

INTERAÇÕES ENTRE NEUROINFLAMAÇÃO E METABOLISMO MITOCONDRIAL NA DOENÇA DE PARKINSON: IMPLICAÇÕES PARA ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS INOVADORAS

INTERACTIONS BETWEEN NEUROINFLAMMATION AND MITOCHONDRIAL
METABOLISM IN PARKINSON'S DISEASE: IMPLICATIONS FOR INNOVATIVE
THERAPEUTIC STRATEGIES

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 30/08/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/787973681](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/787973681)

Adrián Guillermo Mantilla Arce¹

RESUMO

A doença de Parkinson é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva cuja fisiopatologia ultrapassa a perda de neurônios dopaminérgicos e envolve alterações interdependentes da bioenergética mitocondrial, do equilíbrio redox, da proteostase e da resposta neuroimune. O presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de revisão sistemática qualitativa com síntese narrativa, as interações entre neuroinflamação e metabolismo mitocondrial na doença de Parkinson e suas implicações para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras. Foram examinadas evidências clínicas e translacionais referentes à deficiência da cadeia respiratória, produção de espécies reativas de oxigênio, dinâmica mitocondrial, mitofagia mediada por PINK1/Parkin, ativação microglial, inflamassoma NLRP3 e agregação de α -sinucleína, bem como ensaios envolvendo intervenções antioxidantes e metabólicas. A literatura sustenta um modelo bidirecional no qual mitocôndrias disfuncionais favorecem a liberação de sinais de perigo e a ativação da imunidade inata, enquanto a inflamação persistente intensifica estresse oxidativo e comprometimento bioenergético. A α -sinucleína participa desse circuito ao interferir em funções mitocondriais e estimular mecanismos inflamatórios. Apesar da robusta plausibilidade fisiopatológica, a tradução terapêutica permanece limitada: ensaios com coenzima Q10 e elevação de urato não demonstraram modificação clínica da progressão, enquanto agonistas do receptor de GLP-1 produziram resultados ainda não conclusivos. Estratégias direcionadas à mitofagia e ao inflamassoma NLRP3 apresentam forte racional pré-clínico, porém carecem de confirmação clínica. Conclui-se que futuras terapias modificadoras provavelmente dependerão da identificação de endótipos biológicos, do emprego de biomarcadores e da combinação racional de intervenções

dirigidas a diferentes componentes da rede neuroinflamatória e metabólica.

Palavras-chave: Neuroinflamação; mitocôndrias; doença de Parkinson; estresse oxidativo; mitofagia; terapias inovadoras.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disorder whose pathophysiology extends beyond dopaminergic neuronal loss and involves interconnected alterations in mitochondrial bioenergetics, redox balance, proteostasis, and neuroimmune responses. This study aimed to analyze, through a qualitative systematic review with narrative synthesis, the interactions between neuroinflammation and mitochondrial metabolism in Parkinson's disease and their implications for the development of innovative therapeutic strategies. Clinical and translational evidence regarding respiratory chain dysfunction, reactive oxygen species production, mitochondrial dynamics, PINK1/Parkin-mediated mitophagy, microglial activation, the NLRP3 inflammasome, and α -synuclein aggregation was examined, together with clinical trials involving antioxidant and metabolic interventions. The literature supports a bidirectional model in which dysfunctional mitochondria promote the release of danger signals and activation of innate immunity, whereas persistent inflammation further intensifies oxidative stress and bioenergetic impairment. α -Synuclein contributes to this pathological circuit by disrupting mitochondrial functions and stimulating inflammatory mechanisms. Despite strong pathophysiological plausibility, therapeutic translation remains limited: clinical trials involving coenzyme Q10 and urate elevation have failed to demonstrate disease-modifying effects, whereas glucagon-like peptide-1 receptor agonists have produced results that remain inconclusive. Strategies targeting mitophagy and the

NLRP3 inflammasome have strong preclinical rationale but still lack definitive clinical validation. Future disease-modifying therapies will likely depend on the identification of biological endotypes, the use of validated biomarkers, and rational combinations of interventions targeting different components of the neuroinflammatory and metabolic network.

Keywords: Neuroinflammation; mitochondria; Parkinson's disease; oxidative stress; mitophagy; innovative therapies.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é tradicionalmente caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta, acompanhada de comprometimento da neurotransmissão nigroestriatal e pelo desenvolvimento de manifestações motoras como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e, em estágios mais avançados, instabilidade postural. Essa descrição, embora clinicamente fundamental, tornou-se insuficiente para representar a complexidade biológica da enfermidade. A DP inclui manifestações não motoras, alterações distribuídas por múltiplos sistemas neurais e processos celulares que antecedem em anos o aparecimento da síndrome motora típica. Nas últimas décadas, o desenvolvimento da genética molecular, da neuroimunologia e da biologia mitocondrial demonstrou que a degeneração dopaminérgica está inserida em uma rede patológica muito mais ampla, na qual agregação de α -sinucleína, disfunção autofágico-lisossomal, alterações do metabolismo energético, desequilíbrio redox e respostas inflamatórias persistentes interagem de maneira dinâmica. Revisões contemporâneas têm enfatizado precisamente que disfunção mitocondrial, α -sinucleína e neuroinflamação não constituem

fenômenos independentes, mas mecanismos capazes de formar ciclos de retroalimentação que potencializam a progressão da neurodegeneração.

A importância das mitocôndrias para a fisiopatologia da doença de Parkinson começou a ganhar sustentação particularmente forte a partir da identificação de alterações da atividade do complexo I da cadeia respiratória na substância negra de indivíduos afetados e da observação de síndromes parkinsonianas induzidas por toxinas capazes de interferir no metabolismo mitocondrial. Desde então, as mitocôndrias deixaram de ser consideradas apenas organelas produtoras de adenosina trifosfato e passaram a ser reconhecidas como importantes plataformas de integração entre metabolismo energético, homeostase do cálcio, controle redox, morte celular e imunidade inata. Essa ampliação conceitual é decisiva para compreender a DP, pois uma mitocôndria disfuncional não representa somente uma fonte energética menos eficiente. Quando perde sua integridade e não é adequadamente removida, pode aumentar a formação de espécies reativas de oxigênio, alterar o potencial transmembrana e liberar componentes como DNA mitocondrial, que passam a funcionar como sinais celulares de perigo e podem ativar mecanismos inflamatórios.

A vulnerabilidade dos neurônios dopaminérgicos da substância negra é particularmente relevante nesse contexto. Essas células apresentam uma arquitetura axonal extremamente complexa, grande número de terminais sinápticos, atividade autônoma e importantes demandas metabólicas relacionadas à manutenção de gradientes eletroquímicos e à sinalização de cálcio. Ao mesmo tempo, a própria síntese e o metabolismo da dopamina podem gerar compostos reativos. Isso significa que os neurônios nigrais

operam em condições nas quais manutenção da integridade mitocondrial e dos sistemas antioxidantes possui importância excepcional. Uma redução progressiva da eficiência energética, mesmo que inicialmente modesta, pode aumentar a vulnerabilidade a outros fatores patológicos e diminuir a capacidade da célula de responder a novos episódios de estresse.

A genética forneceu uma demonstração especialmente convincente da importância desse eixo. Alterações em **PINK1** e **PRKN**, genes associados a formas hereditárias de parkinsonismo, estão diretamente relacionadas ao controle de qualidade mitocondrial. PINK1 e Parkin participam de uma das vias mais estudadas de mitofagia, processo pelo qual mitocôndrias funcionalmente comprometidas são identificadas, segregadas e encaminhadas à degradação. A proteína Parkin apresenta ainda funções que ultrapassam a remoção das organelas, participando da manutenção do DNA mitocondrial, do metabolismo celular, da homeostase do cálcio, da biogênese e da modulação de respostas inflamatórias. Esses achados aproximaram de maneira particularmente clara duas áreas que durante muito tempo foram estudadas separadamente: a biologia mitocondrial e a neuroimunologia da doença de Parkinson.

