos braços quando eu estava desacreditada de que a faculdade era uma possibilidade. À Luciana, por ser uma profissional ímpar e ser uma parte imensa dessa realização. É uma honra poder apresentar o resultado da sementinha que vocês plantaram.

Aos meus amigos – Lucas, por ser meu porto seguro em momentos sombrios. Obrigada, amigo. Sem você essa formação não seria possível. À Dhanyelle, por ser uma amiga presente e constante, apesar da minha inconstância. Vocês são os melhores e mais pacientes do mundo, eu sou realmente muito grata por ter vocês comigo.

No mais, a todas as pessoas que estiveram ao meu lado nessa jornada. Meus mais sinceros agradecimentos a todos os que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui. Sou grata por poder compartilhar essa conquista com vocês, muito obrigada!

## ΕΠÍΓΡΑΦΕ

“I wish there was a way to know you're in the good old days before you've actually left them.”

Andy Bernard

## RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é a enfermidade neurodegenerativa que mais cresce em prevalência, incapacidades e mortes ao longo dos anos. Manifesta-se de forma crônica e progressiva devido à degeneração de neurônios dopaminérgicos da porção compacta da substância negra, refletindo sintomaticamente a nível motor e não motor. Dentre os sintomas não motores, destacam-se neste trabalho as manifestações intestinais, como disbiose, permeabilidade da mucosa intestinal, formação de corpos de *Lewy* pelo acúmulo de alfa-sinucleína, alteração de motilidade do TGI e constipação. Este trabalho tem como objetivo geral realizar uma revisão bibliográfica sobre manifestações intestinais na Doença de Parkinson e sua relevância para o diagnóstico, utilizando artigos publicados no banco de dados Pubmed nos últimos 10 anos. Como metodologia, foi conduzida uma revisão sistemática utilizando as palavras chave Parkinson e intestino na plataforma Pubmed. Dentre os 234 artigos encontrados, 40 foram selecionados – dentre eles, 3 de pesquisa clínica, 2 de revisão sistemática e 35 de revisão geral. A partir da seleção, foi observado que a DP estaria associada a manifestações intestinais. Alteração como a disbiose poderia estar associada à modulação da permeabilidade intestinal pelo aumento de bactérias que degradam mucina, expondo o nervo vago a toxinas. Além disso, existe a hipótese de que a diminuição da peristalse também pode estar relacionada à disbiose, visto que leva ao comprometimento da limpeza do TGI, mas os estudos ainda não foram claramente elucidados. Por isso, mais estudos sobre a relação eixo cérebro-intestino na DP são necessários, visando o intestino como potencial alvo para diagnóstico precoce, bem como melhorar as formas de tratamento.

**Palavras-chave:** Parkinson. Manifestação intestinal. Microbiota.  $\alpha$ -sinucleína. Permeabilidade intestinal.

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the fastest growing neurodegenerative disease in terms of prevalence, disability, and deaths over the years. It manifests chronically and progressively through the degeneration of dopaminergic neurons in the compact part of the black substance, resulting in motor and nonmotor symptoms. Among the non-motor symptoms, intestinal manifestations such as dysbiosis, permeability of the intestinal mucosa, formation of Lewy bodies due to the accumulation of alpha-synuclein, altered motility of GIT and constipation stand out in this work. This work has the general objective of providing a literature review on bowel manifestations in Parkinson's disease and their relevance to diagnosis, using articles published in the Pubmed database in the last 10 years. Methodologically, a systematic review was performed using the keywords Parkinson's disease and intestine on the Pubmed platform. Of the 234 articles found, 40 were selected-including 3 from clinical research, 14 from systematic review, and 35 from general review. During the selection process, PD was found to be associated with intestinal disease. Changes such as dysbiosis may be related to modulation of intestinal permeability due to an increase in bacteria that break down mucin, exposing the vagus nerve to toxins. In addition, it's thought that decreased peristalsis may also be related to dysbiosis as it leads to impaired GIT cleansing, but the studies aren't yet clear. Therefore, further studies on the relationship between the brain and the gut in PD are needed, targeting the gut as a potential target for early diagnosis and improvement of treatment modalities.

**Keywords:** Parkinson's disease. Gut manifestation. Microbiota.  $\alpha$ -synuclein. Gut permeability.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Divisão anatômica do SN. Em vermelho encontra-se o SNC, composto por cérebro e medula espinhal, em azul representa o SNP, composto por nervos e gânglios. Fonte: GUYTON, A.C. e Hall J.E, 2017 .....	1
<b>Figura 2:</b> Divisão do SNA simpático e parassimpático, um esquema mostrando as fibras após os gânglios que inervam os órgãos. Fonte: Disponível em <:: <a href="https://midia.atp.usp.br/impressos/redefor/EnsinoBiologia/Fisio_2011_2012/Fisiologia_v2_semana02.pdf">https://midia.atp.usp.br/impressos/redefor/EnsinoBiologia/Fisio_2011_2012/Fisiologia_v2_semana02.pdf</a> ::> Acesso em 23 novembro 2022. ....	2
<b>Figura 3:</b> Principais órgãos do trato digestório. ....	3
<b>Figura 4:</b> Esquema da inervação das microvilosidades intestinais. Os neurônios do plexo submucoso (SMP), estendem um processo neural que inerva as células capazes de liberar neurotransmissores. A região apical possui presença de grânulos de mucina alterando a morfologia da célula. Fonte: HERATH, M. et al., 2020. ....	5
<b>Figura 5:</b> Comparativo entre substância negra saudável e em degeneração na DP. Fonte: EOGHAN J, 2018.....	6
<b>Figura 6:</b> Doença neurológica pode afetar a produção de muco. Representação esquemática de potenciais alterações na produção de muco e comunidades microbianas em distúrbios neurológicos. SMP, plexo submucoso; MC, músculo circular; MP, plexo mioentérico. Fonte: HERATH, M. et al, 2020.....	8
<b>Figura 7:</b> Comparativo entre microbiota intestinal em paciente saudável e disbiose em portador de DP. Fonte: PRADOS A, 2016.....	9
<b>Figura 8:</b> Fluxograma da metodologia aplicada no trabalho. Fonte: autoral.	
<b>Figura 9:</b> Abundância bacteriana média em grupo controle e DP leve e severa. Fonte: Adaptado de GORECKI, AM et. al, 2019 .....	18
<b>Figura 10:</b> Destruição de barreira mucosa e exposição de nervo vago a toxinas. Fonte: PELLEGRINI, C. et. al, 2022 .....	19

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Análises dos dados obtidos em artigos da revisão sobre a relação de DP com alterações intestinais. ....	12
<b>Tabela 2:</b> Alterações intestinais encontradas em pacientes com DP. ....	17
<b>Tabela 3:</b> Principais Bactérias alteradas durante a evolução da DP. ....	19

## LISTA DE SIGLAS

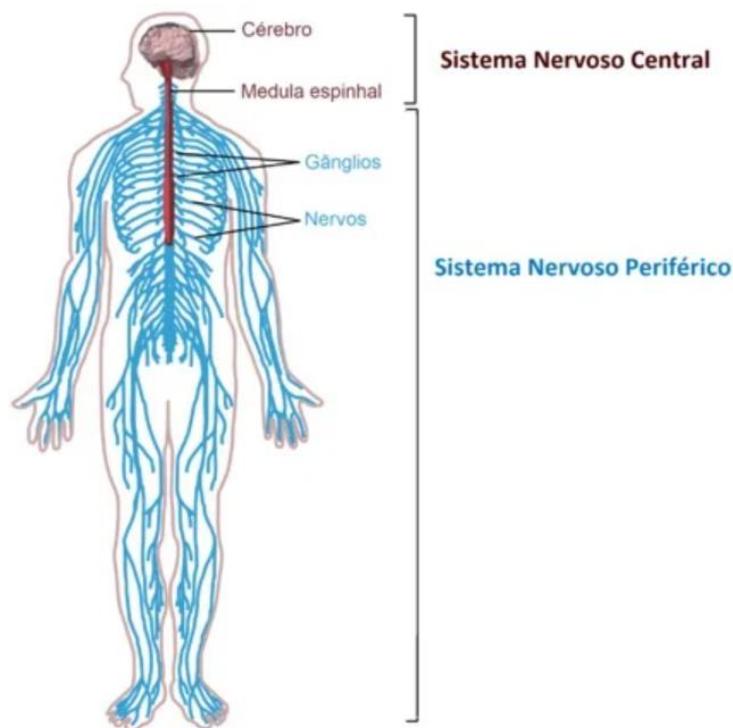
<b>CGE</b>	Células Gliais Entéricas
<b>DA</b>	Neurônios Dopaminérgicos
<b>DP</b>	Doença de Parkinson
<b>EO</b>	Estresse Oxidativo
<b>MC</b>	Músculo Circular
<b>MI</b>	Microbiota
<b>MP</b>	Plexo Mioentérico
<b>SIBO</b>	Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado
<b>SMP</b>	Plexo Submucoso
<b>SN</b>	Sistema Nervoso
<b>SNA</b>	Sistema Nervoso Autônomo
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SNE</b>	Sistema Nervoso Entérico
<b>SNP</b>	Sistema Nervoso Periférico
<b>SNS</b>	Sistema Nervoso Somático
<b>TGI</b>	Trato Gastrointestinal

