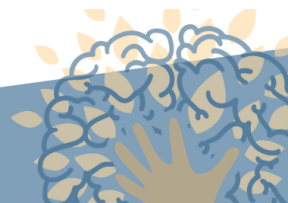




16 a 19 de Agosto de 2021

**II CONEURO**  
CONGRESSO ONLINE  
DE NEUROCIRURGIA



## O SINERGISMO FISIOPATOLÓGICO ENTRE DOENÇA DE PARKINSON E DISBIOSE INTESTINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Brenda Nicoly Braine do Nascimento<sup>1</sup>, Isabele Ayumi Miyawaki<sup>1</sup>, Luis Eduardo Gauer<sup>1</sup>, Fabiano Dias Maisonnave<sup>1</sup>, Marcelo de Meira Santos Lima<sup>2</sup>. Universidade Federal do Paraná.*

[brendanbn1@ufpr.br](mailto:brendanbn1@ufpr.br)

### RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo que possui como uma de suas possíveis causas o acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína (SNCA) em células nervosas, sendo caracterizada pela morte progressiva de neurônios dopaminérgicos da substância negra *pars compacta* (SNpc). Apesar de a etiopatogenia da DP ainda não ser completamente compreendida, estudos recentes demonstraram a relevância da microbiota no eixo intestino-cérebro em processos inflamatórios de seus estágios iniciais, possibilitando a identificação de biomarcadores patológicos antes que as manifestações fenotípicas da doença se estabeleçam. Dessa forma, os achados a respeito da disbiose intestinal (DBI) presentes em pacientes com DP têm se tornado cada vez mais relevantes, já que alterações na microbiota podem afetar tanto o Sistema Nervoso Entérico (SNE) quanto o Sistema Nervoso Central (SNC). Nesta revisão de literatura, exploramos tais relações e seus possíveis mecanismos relacionados à DBI.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; Disbiose intestinal; Neurodegeneração.

### INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum, tornando-se cada vez mais prevalente com o envelhecimento (SINGH et al., 2020). As

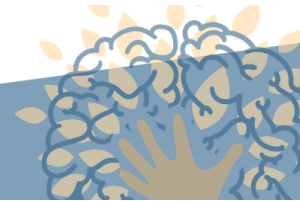
1. Acadêmicos do curso de Medicina. Universidade Federal do Paraná.

2. Coordenador do Laboratório de Neurofisiologia. Departamento de Fisiologia. Universidade Federal do Paraná.



16 a 19 de Agosto de 2021

**II CONEURO**  
CONGRESSO ONLINE  
DE NEUROCIRURGIA



manifestações clínicas da DP incluem tremor em repouso, bradicinesia, rigidez, alterações de marcha, desequilíbrio, comprometimento do reflexo postural, demência, e prejuízos emocionais como depressão, ansiedade, fadiga e apatia (MENDONÇA et al., 2020). Apesar de ainda não possuir seus mecanismos totalmente esclarecidos, sabe-se que a DP é uma doença progressiva e multifatorial causada pela morte de neurônios dopaminérgicos da SNpc sendo, em parte, resultado da agregação excessiva de  $\alpha$ -sinucleína nos neurônios que formam os Corpúsculos de Lewy (SUN; SHEN, 2018). Ainda, evidências sugerem que um dos mecanismos de neurodegeneração da DP tem como etiologia a inflamação advinda de estresse oxidativo e citocinas (PEREZ-PARDO et al., 2019), a qual se sugere ter intrínseca relação com DBI (DOBBS et al., 2016).

De acordo com a Hipótese de Braak (2003), a inflamação e a ativação imune poderiam induzir o acúmulo de SNCA no SNE que se espalharia via nervo vago (NV) até a porção caudal do tronco encefálico, no SNC. Dessa forma, o surgimento de disfunções gastrointestinais se manifestando anos antes de sintomas motores em cerca de 85% dos pacientes (SINGH et al., 2020) sugere que alterações no trato gastrointestinal contribuem para o processo neurodegenerativo da doença. Logo, o trabalho tem como objetivo analisar os mecanismos da DBI e suas relações com a fisiopatologia da DP.