Paralelamente, a neuroinflamação tornou-se componente central dos modelos atuais de progressão da doença. A micróglia, principal população imune residente do sistema nervoso central, participa normalmente da vigilância do microambiente, da fagocitose de detritos celulares, da remodelação sináptica e da resposta a diferentes formas de lesão. Entretanto, a exposição persistente a neurônios danificados, proteínas mal conformadas e sinais moleculares de estresse pode alterar profundamente seus programas funcionais e metabólicos. O problema não está na

ativação microglial em si, que possui funções protetoras importantes, mas na manutenção prolongada de determinados estados inflamatórios, com produção de citocinas e mediadores oxidativos capazes de aumentar a vulnerabilidade neuronal. Por essa razão, a terminologia contemporânea vem abandonando progressivamente classificações excessivamente rígidas que dividem micróglia em estados fixos “M1” e “M2”, reconhecendo que existe um espectro muito mais complexo de estados transcrpcionais e metabólicos.

Entre os mecanismos que permitem compreender a ligação entre mitocôndrias e neuroinflamação, o inflamassoma NLRP3 ocupa posição privilegiada. O NLRP3 funciona como plataforma molecular da imunidade inata capaz de integrar diferentes sinais de perigo e promover ativação de caspase-1, processamento de interleucina-1 β e interleucina-18 e, em determinadas condições, formas inflamatórias de morte celular. Na doença de Parkinson, alterações mitocondriais, espécies reativas de oxigênio, liberação de DNA mitocondrial, falhas de mitofagia e agregados de α -sinucleína foram relacionados à ativação desse sistema. A literatura mais recente descreve justamente o intercâmbio entre mitofagia e NLRP3 como um dos principais pontos de convergência entre dano metabólico e inflamação na DP. Quando o controle de qualidade mitocondrial funciona adequadamente, organelas danificadas são eliminadas antes de liberar grandes quantidades de sinais de perigo. Quando esse sistema falha, as fontes de estímulo inflamatório se acumulam.

A relação funciona também no sentido inverso. A ativação inflamatória pode prejudicar o metabolismo mitocondrial, modificar o estado redox, interferir na cadeia respiratória e alterar os recursos metabólicos disponíveis aos neurônios. Dessa maneira, a pergunta

sobre qual processo ocorre primeiro — inflamação ou falência mitocondrial — provavelmente possui respostas diferentes conforme o paciente e o estágio da doença. Em algumas formas hereditárias, uma alteração genética relacionada diretamente ao controle mitocondrial pode ocupar posição proximal. Em outros indivíduos, mecanismos lisossomais, α -sinucleína, fatores ambientais ou respostas imunes podem representar elementos iniciais mais importantes. Após determinado ponto, entretanto, as vias podem convergir e estabelecer um circuito no qual cada uma passa a amplificar as demais.

A α -sinucleína constitui um terceiro elemento indispensável à compreensão dessa rede. A agregação da proteína é uma das características neuropatológicas mais conhecidas das sinucleinopatias, porém seus efeitos não se limitam à constituição dos corpos de Lewy. Diferentes formas de α -sinucleína alterada podem interferir em membranas, tráfego vesicular, homeostase lisossomal e funções mitocondriais. Paralelamente, espécies extracelulares ou agregadas podem ser reconhecidas pela micróglia e estimular vias inflamatórias. Revisões recentes descrevem um circuito no qual α -sinucleína favorece dano mitocondrial e ativação do NLRP3, enquanto estresse oxidativo e prejuízo da depuração celular aumentam, reciprocamente, a tendência à agregação proteica. Esse modelo é especialmente relevante porque demonstra que uma intervenção direcionada a um único componente pode encontrar, nos demais braços da rede, mecanismos capazes de manter a degeneração.

A compreensão desses mecanismos provocou uma intensa busca por estratégias modificadoras da doença. Antioxidantes, agentes capazes de melhorar o funcionamento mitocondrial, estimuladores

de mitofagia, moduladores de vias imunológicas e fármacos originalmente desenvolvidos para doenças metabólicas passaram a ser investigados como possíveis tratamentos neuroprotetores. Entretanto, a história dos ensaios clínicos demonstra que uma hipótese molecular plausível não garante benefício em seres humanos. O ensaio QE3 com altas doses de coenzima Q10, por exemplo, não demonstrou eficácia terapêutica em pacientes com DP inicial, apesar do forte racional relacionado à cadeia respiratória mitocondrial. O SURE-PD3 apresentou resultado semelhante com inosina: a intervenção conseguiu elevar o urato, demonstrando engajamento do alvo bioquímico, mas não diminuiu a progressão clínica da doença e ainda aumentou eventos relacionados à elevação do urato.

Resultados mais recentes com agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) demonstram simultaneamente o potencial e a dificuldade da tradução terapêutica. No estudo LIXIPARK, publicado em 2024, a lixisenatida foi associada a menor piora da função motora em comparação ao placebo durante 12 meses, com diferença de 3,08 pontos na MDS-UPDRS parte III, porém acompanhada de elevada frequência de náuseas e vômitos e ainda sem demonstração definitiva de modificação da história natural. Em contraste, o estudo fase 3 com exenatida não apresentou o benefício esperado; adicionalmente, a publicação recebeu uma *Expression of Concern* do *Lancet* em junho de 2026, circunstância que exige prudência especial ao utilizar esse trabalho como evidência conclusiva.

Essas experiências reforçam a hipótese de que a heterogeneidade da doença de Parkinson talvez seja uma das maiores barreiras ao desenvolvimento de tratamentos modificadores. Pacientes que

recebem o mesmo diagnóstico clínico podem apresentar diferentes combinações de disfunção mitocondrial, inflamação, alterações lisossomais, genética e sinucleinopatia. Uma intervenção eficaz em um endótipo predominantemente mitocondrial pode apresentar efeito muito menor quando testada em uma população biologicamente heterogênea. O desenvolvimento de biomarcadores capazes de identificar esses endótipos pode, portanto, ser tão importante quanto o desenvolvimento de novos fármacos.

Diante desse panorama, o presente artigo tem como questão norteadora: **de que maneira neuroinflamação e metabolismo mitocondrial interagem na fisiopatologia da doença de Parkinson e quais são as implicações dessa interação para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras e potencialmente modificadoras da doença?** O objetivo geral consiste em analisar sistematicamente as evidências disponíveis sobre a relação bidirecional entre função mitocondrial e neuroinflamação na DP. Especificamente, busca-se discutir a vulnerabilidade bioenergética dos neurônios dopaminérgicos, o papel do estresse oxidativo e da dinâmica mitocondrial, a mitofagia PINK1/Parkin, a ativação microglial e do inflamassoma NLRP3, a participação da α -sinucleína e, finalmente, a robustez das evidências terapêuticas relacionadas a antioxidantes, moduladores metabólicos, mitofagia e imunomodulação.

2. METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido como revisão sistemática qualitativa da literatura, com síntese narrativa das evidências clínicas e translacionais. A utilização de síntese narrativa foi escolhida porque a questão investigada envolve não apenas ensaios terapêuticos

homogêneos, mas também estudos mecanísticos, pesquisas genéticas, análises neuropatológicas, modelos experimentais e intervenções clínicas dirigidas a diferentes etapas da fisiopatologia. A combinação estatística indiscriminada desses desenhos não seria metodologicamente apropriada, uma vez que uma investigação sobre ativação do inflamassoma em células microgliais não responde à mesma pergunta de um ensaio clínico randomizado sobre progressão motora. A revisão foi, assim, organizada para estabelecer hierarquia explícita das evidências, distinguindo plausibilidade mecanística, demonstração de fenômeno em seres humanos e eficácia terapêutica.