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2.1. PARKINSON.....</b>	<b>6</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. GERAIS.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2. ESPECÍFICOS .....</b>	<b>10</b>
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>11</b>
<b>4. DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1. ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA INTESTINAL.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2. CORPOS DE LEWY NO INTESTINO.....</b>	<b>20</b>
<b>4.3. ALTERAÇÃO DE MOTILIDADE NO TGI.....</b>	<b>20</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>22</b>

## 1. INTRODUÇÃO

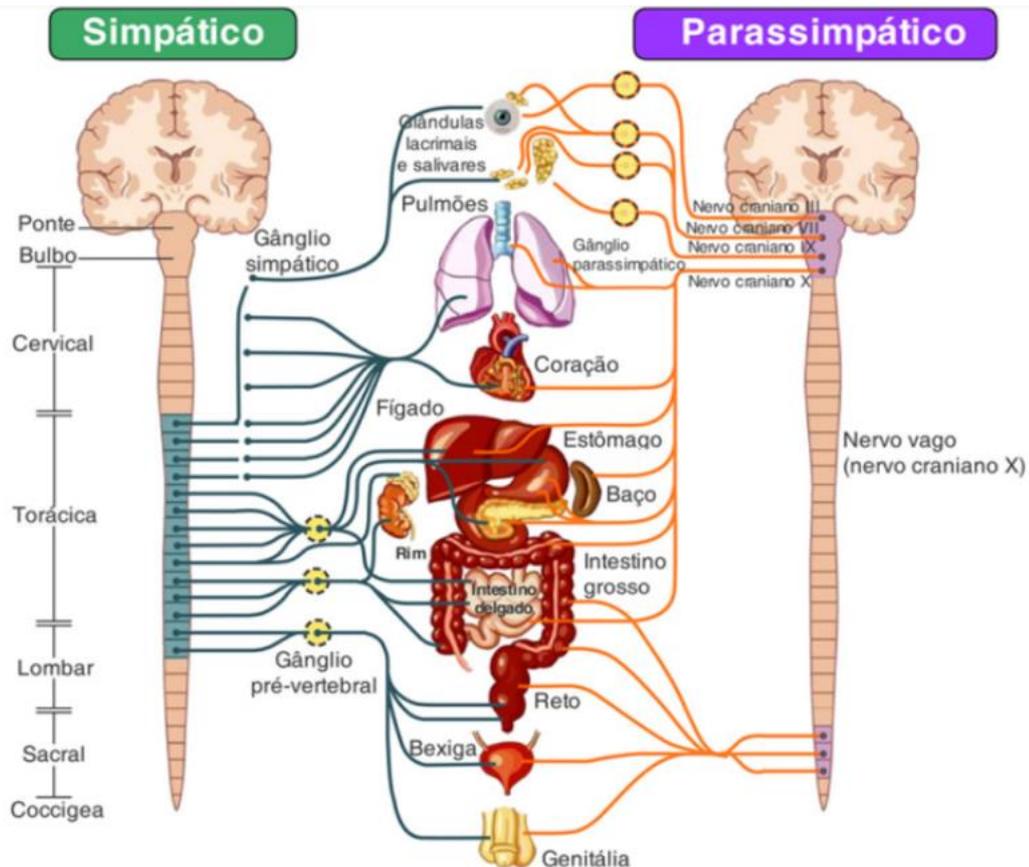
O Sistema Nervoso (SN) é uma complexa rede, que por impulsos nervosos, coordena o funcionamento do corpo e como ele reage aos estímulos externos. É anatomicamente dividido (Figura 1) em Sistema Nervoso Central (SNC), representado pelo encéfalo e medula espinhal e Sistema Nervoso Periférico (SNP), representados pelos gânglios e nervos (FILHO,2015; MUNIZ *et al.*, 2021).



**Figura 1:** Divisão anatômica do SN. Em vermelho encontra-se o SNC, composto por cérebro e medula espinhal, em azul representa o SNP, composto por nervos e gânglios. Fonte: GUYTON, A.C., 2017.

O SNP é capaz de conectar o SNC com o restante do corpo. Seus nervos são classificados como eferentes e aferentes, respectivamente enviando sinais derivados do SNP – como controle de musculatura, secreção de glândulas, funções viscerais e sinais derivados de estímulos sensoriais para o SNC. A via eferente do SNP pode ser funcionalmente dividida em Sistema Nervoso Somático (SNS), que controla movimentos voluntários como a musculatura esquelética, e Sistema Nervoso Autônomo (SNA), responsável por movimentos involuntários, como por exemplo, a musculatura lisa (MUNIZ *et al.*, 2021).

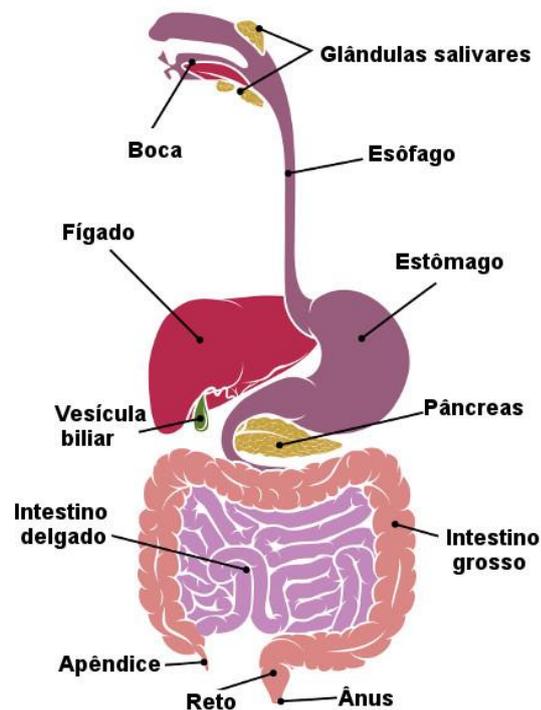
O SNA por sua vez, é subdividido em simpático, parassimpático e entérico (Figura 2). O simpático está relacionado às funções em momento de estresse, como reações de luta e fuga, enquanto o parassimpático tem função oposta. O SNE é uma divisão que controla toda a parte do trato gastrointestinal, como digestão e motilidade (FILHO, 2015; MUNIZ *et al.*, 2021).



**Figura 2:** Divisão do SNA simpático e parassimpático, um esquema mostrando as fibras após os gânglios que inervam os órgãos. Fonte: Disponível em <: [https://midia.atp.usp.br/impressos/redefor/EnsinoBiologia/Fisio\\_2011\\_2012/Fisiologia\\_v2\\_semana02.pdf](https://midia.atp.usp.br/impressos/redefor/EnsinoBiologia/Fisio_2011_2012/Fisiologia_v2_semana02.pdf):> Acesso em 23 novembro 2022.

## 1.1. SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

O SNA pode ser subdividido em simpático, parassimpático e sistema entérico, baseado na anatomia e funcionalidade. O sistema nervoso entérico (SNE) é encontrado ao longo de todo trato gastrointestinal, se estendendo do esôfago ao reto, estando presente também no pâncreas e no fígado, ilustrados na figura 3. (FURNESS, 2006).



**Figura 3:** Principais órgãos do trato digestório. Fonte: DOS SANTOS, V. S, 2022.

O SNE é composto principalmente por células gliais entéricas (CGE) e por neurônios entéricos. Essas células fazem parte de uma rede que controla mobilidade gastrointestinal, secreção, absorção de nutrientes, fluxo sanguíneo e processos inflamatórios (LOMAX *et al.*, 2005).

O controle da função gastrointestinal é feito principalmente pelos neurônios entéricos, classificados segundo sua morfologia, apresentando diferentes características, como reflexos completos intrínsecos do SNE pelos neurônios sensoriais e motores, além de haver também modulação através de neurônios

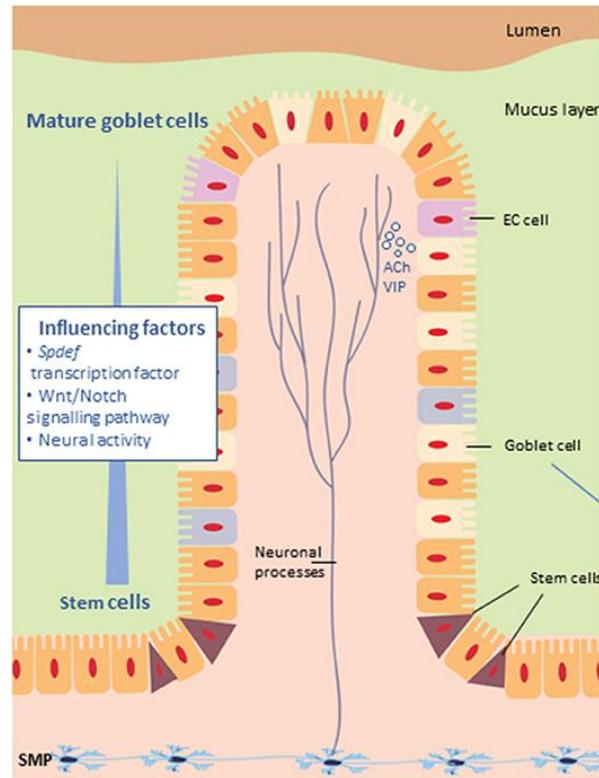
extrínsecos do sistema nervoso simpático, parassimpático, como um certo grau de independência do SNC (BUSH *et al.*, 1998; FRAUCHES, 2016).