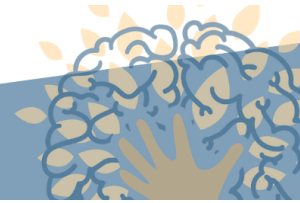
## **METODOLOGIA**

Foi realizado um levantamento bibliográfico com base em metanálises, revisões sistemáticas e estudos de caso-controle e modelos experimentais pela plataforma PubMed, valendo-se, em combinação, dos seguintes descritores MeSH: “Parkinson Disease”, “Dysbiosis” e “Humans”. Dentre os resultados que incluíam trabalhos publicados entre abril de 2016 e agosto de 2021, foram excluídos da revisão os artigos que não atenderam aos seguintes critérios: abordavam a DBI de pacientes diagnosticados com DP; apresentavam resultados relevantes em modelos animais sobre os mecanismos da neurodegeneração na DP; e foram publicados em revista científica que possui fator de impacto importante.



16 a 19 de Agosto de 2021

**II CONEURO**  
CONGRESSO ONLINE  
DE NEUROCIRURGIA



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

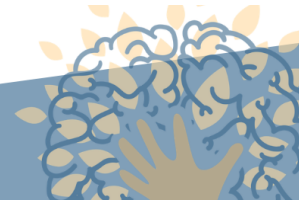
Com base nos levantamentos realizados, verificamos que, dos 30 artigos selecionados, 56,6% investigaram os processos neuroinflamatórios e a hiperpermeabilidade intestinal relacionada à DP e 73,3% abordaram a quantificação de microrganismos na microbiota.

Sobre os processos neuroinflamatórios provenientes, em parte, da disbiose intestinal e da alteração dos níveis de metabólitos bacterianos verificados na patologia, observamos que pacientes com DP possuem um perfil de microbiota pró-inflamatório acompanhado de hiperpermeabilidade intestinal, resultando em deficiência na separação do conteúdo pró-inflamatório do intestino da circulação sistêmica (VAN IJZENDOORN; DERKINDEREN, 2019). Nesse sentido, a inflamação intestinal e ativação imune advindas da disfunção da barreira ou da DBI atingem o SNC através de diferentes processos. Um dos mecanismos propostos é a já mencionada hipótese de Braak, sendo associada ao aumento da permeabilidade intestinal e de bactérias Gram-negativas (PEREZ-PARDO et al., 2019). Essa hipótese tem sido reforçada por diversos achados, como por exemplo: risco reduzido em 50% de DP em pacientes vagotomizados de forma troncular (CIRSTEA et al., 2020); evidências histopatológicas da presença de SNCA no SNE e NV em indivíduos com DP antecedendo o aparecimento de sintomas motores (BAIZABAL-CARVALLO et al., 2020); e, por último, indução de patologia anormal no tronco encefálico de roedores saudáveis após a injeção de SNCA no tecido intestinal (BAIZABAL-CARVALLO et al., 2020). Outro mecanismo propõe que produtos bacterianos derivados da microbiota intestinal e citocinas poderiam causar danos no sistema nervoso central pelo rompimento da barreira hematoencefálica observada em pacientes com DP (PEREZ-PARDO et al., 2019). Neste mesmo estudo é indicado que a ativação de células imunes periféricas ocorre devido ao comprometimento da barreira intestinal, do aumento de lipopolissacarídeos circulantes, da ativação microglial e da neuroinflamação. Por fim, o quadro de crescimento excessivo de bactérias do intestino delgado (SIBO), presente em aproximadamente 2/3 dos pacientes com DP, foi associado, no estudo observacional de Dobbs et al. (2016), ao



16 a 19 de Agosto de 2021

**II CONEURO**  
CONGRESSO ONLINE  
DE NEUROCIRURGIA



aumento da quantidade de células Natural Killers e de linfócitos CD4+. Verificou-se que quanto maior a contagem destas células, pior é o quadro de rigidez flexora e bradicinesia.