A pesquisa bibliográfica teve o PubMed/MEDLINE como principal base biomédica, complementada pelo rastreamento das referências de revisões sistemáticas, estudos clínicos e artigos mecanísticos considerados centrais. A atualização da literatura foi realizada até agosto de 2026. As estratégias de busca utilizaram combinações dos descritores e termos livres “Parkinson disease”, “neuroinflammation”, “mitochondrial dysfunction”, “mitochondrial metabolism”, “oxidative stress”, “mitophagy”, “PINK1”, “Parkin”, “PRKN”, “microglia”, “NLRP3 inflammasome”, “alpha-synuclein”, “mitochondrial DNA”, “reactive oxygen species”, “mitochondrial dynamics”, “GLP-1 receptor agonist”, “lixisenatide”, “exenatide”, “coenzyme Q10”, “inosine”, “urate”, “Nrf2” e “disease modification”. Foram priorizados estudos publicados nos últimos oito anos para caracterização do estado contemporâneo da área, mas pesquisas anteriores foram preservadas quando possuíam importância histórica ou correspondiam a ensaios clínicos fundamentais.

Os critérios de elegibilidade incluíram estudos relacionados diretamente à doença de Parkinson humana ou a modelos

experimentais utilizados para investigar mecanismos mitocondriais e neuroinflamatórios claramente vinculados à doença; pesquisas sobre bioenergética, cadeia respiratória, espécies reativas, dinâmica mitocondrial, autofagia e mitofagia, sinalização microglial, inflamassoma NLRP3 e α -sinucleína; revisões sistemáticas e metanálises que sintetizassem esses mecanismos; e ensaios clínicos de intervenções com racional relacionado à função mitocondrial, equilíbrio redox ou imunometabolismo. Foram excluídos relatos de caso incapazes de sustentar inferências gerais, estudos sobre outras doenças neurodegenerativas sem análise específica da DP e pesquisas puramente diagnósticas sem relação com os mecanismos ou intervenções de interesse.

Os estudos pré-clínicos foram analisados com finalidade mecanística e não foram utilizados como prova de eficácia clínica. Essa precaução é especialmente importante para estratégias direcionadas ao NLRP3 e à mitofagia, porque grande parte das evidências de neuroproteção disponível até o momento deriva de culturas celulares ou modelos animais. Uma redução da perda de neurônios dopaminérgicos em um modelo induzido por toxina é biologicamente relevante, mas não permite afirmar que o mesmo composto retarde a progressão da doença de Parkinson idiopática em humanos. A translação foi considerada estabelecida apenas quando sustentada por estudos clínicos apropriados.

A análise foi organizada em três níveis. No primeiro foram agrupados mecanismos apoiados por convergência entre genética, neuropatologia e investigação experimental, como a ligação entre PINK1/Parkin e controle de qualidade mitocondrial. No segundo foram examinados achados em seres humanos relacionados a biomarcadores e fisiopatologia. No terceiro foram avaliadas

estratégias terapêuticas, atribuindo-se maior peso aos ensaios clínicos randomizados do que a estudos observacionais ou pré-clínicos. Quando ensaios contradiziam expectativas geradas por estudos experimentais, a interpretação clínica privilegiou os resultados humanos.

Não foi realizada metanálise própria, pois intervenções, populações e desfechos eram excessivamente diferentes. Pelo mesmo motivo, não é apresentado um fluxograma PRISMA com números artificiais de registros identificados, duplicados e excluídos. A caracterização como revisão sistemática qualitativa refere-se à pergunta previamente delimitada, à estratégia explícita de busca, aos critérios de elegibilidade e à hierarquia de análise; não se pretende simular uma seleção bibliométrica quantitativa que não tenha sido registrada em plataforma de gerenciamento de referências. Essa opção preserva transparência metodológica e evita produzir uma aparência de precisão que os dados disponíveis não sustentam.

3. REFERENCIAL TEÓRICO: NEUROINFLAMAÇÃO, METABOLISMO MITOCONDRIAL E NEURODEGENERAÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON

3.1. Vulnerabilidade Bioenergética dos Neurônios Dopaminérgicos e Estresse Oxidativo

A bioenergética neuronal depende de um equilíbrio contínuo entre produção de ATP, manutenção dos potenciais eletroquímicos, disponibilidade de substratos metabólicos e controle de espécies reativas. Essa exigência é especialmente elevada nos neurônios dopaminérgicos da substância negra, cuja anatomia extensa e atividade fisiológica impõem custo energético considerável. A cadeia

transportadora de elétrons localizada na membrana mitocondrial interna constitui parte essencial desse sistema, utilizando elétrons provenientes de equivalentes reduzidos para criar um gradiente de prótons posteriormente convertido em energia química pela ATP sintase. Alterações nesse processo podem diminuir a produção energética e, simultaneamente, aumentar o escape de elétrons e a formação de espécies reativas. A identificação histórica de redução da atividade do complexo I na substância negra de pacientes com Parkinson forneceu uma das primeiras evidências bioquímicas de que o metabolismo mitocondrial poderia participar diretamente da vulnerabilidade neuronal e foi posteriormente reforçada por modelos experimentais baseados em inibidores da cadeia respiratória.

O estresse oxidativo resultante desse desequilíbrio não deve ser interpretado apenas como aumento indiscriminado de moléculas nocivas. Espécies reativas de oxigênio exercem funções normais de sinalização e são continuamente produzidas e neutralizadas. O estado patológico aparece quando sua formação, localização e duração ultrapassam a capacidade dos sistemas de defesa e passam a modificar lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Nos neurônios dopaminérgicos, esse processo pode ser intensificado pela oxidação da própria dopamina, pelo metabolismo do ferro e por perturbações do cálcio. A sobrecarga oxidativa pode afetar novamente as proteínas da cadeia respiratória, criando um mecanismo no qual dano mitocondrial aumenta produção de espécies reativas e essas, por sua vez, deterioram ainda mais a organela.

O interesse terapêutico em antioxidantes surgiu naturalmente desse modelo, mas os resultados clínicos demonstraram que a relação causal é mais complexa. Se o estresse oxidativo fosse um

mecanismo suficientemente autônomo, seria plausível imaginar que a simples elevação da capacidade antioxidante produzisse proteção. Entretanto, a falha de ensaios com coenzima Q10 e inosina demonstra que corrigir uma variável redox isolada não necessariamente interfere na rede responsável pela progressão. O ensaio QE3 foi interrompido por futilidade e não demonstrou benefício de altas doses de coenzima Q10 sobre a progressão de pacientes com doença inicial. No SURE-PD3, 298 pacientes foram randomizados entre inosina e placebo, e, embora o urato tenha sido elevado de acordo com o objetivo farmacológico, não houve desaceleração da progressão clínica.

Esses resultados não invalidam a participação do estresse oxidativo na doença. Demonstram, antes, que sua posição dentro da rede patológica precisa ser interpretada com maior precisão. É possível que espécies reativas atuem como amplificadores produzidos continuamente por mitocôndrias comprometidas; nesse caso, neutralizar moléculas finais sem corrigir a fonte seria pouco eficiente. Também é possível que a relevância redox varie entre endótipos e momentos da doença. Um antioxidante administrado depois de importante perda neuronal pode atuar tarde demais, ainda que o mecanismo tenha sido fundamental nas etapas anteriores. A experiência clínica direcionou, portanto, o interesse para estratégias capazes de restaurar a homeostase mitocondrial de maneira mais abrangente, incluindo controle de qualidade, mitofagia e biogênese.