O SNE é organizado em forma de plexos ao longo de todo o trato gastrointestinal. No intestino, temos dois principais plexos: plexo submucoso (também conhecido como Meissner) e o mioentérico (também conhecido como Auerbach), o primeiro presente na submucosa dos intestinos delgado e grosso, tendo função de regular o fluxo sanguíneo e células epiteliais; já o segundo está presente na túnica muscular circular interna do trato gastrointestinal, regulando a motilidade (peristaltismo) (BUSH *et al.*, 1998).

Os plexos entéricos seguem um padrão ao longo do sistema gastrointestinal, com variação na densidade e tamanho das células e gânglios, capazes de liberar marcadores químicos, receptores, enzimas ou neurotransmissores, que irão definir o tipo de função neuronal. As alterações nesses plexos, seja pela densidade ou pelos marcadores químicos, tem sido observadas em diferentes patologias (FRAUCHES, 2016).

As CGE estão em ambos os plexos, formando uma complexa rede por todo o trato gastrointestinal, onde mantém uma comunicação com diversos outros tipos celulares (células epiteliais do intestino, células mesenquimais e do sistema imune), além de interagir com os neurônios (BUSH *et al.*, 1998).

Esses plexos são derivados de ramificações abdominais do Nervo Vago, o maior nervo craniano, se estendendo desde o crânio até o abdome, sendo dividido em plexo gástrico, plexo celíaco e plexo hepático. O NV é um nervo misto composto por 80% de fibras aferentes e 20% de fibras eferentes, permitindo uma comunicação bidirecional entre o SNC e o SNE. Esse plexo tem a capacidade de detectar os metabólitos da microbiota por meio de seus aferentes, representada na Figura 4, e transferir essas informações intestinais para o SNC, que por sua vez, regula as funções do TGI e o comportamento alimentar, além de gerar respostas imunológicas (BONAZ, 2018; WANG *et al.*, 2020).



**Figura 4:** Esquema da inervação das microvilosidades intestinais. Os neurônios do plexo submucoso (SMP) estendem um processo neural que inerva as células capazes de liberar neurotransmissores. A região apical possui presença de grânulos de mucina alterando a morfologia da célula. Fonte: HERATH, M. et al., 2020.

Dados da literatura, nas últimas décadas, evidenciaram que o SNE é afetado por doenças inflamatórias intestinais, com morte celular e degeneração dos gânglios entéricos. A isquemia/reperfusão intestinal também é capaz de promover perda dos neurônios dos plexos mioentérico e submucoso, e, na última década, avanços sobre as alterações intestinais têm sido relatadas em doenças neurodegenerativas (GEBOS & COLLINS, 1998; LOMAX *et al*, 2005 apud PAULINO *et al*, 2011).

## 1.2. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

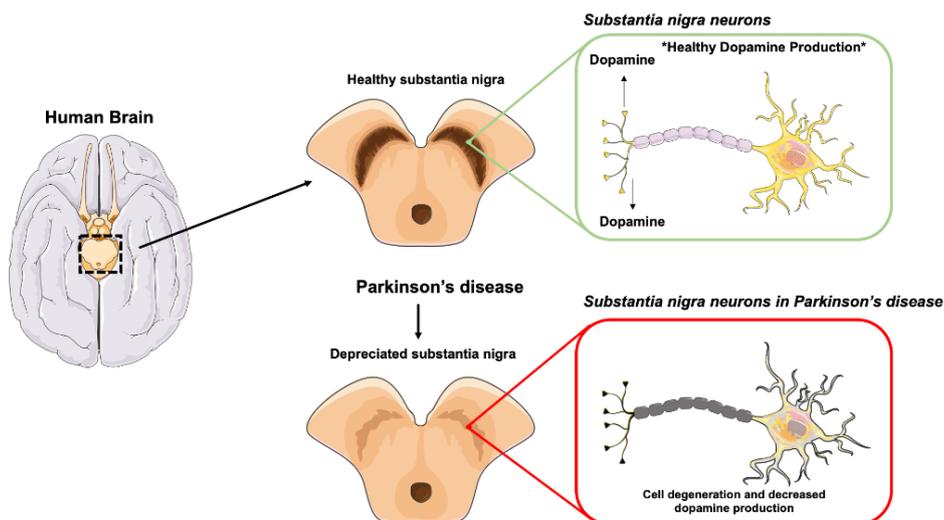
As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela destruição neuronal irreversível, levando à perda progressiva e incapacitante de determinadas funções do Sistema Nervoso. Algumas dessas doenças são consideradas as maiores causas de demências no mundo, sendo a doença de Parkinson (DP) a segunda mais comum na população idosa (BURNS, 2009).

O Brasil passa por uma transição demográfica com envelhecimento populacional, o que leva à prevalência de patologias comuns da terceira idade. Segundo o IGBE (2018), o número de homens e mulheres com mais de 60 anos aumentou 18% nos últimos 5 anos, e, em 2017, somavam mais de 30 milhões (SILVA, 2021).

A DP é a enfermidade neurodegenerativa que mais cresce em prevalência, incapacidades e mortes ao longo dos anos. Manifesta-se de forma crônica e progressiva devido à diminuição de dopamina nos gânglios da base, tendo como fator de risco mais importante a idade, além de exposição a produtos químicos e poluentes industriais (CHOU, 2020).

### 1.2.1. DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa do SNC, tendo sido descrita pela primeira vez em 1917 pelo médico inglês James Parkinson como paralisia agitante. É uma patologia crônica e progressiva responsável pela degeneração celular dos neurônios dopaminérgicos da porção compacta da substância negra, representada na Figura 6, refletindo sintomaticamente principalmente a nível motor, mas também a nível não motor (GONÇALVES, 2014).



**Figura 5:** Comparativo entre substância negra saudável e em degeneração na DP. Fonte: EOGHAN J, 2018

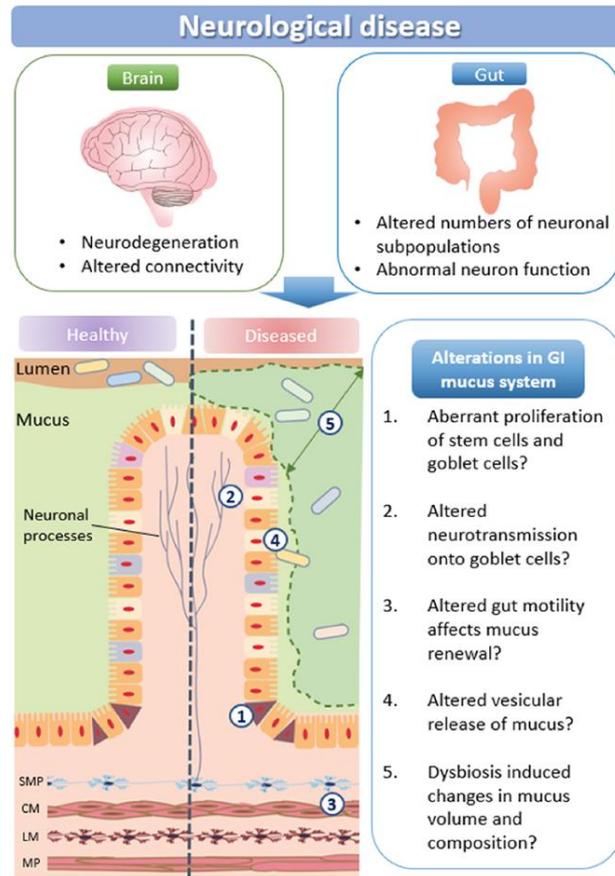
A DP caracteriza-se por sintomas como a diminuição do grau de movimento, movimentos lentos, rigidez muscular e tremor em repouso (ADLER, 2014). Além disso, pode apresentar bradicinesia, instabilidade postural, disfunção autonômica, déficits cognitivos, distúrbios psiquiátricos, perdas sensoriais e distúrbios do sono durante a evolução da doença (SVEINBJORNDOTTIR, 2016, GESI, 2000).

É considerada a segunda enfermidade neurodegenerativa mais comum na população idosa. Acomete preferencialmente pessoas com idade acima de 50 anos de ambos os sexos. Em 2004, havia uma estimativa de cerca de 4 milhões de pessoas portadoras de DP, sendo esperado que em 2030 haja o dobro de pessoas acometidas por essa doença (PINHEIRO; BARBOSA, 2018).

No Brasil, estima-se que existam 220 mil portadores de DP, sendo mais prevalente entre 70 e 79 anos com uma taxa de acometimento de 15 para cada 1000 habitantes. Estima-se que a cada ano, 36 mil novos casos sejam diagnosticados (BOVOLENTA; FELÍCIO, 2016; TYSNES, STORTEIN, 2017).

