
MICROBIOTA INTESTINAL RELACIONADA A DOENÇA DE PARKINSON *GUT MICROBIOTA RELATED TO PARKINSON'S DISEASE*

SILVA, Caroline Felix¹; AZEVEDO, Grazielle Estevo¹; TAKETANI, Natalia Franco²;
¹(Graduandas do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco); ²(Professora do Curso de Farmácia – Universidade São Francisco)

carolinefelix00@gmail.com

RESUMO. A Doença de Parkinson é uma doença crônica, neurodegenerativa e progressiva onde não tem cura. Ainda há muitas investigações para se descobrir a causa da patologia. Em estudos recentes descobriram que pode ter uma relação direta com intestino, com a possibilidade de origem na microbiota intestinal e espalhando-se até o cérebro, com relação a uma desregulação no trato gastrointestinal. É reconhecido que, antes de aparecer os sinais e sintomas motores da doença, o organismo começa a sofrer alterações desde cedo, como a constipação intestinal, com o fortalecimento da hipótese de que a doença de Parkinson tenha início no trato gastrointestinal, e chegue até o cérebro através do nervo vago. Este trabalho pretende abordar sobre a microbiota intestinal e a sua conexão com a doença de Parkinson fazendo revisão de estudos e evidência de como sua composição no hospedeiro pode influenciar o seu metabolismo. A modulação da microbiota intestinal poderá, então, ser uma estratégia para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para o tratamento de doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal, Eixo intestino-cérebro, Parkinson.

ABSTRACT. Parkinson's Disease is a chronic, neurodegenerative and progressive disease that has no cure. There are still many investigations to discover the cause of the pathology. In recent studies they found that it may have a direct relationship with the intestine, with the possibility of originating in the intestinal microbiota and spreading to the brain, with respect to dysregulation in the gastrointestinal tract. It is recognized that, before the appearance of the motor signs and symptoms of the disease, the body begins to undergo changes from an early age, such as intestinal constipation, with the strengthening of the hypothesis that Parkinson's disease starts in the gastrointestinal tract and reaches the brain through the vagus nerve. This work intends to approach the intestinal microbiota and its connection with Parkinson's disease, reviewing studies and evidence on how its composition in the host can influence its metabolism. The modulation of the intestinal microbiota could then be a strategy for the development of new therapeutic options for the treatment of neurodegenerative diseases.

Keywords: Gut Microbiota, Gut-brain-axis, Parkinson.

INTRODUÇÃO

YANG et al. (2019) definiu que, a Microbiota Intestinal (MI), apesar de não ser muito citada, é um importante órgão no nosso sistema digestório e indispensável para a função do nosso metabolismo e homeostase. Com cerca de 100 trilhões de bactérias e alguns fungos, ela é considerada nosso segundo cérebro devido a sua capacidade de produção e habitação de metabólitos.

Com importantes funções e com uma grande capacidade de imuno-modulação, a MI atua no nosso sistema imune através de ativação de defesas imunológicas e possui a capacidade de impedir que microrganismos patogênicos se multipliquem. Também participa da absorção adequada de nutrientes, gerando fontes nutricionais e energia (PENNA; NICOLI, 2001). A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, ficando atrás apenas da doença de Alzheimer. Trata-se de uma doença degenerativa crônica e progressiva que acarreta danos no Sistema Nervoso Central. Suas características são rigidez muscular, dificuldade de locomoção, tremores e inflexibilidade. A patogênese da doença de Parkinson acontece mais especificamente na substância negra estriatal do encéfalo, que pode ser vista acima do pedúnculo cerebral, local onde acontece a morte dos neurônios dopaminérgicos. Até 70% desses neurônios podem ser afetados até o final da vida, muito devido à agregação da proteína alfa-sinucleína nesses neurônios (YANG et al., 2019).

A doença acontece com a redução do neurotransmissor dopaminérgico. Logo se inicia uma sensação de fadiga, seguido de tremores progressivamente em graus alternados de rigidez e bradicinesia, acompanhado de mudanças posturais e instabilidade. Com o agravamento da doença, há um declínio no desempenho motor, tornando-se difícil a realização de algumas atividades ou impossibilitando as suas execuções, até acarretar a incapacidade grave no período de 10 e 15 anos. Isto causa o comprometimento da qualidade de vida, sua relação entre saúde e estado mental, e sua interação ao meio externo (LANA, et al, 2007).

Os acometimentos físico, mental, social e econômico relacionados aos sinais e sintomas da DP podem ocasionar o isolamento do paciente e pouca participação na vida social, o que pode provocar uma revolta com sua incapacidade de locomoção (LANA et al., 2007). Além desses sintomas, podem ocorrer, também, hipomímia (face em forma de máscara), sialorreia, seborreia, constipação, retenção urinária, algias semelhantes a câibras, micrografia e distúrbios do sono (MARSDEN, 1994; PEREIRA; CARDOSO; 2000).