A dinâmica mitocondrial acrescenta outro nível de complexidade. Mitocôndrias formam redes capazes de sofrer fissão e fusão, processos fundamentais para adaptação metabólica, distribuição de componentes e segregação de regiões danificadas. Proteínas como

DRP1, MFN1, MFN2 e OPA1 participam desse equilíbrio. Um aumento patológico de fragmentação pode comprometer a eficiência da rede, mas a simples inibição da fissão também pode ser inadequada, porque a segregação de componentes defeituosos é necessária para que a mitofagia ocorra. O alvo fisiológico, portanto, não é produzir mitocôndrias permanentemente alongadas ou impedir toda fragmentação, mas restaurar uma dinâmica compatível com as demandas da célula e com a eliminação seletiva das organelas que perderam funcionalidade.

Essa visão integrada modifica inclusive a interpretação de “metabolismo mitocondrial”. O problema não se resume ao consumo de oxigênio ou ao complexo I. Envolve disponibilidade de NAD⁺, metabolismo de lipídios, homeostase do cálcio, produção de ATP, qualidade das membranas, controle do DNA mitocondrial e comunicação com retículo endoplasmático e lisossomos. Revisões recentes têm demonstrado que alterações mitocondriais interagem também com metabolismo lipídico, ferroptose e autofagia, ampliando ainda mais a rede de processos capazes de produzir vulnerabilidade dopaminérgica.

3.2. Mitofagia PINK1/Parkin e Integração com o Sistema Autofágico-Lisossomal

O estudo da mitofagia representa uma das áreas em que a genética da doença de Parkinson produziu maior impacto conceitual. A descoberta de mutações em PINK1 e PRKN associadas a formas recessivas de parkinsonismo demonstrou que falhas em mecanismos responsáveis pela manutenção das mitocôndrias podem ser suficientes para produzir fenótipo parkinsoniano. PINK1 é uma quinase cuja localização e estabilidade dependem do potencial

da membrana mitocondrial. Em mitocôndrias funcionais, a proteína é importada e processada rapidamente; quando ocorre perda do potencial de membrana, PINK1 acumula-se na superfície da organela e promove uma cascata que recruta e ativa Parkin. Essa ubiquitina ligase marca proteínas da membrana mitocondrial externa, favorecendo o reconhecimento da organela pelo maquinário autofágico.

A importância desse mecanismo ultrapassa a simples remoção de uma estrutura “velha”. A mitofagia funciona como sistema de contenção de dano. Uma mitocôndria que perdeu integridade pode apresentar maior formação de espécies reativas, perturbações de cálcio e liberação de moléculas imunogênicas. Ao removê-la antes que esse processo se amplifique, o sistema PINK1/Parkin contribui simultaneamente para manutenção energética e redução de sinais inflamatórios. Essa interdependência é um dos fundamentos do conceito contemporâneo de imunometabolismo mitocondrial. A revisão de 2023 dedicada às diferentes funções de Parkin destaca que sua atuação envolve não apenas mitofagia, mas biogênese, metabolismo, DNA mitocondrial, homeostase de cálcio e modulação de vias inflamatórias.

Entretanto, a representação clássica de uma cadeia linear — dano, PINK1, Parkin, autofagossomo e degradação — pode ser excessivamente simples. A mitofagia completa depende também da competência do sistema lisossomal. Uma organela pode ser corretamente identificada e marcada, mas permanecer inadequadamente eliminada se etapas posteriores estiverem comprometidas. Essa observação aproxima o eixo PINK1/Parkin de alterações relacionadas a genes como **GBA1**, que afetam a função lisossomal e constituem importante fator de risco genético para

doença de Parkinson. Consequentemente, mitocôndria e lisossomo não representam sistemas independentes: o controle de qualidade de uma organela depende do funcionamento da outra.

Essa ligação é terapeuticamente relevante. Estratégias destinadas simplesmente a aumentar a atividade inicial de PINK1 ou Parkin poderiam produzir biomarcadores aparentemente favoráveis sem necessariamente restabelecer o fluxo mitofágico completo. A revisão da *Nature Reviews Drug Discovery* publicada em 2025 chama atenção para o potencial de utilizar a mitofagia como alvo terapêutico em doenças neurodegenerativas, especialmente diante do envolvimento de genes relacionados à via em formas familiares de Parkinson, mas também ressalta a complexidade de transformar esse mecanismo em medicamento modificador. A questão já não é apenas “como ativar mitofagia?”, mas como promover a remoção seletiva de organelas danificadas sem induzir degradação excessiva e garantindo capacidade de reposição por biogênese.

Do ponto de vista inflamatório, essa seletividade é essencial. O acúmulo de mitocôndrias disfuncionais aumenta a disponibilidade de DNA mitocondrial e outros DAMPs capazes de ativar receptores da imunidade inata. Portanto, promover controle de qualidade poderia atuar *upstream*, reduzindo a formação dos estímulos que mantêm a inflamação. Essa estratégia possui racional potencialmente mais abrangente que a simples neutralização de uma citocina produzida após a ativação imune. Ao mesmo tempo, a ausência de biomarcadores clínicos consolidados de fluxo mitofágico constitui uma barreira: para demonstrar que um medicamento funciona em pacientes, será necessário estabelecer não apenas que aumenta determinado marcador molecular, mas

que efetivamente melhora a depuração mitocondrial no sistema nervoso e que essa mudança se relaciona à progressão da doença.

A interação com outras proteínas associadas ao Parkinson reforça a relevância desse modelo. LRRK2 participa de mecanismos de tráfego vesicular, lisossomal e mitocondrial e também é expressa em populações imunes, criando mais um elo entre metabolismo celular e inflamação. GBA1 conecta proteostase lisossomal, metabolismo lipídico e α -sinucleína. Essas diferentes vias convergem sobre a capacidade da célula de identificar componentes defeituosos, removê-los e evitar a transformação do dano intracelular em sinal inflamatório persistente. Essa convergência ajuda a explicar por que o diagnóstico clínico de Parkinson pode englobar biologias distintas.

3.3. Ativação Microglial, Imunometabolismo e Inflamassoma NLRP3

A neuroinflamação na doença de Parkinson deve ser compreendida dentro de uma concepção de imunidade cerebral dinâmica. A micróglia não é uma população destinada simplesmente a produzir inflamação; desempenha funções fisiológicas indispensáveis e modifica seu metabolismo e seu repertório funcional conforme os sinais presentes no microambiente. Diante de lesão neuronal, proteínas alteradas ou produtos celulares liberados no espaço extracelular, a ativação da resposta imune pode inicialmente contribuir para remoção de detritos e preservação do tecido. A dificuldade surge quando o estímulo não desaparece. Em uma doença progressiva, novos sinais de dano são continuamente produzidos, mantendo estados de ativação que, ao longo do tempo, podem deixar de ser predominantemente reparadores e passar a contribuir para a própria degeneração.

Essa transição possui componente metabólico. A ativação imune exige energia e modifica a maneira pela qual células gliais utilizam glicose, lipídios e fosforilação oxidativa. Por essa razão, a expressão “imunometabolismo” é especialmente apropriada ao problema investigado. A resposta inflamatória não ocorre paralelamente ao metabolismo: ela depende dele e, simultaneamente, o transforma. A existência de mitocôndrias comprometidas em neurônios e células gliais modifica o conjunto de sinais disponíveis, enquanto mediadores inflamatórios alteram novamente o funcionamento mitocondrial. Essa interação fornece a base para um sistema de retroalimentação.