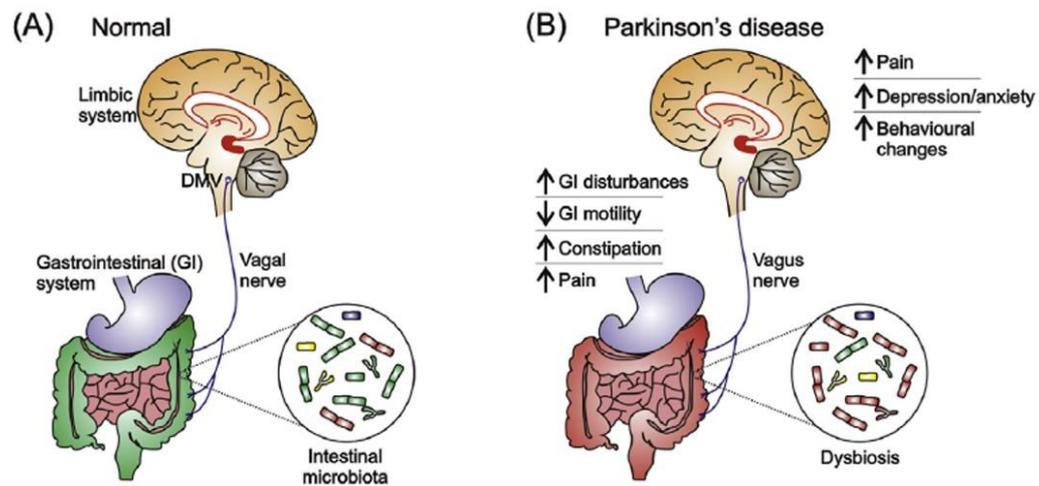
O diagnóstico da DP normalmente é realizado a partir da combinação de sinais motores cardinais: tremor de repouso, bradicinesia e anormalidades posturais (MARQUES *et al.*, 2020). É obtido por meio da análise clínica do paciente, visto que os demais métodos de investigação (como exames específicos de imagem) requerem tempo hábil e custo elevado (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2019). Apesar disso, existem manifestações iniciais que podem ser observadas em outras partes, como no intestino, antes da progressão severa da doença. São alterações conhecidas como sinais não motores (SNM), caracterizando a DP como uma doença multissistêmica (MUNHOZ, 2015).

Podemos observar disfunções no trato gastrointestinal (Figura 6), como constipação, dificuldade de mastigação, retardo do esvaziamento gástrico, boca seca ou excesso de salivação, disfagia e refluxo gastresofágico (relatados em cerca de 70% dos pacientes) associados à perda de neurônios (CERSOSIMO, 2012).



**Figura 6:** Doença neurológica pode afetar a produção de muco. Representação esquemática de potenciais alterações na produção de muco e comunidades microbianas em distúrbios neurológicos. SMP, plexo submucoso; MC, músculo circular; MP, plexo mioentérico. Fonte: HERATH, M. *et al.*, 2020.

O TGI possui uma microbiota (MI) importante para o funcionamento do metabolismo e homeostase, compreendendo cerca de 100 trilhões de bactérias e fungos, atuando na imuno-modulação, ativação imunológica e na absorção adequada de nutrientes (YANG, 2019; PENNA, 2001). Trabalhos recentes evidenciaram que 40-60% de pessoas com gastroparesia também têm crescimento excessivo de bactérias do intestino delgado (Figura 7) (JOHNSON,2018).



**Figura 7:** Comparativo entre microbiota intestinal em paciente saudável e disbiose em portador de DP. Fonte: PRADOS A, 2016.

Trabalhos realizados com modelos animais sugerem que o retardo do esvaziamento gastrointestinal pode estar associado ao comprometimento visceral. No entanto, os mecanismos da fisiopatologia do eixo cérebro-intestino na DP ainda não foram completamente elucidados (PELLEGRINI, 2015).

Estudos vem demonstrando que a relação entre MI e DP está associada a proteína  $\alpha$ -sinucleína. A  $\alpha$ -sinucleína é a proteína presente em terminais pré-sinápticos, estando envolvida na regulação da neurotransmissão e homeostase sináptica. Sua função ainda não foi completamente compreendida. Apesar de ser uma proteína fisiológica endógena, sua tendência em se aglomerar a transforma em uma proteína patogênica quando mal dobrada, formando estruturas complexas, insolúveis e tóxicas (MIRANDA-MORALES, 2017).

O dobramento incorreto da  $\alpha$ -sinucleína acarreta na formação de Corpos de Lewy responsáveis pela disfunção mitocondrial em neurônios dopaminérgicos (DA), pela estimulação de resposta inflamatória na micróglia e pelo aumento do estresse oxidativo (EO) – que intensifica a agregação de  $\alpha$ -sinucleína, formando um ciclo de *feedback* positivo, desencadeando a apoptose das células nervosas, características da DP. Esses complexos insolúveis são observados no cérebro (bulbo olfativo) e no SNE. Isso sugere que o início do acúmulo pode ser no intestino e alcança o SNC pelo Nervo Vago. (TOMÉ, 2013; LEI, Q. *et al.*, 2021).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica sobre manifestações intestinais na doença de Parkinson como potencial alvo para diagnóstico, utilizando artigos publicados e disponíveis no banco de dados Pubmed nos últimos 10 anos.

### 2.2. ESPECÍFICOS

- Descrever alterações causadas pelo Parkinson na microbiota intestinal (disbiose);
- Investigar a correlação entre o acúmulo de alfa-sinucleína no SNC a DP;
- Avaliar a associação entre a permeabilidade intestinal associada e a disbiose;
- Descrever as alterações peristálticas no TGI na DP.

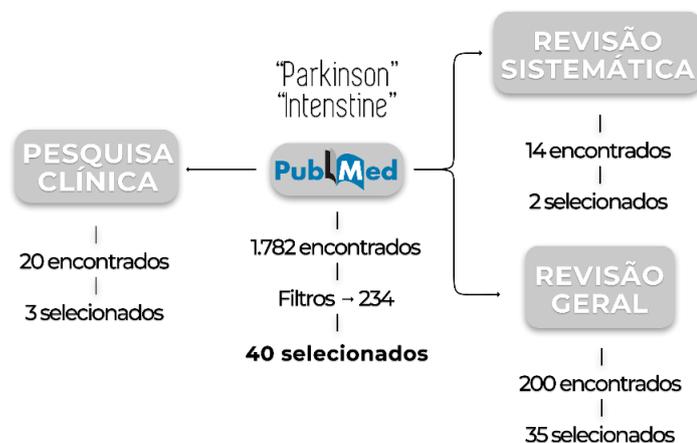
### 3. METODOLOGIA

Para a realização do estudo, foi conduzida uma revisão sistemática usando as palavras-chaves: Parkinson e intestino, incluindo artigos publicados entre os anos de 2012 e 2022 na plataforma Pubmed, para melhor compreender a doença e responder a associação das alterações do TGI na DP.

Para a seleção dos artigos encontrados, como critério de inclusão para esse estudo, os selecionados relataram a relação entre a doença de Parkinson e manifestações intestinais, tais como disbiose, agregação de  $\alpha$ -sinucleína e alteração da permeabilidade intestinal, separados em dois grupos artigos revisões (incluindo geral e sistemática) e relatos de casos.

Como critério de exclusão, os artigos que correlacionaram de forma muito abrangente o tema, os órgãos, e/ou diversas doenças neurodegenerativas e outras relações com o TGI, como por exemplo o uso dele como via farmacológica ou inflamação intestinal.

No fluxograma a seguir (Figura 8), temos a plataforma Pubmed como principal fonte de pesquisa de artigos. Com as palavras-chave, foram encontrados 1782 artigos ao todo. Após aplicados os filtros necessários (publicações dos últimos 10 anos; artigos completos gratuitos; pesquisa clínica; revisão sistemática; revisão geral), foram encontrados 234 artigos. Dentre estes, 20 de pesquisa clínica – sendo 3 deles selecionados; 14 de revisão sistemática, sendo 2 selecionados; 200 artigos de revisão geral, sendo 35 selecionados. Por fim, dentre os 234 artigos encontrados, 40 foram utilizados para revisão, com base nos critérios de inclusão e exclusão.



**Figura 8:** Fluxograma da metodologia aplicada no trabalho.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela a seguir traz as informações detalhadas dos artigos utilizados no desenvolvimento da pesquisa.

