

RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E A DOENÇA DE PARKINSON**RELATIONSHIP BETWEEN GUT MICROBIOTA AND PARKINSON'S DISEASE****CARVALHO, Ricardo da Costa Freire¹****CHAGAS, Jaqueline Maria de Azevedo²****PEREIRA FILHO, Arnor³****SEABRA, Yacoub Brenda⁴****FELIX, Franceildo Jorge⁵****LIMA, Maiane Souza de⁶****CHINA, Mayara Jéssica Monteiro⁷****DINIZ, Maria Clara Oliveira Padilha⁸****LEITE, Francisca Simone Lopes da Silva⁹****BOHNENBERGER, Gustavo¹⁰**

1 – Acadêmico de Medicina na Universidade de Rio Verde (UniRV) - Sede Administrativa - Fazenda Fontes do Saber - Campus Universitário - Rio Verde Goiás - Cx Postal: 104 - CEP 75901-970 - Ricardofreirecarvalho@gmail.com

2 – Farmacêutica e acadêmica de medicina na Universidade de Rio Verde (UniRV) - Sede Administrativa - Fazenda Fontes do Saber - Campus Universitário - Rio Verde Goiás - Cx Postal: 104 - CEP 75901-970 – Jaquelinemachagas@academico.unirv.edu.br

3 – Cirurgião Dentista e Acadêmico de medicina no Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN) - Av. Bela Vista, 26 - Jardim Esmeraldas, Goiânia - GO, 74905-020

4 – Acadêmica de medicina no Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES) - Rua 22 esq. c/ Av. 21 - St. Aeroporto, Mineiros - GO, 75833-130

5 – Farmacêutico graduado pelo Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM) - Rodovia BR 230, Km 504, s/n Zona Rural, Cajazeiras - PB, 58900-000

6 – Acadêmica de medicina no Centro Universitário do Norte (UniNorte) - Alameda Alemanha, 200 - Jardim Europa, Rio Branco - AC, 69915-901

7 – Acadêmica de enfermagem na Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) - R. Baraúnas, 351 - Universitário, Campina Grande - PB, 58429-500

8 – Acadêmica de Medicina no Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ) - BR-230 - Água Fria, João Pessoa - PB, 58053-000

9 – Enfermeira graduada na Faculdade de Enfermagem São Vicente de Paula (FESVIP) - Av. Pres. Epitácio Pessoa, 704 - Torre, João Pessoa - PB, 58040-000

10 – Médico graduado na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) - Av. Ipiranga, 6681 - Partenon, Porto Alegre - RS, 90619-900 – e Residente de Psiquiatria no Hospital Psiquiátrico de São Pedro (HPSP).

RESUMO

Introdução: A descoberta de um elo entre a composição da microbiota intestinal, tem levado a avanços significativos na compreensão de condições como a doença de Parkinson.

Objetivo: Analisar a correlação entre as bactérias intestinais e a doença de Parkinson.

Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Para direcionar a pesquisa, adotou-se como pergunta norteadora: “Qual a relação existente entre as bactérias intestinais com a doença de Parkinson?” Para construção da pesquisa, a coleta e análise de dados foi

realizada através do Portal da Biblioteca Virtual em Saúde e das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online via PubMed e Google Acadêmico através dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Doença de Parkinson”, “Microbioma Gastrointestinal” e “Inflamação” combinados entre si pelo operador booleano AND com seus respectivos correspondentes no Mesh Terms. **Resultados e Discussão:** A relação entre a microbiota intestinal e a doença de Parkinson tem sido objeto de crescente interesse na comunidade científica. Descobertas indicam que a composição da microbiota intestinal pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento e progressão desta doença neurodegenerativa. **Considerações Finais:** A presença de certas bactérias intestinais, como da família *Enterobacteriaceae*, tem sido associada ao aumento do risco de desenvolver a doença de Parkinson. Essas bactérias podem produzir substâncias tóxicas capazes de desencadear uma resposta inflamatória no cérebro e contribuir para a morte de neurônios dopaminérgicos.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson; Microbioma Gastrointestinal; Inflamação.