Considera-se que o surgimento da doença pode ocorrer por fatores ambientais e genéticos e que o processo de envelhecimento está intimamente ligado a aceleração de perda de neurônios dopaminérgicos com o passar dos anos (REBELATTO et al., 2006). Seu início ocorre por volta dos 60 anos, para ambos os sexos e diferentes raças (FEARNLEY, 1991).

Considerando a faixa etária, de acordo com IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – a partir dos dados divulgados no CENSO 2000, a expectativa de vida aumentou em 21% para a população acima de 65 anos. Sobre o CENSO do IBGE de 2015, a informação disposta prevê que a população total estimada de idosos em 2015 passará de 16.143.832 indivíduos para 58.411.600 indivíduos em 2060, o que significa um aumento de 361,81% em relação à população de 2015. Estimando-se que 200 mil idosos foram diagnosticados com DP, esse número subirá 440,80% em 45 anos, resultando, aproximadamente, em um total de 881.457 indivíduos. A prevalência em pessoas com idade entre 60 e 69 anos é de 700/100.000, e entre 70 e 79 anos é de 1500/100.000. No entanto, 10% dos doentes têm menos de 50 anos e 5% têm menos de 40 anos.

Os números de epidemiologia são necessários para um maior conhecimento sobre o DP e um melhoramento na saúde pública. Ao considerar o aumento na expectativa de vida, em teoria, pode decorrer um impacto nas estruturas econômicas, sociais e de saúde do país (SILBERMAN et al., 2002). Além disso, 36 mil novos casos surgem por ano no Brasil. Deste modo, a estimativa de custo anual somente com medicamentos antiparkinsoniano pode chegar em 11 bilhões de reais. Na fase avançada, o valor do tratamento triplica (DODEL et al., 1998).

Além da medicação, o paciente precisa do acompanhamento de profissionais multidisciplinares, como de um médico neurologista, fisioterapeutas, psicólogos,

fonaaudiólogos e nutricionistas, para uma melhor condição de vida (LIMONGI, 2001; REIS, 2004). Para o tratamento, o SUS também oferece os procedimentos de implante de eletrodo e implante de gerador de pulsos, ambos para estimulação cerebral. Na lista de materiais especiais, também constam o conjunto de eletrodo e extensão, e um gerador para estimulação cerebral (MS, 2018).

Atualmente, existem vários tipos de tratamento disponíveis. O mais efetivo é o que, parcialmente, restabelece a ligação com o neurotransmissor. Este tratamento utiliza o medicamento levodopa, responsável por conseguir restaurar esta transmissão. Esta é a opção mais eficaz e mais viável, mesmo sem a certeza se o efeito depende do aumento na liberação de dopamina por uns neurônios dopaminérgicos sobreviventes ou de uma “inundação” da sinapse com dopamina formada em outro local.

A sua capacidade é de penetração no SNC e, por ação da enzima dopa descarboxilase cerebral, é convertida em dopamina. Nos estudos realizados, foi identificado que a sua eficácia terapêutica diminui, à medida que a doença avança (RANG; DALE, 2016).

Hoje, a doença de Parkinson ainda é uma doença sem cura. Tratando-se de uma doença neurodegenerativa, o tratamento tem por objetivo melhorar a condição do paciente, assim como seus sinais e sintomas. O tratamento farmacológico visa estabelecer os níveis de dopamina no cérebro, com o objetivo de agir como um retardo na progressão da doença (REIS, 2004). Os sintomas colaterais mais comuns são as reações anafiláticas (alergias) e náuseas (OLIVEIRA, 2005).

Recentemente, pesquisadores relacionaram a microbiota ao cérebro através de uma ligação chamada eixo-cérebro-intestino. A partir desta evidência, algumas interações do nosso Sistema Nervoso Central podem estar relacionadas com a Microbiota Intestinal (NOGUEIRA, 2015).

Pesquisas revelam que a microbiota pode ser relacionada com problemas como a obesidade, sarcopenia e câncer de cólon. Também mostram a ligação com doenças mentais, desde o autismo até a depressão. Vários investigadores verificaram que, frequentemente, os doentes de Parkinson apresentavam disbiose entérica (SCHEPERJANS et al., 2015). Dentro deste contexto o presente trabalho tem como objetivo avaliar a interação da microbiota intestinal, com a Doença de Parkinson.

METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado através de uma revisão bibliográfica e teve como base pesquisas em artigos científicos, teses de mestrados e doutorados, publicados e disponíveis nas plataformas do Google Acadêmico, PubMed, ScienceDirect, Web of Science e Scielo.