**Tabela 1:** Análises dos dados obtidos em artigos da revisão sobre a relação de DP com alterações intestinais.

Título / Autor / Ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
<b>PESQUISAS CLÍNICAS</b>			
<i>Effect of Berberine Hydrochloride on the Diversity of Intestinal Flora in Parkinson's Disease Patients</i>  Jiaojiao Li, et al, 2022	Analisar o efeito do cloridrato de berberina sobre a diversidade da flora intestinal para esclarecer melhor o valor da utilização do cloridrato de berberina em pacientes com DP.  Dose: [0,1g/comprimido], administrado por via oral 2 comprimidos 3 vezes ao dia por 3 meses.	- 3 meses de tratamento, houve redução das citocinas IL-8, IL-6 e TNF-a  - Aumento da abundância das espécies  - Redução do tipo de espécie.	O cloridrato de berberina pode suprimir a expressão de fatores inflamatórios em pacientes com DP e melhorar o distúrbio da flora intestinal. Uma vez que a flora intestinal da DP pode promover a ocorrência de misfolding de $\alpha$ -sinucleína, o estudo sobre a flora intestinal da DP e citocinas inflamatórias pode complementar ainda mais o mecanismo terapêutico do cloridrato de berberina.
<i>Interventional Influence of the Intestinal Microbiome Through Dietary Intervention and Bowel Cleansing Might Improve Motor Symptoms in Parkinson's Disease</i>  Tobias H. et al, 2020	Compreender melhor o microbioma intestinal, e a disseminação da alfa-sinucleína através de processos inflamatórios dentro do intestino e a possível intervenção dietética e de limpeza intestinal na melhora dos sintomas da DP.	- Redução de Prevotellaceae, Bacteroidetes dos gêneros Butyrivimonas e Odoribacter na DP.  - Aumento relativo de <i>Actinobacteriae Firmicutes</i> e <i>Negativicutes</i> filo <i>Proteobacteria</i>  - Redução da dose de levodopa em paciente que fazem limpeza intestinal combinada e intervenção dietética vegetariano ovo-lacto por um ano.	Presença de disbiose em pacientes com DP. Além disso, uma ligação entre o microbioma e o curso clínico parece provável. A intervenção dietética e a limpeza intestinal são métodos suficientes para impactar o microbioma intestinal em pacientes com DP, sendo um possível alvo terapêutico.
<i>Clinical and manometric characteristics of patients with Parkinson's disease and esophageal symptoms</i>  Su, A. et al, 2017	Caracterizar objetivamente a disfagia e/ou outros sintomas esofágicos em pacientes com DP, avaliar a prevalência de obstrução do fluxo de saída do EGJ, bem como distúrbios maiores ou menores do peristaltismo esofágico levando a comprometimento do clearance esofágico e destacar parâmetros objetivos que possam ajudar no algoritmo de manejo atual para pacientes com sintomas esofágicos.	- Pacientes com DP apresentaram disfagia (62%), odinofagia (6%), RGE (azia 37%, regurgitação 31%, dor torácica 28%) e perda de peso.  - 39% apresentaram obstrução do fluxo de saída da junção esofagogastrica, 48% espasmo esofágico difuso, 55% peristaltismo esofágico ineficaz, 48% peristaltismo fragmentado e apenas 6% apresentaram traçados normais de manometria de alta resolução (GRH).	A disfagia esofágica é comum em pacientes com DP e está associada a uma alta prevalência de distúrbios de motilidade subjacentes, conforme identificado pela GRH. Tais distúrbios persistem apesar do tratamento para a DP e podem exigir terapia farmacológica e/ou endoscópica adicional. No entanto, o impacto exato dessas anormalidades de motilidade na indução dos sintomas e seu papel em influenciar o manejo clínico não são claros e exigirão mais estudos.

## DEMAIS ARTIGOS

Título / Autor / Ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
The Association Between the Gut Microbiota and Parkinson's Disease, a Meta-Analysis  Ting Shen, 2021	Verificar as variações compartilhadas da microbiota intestinal, em pacientes com DP em comparação com pacientes saudáveis.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevotellaceae, Faecalibacterium e Lachnospiraceae reduzido em pacientes com DP.</li> <li>- Bifidobacteriaceae, Ruminococcaceae, Verrucomicrobiaceae e Christensenellaceae aumentado em pacientes com DP.</li> <li>- As diferenças de abundância de Lactobacillaceae, Enterobacteriaceae e Bacteroidaceae entre não foram estatisticamente significativas.</li> </ul>	Alterações compartilhadas de certas microbiotas intestinais em pacientes com DP diferentes regiões geográficas. O desequilíbrio ecológico dessas microbiotas intestinais pode levar ao comprometimento do processo de produção de AGCC, metabolismo lipídico, função imunorreguladora, permeabilidade intestinal, etc. Assim, a alteração da microbiota intestinal poderia ser considerada como um gatilho ambiental do processo patológico da DP e contribuir para o desenvolvimento da DP.
Association of small intestinal bacterial overgrowth with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis  Xiaoqing Li, 2021	Investigar a prevalência de supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) em pacientes com DP.	- Prevalência de SIBO na DP foi alta (55%, IC 95% 38–72) em pacientes diagnosticados pelo teste espiratório de hidrogênio de lactulose e teste respiratório de hidrogênio de glicose.	Em conclusão, nossa metanálise encontrou uma forte associação entre SIBO e DP, com aproximadamente metade dos pacientes com DP testando positivo para SIBO.
Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease  Mulak, 2015	Compreender e descrever a desregulação eixo cérebro-intestino-microbiota na DP	Associada a manifestações gastrointestinais frequentemente anteriores a sintomas motores, bem como à patogênese da própria DP, apoiando a hipótese de que o processo patológico se espalha do intestino para o cérebro. A estimulação excessiva do sistema imune inato resultante da disbiose intestinal e/ou do supercrescimento bacteriano do intestino delgado e do aumento da permeabilidade intestinal pode induzir inflamação sistêmica, enquanto a ativação de neurônios entéricos e células gliais entéricas pode contribuir para o início do desdobramento da alfa-sinucleína.	Uma melhor compreensão das interações cérebro-intestino-microbiota deve trazer uma nova visão na fisiopatologia da DP, permitir um diagnóstico precoce com foco em biomarcadores periféricos dentro da ENS, bem como levar a novas opções terapêuticas na DP. Intervenções dietéticas ou farmacológicas devem ter como objetivo modificar a composição da microbiota intestinal e melhorar a integridade da barreira epitelial intestinal em pacientes com DP ou indivíduos com maior risco para a doença. Isso poderia influenciar o passo inicial da seguinte cascata de neurodegeneração na DP. A elucidação da relação temporal e causal entre as alterações da microbiota intestinal e a patogênese da DP será de grande relevância clínica. Aguardam-se novos estudos sobre uma nova abordagem terapêutica na DP baseada na modificação da microbiota intestinal com probióticos, prebióticos ou mesmo transplante de microbiota fecal
Parkinson's Disease and Gut Microbiota  Hirayama, M. 2021	Descrever a relação da microbiota com acúmulo de alfa-sinucleína	Akkermansia é capaz de degradar mucina e está aumentada na DP.  Bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta diminuídas na DP. Isso aumenta a permeabilidade intestinal facilitando as toxinas migrarem pelos plexos nervosos intestinais e aumentar a agregação de fibrilas de alfa-sinucleína.	As células enteroendócrinas têm uma sinapse direta para os aferentes vagais, e o núcleo vagal tem vias sinápticas para o SN e o estriado. É provável que as bactérias intestinais estejam envolvidas na formação de fibrilas intestinais de $\alpha$ -sinucleína.

<p>The gut-brain axis and Parkinson disease: clinical and pathogenetic relevance Menozzi, E, <i>et al</i>, 2021</p>	<p>Examinar a relação entre distúrbios gastrointestinais e DP. Primeiro, resumimos o papel patogênico do trato gastrointestinal e os princípios que sustentam a existência de um eixo "intestino-cérebro" na DP. Nessa perspectiva, discutimos os distúrbios gastrointestinais mais relevantes relacionados à DP, concentrando-nos nas implicações práticas de seu manejo na função neurológica.</p>	<p>Evidências crescentes sugerem uma relação recíproca entre manifestações gastroenterológicas e neurológicas na DP. Essa relação começa na fase prodrômica da doença, quando as manifestações neurológicas podem ser muito leves ou ausentes. Nesta fase, no fenótipo "intestino-cérebro" da DP, a doença pode ser reconhecida como uma "síndrome intestinal", onde vários fatores, como disbiose microbiana, intestino permeável/endotoxemia e inflamação intestinal, podem levar à sinucleinopatia <math>\alpha</math> periférica e disfunção intestinal</p>	<p>Reconhecer a presença de distúrbios gastrointestinais poderia potencialmente permitir a identificação de pessoas em risco de desenvolver DP para oferecer-lhes terapias modificadoras da doença antes da disseminação central da <math>\alpha</math>-sinucleína patológica.</p>
<p>Review: The Role of Intestinal Dysbiosis in Parkinson's Disease Huang, Y, 2021</p>	<p>Revisar estudos existentes que exploraram o papel da disbiose intestinal na doença de Parkinson, concentrando-se nos papéis microbiota, seus metabólitos e componentes na inflamação, falha de barreira, ativação microglial e patologia <math>\alpha</math>-sinucleína.</p>	<p>A disbiose intestinal está provavelmente envolvida na patogênese da doença de Parkinson através de mecanismos que incluem destruição de barreiras, inflamação e estresse oxidativo, diminuição da produção de dopamina e mimetismo molecular.</p> <p>A influência da microbiota intestinal no SNC não foi totalmente elucidada. Ao ver toda a população da microbiota intestinal como um único genoma ou metaboliza, grandes mudanças podem ser observadas no intestino, manifestadas como diminuição dos níveis de AGCC, liberação elevada de LPS e alterações na síntese de neurotransmissores enterogênicos.</p>	<p>Esses metabólitos e componentes microbianos podem influenciar a função imunológica e nervosa do hospedeiro através de vários mecanismos, incluindo o aumento da permeabilidade de barreiras, inflamação e estresse oxidativo, diminuição da produção de dopamina e mimetismo molecular. Além disso, os componentes patogênicos dos microrganismos intestinais podem ativar as células inflamatórias no trato gastrointestinal e promover a produção de fatores inflamatórios, que atingem o SNC através da circulação sanguínea.</p>
<p>Microbiome changes: an indicator of Parkinson's disease? Haikal, 2019</p>	<p>Resumir os resultados de estudos principalmente em humanos, mas também alguns estudos em modelos animais, discutiremos as razões por trás dos achados muitas vezes contraditórios e relacionaremos os achados com estudos em outras condições de doença.</p>	<p>Embora muitos estudos tenham encontrado uma diminuição na família bacteriana. Prevotellaceae e em gêneros bacterianos produtores de butirato, como Roseburia e Faecalibacterium, e um aumento nos gêneros Akkermansia, muitos dos estudos relataram achados contraditórios.</p>	<p>Estudos de microbioma geram uma riqueza de informações difíceis de interpretar. Estabelecer uma relação causal entre a disbiose do microbioma e o início ou progressão da doença poderia abrir a porta para o biomarcador e identificar possíveis alvos de intervenção. Não há dúvida de que campo dos estudos do microbioma é uma grande promessa, no entanto, a partir de agora, a microbiota fecal não pode ser usada como um biomarcador para a DP, mas talvez a inspiração possa ser extraída dos campos da obesidade e dos estudos de DII, onde o aprendizado de máquina tem sido empregado com sucesso para ajudar na identificação de classificadores.</p>
<p>The Intestinal Barrier in Parkinson's Disease: Current State of Knowledge Sven C D van IJzendoorn 2019</p>	<p>Revisamos as evidências disponíveis para uma barreira intestinal comprometida em pacientes com DP. Discutimos a possível contribuição da disfunção da barreira intestinal para a patogênese da DP e suas possíveis implicações clínicas e, eventualmente, propomos direções para futuras pesquisas.</p>	<p>Resultados preliminares sugerem um aumento na permeabilidade da barreira do cólon em pacientes com DP. Considerando que um intestino permeável pode permitir que fatores do lúmen intestinal provoquem efeitos negativos sobre as células nervosas no intestino e no cérebro, a fortificação da barreira intestinal pode fornecer uma nova abordagem terapêutica na DP. Tal abordagem tem sido proposta em outros distúrbios gastrointestinais</p>	