ABSTRACT

Introduction: The discovery of a link between the composition of the intestinal microbiota has led to significant advances in the understanding of conditions such as Parkinson's disease. **Objective:** To analyze the correlation between intestinal bacteria and Parkinson's disease. **Methods:** This is an integrative literature review. To guide the research, the following guiding question was adopted: "What is the relationship between intestinal bacteria and Parkinson's disease?" Data were collected from the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online database via PubMed and Google Scholar through the following Health Sciences Descriptors (DeCS): “Parkinson's Disease”, “Gastrointestinal Microbiome” and “Inflammation” combined by the Boolean operator AND with their respective counterparts in Mesh Terms. **Results and Discussion:** The relationship between the gut microbiota and Parkinson's disease has been the subject of increasing interest in the scientific community. Research indicates that the composition of the intestinal microbiota may play an important role in the development and progression of neurodegenerative disease. **Final Thoughts:** The presence of certain intestinal bacteria, such as the *Enterobacteriaceae*, has been associated with increased risk of developing Parkinson's disease. These bacteria can produce toxic substances capable of triggering an inflammatory response in the brain and contributing to the death of dopaminergic neurons.

KEYWORDS: Parkinson Disease; Gastrointestinal Microbiome; Inflammation.

INTRODUÇÃO

A relação entre a saúde intestinal e o funcionamento do cérebro tem sido objeto de estudo e interesse crescente nos últimos anos. A descoberta de um elo entre a composição da microbiota intestinal, especialmente a presença de certas bactérias, e as doenças neurológicas

tem levado a avanços significativos na compreensão de condições como a doença de Parkinson. Esta doença é considerada uma patologia neurodegenerativa crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo caracterizada principalmente por tremores, rigidez muscular e dificuldade de movimento¹.

A investigação da microbiota intestinal está associada à doença de Parkinson tem se mostrado uma área de pesquisa fascinante e promissora. Compreender essa relação complexa pode ter implicações profundas para o diagnóstico, prevenção e tratamento desta doença, oferecendo novas perspectivas terapêuticas para aqueles afetados por ela².

A microbiota intestinal, composta por trilhões de bactérias e outros microrganismos, desempenha um papel crucial na saúde e no equilíbrio do corpo humano. Sabe-se que essa comunidade microbiana influencia uma variedade de funções fisiológicas, desde a digestão e absorção de nutrientes até a regulação do sistema imunológico. No entanto, estudos recentes têm revelado que sua influência vai além do trato gastrointestinal, estendendo-se ao sistema nervoso central³.

A conexão entre o intestino e o cérebro é conhecida como o eixo intestino-cérebro, é uma via de comunicação bidirecional, onde os microrganismos intestinais podem afetar a função cerebral e vice-versa. Acredita-se que essa interação seja mediada por várias vias, incluindo a produção de substâncias químicas, como neurotransmissores e metabólitos, que podem afetar a função cerebral⁴.

No caso da doença de Parkinson, estudos têm demonstrado consistentemente alterações na composição da microbiota intestinal em pacientes com a condição. Observou-se uma redução na diversidade microbiana e um aumento na abundância de certas bactérias, como as da família *Enterobacteriaceae*. Essas alterações podem estar associadas a uma inflamação crônica de baixo grau, que tem sido implicada na progressão da doença e na degeneração dos neurônios produtores de dopamina no cérebro⁵.

Além disso, os modelos animais têm fornecido evidências adicionais sobre o papel da microbiota intestinal na doença de Parkinson. Por exemplo, pesquisas com camundongos

geneticamente modificados para desenvolver características da doença demonstraram que a transferência de microbiota intestinal de animais doentes para animais saudáveis foi capaz de induzir sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson nos receptores⁶.

Essas descobertas intrigantes sugerem que bactérias que compõe a microbiota intestinal podem desempenhar um papel crucial na patogênese da doença de Parkinson. No entanto, é importante ressaltar que a relação entre a microbiota intestinal e a doença de Parkinson é complexa e multifatorial. Outros fatores, como predisposição genética, inflamação sistêmica e estilo de vida, também podem influenciar essa relação e contribuir para o desenvolvimento da doença⁷.

A investigação da associação entre a microbiota e a doença de Parkinson tem proporcionado *insights* valiosos sobre os mecanismos subjacentes da doença. Compreender essa conexão pode abrir caminho para novas abordagens terapêuticas, visando a modulação da microbiota intestinal como uma estratégia potencial para prevenir, retardar ou tratar a doença de Parkinson. No entanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar os mecanismos envolvidos nessa relação complexa e para transformar esses conhecimentos em benefícios clínicos tangíveis para os pacientes⁸.