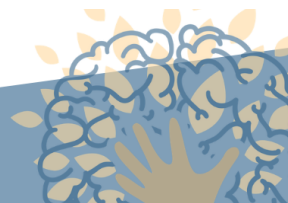
Já a disbiose intestinal relacionada à DP pôde ser observada de maneira mais precisa em um estudo de coorte transversal agrupando os microrganismos em duas categorias (CIRSTEA et al., 2020). Enquanto o grupo 1, que reunia bactérias menos abundantes em pacientes com PD, concentrava as principais produtoras de ácido butanoico e outros ácidos graxos de cadeia curta, o grupo 2, que reunia bactérias mais abundantes, apresentava aquelas predominantemente de metabolismo proteolítico (Tabela 1) que geram subprodutos como p-cresol e fenilacetilglutamina, sendo a maior degradação proteica associada a distúrbios intestinais ligados à DP. Do mesmo modo, em um estudo de coorte prospectivo, foi verificado que bactérias produtoras de gás hidrogênio (H<sub>2</sub>) estariam diminuídas em pacientes com PD e que esse gás, que possui efeito de diminuição do estresse oxidativo, já foi sugerido como tratamento em potencial para melhora na condição de pacientes com DP (HASUIKE et al., 2020). Ademais, concomitante à diminuição de bactérias produtoras de H<sub>2</sub>, a literatura sugere a diminuição no metabolismo da bilirrubina no intestino pela redução da quantidade de bactérias anaeróbicas (Tabela 1), as quais exibem atividade preventiva de hiperbilirrubinemia (um possível marcador para o diagnóstico inicial da doença), estando relacionada à piora dos sintomas na DP (MINATO et al., 2017). Além disso, um trabalho realizado em modelos animais sugeriu que existe uma ampla relação entre a integração do microbioma intestinal com a proteína DJ-1, uma chaperona envolvida com detecção de estresse oxidativo, modulação, agregação e toxicidade de SNCA. Observou-se que a mutação em DJ-1 foi correlacionada com uma alteração na microbiota intestinal (Tabela 1), uma maior produção de calprotectina fecal, de malonato e de proteínas inflamatórias como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), e uma maior expressão de genes inflamatórios relacionados à DP no mesencéfalo de camundongos (SINGH et al., 2020).

Tabela 1 Principais resultados à respeito de DBI em indivíduos com DP



16 a 19 de Agosto de 2021

**II CONEURO**  
CONGRESSO ONLINE  
DE NEUROCIRURGIA



Referências	Microrganismos identificados em maior quantidade	Microrganismos identificados em menor quantidade
HASEGAWA et al., 2015	<i>Lactobacillus</i>	<i>Clostridium coccoides</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> e <i>C. leptum</i> <sup>1</sup>
MINATO et al., 2017	–	<i>Bifidobacterium spp.</i>
CIRSTEA et al., 2020	<i>Oscillospira</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Mogibacteriaceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Christensenellaceae</i> e <i>Clostridiales</i> <sup>2</sup>	<i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Faecalibacterium</i> e <i>Lachnospira</i> <sup>3</sup>
SINGH et al., 2020	<i>Bacteroidetes</i> , <i>Prevotella</i> <sup>4</sup> , <i>Alistipes</i> <sup>4</sup> e <i>Rikenella</i> <sup>4</sup>	<i>Firmicutes</i> e cianobactérias da microbiota intestinal
HILL-BURNS et al., 2017	<i>Akkermansia</i> , <i>Ruminococceae</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Proteus</i> e <i>Enterococcus</i>	<i>Lachnospiraceae</i> e <i>Blautia</i> <sup>5</sup>
KESHAVARZIAN et al., 2015	<i>Ralstonia</i>	<i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Roseburia</i> e <i>Faecalibacterium</i>
GERHARDT; MOHAJERI, 2018	<i>Actinobacteria</i> e <i>Verrucomicrobia</i>	<i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroides</i>
NISHIWAKI et al., 2020	<i>Akkermansia</i>	<i>Roseburia</i> e <i>Faecalibacterium</i>