<p>Parkinson's Disease and the Gut: Future Perspectives for Early Diagnosis Harsanyi J., 2020</p>	<p>(i) resumir possibilidades experimentais de diagnóstico precoce da DP com base em biópsias e autópsias de pacientes com DP e modelos animais; (ii) com base no conhecimento atual, delinear possíveis mecanismos pelos quais a doença pode se desenvolver e se espalhar no SNC e, (iii) finalmente, focalizamos a complexidade e a falta de informação nos estudos e tentamos explorar as possibilidades de melhorar a detecção de processos patológicos relacionados à DP em tecidos GIT.</p>		<p>AK concentrou-se em modelos animais e genéticos da doença de Parkinson, onde ela pode usar melhor sua experiência de longo prazo campo. Além disso, ela se concentrou nas possibilidades de melhorar a detecção de alterações patológicas relacionadas à DP nos tecidos do TGI, em particular a microscopia confocal e a análise FLIM. Todos os autores contribuíram para o artigo e aprovaram a versão submetida.</p>
<p>Microbiota Dysbiosis in Parkinson Disease-In Search of a Biomarker  Julia Maya Nowak, 2022</p>	<p>objetivo desta revisão é identificar biomarcadores bacterianos intestinais da doença de Parkinson</p>	<p>Os estudos desta revisão relatam bactérias de níveis taxonômicos variados, o que impede os autores de chegarem a uma conclusão clara.</p>	<p>Foi concluído que pesquisas futuras sobre a microbiota intestinal em indivíduos com DP devem ser realizadas incluindo conjuntos de dados internacionais, preferencialmente com pacientes de origens étnicas variadas e de diferentes localizações geográficas.</p>
<p>Gastrointestinal Dysfunctions in Parkinson's Disease: Symptoms and Treatments  Andrée-Anne Poirier, 2016</p>	<p>esta revisão visa fornecer uma visão abrangente das múltiplas características gastrointestinais da doença, juntamente com as abordagens terapêuticas usadas para reduzir sua carga.</p>	<p>foi proposto que as deficiências não dopaminérgicas periféricas podem preceder a alteração dos neurônios dopaminérgicos no sistema nervoso central e, em última análise, o surgimento de sintomas motores.</p>	<p>Existem várias linhas de evidência que demonstram claramente que as disfunções gastrointestinais não são apenas sintomas com um tratamento desafiador, mas também são relevantes para o próprio processo que causa a DP, provavelmente como reflexos de processos que são sob controle da ENS. Os sintomas gastrointestinais na DP merecem mais atenção e pesquisas mais detalhadas para se compreender os seus mecanismos e causas.</p>
<p>Roles of <math>\alpha</math>-synuclein in gastrointestinal microbiome dysbiosis-related Parkinson's disease progression (Review)  Qingchun Lei, 2021</p>	<p>A presente revisão discute o acúmulo anormal de <math>\alpha</math> syn no intestino causado pelas alterações do GM e o aumento dos níveis de transporte de <math>\alpha</math> syn para o SNC via MBBA, resultando na perda de neurônios DA e aumento da resposta inflamatória do células microgliais no cérebro de pacientes com DP.</p>	<p>Os níveis anormais de <math>\alpha</math> syn agregam-se na substância negra, levando não só à formação de corpos de Lewis eosinofílicos no citoplasma e disfunção mitocondrial em neurônios dopaminérgicos (DA), mas também levando à estimulação de uma resposta inflamatória no microglia. Essas alterações patológicas resultam em aumento do estresse oxidativo (EO), que desencadeia a apoptose das células nervosas, característica da DP. Esse aumento no OS oxida e intensifica ainda mais a agregação anormal de <math>\alpha</math>-syn, eventualmente formando um ciclo de feedback positivo.</p>	<p>A microbiota intestinal contribui para a patogênese da DP, o que mudou a visão anterior de que a etiologia da DP está concentrada no cérebro. A <math>\alpha</math>-syn mal dobrada e anormalmente agregada nos intestinos de pacientes com DP é transportada dos intestinos para o cérebro através do mgb. A disseminação e agregação anormal de <math>\alpha</math>-syn no cérebro resulta na formação de LBs em neurônios DA ativação da microglia, produção de fatores inflamatórios, aumento do OS e, finalmente, apoptose.</p>
<p>Molecular Communication Between Neuronal Networks and Intestinal Epithelial Cells in Gut Inflammation and Parkinson's Disease  Alice Drobny, 2021</p>	<p>Focamos em avaliar a contribuição do epitélio intestinal, a comunicação entre as células epiteliais intestinais, microbiota, células imunes e neuronais, com os mecanismos que causam alterações da integridade epitelial.</p>	<p>Nesta revisão, resumimos a comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino no contexto da doença de Parkinson e disfunção/inflamação intestinal presente na doença inflamatória intestinal.</p>	<p>Conforme descrito em nossa revisão, os mecanismos da doença da DP são complexos e exibem uma variedade de facetas patológicas. As manifestações gastrointestinais são os sintomas mais significativos na fase prodromica da DP (115), sugerindo a comunicação direta do intestino e do cérebro.</p>
<p>Microbes Tickling Your Tummy: the Importance of the Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease</p>	<p>Revisamos descobertas recentes que sustentam que as mudanças na composição da microbiota intestinal podem ser um gatilho para a</p>	<p>Pesquisas recentes revelaram que pacientes com DP exibem um perfil de microbiota pró-inflamatória em seu trato intestinal que pode aumentar a permeabilidade intestinal,</p>	<p>A DP e possivelmente outras doenças neurodegenerativas estão associadas à disbiose no trato gastrointestinal, o que pode resultar em um desequilíbrio do sistema</p>

Paula Perez-Pardo, 2017	inflamação que contribui para a neurodegeneração na DP.	permitindo o vazamento de produtos bacterianos e mediadores inflamatórios dos intestinos. Evidências na literatura indicam que a deposição de alfa-sinucleína pode começar no sistema nervoso entérico por atividade imune pró-inflamatória e depois se propagar para o SNC. Alternativamente, a resposta inflamatória periférica pode afetar o cérebro por meio de mecanismos sistêmicos.	imunológico do hospedeiro. Como consequência, a inflamação da mucosa e sistêmica pode atingir o cérebro, onde causa a neurodegeneração. Ultimamente, tem sido levantada a hipótese de que a patologia da DP começa no trato GI décadas antes de progredir para o SNC.
From the intestinal mucosal barrier to the enteric neuromuscular compartment: an integrated overview on the morphological changes in Parkinson's disease  Carolina Pellegrini, 2021	A presente revisão fornece uma avaliação completa do conhecimento disponível sobre as alterações morfológicas da barreira da mucosa intestinal, com foco particular em IEB, ENS e camadas musculares entéricas na DP.	vários artigos de revisão reuniram evidências sobre as alterações da rede neuroimune de bactérias entéricas na DP, falta uma revisão da literatura sobre as alterações morfológicas específicas que ocorrem na barreira da mucosa intestinal, no SNE e nas camadas musculares entéricas na DP.	Evidências atuais apontam que alterações morfológicas de IEB, ENS e compartimento muscular intestinal na DP podem contribuir para disfunções intestinais. De fato, estudos humanos e pré-clínicos mostram que a DP está associada a alterações na expressão da distribuição de TJs, produção alterada de muco, rearranjo da codificação neuronal entérica, remodelação fibrótica da parede intestinal e alterações das células musculares entéricas.
Gut microenvironmental changes as a potential trigger in Parkinson's disease through the gut-brain axis  Szu-Ju Chen, 2022	Nesta revisão, discutiremos a complexa interação entre fatores genéticos e alterações microambientais intestinais que contribuem para a patogênese da DP.	Uma infinidade de evidências revelou diferentes microbiomas intestinais e metabólitos intestinais em pacientes com DP em comparação com controles não afetados. Inflamação intestinal crônica e integridade da barreira intestinal prejudicada foram observadas em pacientes humanos com DP e modelos de DP em camundongos.	As evidências acumuladas de estudos em humanos e animais mostrando alterações na microbiota intestinal na DP e a importância do eixo intestino-cérebro no processo de DP, futuras estratégias orientadas para o intestino para harmonizar o microambiente intestinal podem ter o potencial de interromper ou interromper a doença processo no início do estágio intestinal prodromico da DP.