Portanto, o objetivo deste estudo consiste em analisar a correlação entre as bactérias intestinais e a doença de Parkinson, bem como investigar especialmente a composição da microbiota intestinal, e o desenvolvimento e progressão da doença de Parkinson, visando a compreensão dos mecanismos subjacentes e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Para a execução satisfatória da pesquisa, foi utilizada a estratégia PICO (sigla que designa respectivamente P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome) tendo como intuito abordar as especificidades do presente estudo⁹. Por meio disto, a pergunta

norteadora consistiu em: “Qual a relação existente entre as bactérias intestinais e a doença de Parkinson?”. Tal perspectiva está demonstrada no Quadro 1.

Quadro 1 - Elaboração da pergunta do estudo segundo a estratégia PICO. Goiânia, GO, Brasil, 2023.

Acrônimo	Descrição	Termos
P	População	Pacientes com Parkinson
I	Interesse	Bactérias Intestinais
Co	Contexto	Associação entre bactérias intestinais e o desenvolvimento do Parkinson

Fonte: elaboração dos autores.

Para a fundamentação do questionamento, foram realizadas buscas *online* de artigos nacionais e internacionais no mês de junho de 2023, nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PUBMED) e Google Acadêmico. Além disso foram levantadas palavras-chave da literatura pertinentes à temática, conforme descrito no Quadro 2.

Quadro 2. Descritores controlados e de acordo com a questão norteadora. Goiânia, GO, Brasil, 2023.

DeCS	Mesh
“Doença de Parkinson”	<i>“Parkinson Disease”</i>
“Microbioma Gastrointestinal”	<i>“Gastrointestinal Microbiome”</i>
Inflamação	<i>Inflammation</i>

Fonte: Mesh Terms e DeCS, 2023.

Como critérios de inclusão dos estudos literários definiu-se como delimitação temporal os últimos cinco anos, devido a possibilidade de encontrar um maior número de artigos científicos sobre o tema. Além disso, incluíram-se apenas artigos disponibilizados em

português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão, toda e qualquer literatura publicada por meios não oficiais, artigos que ultrapassem o limite temporal estabelecido, que não contemplem o objetivo do estudo e que abordem a temática em outros cenários, não tendo relação direta com o tema proposto. Dessa forma, foram encontrados 698 artigos, a estes quando aplicados filtros relacionados ao período de publicação, idioma e assunto correspondente à temática proposta, restaram 470 artigos. Os estudos foram pré-selecionados a partir da leitura e análise do título e resumo, levando em consideração os critérios de elegibilidade. Por último, os achados foram analisados na íntegra e selecionados a partir da sua adequação à questão de pesquisa e ao objetivo estabelecido. Este processo encontra-se representado no Quadro 3.

Quadro 3 - Estratégia utilizada para realização das buscas dos estudos nas bases de dados. Goiânia, GO, Brasil, 2023.

Base	Expressões de busca	Ee	Es	Ei
BVS	(Doença de Parkinson) AND (Microbioma Gastrointestinal) AND (Inflamação).	64	36	5
PUBMED	<i>((("parkinson disease"[All Fields]) AND ("gastrointestinal microbiome"[All Fields]))) AND ("inflammation"[All Fields])).</i>	99	47	5
GOOGLE ACADÊMICO	Doença de Parkinson AND Microbioma Gastrointestinal AND Inflamação.	535	387	1

Fonte: elaboração dos autores. / **Legenda:** BVS – Biblioteca Virtual em Saúde; Ee – Estudos encontrados; Es – Estudos selecionados; Ei – Estudos incluídos na revisão após leitura crítica

RESULTADOS

Após o cumprimento dos procedimentos metodológicos, 11 artigos disponíveis no Portal da BVS, na base de dados PubMed e no Google Acadêmico foram selecionados. O ano de publicação variou entre 2019 e 2023. O Quadro 4 traz as informações detalhadas dos estudos elegidos para a análise.