Legenda: (1) produtoras de gás hidrogênio; (2) essenciais ao metabolismo proteolítico; (3) produtoras de ácido butanóico e outros SCFAs; (4) associada ao metabolismo energético; (5) produtoras de SCFAs e butirato, respectivamente.

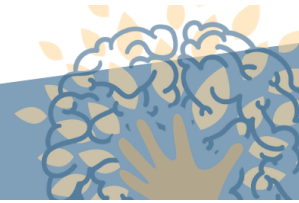
## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados coletados, as evidências descritas neste trabalho reforçam as hipóteses a respeito do eixo intestino-cérebro, bem como as relações dos diversos sintomas da DP, motores ou não-motores, com a DBI. Dessa forma, compreende-se que as alterações na microbiota intestinal de pacientes com DP influenciam fortemente nas manifestações da doença, possibilitando a detecção de marcadores precoces da patologia. Diversas são as sugestões à respeito de como a DBI interfere na progressão da DP, mas destacam-se: inflamação intestinal causada por alterações na microbiota; acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína no SNE, que avança pelas vias simpáticas até o SNC; hiperpermeabilidade intestinal com progressão de metabólitos microbianos à circulação sistêmica; rompimento da barreira hematoencefálica, possibilitando que os produtos bacterianos derivados da microbiota intestinal atinjam o SNC, causando neuroinflamação; e aumento do estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias em regiões nervosas associado ao metabolismo descompensado de bactérias intestinais.



16 a 19 de Agosto de 2021

**II CONEURO**  
CONGRESSO ONLINE  
DE NEUROCIRURGIA



## REFERÊNCIAS

BAIZABAL-CARVALLO, J. F.; ALONSO-JUAREZ, M. The Link between Gut Dysbiosis and Neuroinflammation in Parkinson's Disease. **Neuroscience**, v. 432, p. 160–173, abr. 2020.

CASSANI, E. et al. Increased urinary indoxyl sulfate (indican): New insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 21, n. 4, p. 389–393, abr. 2015.

CIRSTEA, M. S. et al. Microbiota Composition and Metabolism Are Associated With Gut Function in Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 35, n. 7, p. 1208–1217, jul. 2020.

DOBBS, S. M. et al. Peripheral aetiopathogenic drivers and mediators of Parkinson's disease and co-morbidities: role of gastrointestinal microbiota. **Journal of NeuroVirology**, v. 22, n. 1, p. 22–32, fev. 2016.

ELFIL, M. et al. Implications of the Gut Microbiome in Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 35, n. 6, p. 921–933, jun. 2020.

FOLLMER, C. Gut Microbiome Imbalance and Neuroinflammation: Impact of COVID -19 on Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 35, n. 9, p. 1495–1496, set. 2020.

GAZERANI. Probiotics for Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 17, p. 4121, 23 ago. 2019.

GERHARDT, S.; MOHAJERI, M. Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. **Nutrients**, v. 10, n. 6, p. 708, 1 jun. 2018.

HASEGAWA, S. et al. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. **PLOS ONE**, v. 10, n. 11, p. e0142164, 5 nov. 2015.

HASUIKE, Y. et al. Bile acid abnormality induced by intestinal dysbiosis might explain lipid metabolism in Parkinson's disease. **Medical Hypotheses**, v. 134, p. 109436, jan. 2020.

HILL-BURNS, E. M. et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome: PD, Medications, and Gut Microbiome. **Movement Disorders**, v. 32, n. 5, p. 739–749, maio 2017.