O inflamassoma NLRP3 constitui uma das principais plataformas moleculares desse sistema. Sua ativação é frequentemente descrita por um modelo no qual uma etapa de *priming* aumenta a disponibilidade dos componentes do inflamassoma e dos precursores das citocinas, enquanto sinais adicionais desencadeiam a montagem do complexo. Entre esses estímulos estão alterações iônicas, dano lisossomal, espécies reativas e produtos de mitocôndrias comprometidas. O complexo formado ativa caspase-1, que processa IL-1 β e IL-18 e pode participar da formação de poros celulares relacionados à piroptose. Na doença de Parkinson, agregados de α -sinucleína também podem contribuir tanto para o *priming* quanto para a ativação do sistema, criando uma ligação direta entre proteopatia e imunidade.

O diálogo entre mitofagia e NLRP3 é particularmente importante porque oferece um mecanismo capaz de explicar por que falhas de qualidade mitocondrial podem produzir inflamação mesmo na ausência de infecção. Quando mitocôndrias lesadas não são removidas, a liberação de DNA mitocondrial e espécies reativas

aumenta a disponibilidade de estímulos endógenos. A revisão sistemática mais recente sobre esse cruzamento destaca que defeitos PINK1/Parkin e em mecanismos de mitofagia mediados por receptores podem permitir o acúmulo das organelas disfuncionais, amplificando a atividade do NLRP3. Intervenções que promovem mitofagia ou inibem diretamente o inflamassoma produzem efeitos neuroprotetores em diferentes modelos experimentais, mas a tradução para seres humanos permanece limitada por dificuldades de penetração na barreira hematoencefálica, efeitos fora do alvo e insuficiência de dados clínicos.

Esse último ponto precisa ser enfatizado porque o NLRP3 se tornou um alvo extremamente atraente na literatura translacional. Compostos experimentais capazes de inibir sua ativação frequentemente reduzem marcadores inflamatórios e perda dopaminérgica em modelos. Contudo, uma doença humana que evolui durante anos apresenta complexidade diferente de uma lesão experimental induzida durante dias ou semanas. Além disso, mecanismos da imunidade inata possuem funções fisiológicas e não podem ser indefinidamente bloqueados sem consideração de segurança. A perspectiva terapêutica mais plausível talvez não seja uma “anti-inflamação” indiscriminada, mas a redução seletiva dos circuitos patológicos que mantêm a resposta ativa.

A ideia de modular, e não simplesmente suprimir, a neuroinflamação é igualmente importante para evitar interpretações equivocadas da micróglia. Um tratamento capaz de eliminar toda resposta microglial poderia comprometer fagocitose, vigilância e reparo. O objetivo terapêutico é impedir que sinais persistentes de dano mantenham programas prejudiciais e, ao mesmo tempo, preservar as funções essenciais da imunidade

cerebral. Isso exige identificar quais vias estão realmente ativas em determinado paciente e em determinado momento da doença. Sem biomarcadores, um inibidor altamente específico pode ser administrado a uma população na qual apenas uma parcela apresenta atividade relevante do alvo.

3.4. α -Sinucleína Como Elo Entre Disfunção Mitocondrial e Neuroinflamação

A α -sinucleína representa um ponto de convergência que impede a análise isolada dos mecanismos mitocondriais e inflamatórios. Em condições fisiológicas, a proteína participa de processos relacionados à função sináptica. Na doença de Parkinson e em outras sinucleinopatias, entretanto, alterações conformacionais e agregação produzem espécies com propriedades capazes de interferir em múltiplos compartimentos celulares. Não existe apenas uma forma patogênica única; monômeros, oligômeros, fibrilas e diferentes modificações pós-traducionais podem apresentar comportamentos distintos, o que torna a própria expressão “ α -sinucleína agregada” biologicamente heterogênea.

Os efeitos sobre mitocôndrias incluem alterações de membrana, transporte, complexos respiratórios, dinâmica e comunicação com outras organelas. Quando a função mitocondrial deteriora, o aumento do estresse oxidativo e as falhas de proteostase podem favorecer, reciprocamente, alterações da α -sinucleína. Estabelece-se, portanto, uma relação circular: a proteína contribui para o dano metabólico e o ambiente metabólico alterado aumenta a vulnerabilidade à proteopatia. Revisões publicadas recentemente têm descrito essa interação, juntamente com a neuroinflamação, como um “ciclo vicioso” central para a compreensão da progressão.

A dimensão imunológica adiciona outro componente. α -Sinucleína alterada que alcança o espaço extracelular pode ser reconhecida e internalizada por células microgliais, ativando receptores de reconhecimento de padrões e mecanismos relacionados ao NLRP3. O processamento intracelular de agregados também pode sobrecarregar sistemas lisossomais. Quando esses sistemas não conseguem degradar adequadamente o material, aumenta a possibilidade de dano lisossomal e de ativação inflamatória. Assim, a mesma proteína pode simultaneamente prejudicar mitocôndrias, sobrecarregar lisossomos e fornecer estímulo imune.

A interação explica por que estratégias anti- α -sinucleína são frequentemente discutidas em conjunto com abordagens metabólicas e imunológicas. Mesmo que uma intervenção diminua a quantidade extracelular da proteína, mitocôndrias danificadas e células imunes ativadas podem continuar sustentando parte do processo. Em sentido inverso, melhorar a mitofagia pode diminuir sinais inflamatórios, mas não necessariamente resolver uma importante carga de agregados. Esse cenário favorece modelos terapêuticos nos quais diferentes pontos da rede são tratados de forma coordenada ou em pacientes previamente estratificados segundo o mecanismo predominante.

4. RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

4.1. Evidências para Uma Interação Bidirecional Entre Metabolismo Mitocondrial e Neuroinflamação

A síntese das publicações identificou uma convergência particularmente forte em torno da ideia de bidirecionalidade. O modelo em que disfunção mitocondrial funciona apenas como

consequência final da morte neuronal tornou-se insuficiente. Alterações das organelas podem ocorrer antes da perda celular irreversível e gerar sinais capazes de transformar o ambiente imune. Da mesma forma, a neuroinflamação não aparece apenas como reação passiva ao tecido já destruído, pois produtos derivados da ativação glial podem aumentar a carga redox e comprometer a fisiologia neuronal. Revisões de 2023 a 2026 convergem ao posicionar mtDNA, espécies reativas, mitofagia, NLRP3 e α -sinucleína em uma rede interdependente, embora a posição temporal exata de cada componente provavelmente varie entre formas genéticas e esporádicas.

Essa conclusão possui uma consequência importante para a interpretação de causalidade. Encontrar inflamação em pacientes com doença já estabelecida não demonstra que a inflamação tenha iniciado a doença; encontrar disfunção mitocondrial também não demonstra que ela seja a primeira causa em todos os indivíduos. O que os dados sustentam de maneira mais convincente é que ambos os processos possuem capacidade de amplificação recíproca. Em uma doença que evolui durante anos, um evento inicialmente secundário pode tornar-se posteriormente necessário para manter a progressão. Essa dinâmica dificulta a busca por uma única “causa principal” e favorece modelos de rede.

A interação entre PINK1/Parkin e resposta imune reforça essa interpretação. Alterações genéticas demonstram que defeitos no manejo das mitocôndrias podem ocupar posição causal em determinados tipos de parkinsonismo. Ao mesmo tempo, formas idiopáticas não necessariamente apresentam o mesmo defeito primário. A relevância terapêutica de PINK1/Parkin, portanto, pode ser diferente entre pacientes com mutações diretamente

relacionadas à via e indivíduos nos quais a disfunção mitocondrial surgiu secundariamente. O desenvolvimento de medicamentos que atuem sobre mitofagia precisará considerar essa heterogeneidade para evitar repetir o padrão de ensaios em populações muito amplas e biologicamente distintas.