Os critérios levados em consideração na escolha dos artigos foram baseados no ano de publicação, descrição da doença de Parkinson e sua relação com a microbiota intestinal. Foram pesquisados artigos em português e inglês, através de palavras-chaves como Parkinson e microbiota intestinal. Foram utilizados trabalhos publicados no período do ano 1990 ao ano 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O eixo cérebro-intestino tem a sua centralidade no cérebro onde estão conectados o sistema límbico e o tronco cerebral que regula o sistema sensorial e as funções motoras. Sua interação é complicada e sua comunicação acontece através do nervo vago, que envia sinais do

encéfalo para o trato gastrointestinal e vice-versa, e possui, pelo menos, cinco formas de sinalizar as respostas do intestino ao cérebro, a partir de substâncias originadas da microbiota intestinal. Entre elas, podemos citar, por exemplo, lipopolissacarídeo e estimulantes imunológicos relacionados; metabólitos de triptofano e ácidos graxos de cadeia curta; Mediadores imunológico e citocinas pró-inflamatórias; Hormônios intestinais como, peptídeos do tipo glucagon e peptídeo YY, neurônios aferentes vagais e neurônios aferentes espinhais (HOLZER et al., 2017; FARZI et al., 2018). E o reverso também acontece, do cérebro ao intestino como os neurônios eferentes parassimpáticos, neurônios eferentes simpáticos, fatores neuroendócrinos que envolvem a medula adrenal e fatores neuroendócrinos que envolvem o sistema nervoso e córtex adrenal (HOLZER et al., 2017). Muito se conhece sobre as aplicações do SNC sobre o intestino, regulando funções gastrointestinais como, por exemplo, a motilidade, a secreção de mucina, produção hormonal e um componente imunológico, que se revela na produção de citocinas pelas células do sistema imune, sobre a mucosa intestinal (MAYER, 2011).

O contrário também acontece com o intestino se associando a sua estrutura neuronal, a flora entérica e os seus metabólitos, possuindo a capacidade de modular o SNC (FRANÇA, 2019). Por sua vez, a disbiose intestinal pode influenciar negativamente a fisiologia do intestino, provocando uma transmissão de estímulos inapropriada ao longo do eixo e conseqüentemente, causar alterações nas funções do SNC e desenvolver doenças neurológicas (GRENHAM et al., 2011).

A relação entre MI (Microbiota Intestinal) e a DP (Doença de Parkinson) acontece através de uma característica em comum, a proteína alfa-sinucleína, que, agregada aos corpos de Lewy, é a principal particularidade com a doença. A alfa-sinucleína é uma proteína presente na maioria dos neurônios e localizada nos terminais pré-sinápticos, realizando funções no tráfego vesicular, entre muitas outras. Em condições fisiológicas normais, esta proteína encontra-se na sua forma nativa, caracterizada pela sua solubilidade e enrolamento específico. Em outras condições, em uma situação patológica por exemplo, várias unidades desta proteína podem se agrupar e formar estruturas diméricas, que se juntam e formam oligômeros, e, seguindo este processo de agregação, formam estruturas mais complexas, essas em questão as proto-fibrilhas, que, por sua vez, dão lugar às fibrilhas de alfa-sinucleína, insolúveis e tóxicas, que compõem os Corpos de Lewy (MIRANDA-MORALES, 2017).

Notando a presença precoce de corpos de Lewy no sistema nervoso entérico e no bulbo olfativo, é possível chegar à hipótese de que a doença pode sim ter seu início no intestino e alcançar, posteriormente, o sistema nervoso central e, em seguida, determinadas áreas do encéfalo, através do nervo vago e glossofaríngeo (TOMÉ, 2013).

Em testes realizados, encontraram um grande acúmulo da proteína alfa-sinucleína no SNE (Sistema Nervoso Entérico), e posteriormente, esta proteína foi transportada até o SNC, ocasionando uma neuroinflamação. É reconhecido que, antes de aparecer os sinais e sintomas motores da doença, o organismo começa a sofrer alterações desde cedo, como a constipação intestinal, o que reforça a hipótese de que a alteração começa no nervo vago (UMANETS, 2019).

O nervo vago tem função de inervação parassimpática de diversos órgãos referentes a outros sistemas do organismo, como o intestino que se projeta do núcleo motor dorsal, no bulbo raquidiano até as respectivas regiões que inerva. Em um dos estudos diz que a presença de corpos de Lewy no SNE e no bulbo olfativo no intestino alcança áreas específicas do encéfalo. Outras linhas de pesquisa consideram que a microbiota entérica leva a produção da proteína alfa-sinucleína e que toma forma de príão e chega ao nervo vago, acumulando-se na substância

nigra (DINAN; CRYAN; 2017), como mostra a figura 1. Dessa forma, atua como um agente infeccioso que transmite a doença de célula para célula, estimulando a sua forma príônica nas moléculas próximas, tornando-as patógenas (VISANJI et al., 2014).