A partir dos artigos selecionados, foi observado que a doença de Parkinson estaria relacionada a alterações intestinais (Tabela 2). Dentre as principais alterações encontradas, temos: aumento da disbiose – relacionada ao aumento da permeabilidade intestinal, aumento da agregação de alfa-sinucleína, diminuição da peristalse no TGI – provavelmente relacionada ao aumento da constipação presente no Parkinson.

**Tabela 2:** Alterações intestinais encontradas em pacientes com DP.

<b>DISBIOSE</b>	↑
<b>PERMEABILIDADE DA MUCOSA INTESTINAL</b>	↑
<b>AGREGAÇÃO DE <math>\alpha</math>-SINUCLÉINA</b>	↑
<b>PERISTALSE</b>	↓
<b>CONSTIPAÇÃO</b>	↑

Legenda: ↑ indica aumento, ↓ indica diminuição. Fonte: autoria própria.

#### 4.1. ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA INTESTINAL

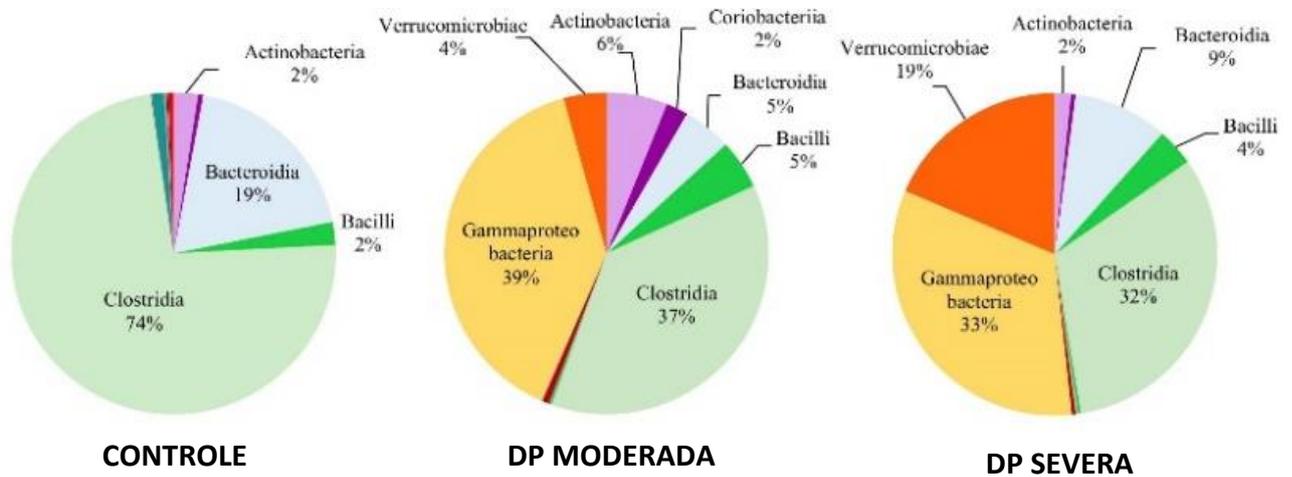
Foram realizados 11 estudos com 973 participantes para a associação da prevalência combinada de supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) em pacientes com doença de Parkinson e grupo controle. A prevalência de SIBO em portadores da DP foi de 46%, não tendo sido identificado um preditor óbvio entre um e outro (LI X, *et al.*, 2021).

Apesar disso, existem estudos que sugerem que a disbiose intestinal está envolvida na patogênese da doença de Parkinson através de mecanismos de destruição da barreira mucosa, inflamação e estresse oxidativo, além da diminuição da produção de dopamina e mimetismo molecular (HUANG Y, *et. al*, 2021).

Alguns estudos realizados em portadores de DP observaram aumento de filos específicos de bactérias da microbiota intestinal. Os quatro filos dominantes (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*) compreendiam 98,4% da microbiota média do grupo controle e apenas 88,1% da microbiota média dentre os portadores de DP, indicando um crescimento anormal de bactérias fora dos filos dominantes (GORECKI, AM *et al.*, 2019).

Esse mesmo estudo demonstrou que a *Clostridia* (bacilo anaeróbico, pertencente ao filo *Firmicutes*) corresponde a 37% na DP moderada, 32% em parkinsonismo severo e, em situações normais, corresponde a 74%. Seguida da *Gammaproteobactéria* (bactérias gram-negativas do filo *Proteobacteria*) presente somente na DP e não em situações normais, correspondendo a 39% e 33% na DP

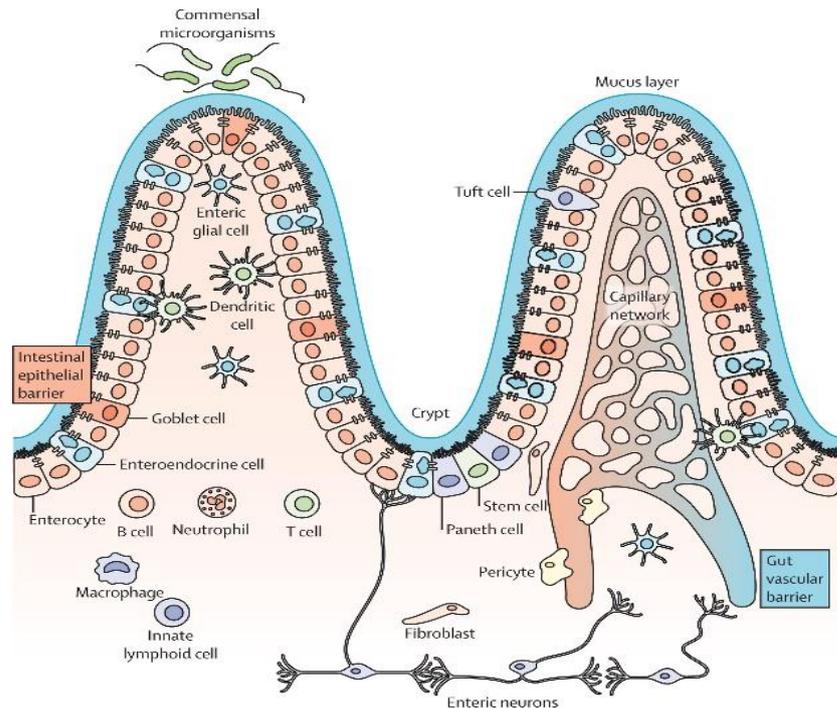
moderada e severa, respectivamente. Já as *Bacteroidias* encontram-se diminuídas na DP, baixando de 19% em casos normais para 5% DP moderada e para 9% na severa.



**Figura 9:** Abundância bacteriana média em grupo controle e DP moderada e severa. Fonte: Adaptado de GORECKI, AM *et. al*, 2019.

Na análise de alterações da microbiota, verificou-se uma modulação onde houve aumento de bactérias específicas, como a *Akkermansia muciniphila*, e diminuição de outras, como a *Blautia obeum*. Essas alterações podem variar de acordo com cada paciente, a depender estágio de avanço da DP – mas são encontradas na maior parte dos casos (NOWAK, J. M. *et al.*, 2022).

Dentre as bactérias do filo *Verrucomicrobiota* presentes em maior quantidade em indivíduos com DP moderada e severa, destaca-se a *Akkermansia muciniphila* que em níveis elevados pode lesionar a barreira da mucosa intestinal, alterando sua permeabilidade, facilitando dessa forma a permeabilidade de toxinas, proteínas (como lipopolissacarídeos e pesticidas) e bactérias do intestino para o peritônio, permitindo a exposição do plexo neural e nervo vago, levando à uma agregação anormal de fibrilas de  $\alpha$ -sinucleína (HIRAYAMA, 2021; LEI, 2021).



**Figura 10:** Destruição de barreira mucosa e exposição de nervo vago a toxinas. Fonte: PELLEGRINI, C. *et. al*, 2022.

Foram encontradas alterações relacionadas à diminuição de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta. Essa diminuição pode influenciar no processo inflamatório colônico e contribuir para o processo neurodegenerativo através da agregação de  $\alpha$ -sinucleína (BULLICH, C. *et al.*, 2019).

**Tabela 3:** Principais bactérias alteradas durante a evolução da DP

<i>Actinobacteria</i>	↑	GC 2% → DP 6%
<i>Bacteroidia</i>	↓	GC 19% → DP 5%
<i>Bacili</i>	↑	GC 2% → DP 5%
<i>Coriobacteriia</i>	↑	GC 0,4 → DP 2%
<i>Clostridia</i>	↓↓	GC 74% → DP 32%
<i>Gammaproteobacteria</i>	↑↑	GC 0,0% → DP 39%
<i>Verrucomicrobiae</i>	↑↑	GC 0,5% → DP 19%

Legenda: GC: Grupo Controle; DP: Doença de Parkinson; ↑ indica aumento, ↓ indica diminuição.

Fonte: autoria própria.

Dentre os principais testes para avaliação de disbiose, temos: Microbioma Intestinal (teste genético) e a análise fecal. A alteração nesses exames, somados à suspeita de parkinsonismo podem auxiliar no resultado precoce – ainda na fase não motora da doença. Com isso, essa investigação intestinal pode ser avaliada como possível alvo para o diagnóstico e tratamento de Parkinson.