Outro resultado consistente foi a ligação entre falha de controle mitocondrial e sinais de imunidade inata. O mtDNA possui características que permitem seu reconhecimento como sinal de perigo quando aparece fora do compartimento mitocondrial. Essa observação fornece uma explicação mecanística elegante para a chamada inflamação estéril: nenhum patógeno precisa estar presente para que a imunidade seja ativada, porque os próprios constituintes da célula lesada passam a atuar como DAMPs. Quando a mitofagia funciona de maneira adequada, a chance de liberação persistente desses componentes diminui; quando falha, o estímulo se prolonga.

A literatura também reforça a necessidade de integrar lisossomos ao modelo. O sistema autofágico-lisossomal é responsável pela etapa final da depuração mitocondrial e de proteínas. Dessa maneira, uma falha lisossomal pode produzir simultaneamente acúmulo de α -sinucleína e redução da eficiência da mitofagia. GBA1 torna-se particularmente importante porque relaciona risco de Parkinson a um mecanismo capaz de repercutir sobre proteostase e metabolismo. Em vez de uma divisão entre “doença mitocondrial” e “doença lisossomal”, os resultados sugerem que esses compartimentos precisam ser interpretados como elementos de um sistema de qualidade celular integrado.

4.2. Estratégias Antioxidantes e Terapias Direcionadas à Homeostase Mitocondrial

A avaliação das terapias antioxidantes produziu um dos resultados mais instrutivos da revisão, sobretudo porque demonstra a distância entre racional fisiopatológico e eficácia clínica. A coenzima Q10 pareceu um candidato especialmente atraente por participar diretamente da cadeia de transporte de elétrons e apresentar propriedades antioxidantes. Entretanto, no ensaio QE3, doses elevadas administradas a pacientes com doença de Parkinson inicial não produziram evidência de benefício clínico, apesar de poderem ser administradas com segurança nas doses estudadas. Os investigadores concluíram que os resultados não justificavam a recomendação de coenzima Q10 com objetivo terapêutico modificador.

A experiência com urato aprofundou essa lição. Concentrações mais altas de urato haviam sido associadas em estudos epidemiológicos a menor risco ou progressão mais lenta da DP, e sua atividade antioxidante sustentava plausibilidade biológica. O desenvolvimento clínico da inosina mostrou inicialmente que era possível elevar as concentrações do metabólito. A etapa decisiva, porém, foi o SURE-PD3, que randomizou 298 indivíduos com doença inicial e níveis de urato abaixo da mediana. A intervenção atingiu sua meta bioquímica, mas não reduziu a progressão da doença. O estudo, portanto, oferece um exemplo particularmente claro de que **engajamento do alvo não equivale a benefício clínico.**

Essa observação modifica a maneira como futuros antioxidantes devem ser desenvolvidos. Demonstrar aumento de determinada molécula no sangue ou redução de um marcador oxidativo não

basta. É necessário comprovar que o tratamento atua no compartimento biologicamente relevante, que modifica um processo causal e que essa alteração resulta em preservação neuronal ou benefício clínico. Além disso, o efeito pode depender do estágio. Um tratamento capaz de reduzir dano oxidativo talvez seja mais eficaz antes da perda extensa de neurônios e muito menos útil quando administrado anos depois do início molecular da doença.

Por esse motivo, o interesse migrou para abordagens capazes de atuar mais proximamente sobre a fonte do desequilíbrio redox. Uma delas é a ativação de programas endógenos de defesa, como a via Nrf2, que regula a expressão de múltiplas proteínas antioxidantes e de detoxificação. Em vez de fornecer diretamente uma única molécula antioxidante, seria possível aumentar a capacidade da própria célula de responder a diferentes formas de estresse. O racional é atraente e existe extensa literatura experimental, mas até o momento não se pode afirmar que a modulação dessa via tenha demonstrado modificação clínica da doença de Parkinson.

Outra direção envolve sirtuínas, NAD⁺ e PGC-1 α , que conectam estado energético a biogênese mitocondrial e resposta ao estresse. Essas vias exemplificam a mudança de uma farmacologia baseada em neutralizar produtos finais para uma tentativa de restaurar sistemas regulatórios. Ainda assim, a amplitude de suas funções impõe desafios. Um regulador metabólico que atua em múltiplos tecidos pode produzir efeitos diferentes daqueles pretendidos nos neurônios da substância negra. A existência de um efeito protetor em células ou animais deve, portanto, ser entendida como fundamento para desenvolvimento clínico e não como evidência terapêutica suficiente.

A mitofagia talvez represente a estratégia mitocondrial com maior coerência para interferir simultaneamente em metabolismo e inflamação. Ao eliminar organelas disfuncionais, a intervenção poderia reduzir produção de ROS, preservar a eficiência bioenergética e diminuir liberação de DAMPs. A literatura farmacológica recente considera a via um alvo emergente particularmente relevante em doenças neurodegenerativas, inclusive Parkinson. Entretanto, até 2026, não existe demonstração clínica equivalente àquela exigida para classificar um ativador de mitofagia como tratamento modificador estabelecido da DP. O campo permanece predominantemente translacional.

4.3. Imunomodulação e Inibição do Inflamassoma NLRP3

Os estudos relacionados ao NLRP3 apresentam talvez a maior concentração de evidências mecanísticas favoráveis dentre as estratégias imunológicas avaliadas. Modelos experimentais demonstram que α -sinucleína, estresse oxidativo e sinais provenientes de mitocôndrias danificadas podem promover ativação do inflamassoma e que a redução de sua atividade diminui marcadores inflamatórios e dano dopaminérgico em determinadas condições. A revisão recente dedicada especificamente ao cruzamento mitofagia-NLRP3 considera a via um alvo promissor, mas ressalta que os resultados clínicos ainda são insuficientes e que problemas farmacológicos precisam ser superados.

Esse estágio da evidência exige uma redação clínica cuidadosa. Não é correto apresentar “inibidores de NLRP3” como nova terapia disponível para a doença de Parkinson. O que se pode afirmar é que a via possui forte sustentação mecanística e constitui alvo em desenvolvimento. A diferença é decisiva. Grande parte das

estratégias que pareciam neuroprotetoras em modelos experimentais ao longo das últimas décadas não conseguiu reproduzir o benefício em ensaios humanos.

O NLRP3, contudo, possui uma vantagem conceitual sobre abordagens anti-inflamatórias amplas. Ao atuar sobre uma plataforma específica de integração de sinais de perigo, seria teoricamente possível reduzir um circuito patológico sem eliminar todas as funções da micróglia. Essa seletividade é desejável porque imunossupressão cerebral indiscriminada poderia produzir efeitos negativos. Mesmo assim, a seletividade molecular não garante seletividade fisiológica. O inflamassoma possui papel na resposta normal a diferentes formas de dano, e a segurança de sua inibição durante anos precisa ser demonstrada.

A questão temporal também é importante. Se a ativação do NLRP3 representa principalmente um mecanismo de amplificação depois que o dano neuronal já ocorreu, o tratamento poderá ter benefício limitado em doença avançada. A maior possibilidade de modificação talvez esteja em pacientes nos quais a resposta inflamatória se encontra ativa antes da destruição extensa do sistema dopaminérgico. Isso novamente remete à necessidade de biomarcadores capazes de identificar indivíduos biologicamente apropriados para o tratamento.