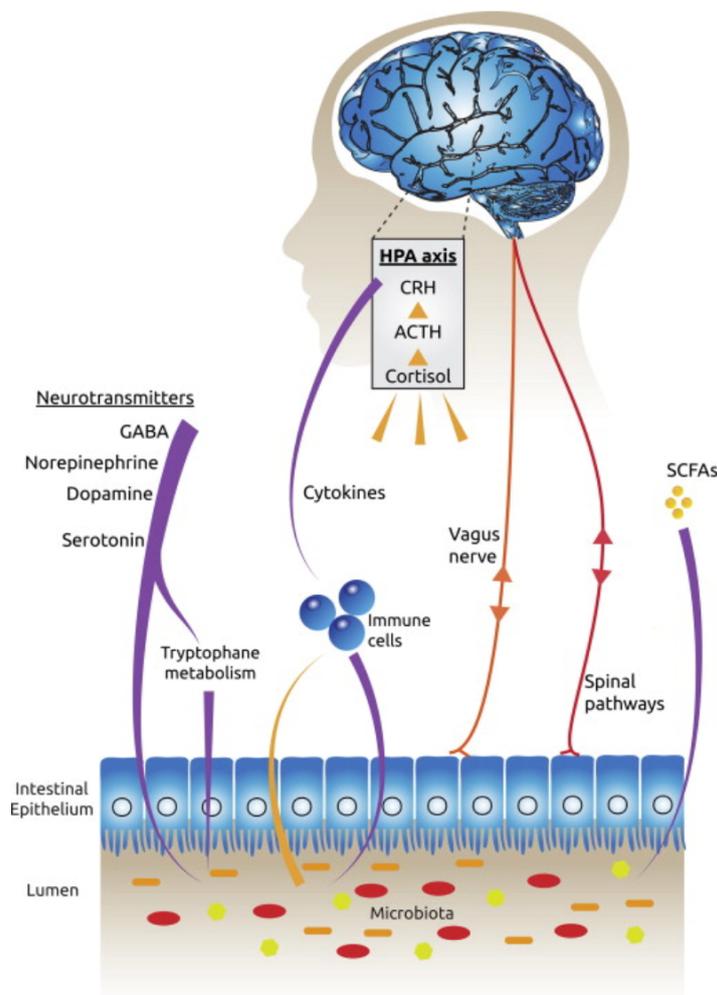


Figura 1 – Possível caminho entre intestino–cérebro, através do nervo vago (x) local onde a alfa-sinucleína faz seu trajeto até o SNC (Fonte: DINAN et al., 2015).

Dentre alguns estudos sobre o assunto, prevalece a hipótese da proteína interagir com os terminais sinápticos juntamente com outras proteínas que auxiliam a regulação da dopamina nos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. A alfa-sinucleína se depara em maior quantidade nos terminais sinápticos e no citoplasma dos corpos celulares. Sua alteração tem implicação indireta, porém importante na função mitocondrial neuronal (TABRIZI et al., 2000; ORTH; TABRIZI; 2003). Ela sensibiliza o neurônio, podendo levar a um *stress* oxidativo.

Além disso, um dos sintomas mais presentes e introdutório é a obstipação e, mais tarde, os sintomas motores. Os mesmos apresentam disbiose, permeabilidade intestinal aumentada e níveis intestinais elevados de α -sin. Braak pressupõe que, sendo apoiada por vários outros estudos, o seu início ocorre por resposta inflamatória causada por fatores ambientais que alteram a MI, e que pode ser também patógenos ou toxinas, levando a α -sin modificado pelo

nervo vago ao SNC. Isso contribui para a ativação da microglia e, como resultado, o desenvolvimento da neuroinflamação e degeneração dos neurônios dopaminérgicos (BRAAK et al., 2003), conforme ilustrado na figura 2.