Quadro 4 - Publicações incluídas no estudo segundo autor/ano, título, objetivo e principais resultados. Goiânia, GO, Brasil, 2023.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Resultados
Lubomski <i>et al.</i> , ¹⁰ (2019).	Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome	Revisar as evidências que ligam as alterações da MG à DP, destacando os mecanismos de suporte à disseminação patológica da α -sinucleína e à inflamação intestinal na DP.	Evidências convincentes sugerem que uma alteração na composição do MG desempenha um papel importante na patogênese da DP.
Metta <i>et al.</i> , ¹¹ (2021).	Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: molecular pathology and implications of gut microbiome, probiotics, and fecal microbiota transplantation	Entender como as respostas imunes entre a microbiota intestinal e o corpo humano estão relacionadas culminando no fornecimento de informações importantes sobre o desenvolvimento da DP.	Sintomas gastrointestinais, como constipação, e a presença de disbiose intestinal (desequilíbrio da microbiota intestinal) podem ocorrer antes do início dos sintomas motores da DP.
Hirayama, Ohno, ¹² (2021).	Parkinson's Disease and Gut Microbiota	Discorrer sobre a relação da disbiose intestinal em pacientes com doença de Parkinson e os mecanismos interligados no início e progressão da doença.	A DP é caracterizada pelo acúmulo anormal de fibrilas de α -sinucleína, conhecidas como corpos de Lewy, no sistema nervoso central.
Sales <i>et al.</i> , ¹³ (2021).	Correlação entre alterações na microbiota gastrointestinal com o aparecimento e complicações da doença de Parkinson: o papel das citocinas inflamatórias no eixo bidirecional intestino-cérebro.	Realizar a partir de análises de citocinas inflamatórias e da microbiota intestinal, como a disbiose pode contribuir para o aparecimento ou complicações da DP, promovendo uma correlação entre as manifestações clínicas e laboratoriais e o prognóstico.	Os seres humanos possuem uma relação simbiótica com sua microbiota intestinal, composta por uma variedade de microrganismos. Essa comunidade microbiana desempenha um papel importante na saúde e no funcionamento do organismo.
Yan <i>et al.</i> , ¹⁴ (2022).	Role of gut microbiota-derived branched-chain amino acids in the pathogenesis of Parkinson's disease: An animal study	Identificar certas moléculas derivadas da microbiota intestinal para verificar se elas podem se tornar alvos de intervenção para o tratamento da doença de Parkinson.	A neuroinflamação causada pelo distúrbio da microbiota intestinal e seus metabólitos está associada à patogênese da doença de Parkinson.

Continua na próxima página...

Continuação...

Terenzi, Muth, Park ¹⁵ , (2022).	Nutrition and Gut–Brain Pathways Impacting the Onset of Parkinson’s Disease	Revisar a literatura atual sobre os padrões nutritivos e marcadores inflamatórios como preditores para a detecção precoce da DP.	Destaca a importância da inflamação intestinal de longo prazo como um possível fator na patogênese da doença e sugere que padrões nutricionais específicos podem melhorar a saúde intestinal e reduzir o risco de desenvolvimento da DP.
Chen, Lin, ¹⁶ (2022).	Gut microenvironmental changes as a potential trigger in Parkinson’s disease through the gut–brain axis	Discutir a complexa interação entre fatores genéticos e alterações microambientais intestinais que contribuem para a patogênese da DP.	Estudos de neuropatologia sugerem que os corpos de Lewy, característicos da doença de Parkinson, podem começar no sistema nervoso entérico e se espalhar para os neurônios dopaminérgicos centrais através do eixo intestino–cérebro.
Arena <i>et al.</i> , ¹⁷ (2022).	Neurodegeneration and Neuroinflammation in Parkinson’s Disease: a Self-Sustained Loop	Discutir possíveis controvérsias e fornecer direções futuras com foco nos campos emergentes, biomarcadores e estratégias terapêuticas.	Discute a importância da neuroinflamação na etiologia da doença, juntamente com a disfunção mitocondrial e proteostase prejudicada.
Tansey <i>et al.</i> , ¹⁸ (2022).	Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease	Permitir a identificação precoce de indivíduos em risco para prevenir, retardar e tratar a doença de maneira mais eficaz.	A neuroinflamação desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da DP. Estudos neuro-histológicos e de neuroimagem demonstraram a presença de processos neuro inflamatórios tanto em estágios finais quanto em andamento da doença.
Tan, Lim, Lang, ¹⁹ (2022).	The microbiome–gut–brain axis in Parkinson disease — from basic research to the clinic	Fornecer potencial para o desenvolvimento de novos biomarcadores e terapêuticas.	Descrever a estreita ligação bidirecional entre o cérebro e o intestino, conhecido como o eixo microbioma intestinal–cérebro. Esse eixo é considerado relevante na DP, especialmente devido à disfunção gastrointestinal associada à doença.