A imunomodulação também não pode ser desconectada da α -sinucleína. A literatura recente descreve um circuito bidirecional em que formas patológicas da proteína estimulam NLRP3 e a inflamação resultante favorece um ambiente propício a novo dano e proteostase inadequada. Uma abordagem destinada simultaneamente a reduzir a carga de α -sinucleína e atenuar sua

consequência inflamatória poderia apresentar racional superior ao bloqueio isolado de um único mediador, embora essa hipótese ainda dependa de demonstração clínica.

4.4. Intervenções Metabólicas e Agonistas do Receptor de GLP-1

Os agonistas do receptor de GLP-1 tornaram-se uma das áreas de maior visibilidade na busca contemporânea por tratamentos modificadores da doença de Parkinson. O interesse decorre de resultados experimentais indicando efeitos sobre sinalização de insulina, metabolismo energético, inflamação, sobrevivência celular e função mitocondrial. Em contraste com muitos alvos puramente experimentais, vários integrantes da classe já possuem extensa utilização clínica em doenças metabólicas, o que facilita determinados aspectos do desenvolvimento farmacológico. Entretanto, o fato de uma classe ser segura e eficaz para diabetes ou obesidade não significa que possua automaticamente atividade neuroprotetora relevante no cérebro.

O LIXIPARK forneceu uma das evidências clínicas recentes mais importantes. O ensaio fase 2, duplo-cego e controlado por placebo incluiu 156 pessoas com diagnóstico de Parkinson havia menos de três anos. Aos 12 meses, a pontuação motora permaneceu praticamente estável no grupo lixisenatida e piorou no grupo placebo, resultando em diferença de 3,08 pontos na MDS-UPDRS III. O sinal é relevante, mas o próprio estudo concluiu que ensaios maiores e mais longos seriam necessários. Além disso, 46% dos participantes tratados apresentaram náusea e 13% vômitos, demonstrando que tolerabilidade também precisa integrar a avaliação de benefício.

A interpretação deve ser especialmente cuidadosa porque uma diferença motora durante um estudo relativamente curto não comprova, isoladamente, neuroproteção. Para classificar uma intervenção como modificadora da doença, é necessário distinguir melhora sintomática de alteração da progressão biológica. Períodos de *washout*, biomarcadores e acompanhamento prolongado podem contribuir, mas não eliminam todas as dificuldades. A avaliação no estado sob medicação também pode introduzir variáveis adicionais.

Os resultados com exenatida demonstram ainda mais claramente por que conclusões sobre a classe precisam ser provisórias. O ensaio fase 3 publicado em 2025 não demonstrou o benefício esperado. Entretanto, a interpretação deste estudo tornou-se adicionalmente complexa porque os editores do *Lancet* publicaram uma *Expression of Concern* em junho de 2026. Uma expressão de preocupação não equivale automaticamente a retratação ou demonstração de que todos os resultados são incorretos, mas indica que existem questões suficientemente relevantes para impedir que o artigo seja tratado como evidência plenamente estável até esclarecimento editorial.

A existência de sinais diferentes com lixisenatida e exenatida mostra também que não se deve falar genericamente em “efeito dos agonistas de GLP-1” como se todas as moléculas possuíssem as mesmas propriedades no sistema nervoso. Penetração cerebral, afinidade, duração de ação, metabolismo e efeitos periféricos podem variar. A classe continua cientificamente interessante por atuar justamente na interface entre metabolismo e inflamação, mas ainda não existe evidência suficiente para recomendar sua utilização rotineira com finalidade modificadora da doença de Parkinson fora das indicações clínicas já aprovadas de cada medicamento.

4.5. Biomarcadores, Genética e Estratificação por Endótipos

Talvez o resultado mais importante para o futuro da área seja a constatação de que tratar todos os pacientes com doença de Parkinson como biologicamente equivalentes pode reduzir a capacidade dos ensaios de detectar benefícios reais. A síndrome clínica final pode resultar de trajetórias diferentes. Em indivíduos com mutações em PINK1 ou PRKN, alterações de controle de qualidade mitocondrial possuem uma ligação genética direta com a doença. Em portadores de variantes de GBA1, a função lisossomal e a proteostase assumem relevância especial. Alterações de LRRK2 apontam para mecanismos diferentes, embora também conectados à função celular e imune. Nas formas esporádicas, diferentes combinações de fatores ambientais e moleculares podem convergir sobre o mesmo fenótipo motor.

O conceito de endótipo busca justamente classificar pacientes por mecanismos biológicos e não apenas por manifestações clínicas. Para uma terapia de mitofagia, indivíduos com evidência de comprometimento dessa via podem constituir população mais racional. Para uma intervenção contra NLRP3, seria desejável identificar pacientes com assinatura inflamatória compatível. Essa estratégia não garante sucesso, mas evita diluir um possível benefício ao incluir grande número de participantes cujo processo patológico não depende fortemente do alvo investigado.

Os biomarcadores necessários a esse modelo ainda estão em desenvolvimento. Citocinas plasmáticas possuem baixa especificidade e não representam necessariamente a atividade inflamatória no sistema nervoso central. DNA mitocondrial circulante pode ser modificado por exercício, trauma e outras

condições. Marcadores de PINK1 ou Parkin isoladamente não demonstram a conclusão do fluxo mitofágico. Neuroimagem, líquido cefalorraquidiano, ensaios de α -sinucleína e medidas metabolômicas podem fornecer informações complementares, mas nenhum exame isolado atualmente permite classificar de forma rotineira um paciente como portador de um “endótipo mitocondrial-NLRP3”.

O biomarcador ideal precisaria desempenhar pelo menos três funções. Primeiro, identificar que o mecanismo está efetivamente presente antes da intervenção. Segundo, demonstrar que o medicamento atingiu e modificou esse mecanismo. Terceiro, mostrar que a alteração biológica possui relação com desfecho clínico relevante. A história da inosina demonstra por que os dois primeiros passos isoladamente são insuficientes: o alvo bioquímico foi modificado, mas não houve melhora da progressão.

5. DISCUSSÃO

A síntese das evidências permite compreender neuroinflamação e metabolismo mitocondrial como componentes de um sistema patológico integrado, e essa conclusão representa mais do que uma mudança terminológica. Durante muito tempo, diferentes mecanismos da doença de Parkinson foram investigados em linhas relativamente independentes: grupos especializados em α -sinucleína, outros em mitocôndrias, outros em inflamação e outros em lisossomos. O avanço recente consiste em reconhecer que essas fronteiras são artificiais quando aplicadas à célula. A função mitocondrial depende da depuração lisossomal; a α -sinucleína interfere nessas duas organelas; o dano produzido libera sinais reconhecidos pela imunidade; e a resposta inflamatória modifica

novamente metabolismo e proteostase. O resultado é uma rede em que pequenas perturbações iniciais podem adquirir capacidade de autoamplificação.

Esse modelo ajuda a compreender por que intervenções contra um único produto terminal têm apresentado resultados clínicos decepcionantes. Antioxidantes constituem o melhor exemplo. Se ROS fossem um fator causal independente e predominante, aumentar a capacidade antioxidante deveria, em princípio, reduzir a progressão. Os ensaios com coenzima Q10 e inosina demonstraram que isso não ocorreu. O resultado não significa que as espécies reativas não participem do dano. Significa que sua neutralização sistêmica não foi suficiente para desmontar a rede que continua produzindo o estresse.

A distinção entre causa, amplificador e marcador é particularmente importante. Determinado fenômeno pode acompanhar a doença de maneira consistente e ainda não constituir um ponto terapêutico eficaz. O urato demonstra essa dificuldade: associação epidemiológica com evolução mais favorável não significou que elevar farmacologicamente suas concentrações reproduziria o mesmo fenômeno. Uma possibilidade é que concentrações naturais de urato sejam um marcador de outro estado metabólico protetor e não o fator causal em si. Outra é que a intervenção farmacológica ocorra tarde demais. A terceira é que os riscos necessários para alcançar concentrações potencialmente protetoras superem o benefício.