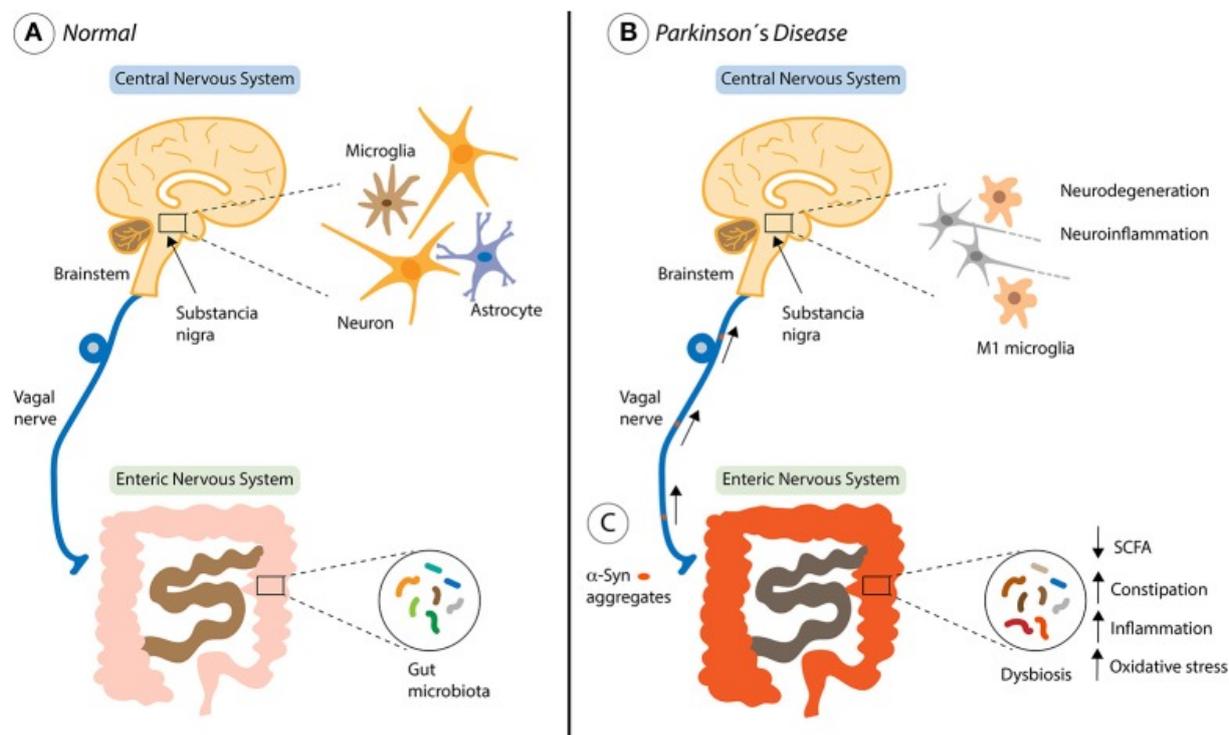


Figura 2 - Papel da microbiota intestinal na progressão da Doença de Parkinson. (Fonte: TRONCOSO-ESCUDEIRO et al., 2018)

Uma das observações mais vista nos doentes são em suas amostras fecais, que é identificado uma diminuição na *Prevotellaceae*, alcançando um percentual de 77,6%. Já o aumento de *Enterobacteriaceae* é altamente associado à instabilidade postural e de dificuldade de marcha. Grande diminuição de *Prevotellaceae* e aumento da abundância de *Lactobacillaceae* tem sido associado à diminuição dos níveis do hormônio intestinal grelina. Hormônios intestinais, como a grelina, regulam função da dopamina nigroestriatal e pode restringir a neurodegeneração na DP. Conseqüentemente, a secreção de grelina é prejudicada, que foi relatada em pacientes com DP. Os lactobacilos modulam ainda mais a atividade dos neurônios SNE e aferentes vagais, que podem afetar a secreção celular de alfa-sinucleína. Outros mecanismos possíveis para o microbioma-hospedeiro são as interações na DP, que podem envolver neurotoxinas, fatores neurotróficos e neurotransmissores. (SCHEPERJANS et al., 2015).

Ao mesmo tempo que o hospedeiro favorece um ambiente protegido e rico em nutrientes, a microbiota ajuda na defesa contra microorganismos patógenos e também na função do TGI (Trato GastroIntestinal) ao auxiliar na produção de vitaminas e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e na metabolização de hidratos de carbonos complexos (JOHNSON et al., 2018). A homeostasia de uma comunidade bacteriana intestinal varia de acordo com cada indivíduo, mas sua harmonia se faz necessária para a saúde do hospedeiro. Quando se diminui o número de microorganismos que auxiliam a flora intestinal, como resultado, são desencadeados

processos patológicos causados por quebra nas interações gastrointestinais, endócrinas e imunes, interligadas por meio da simbiose. Isto reforça o que foi mostrado anteriormente, reforçando que as psicopatologias são associadas a distúrbios gastrointestinais, como síndrome do intestino irritável e doença inflamatória intestinal (CRYAN; O'MAHONY, 2011).

Foi observado que os roedores geneticamente modificados para sobre expressarem alfa-sinucleína desenvolviam as características da DP. Contudo, quando era removida a microbiota entérica destes animais, a tendência para desenvolver os sintomas motores reduzia significativamente (SAMPSON et al., 2016). Em uma outra análise, foi injetado oligômero da proteína na parede intestinal de ratos, e pode-se observar o aumento da proteína do nervo vago até o tronco cerebral (HOLMQVIST et al., 2014). Além disso, uma vagotomia troncular completa em doentes com DP mostrou diminuir o risco de progressão da DP em comparação à vagotomia parcial ou ausência desta, sugerindo que há um envolvimento do nervo vago na disseminação dos corpos de Lewy do SNE para o SNC (SVENSSON et al., 2015).