Continua na próxima página...

Continuação...

Palanisamy <i>et al.</i> , ²⁰ (2022).	Environmental neurotoxic pesticide exposure induces gut inflammation and enteric neuronal degeneration by impairing enteric glial mitochondrial function in pesticide models of Parkinson's disease: Potential relevance to gut-brain axis inflammation in Parkinson's disease pathogenesis	Investigar como as células gliais entéricas respondem aos pesticidas ambientais rotenona e Tebufenpirade em células e modelos animais para entender melhor o mecanismo subjacente às anormalidades gastrointestinais.	A exposição aos pesticidas rotenona e Tebufenpirade resultou em aumento da fissão mitocondrial e redução da fusão mitocondrial nas células gliais entéricas de um modelo animal.
--	---	---	--

Legenda: MG - Microbioma gastrointestinal; DP - Doença de Parkinson.

DISCUSSÃO

A relação entre a microbiota intestinal e a doença de Parkinson tem sido objeto de crescente interesse na comunidade científica. A descoberta de que a composição da microbiota intestinal pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento e progressão desta doença desencadeou novas perspectivas na compreensão dessa condição neurodegenerativa¹⁰.

Os indivíduos com doença de Parkinson apresentam alterações significativas na composição da microbiota intestinal em comparação com indivíduos saudáveis. Essas alterações incluem um desequilíbrio na abundância relativa de diferentes espécies bacterianas, bem como uma diminuição da diversidade microbiana¹¹.

Acredita-se que a disbiose intestinal, caracterizada por um desequilíbrio na microbiota, possa desencadear uma resposta inflamatória crônica no intestino, que pode levar à neuroinflamação e à progressão da doença de Parkinson. Além disso, certas espécies bacterianas podem produzir compostos tóxicos como lipopolissacarídeos (LPS), amônia, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) em excesso e metabólitos do triptofano que afetam negativamente a saúde das células nervosas no cérebro¹².

Uma pesquisa experimental baseada em modelos animais mostrou que a administração de certas espécies bacterianas específicas tais quais as *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*,

Akkermansia muciniphila e *Faecalibacterium prausnitzii* podem modular a resposta inflamatória no cérebro e melhorar os sintomas motores associados à doença de Parkinson. Esses achados sugerem que a manipulação da microbiota intestinal pode ser uma abordagem promissora para o tratamento e prevenção da doença¹³.

No entanto, ainda há muito a ser compreendido sobre os mecanismos subjacentes à interação entre a microbiota intestinal e a doença de Parkinson. Ainda não está claro se as alterações na microbiota são uma causa ou consequência da doença, e mais pesquisas são necessárias para esclarecer essa questão¹⁴.

Além disso, os estudos até o momento têm se concentrado principalmente em modelos animais e estudos observacionais em humanos. São necessários estudos clínicos controlados para investigar o impacto da modulação da microbiota intestinal por meio de intervenções dietéticas, probióticos ou transplante fecal no curso da doença de Parkinson¹⁵.

Outra questão importante é a variabilidade individual na resposta à manipulação da microbiota intestinal. Cada indivíduo possui uma microbiota única, e a resposta a intervenções terapêuticas pode variar significativamente. Portanto, é essencial identificar biomarcadores que possam prever a resposta de um indivíduo a determinadas intervenções¹⁶.

No contexto da doença de Parkinson, a pesquisa sobre as bactérias que compõem a microbiota intestinal tem o potencial de abrir novas oportunidades terapêuticas e diagnósticas. A compreensão dos mecanismos pelos quais a microbiota intestinal influencia a doença pode levar ao desenvolvimento de abordagens personalizadas de tratamento que visem restaurar o equilíbrio microbiano e modular a resposta inflamatória no cérebro¹⁷.