#### **4.2. CORPOS DE LEWY NO INTESTINO**

Pesquisas realizadas indicam que a maioria dos pacientes sofrem com sintomas de TGI, que incluem disfagia, distensão abdominal, náuseas, vômitos, gastroparesia e constipação durante o curso da doença. O acúmulo precoce da patologia de Lewy no SNC e no SNE implica também em outros sintomas, como descoordenação faríngea, comprometimento da motilidade/peristaltismo esofágico e gástrico, dor crônica, alteração permeabilidade intestinal e disfunção autonômica do cólon, com constipação subsequente. Isso pode levar a complicações como desidratação, efeitos insuficientes de medicamentos, pneumonia por aspiração, obstrução intestinal e megacólon – que frequentemente levam à hospitalização (WARNECKE, T. *et al.*, 2022).

#### **4.3. ALTERAÇÃO DE MOTILIDADE DO TGI**

Trabalhos realizados em portadores de DP encontraram alterações na motilidade esofágica, associadas também à disfagia à perda de peso. Dentre os 33 pacientes com DP, 16 (48%) dos pacientes apresentaram espasmo esofágico difuso, 18 (55%), peristaltismo esofágico ineficaz e 16 (48%) peristaltismo fragmentado. Existe a hipótese de que essa diminuição da peristalse pode estar relacionada à disbiose, visto que leva ao comprometimento da limpeza do TGI, mas os estudos ainda não foram claramente elucidados (SU, A. *et al.*, 2017).

## 5. CONCLUSÃO

Após o levantamento de dados sobre a relação intestino-cérebro, podemos destacar que esse eixo é um alvo tanto para diagnóstico quanto para tratamento da doença de Parkinson. Existem hipóteses dessa linha de pesquisa que sugerem a explicação das possíveis causas e consequências das alterações causadas na microbiota intestinal pela DP. Essas hipóteses vêm sendo elucidadas nos últimos anos direcionando os estudos a uma correlação direta.

No entanto, é evidente que há uma alteração de microbiota, aumentando e diminuindo em diferentes tipos de bactérias. Essa disbiose pode estar diretamente relacionada à diminuição da peristalse do TGI e ao acúmulo de alfa-sinucleína no SNC e no intestino, acarretada pelo aumento da permeabilidade intestinal devido à degradação de mucina pela abundância de bactérias comensais. Além disso, essa permeabilidade permite a exposição do nervo vago a bactérias e toxinas através do peritônio, além da passagem de  $\alpha$ -sinucleína mal dobrada do intestino para o SNC, desencadeando a apoptose das células nervosas, características da DP.

Por isso mais estudos sobre a relação eixo cérebro-intestino na DP (e outras doenças integradas ao eixo do SNE) são necessários, visando o intestino como potencial alvo para diagnóstico precoce, bem como melhorar as formas de tratamento.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER CH. Premotor symptoms and early diagnosis of Parkinson's disease. **The International journal of neuroscience**. 2011;121 Suppl 2:3-8.

BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson Disease. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 1, p. 27-42, 2019.

BONAZ, B.; BAZIN, T.; PELLISSIER, S. O nervo vago na interface do eixo Microbiota-intestino-cérebro. **Frontiers in neuroscience** , v. 12, p. 49, 2018.

BOVOLENTA, T. M.; FELÍCIO, A. C. Pacientes com Parkinson no contexto da Política Pública de Saúde Brasileira. **Einstein** (São Paulo), v. 14, n. 3, p. 7-9, 2016.

BURNS, A.; Iliffe, S.; **British Med. J.**2009 , 338, b158.

Cersosimo MG, Benarroch EE. Neurobiology of Disease Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson ' s disease. **Neurobiol Dis**. 2012;46(3):559–64

CHOU, K. L. Clinical manifestations of Parkinson disease. **UpToDate**, fev. 2020.

FILHO, E. P. A.; PEREIRA, F. C. F. Anatomia geral. INTA: Sobral, 2015.

Frauches, Ana Bon, et al. "O sistema nervoso entérico." ORÍA, RB; BRITO, GAC Sistema digestório: integração básico-clínica. São Paulo: Edgard Blucher (2016): 315-333.

GEBOES, K., COLLINS, S.M. Structural abnormalities of the nervous system in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neurogastroenterol. Mol.* V.10, p. 189– 202., 1998.

GESI M, Soldani P, Giorgi FS, Santinami A, Bonaccorsi I, Fornai F. The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease. **Neurosci Biobehav Rev**. 2000;24(6):655–68

GONÇALVES, Rui Pedro Vianez. **Identificação de biomarcadores em fluidos biológicos para o diagnóstico precoce da Doença de Parkinson: realidade ou utopia?**. 2014. 58 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2014.

GOECKI, AM et al. Microbioma intestinal alterado na doença de Parkinson e a influência do lipopolissacarídeo em um modelo de camundongo com superexpressão de  $\alpha$ -sinucleína humana. **Frontiers in neuroscience** , v. 13, p. 839, 2019.

**GUYTON**, A.C. e **Hall J.E.**– Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

HERATH, M. et al. The role of the gastrointestinal mucus system in intestinal homeostasis: Implications for neurological disorders. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 10, p. 248, 2020.

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.

HUANG, Y. et al. Review: The role of intestinal dysbiosis in Parkinson's disease. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 11, p. 615075, 2021.

JOHNSON ME, Stringer A, Bobrovskaya L. NeuroToxicology Rotenone induces gastrointestinal pathology and microbiota alterations in a rat model of Parkinson ' s disease. **Neurotoxicology**. 2018;65:174–85.

LEI, Q. et al. Roles of  $\alpha$ -synuclein in gastrointestinal microbiome dysbiosis-related Parkinson's disease progression (Review). **Molecular medicine reports**, v. 24, n. 4, 2021.

LI, X. et al. Association of small intestinal bacterial overgrowth with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Gut pathogens**, v. 13, n. 1, p. 25, 2021.

LOMAX , A.E.; FERNANDEZ, E.; SHARKEY, K.A. Plasticity of the enteric nervous system during intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil.* V.17 p. 4-15, 2005.

MARQUES, N. G. S. et al. Doença de Parkinson: os principais danos provocados no indivíduo. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e37491110023-e37491110023, 2020.

MIRANDA-MORALES, E. et al. Implications of DNA Methylation in Parkinson's Disease. *Frontiers in molecular neuroscience* vol. 10 225. 18 Jul. 2017.

MUNHOZ, Renato P. et al. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S.L.], v. 73, n. 5, p. 454-462, 17 abr. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20150029>.

MUNIZ, Xellen Cunha *et al.* Aspectos morfológicos do Sistema Nervoso Somático. **Revista Conexão Ciência**, Governador Valadares, v. 15, n. 4, p. 41-58, 02 mar. 2021.

NOWAK, J. M. et al. Microbiota dysbiosis in Parkinson disease-in search of a biomarker. **Biomedicines**, v. 10, n. 9, p. 2057, 2022.

**Parkinson's Disease: Is Gene Therapy the Answer We Have Been Looking For?** Disponível em: <<https://asgct.org/publications/news/april-2020/parkinsons-disease-awareness-month>>. Acesso em: 24 nov. 2022.

PAULINO AS, PALOMBIT K, CAVRIANI G, TAVARES-DE-LIMA W, MIZUNO MS, MAROSTI AR, DA SILVA MV, GIROTTI PA, LIBERTI EA, CASTELUCCI P (2011) Effects of ischemia and reperfusion on P2X2 receptor expressing neurons of the rat ileum enteric nervous system. *Dig Dis Sci* 56:2262–2277. doi:10.1007/s10620-011-1588-z.

PELLEGRINI C, Antonioli L, Colucci R, Ballabeni V, Barocelli E, Bernardini N, et al. Parkinsonism and Related Disorders Gastric motor dysfunctions in Parkinson ' s disease : Current pre-clinical evidence. **Park Relat Disord**. 2015;21(12):1407–14.

PELLEGRINI, C. et al. The intestinal barrier in disorders of the central nervous system. **The lancet. Gastroenterology & hepatology**, v. 0, n. 0, 2022.

PENNA, F. J.; NICOLI, J. R. Influência do colostro na colonização bacteriana normal do

PINHEIRO, J. E. S.; BARBOSA, M. T. Doença de Parkinson e Outros Distúrbios do Movimento em Idosos. In: FREITAS, E. V. D.; PY, L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 360-370.

PRADOS, A. **New insights into the role of gut microbiota in Parkinson's disease**. Disponível em: <<https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/new-insights-role-gut-microbiota-parkinsons-disease/>>. Acesso em: 24 nov. 2022.

SILVA, Thaianne Pereira da e Carvalho, Claudia Reinoso Araujo de Doença de Parkinson: o tratamento terapêutico ocupacional na perspectiva dos profissionais e dos idosos. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**. 2019, v. 27, n. 2, pp. 331-344.

SU, A. et al. Clinical and manometric characteristics of patients with Parkinson's disease and esophageal symptoms. **Diseases of the esophagus**, v. 30, n. 4, p. 1–6, 2017.

SVEINBJORNSDOTTIR, S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 139, n. 1, p. 318-324, 2016.

trato digestivo do recém-nascido. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre, v. 77, n. 4, p. 251-252, Aug. 2001

WANG, S.-Z.; YU, Y.-J.; ADELI, K. Role of gut Microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the Microbiota-gut-brain-liver axis. **Microorganisms**, v. 8, n. 4, p. 527, 2020.

WARNECKE, T. et al. Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. **NPJ Parkinson's disease**, v. 8, n. 1, p. 31, 2022.

YANG, D. et al. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 10:1155, 2019.