A administração de probióticos e prebióticos tem sido muito utilizada em humanos, a fim de avaliar a função da microbiota entérica nas doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer e Parkinson. (AKBARI et al., 2016). Os probióticos são definidos como organismos vivos, nomeadamente bactérias, que quando ingeridos em quantidades adequadas beneficiam a saúde do hospedeiro (QUIGLEY, 2008). Além dos muitos efeitos benéficos, os probióticos e prebióticos apresentam uma capacidade de imunomodulação, influenciando a MI e atenuando a atividade de bactérias patogênicas, tais como a *Klebsiella pneumoniae* e a *Clostridium perfringens*. A eficácia destes componentes depende de vários fatores, nomeadamente, das características do hospedeiro e da microbiota entérica pré-existente, da diversidade e abundância da microbiota, a unidade de formação de colônias utilizada nos probióticos, a incorporação concomitante de prebióticos e a atividade dos bacteriófagos. Esses últimos são vírus que infectam determinadas bactérias, provocando a lise das mesmas e, desta forma, constitui uma barreira de proteção contra bactérias patogênicas e controla o número de bactérias colonizadoras do TGI (VITETTA et al., 2018).

Ao serem administradas as quantidades adequadas de bactérias, elas, em contato com as bactérias já existentes na MI, conferem benefícios para o hospedeiro. Alguns exemplos são: síntese de vitaminas do complexo B, vitamina K, enzimas digestivas, como a lactase, protease e peptidase, regulação da absorção de colesterol e triglicérides, produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs) e de enzimas citocromo P450-like (AL-KHALAIFAH, 2018).

Na DP, ainda existem poucos estudos relacionados com o uso de probióticos para fim terapêutico. No entanto, um estudo realizado em doentes parkinsonianos que sofrem de obstipação crônica que receberam, durante cinco semanas, *Lactobacillus casei shirota*, foi identificado que eles obtiveram uma melhora da consistência das fezes, assim como uma diminuição da dor e inchaço abdominal (CASSANI et al., 2011), como ilustra a figura 3.

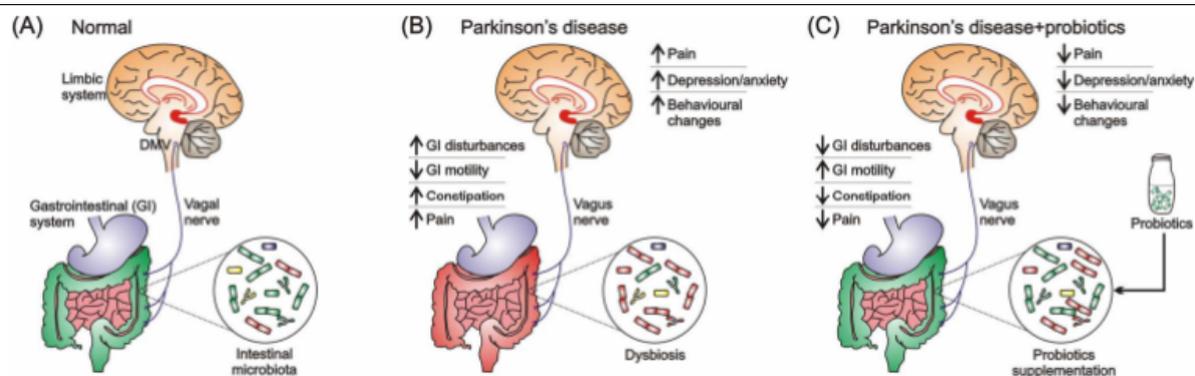


Figura 3 – Esquema representativo do eixo microbiota-intestino-cérebro numa situação normal, na Doença de Parkinson e com a suplementação com probióticos (Fonte: FELICE et al., 2016).

Recentemente, em conjunto com essas informações, foi estudado que vários neurotransmissores são produzidos por espécies comensais, como a serotonina, o GABA, as catecolaminas, a acetilcolina e a histamina. Diferentes estudos revelam que as bactérias probióticas estão aptas a produzirem substâncias neuroativas, as quais exercem influência sobre o eixo intestino-cérebro (LYTE, 2011). Pode-se citar, por exemplo, a produção de triptofano, um precursor da serotonina e a bactéria *Bifidobacterium infantis* (DESBONNET et al., 2010).

Sobre o GABA, quem produz são as bactérias *Lactobaccillus* e *Bifidobacterium* (BARRETT et al., 2012). A produção de dopamina e/ou noradrenalina é feita por membros do gênero *Escherichia*, *Bacillus* e *Saccharomyces*. A microbiota também parece modular a atividade de enzimas envolvidas na síntese de dopamina (NAIR et al., 2018). Vale ressaltar que a acetilcolina é produzida por *Lactobacillus* e *Bacillus*. Essa síntese microbiana pode, com o avanço dos estudos, ser uma forma de modular os eventos fisiológicos no SNC. Estes têm a capacidade de atravessar a mucosa intestinal e estimular a via de sinalização aferente do nervo vago, podendo ser usado como intermediador da DP (LYTE, 2011).