No entanto, é importante enfatizar que a microbiota intestinal é apenas um dos muitos fatores que contribuem para a doença de Parkinson. A doença é multifatorial e envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Portanto, uma abordagem abrangente e integrada, que considere todos esses aspectos, é fundamental para compreender completamente a relação entre a microbiota intestinal e a doença de Parkinson, assim como para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes e estratégias preventivas¹⁸.

A pesquisa contínua nessa área promissora pode levar a avanços significativos no tratamento e manejo da doença de Parkinson, oferecendo esperança aos pacientes e suas famílias. Além disso, a compreensão da interação entre a microbiota intestinal e a doença de Parkinson pode ter implicações além do campo da neurologia. A conexão entre o intestino e o cérebro, tem sido objeto de estudo em diversas condições de saúde, incluindo transtornos psiquiátricos, autismo e doenças inflamatórias intestinais¹⁹.

Portanto, investigar a associação entre as bactérias que compõem a microbiota intestinal e a doença de Parkinson pode fornecer *insights* valiosos não apenas para o tratamento dessa doença específica, mas também para o entendimento da saúde humana e do bem-estar em geral²⁰⁻²¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre microbiota intestinal e a doença de Parkinson é uma temática que está sendo estudada por cientistas. De modo que se percebe uma interligação entre as bactérias presentes no intestino e o desenvolvimento da doença. Essas bactérias podem causar inflamação no corpo, o que pode afetar negativamente os neurônios do cérebro que produzem dopamina, substância importante para o controle dos movimentos. No entanto, é necessário a realização de mais pesquisas para entender melhor essa relação e encontrar possíveis formas de prevenção e tratamento da doença.

Essas descobertas são promissoras e podem abrir caminho para novos avanços no campo da saúde. Embora ainda haja muito a ser descoberto, essa conexão entre o intestino e o cérebro oferece uma nova perspectiva para entender e abordar essa condição neurodegenerativa. Com mais pesquisas, poderemos encontrar formas de manipular a microbiota intestinal para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com Parkinson.

REFERÊNCIAS

1 - Souza FB, Bizarro L, Pereira APA de. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. J bras psiquiatr [Internet]. 2020 Oct;69(4):269–76. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000285> Acesso em: 07 nov. 2023.

- 2 - Carvalho GLC de. Associação entre doença de Parkinson e manifestações intestinais: uma revisão bibliográfica. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário FAMINAS, Muriaé, 2022. Disponível em: <https://bibliotecadigital.faminas.edu.br/jspui/bitstream/123456789/255/1/TCC%20GAIA%20LIBNER%20CABRAL%20DE%20CARVALHO.pdf> Acesso em: 24 jun. 2023.
- 3 - Andrade MC. Microbiota intestinal e sistema imune [livro eletrônico]: uma simbiótica relação / Organizadora Marileia Chaves Andrade. – Belo Horizonte, MG: Tradição Planalto, 2022; 77 p. Disponível em: <https://s3.us-east-1.amazonaws.com/assets.fmit.edu.br/arquivos/repositorio-tcc/livros-digitais/microbiota-e-sistema-imune.pdf> Acesso em: 24 jun. 2023.
- 4 - Guidali F de A. Microbiota Intestinal: Influência na depressão. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Centro Universitário Unifacvest, Lages, Santa Catarina, 2019. Disponível em: <https://www.unifacvest.edu.br/assets/uploads/files/arquivos/e5d93-guidali,-f.-microbiota-intestinal-influencia-na-depressao.-2019.02.pdf> Acesso em: 24 jun. 2023
- 5 - Santos RB, Anjos HA dos, Ribeiro TT, Correia VDDMR. Uso de probióticos em pacientes com doença de Parkinson: a importância do eixo intestino-cérebro e dietoterapia – uma revisão de literatura. RSD. 2020 Aug 21;9(9): e357997259. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/7259/6515/107897#:~:text=Conclui%2Dse%20que%20o%20uso,intera%C3%A7%C3%A3o%20com%20dietas%20e%20medicamentos>. Acesso em: 07 nov. 2023.
- 6 - Costa JF. Transplante de Microbiota Fecal: Revisão bibliográfica baseada em evidências. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Beira Interior, Covilhã, Portugal, 2020. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/10725> Acesso em: 24 jun. 2023.
- 7 - Martinez D de CL. Microbiota intestinal, disbiose, nutrição e doença de Alzheimer: existe alguma relação? / Denise de Carvalho Lima Martinez. – 2020. 82 f. Monografia de especialização apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurociências. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/35565> Acesso em: 20 jun. 2023.
- 8 - Silva CF, Azevedo GE, Taketani NF. Microbiota Intestinal Relacionada à Doença de Parkinson. Rev. Ens. Pioneiros, 2021;49-60. Disponível em: <https://ensaiospioneiros.usf.edu.br/ensaios/issue/download/12/10> Acesso em: 20 maio. 2023.
- 9 - Santos M, Galvão MGA. A elaboração da pergunta adequada de pesquisa. Resid Pediatr [Internet]. 2014, 4(2):53-56. Disponível em: <https://residenciapediatrica.com.br/detalhes/105/a-elaboracao-da-pergunta-adequada-de-pesquisa> Acesso em: 20 maio. 2023.