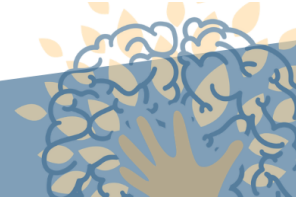
KESHAVARZIAN, A. et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease: COLONIC MICROBIOTA IN PARKINSON'S DISEASE. **Movement Disorders**, v. 30, n. 10, p. 1351–1360, set. 2015.

KESHAVARZIAN, A. et al. The gut microbiome in Parkinson's disease: A culprit or a bystander? In: **Progress in Brain Research**. [s.l.] Elsevier, 2020. v. 252p. 357–450.



16 a 19 de Agosto de 2021

**II CONEURO**  
CONGRESSO ONLINE  
DE NEUROCIRURGIA



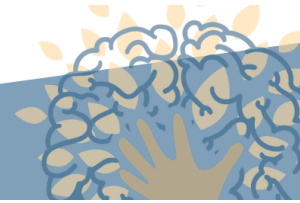
- MENDONÇA, I. P. et al. Neurobiological findings underlying depressive behavior in Parkinson's disease: A review. **International Immunopharmacology**, v. 83, p. 106434, jun. 2020.
- MINATO, T. et al. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study. **PLOS ONE**, v. 12, n. 11, p. e0187307, 1 nov. 2017.
- NISHIWAKI, H. et al. Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 35, n. 9, p. 1626–1635, set. 2020.
- OSTOJIC, S. M. Inadequate Production of H<sub>2</sub> by Gut Microbiota and Parkinson Disease. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 5, p. 286–288, maio 2018.
- PEREZ-PARDO, P. et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: a translational study from men to mice. **Gut**, v. 68, n. 5, p. 829–843, maio 2019.
- PIETRUCCI, D. et al. Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 65, p. 124–130, ago. 2019.
- SAMPSON, T. R. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. **Cell**, v. 167, n. 6, p. 1469- 1480.e12, dez. 2016.
- SHIN, C. et al. Plasma Short-Chain Fatty Acids in Patients With Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 35, n. 6, p. 1021–1027, jun. 2020.
- SINGH, Y. et al. DJ-1 (Park7) affects the gut microbiome, metabolites and the development of innate lymphoid cells (ILCs). **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 16131, dez. 2020.
- STEFANO, G. B. et al. Gut, Microbiome, and Brain Regulatory Axis: Relevance to Neurodegenerative and Psychiatric Disorders. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 38, n. 6, p. 1197–1206, ago. 2018.
- SUN, M.-F.; SHEN, Y.-Q. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. **Ageing Research Reviews**, v. 45, p. 53–61, ago. 2018.
- TERNÁK, G.; KUTI, D.; KOVÁCS, K. J. Dysbiosis in Parkinson's disease might be triggered by certain antibiotics. **Medical Hypotheses**, v. 137, p. 109564, abr. 2020.
- VAN IJZENDOORN, S. C. D.; DERKINDEREN, P. The Intestinal Barrier in Parkinson's Disease: Current State of Knowledge. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 9, n. s2, p. S323–S329, 30 out. 2019.
- VAN KESSEL, S. P.; EL AIDY, S. Bacterial Metabolites Mirror Altered Gut Microbiota Composition in Patients with Parkinson's Disease. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 9, n. s2, p. S359–S370, 30 out. 2019.





16 a 19 de Agosto de 2021

**II CONEURO**  
CONGRESSO ONLINE  
DE NEUROCIRURGIA



VIDAL-MARTINEZ, G. et al. A Pilot Microbiota Study in Parkinson's Disease Patients versus Control Subjects, and Effects of FTY720 and FTY720-Mitoxoy Therapies in Parkinsonian and Multiple System Atrophy Mouse Models. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 10, n. 1, p. 185–192, 13 jan. 2020.

ZHENG, S. et al. Potential roles of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease. **Ageing research reviews**, v. 69, ago. 2021.