CONCLUSÃO

A DP não tem a sua etiologia esclarecida, leva-se a diversos estudos, mas observaram que a manipulação da microbiota entérica pode prevenir alguns efeitos agravantes da doença neurodegenerativa, como a redução dos níveis de neurotransmissores, a inflamação crônica e o *stress* oxidativo. Foi identificada uma alta taxa de comorbilidades gastrointestinais nestes doentes, pressupondo uma melhoria dos sintomas da doença neurodegenerativa quando restabelece a simbiose entérica.

A literatura nos últimos 10 anos mostram evidências da modulação intestinal por meio da dieta ingerida e como essa modulação tem efeito positivo no SNC, tanto em estudos com ratos, quanto em humanos. Dessa forma, fica evidente que modificações na microbiota intestinal tem uma forte relação com o SNC. Fatores ambientais, microrganismos patôgenicos ou toxinas têm potencial de desencadear alterações, o que pode levar a uma inflamação. Mesmo sendo uma descoberta recente, foi observado que as modificações da alfa-sinucleína, proteína que existe em maior quantidade nos corpos de Lewy e a disfunção mitocondrial, parecem estar envolvidas nos mecanismos patogênicos que conduzem a esta doença.

Apesar de existirem estudos em animais, torna-se importante validar as conclusões observadas em estudos humanos e, então, desenvolver abordagens terapêuticas para a prevenção ou tratamento das alterações associadas à disbiose. Os produtos microbianos

identificados na DP poderão servir como biomarcadores da doença ou até mesmo como alvos de medicamentos para um futuro tratamento. As intervenções que corrijam a disbiose podem fornecer tratamentos seguros e eficazes para diminuir ou retardar a progressão de sintomas motores frequentes.

REFERÊNCIAS

- AKBARI, E. et al. **Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial.** *Frontiers in aging neuroscience*. 2016.
- AL-KHALAIFAH, H.S. **Benefits of probiotics and/or prebiotics for antibiotic-reduced poultry.** *Poultry Science*, v. 100, i. 2, p. 1330, 2021.
- BARRETT, E. et al. **γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine.** *Journal of applied microbiology*, 113(2), 411–417. 2012.
- BRAAK, H. et al. **Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen.** *Journal of Neural Transmission*. 110:5 p. 517–536. 2003.
- CASSANI E. et al. **Increased urinary indoxyl sulfate (indican): new insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease.** *Parkinsonism Relat Disord*. 21(4):389–93. 2015.
- CRYAN J.F, O'MAHONY S.M. **The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior.** *Neurogastroenterol Motil*. 23(3):187-192. 2011.
- DESBONNET, L. et al. **Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression.** *Neuroscience*, v. 170, n. 4, p. 1179-88, 10 2010.
- DINAN, T., CRYAN, J. **Brain-gut-microbiota axis — mood, metabolism and behaviour.** *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14, 69–70, 2017.
- DINAN, T.G. et al. **Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior.** *J Psychiatr Res*. Apr; 63:1-9. 2015.
- DODEL, R C et al. **Costs of drug treatment in Parkinson's disease.** *Mov Disord*. 13(2): 249-54. 1998.
- FARZI, A. et al. **Gut Microbiota and the Neuroendocrine System.** *Neurotherapeutics* 15, 5–22, 2018.
- FEARNLEY, J. M.; LEES, A. J. **Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity.** *Brain*, 114:2283- 2301, 1991.
- FELICE.V D et al. **Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms.** *Parkinsonism & related disorders*. 27: 1-8, 2016.

FRANÇA, T. B. **Interação entre o eixo microbiota- intestino-cérebro, dieta e transtornos de humor: uma revisão narrativa.** Vitória de Santo Antão, 2019. 33P.

GRENHAM, S. et al. **Brain-gut-microbe communication in health and disease.** *Frontiers in physiology*. 2: 94, 2011.

HOLZER, P. et al. **Essential role of vagal afferents in the central signalling of a gastric mucosal acid insult.** In: KRAMMER, H. J.; SINGER, M. V. *Neurogastroenterology*. Dordrecht: From the Basics to the Clincs. Kluwer Academic Publishing, 2000. p. 697-707.

HOLMQVIST, S. et al. **Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats.** *Acta Neuropathologica*. 128:6 p. 805–820, 2014.

JOHNSON, M. et al **Rotenone induces gastrointestinal pathology and microbiota alterations in a rat model of Parkinson's disease.** *NeuroToxicology*. 65 p. 174–185, 2018.