10 - Lubomski M, Tan AH, Lim SY, Holmes AJ, Davis RL, Sue CM. Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome. *J. Neurol.* 2019 Apr 30;267(9):2507–23. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09320-1> Acesso em: 07 nov. 2023.

11 - Metta V, Leta V, Mrudula KR, Prashanth LK, Goyal V, Borgohain R, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: molecular pathology and implications of gut microbiome, probiotics, and fecal microbiota transplantation. *J. Neurol.* 2021 Apr 21. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10567-w> Acesso em: 07 nov. 2023.

12 - Hirayama M, Ohno K. Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Ann. Nutr. Metab.* 2021;77(Suppl. 2):28–35. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000518147> Acesso em: 07 nov. 2023.

13 - Sales PCSL, Neto AVS de, Costa LA, Fonseca M de MV da, Mendonça G de S, Araújo LV de *et al.* Correlação entre a alteração da microbiota gastrintestinal com o surgimento e complicações na doença de Parkinson: papel de citocinas inflamatórias no eixo bidirecional intestino-cérebro. *RSD.* 2021 fev. 26;10(2):e51310212788. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12788/11535> Acesso em: 07 nov. 2023.

14 - Yan Z, Yang F, Sun L, Yu J, Sun L, Si Y, *et al.* Role of gut microbiota-derived branched-chain amino acids in the pathogenesis of Parkinson's disease: An animal study. *Brain Behav. Immun.* 2022 Nov;106:307–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.09.009> Acesso em: 20 mai. 2023.

15 - Terenzi D, Muth AK, Park SQ. Nutrition and Gut–Brain Pathways Impacting the Onset of Parkinson's Disease. *Nutrients.* 2022 Jul 6;14(14):2781–1. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14142781> Acesso em: 07 nov. 2023.

16 - Chen SJ, Lin CH. Gut microenvironmental changes as a potential trigger in Parkinson's disease through the gut–brain axis. *J. Biomed Sci.* 2022 Jul 27;29(1). Disponível em: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-022-00839-6#:~:text=Chronic%20gut%20inflammation%20and%20impaired,in%20a%20genetically%20susceptible%20host>. Acesso em: 07 nov. 2023.

17 - Arena G, Sharma K, Agyeah G, Krüger R, Grünewald A, Fitzgerald JC. Neurodegeneration and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: a Self-Sustained Loop. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2022 jun. 8;22(8):427–40. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01207-5> Acesso em: 07 nov. 2023.

18 - Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat. Rev. Immunol* [Internet]. 2022 Mar 4;22:1–17. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-022-00684-6#Sec2> Acesso em: 07 nov. 2023.

19 - Tan AH, Lim SY, Lang AE. The microbiome–gut–brain axis in Parkinson disease from basic research to the clinic. *Nat. Rev. Neurol.* 2022 jun. 24. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00681-2> Acesso em: 07 nov. 2023.

20 - Palanisamy BN, Sarkar S, Emir Malovic, Manikandan Samidurai, Adhithiya Charli, Zenitsky G, *et al.* Environmental neurotoxic pesticide exposure induces gut inflammation and enteric neuronal degeneration by impairing enteric glial mitochondrial function in pesticide models of Parkinson’s disease: Potential relevance to gut-brain axis inflammation in Parkinson’s disease pathogenesis. *Int. J. Biochem. Cell Biol* 2022 Jun 1;147:106225–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106225> Acesso em: 07 Nov. 2023.