LANA, R.C. et al. **Percepção da qualidade de vida de indivíduos com a doença de Parkinson através do PDQ-39.** *Rev bras fisioter*; 11:397-402, 2007.

LIMONGI, J. C. P. **Conhecendo melhor a Doença de Parkinson: uma abordagem multidisciplinar com orientações práticas para o dia-a-dia.** 2. ed. São Paulo: Plexius, 2001.

LYTE, M. **Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics.** *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 33(8): 574-81, 2011.

MARSDEN, C. D. **Parkinson's disease.** *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* vol. 57,6 p. 672-81, 1994.

MAYER, E. A. **Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication.** *Nature Reviews Neuroscience*, v. 12, n. 8, p. 453–466, 2011.

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

MS. Ministério da Saúde. Blog da Saúde. **Parkinson também afeta pessoas mais novas e SUS oferece medicamento.**

Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/53407-dez-por-cento-das-pessoas-com-doenca-de-parkinson-tem-menos-de-50-anos>. Acesso em: 29 de junho de 2020.

MPOG. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE. **Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060.**

Disponível em: http://ftp.ibge.gov.br/Projecao_da_Populacao/Projecao_da_Populacao_2013/nota_metodologica_2013.pdf. Acesso em: 10 de junho 2020.

NOGUEIRA, B. L. **Probióticos para o tratamento de doenças neurológicas: Uma Revisão.** Programa de Pós-graduação em Microbiologia Aplicada. Monografias de Especialização. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2015. 33p.

OLIVEIRA, M. N. **Tratamento Fisioterapêutico na Doença de Parkinson, no paciente com inclinação e rotação da coluna cervical.** 2005. Disponível em: http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaudefisioterapia/neuro/parkinson_cervical. Acesso em: 15 maio 2020.

ORTH M, TABRIZI SJ. **Models of Parkinson's disease.** *Mov Disord.* 18:729- 37, 2003.

PENNA, F. J.; NICOLI, J. R. **Influência do colostro na colonização bacteriana normal do trato digestivo do recém-nascido.** *J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre,* v. 77, n. 4, p. 251-252, Aug. 2001.

PEREIRA, J. S.; CARDOSO, S. R. **Distúrbio Respiratório na Doença de Parkinson.** *Rev Fisioterapia Brasil,* v. 1, n. 1, p. 23-26, 2000.

QUIGLEY, E. M.M. **Probiotics in functional gastrointestinal disorders: what are the facts?** *Curr Opin Pharmacol.* v. 8, i. 6, p. 704-708, 2008.

RANG, H.P. et al. **Farmacologia.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p 486.

REBELATTO, J. R. et al. **Influência de um programa de atividade física de longa duração sobre a força muscular e a flexibilidade corporal de mulheres idosas.** *Rev Bras Fisioter.* 10: 127-32, 2006.

REIS, T. **Doença de Parkinson: Pacientes, Familiares e Cuidadores.** Porto Alegre: Pallotti, 2004

SAMPSON. T. R. et al. **Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease.** *Cell* vol. 167, 6: 1469-1480.e12. 2016.

SCHEPERJANS, F. et al. **Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype.** *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society,* [S. l.], p. 350-8, 30 mar. 2015.

SILBERMAN, C. et al. **Demência e doença de Parkinson.** Revisão de publicações brasileiras de 1980 a 2000. *Rev Bras Neurologia,* v. 38, n. 4, out./nov./dez., p. 23, 2002.

SVENSSON. E. et al. **Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease.** *Annals of Neurology.* 78:4 p. 522–529. 2015.

TABRIZI SJ. et al. **Expression of mutant α -synuclein causes increased susceptibility to dopamine toxicity.** *Hum Mol Genet* 9:2683–9. 2000.

TOMÉ, C. M. L. et al. **Inflammation and α -Synuclein's Prion-like Behavior in**

Parkinson's Disease—Is There a Link?. *Molecular neurobiology*, 47(2), 561–574. 2013.

TRONCOSO-ESCUADERO, P. et al. **Outside in: Unraveling 61 the role of neuroinflammation in the progression of Parkinson's disease.** *Frontiers in Neurology*.. 9:OCT p. 860. 2018.

UMANETS, O. **A contribuição do processo inflamatório nas doenças neurodegenerativas: Eixo cérebro-intestino-microbiota e os TLRs na doença de Parkinson.** FCS - DCM | Dissertações de Mestrado e Teses de Doutorado, p. 20-21, 2 jun. 2019.

VISANJI, N.; et al. **The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future.** *Acta Neuropathologica Communications*. 1:2 p.1–12. 2013.

VITETTA, L. et al. **Immunological Tolerance and Function: Associations Between Intestinal Bacteria, Probiotics, Prebiotics, and Phages.** *Front Immunol*. 2018.

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

Publicado em 18/08/2021