Esse princípio deve ser aplicado às novas estratégias. NLRP3 possui forte plausibilidade, mas até que um ensaio humano demonstre impacto clínico, sua inibição permanece uma hipótese terapêutica

em desenvolvimento. Mitofagia apresenta ligação genética extraordinariamente convincente, mas não existe ainda evidência de que um fármaco capaz de aumentá-la em humanos necessariamente reduza progressão da DP. A diferença entre mecanismo e terapia precisa permanecer explícita para evitar que uma literatura experimental muito promissora seja convertida prematuramente em recomendação clínica.

Ao mesmo tempo, os fracassos não devem levar a abandonar os mecanismos. Eles podem indicar que os ensaios foram realizados em populações inadequadamente selecionadas. Uma terapia de mitofagia aplicada a todos os pacientes com Parkinson parte do pressuposto implícito de que o comprometimento dessa via possui importância semelhante em todos, algo que a genética torna improvável. Se somente uma parcela apresentar um endótipo fortemente mitocondrial, um benefício relevante nesse grupo pode tornar-se estatisticamente invisível quando diluído em uma população maior.

Essa interpretação aproxima a doença de Parkinson de uma transição já observada em outras áreas da medicina. O diagnóstico clínico continua necessário, mas pode não ser suficiente para selecionar uma terapia molecular. Na oncologia, tumores com aparência anatômica semelhante podem receber tratamentos diferentes conforme alterações moleculares. A neurologia enfrenta desafios adicionais porque o tecido cerebral não pode ser repetidamente biopsiado, mas o princípio é semelhante: mecanismos precisam ser identificados indiretamente por biomarcadores confiáveis.

PINK1, PRKN, GBA1 e LRRK2 funcionam como demonstrações naturais dessa heterogeneidade. Um paciente com parkinsonismo relacionado à perda de função de Parkin fornece evidência muito mais direta de comprometimento do controle mitocondrial do que um indivíduo com Parkinson esporádico sem marcador semelhante. Isso não significa que mecanismos PINK1/Parkin sejam irrelevantes no Parkinson idiopático, mas indica que sua importância quantitativa pode variar. Ensaios de terapias específicas provavelmente ganharão eficiência se incorporarem genética e biomarcadores ao recrutamento.

A interação com α -sinucleína amplia ainda mais essa necessidade. Hoje é possível compreender que agregação da proteína não é apenas um evento terminal de deposição. Ela interfere em organelas e participa da ativação imune. Entretanto, os pacientes podem apresentar diferentes graus e padrões de sinucleinopatia. Uma estratégia combinando redução da carga proteica com melhora de depuração mitocondrial poderia ser biologicamente atraente, mas deveria ser testada em indivíduos nos quais ambos os mecanismos fossem demonstráveis.

Outra implicação da revisão é a importância do momento terapêutico. Quando a doença de Parkinson é diagnosticada clinicamente pela síndrome motora, uma parcela relevante da função nigroestriatal já foi perdida. Uma terapia verdadeiramente neuroprotetora não consegue preservar neurônios que já desapareceram. Quanto mais proximal ao início molecular estiver o mecanismo-alvo, maior a probabilidade de que a janela terapêutica ideal seja também precoce. Essa constatação explica o crescente interesse por fases prodrômicas, especialmente indivíduos com

distúrbio comportamental do sono REM e outros marcadores de risco.

O problema é que intervenção precoce exige elevada especificidade diagnóstica. Administrar durante anos um inibidor imunológico ou modulador metabólico a pessoas que talvez nunca desenvolvam uma síndrome clinicamente significativa pode produzir mais dano do que benefício. Biomarcadores de α -sinucleína, genética, neuroimagem e perfis moleculares deverão ser combinados para aumentar a precisão. O desenvolvimento de terapias modificadoras e o desenvolvimento de biomarcadores tornam-se, portanto, processos inseparáveis.

Os agonistas de GLP-1 exemplificam outro aspecto da discussão: a possibilidade de atuar simultaneamente sobre mais de um componente da rede. Esses medicamentos não foram inicialmente desenvolvidos como anti-inflamatórios cerebrais ou agentes mitocondriais, mas suas vias podem influenciar metabolismo energético, sinalização de insulina e respostas celulares ao estresse. Esse caráter multifuncional talvez seja vantajoso em uma doença multifatorial. O resultado do LIXIPARK fornece um sinal suficientemente interessante para justificar continuação da investigação, mas não uma confirmação clínica definitiva. A experiência com exenatida, atualmente ainda mais difícil de interpretar diante da expressão editorial de preocupação de 2026, reforça a necessidade de avaliar cada molécula e cada estudo individualmente.

Também é importante evitar a conclusão oposta de que uma intervenção precisaria atingir simultaneamente todas as vias para funcionar. Uma rede complexa pode possuir nós críticos cuja

modificação seja suficiente para reduzir a propagação do dano. O NLRP3 é investigado justamente com essa expectativa de funcionar como ponto de convergência. A mitofagia apresenta raciocínio semelhante, pois remover a fonte mitocondrial do estímulo poderia repercutir sobre bioenergética e inflamação. O desafio experimental é demonstrar que o ponto escolhido realmente possui essa centralidade em seres humanos.

A questão da dose também ganha nova dimensão nesse contexto. Em terapias metabólicas, uma dose suficiente para modificar biomarcadores periféricos pode não produzir exposição cerebral adequada. Em estratégias contra NLRP3, uma dose capaz de inibir fortemente a resposta sistêmica pode produzir riscos antes de atingir o efeito neural desejado. Na mitofagia, ativação excessiva pode não ser sinônimo de benefício, pois a célula precisa manter equilíbrio entre remoção e reposição. O futuro terapêutico não consiste apenas em escolher o alvo correto, mas em definir intensidade e tempo adequados.

A relação entre inflamação e metabolismo também sugere que intervenções não farmacológicas devam ser analisadas com maior interesse. O exercício físico, por exemplo, produz alterações de capacidade cardiovascular, função mitocondrial, composição metabólica, fatores neurotróficos e respostas inflamatórias. Seus benefícios funcionais para pessoas com doença de Parkinson já justificam sua incorporação à assistência independentemente de eventual efeito modificador. Do ponto de vista mecanístico, o exercício oferece um exemplo de intervenção que atua simultaneamente sobre múltiplos sistemas, embora seja metodologicamente difícil demonstrar qual parte de seus efeitos resulta diretamente da modulação mitocondrial ou inflamatória.

Essa complexidade também impede que suplementos comercializados como “antioxidantes” sejam automaticamente considerados terapias neuroprotetoras. A literatura clínica não sustenta a conclusão de que o simples consumo de suplementos antioxidantes retarde a progressão do Parkinson. O fracasso da coenzima Q10 em altas doses é especialmente importante nesse sentido. A distinção entre racional bioquímico e benefício clínico precisa ser preservada também na comunicação com pacientes.

Do ponto de vista imunológico, a mesma cautela vale para medicamentos anti-inflamatórios. Neuroinflamação não é equivalente a uma infecção ou a uma única cascata facilmente suprimida. A micróglia desempenha funções protetoras e participa da manutenção cerebral. O objetivo deve ser restaurar homeostase, e não simplesmente reduzir qualquer marcador de ativação. Uma terapia capaz de transformar um estado inflamatório persistente em resposta mais regulada pode ser mais coerente do que uma imunossupressão ampla.

A presença de imunidade periférica acrescenta ainda outra camada. Estudos recentes têm discutido células T, barreira hematoencefálica, eixo intestino-cérebro e comunicação entre inflamação sistêmica e central. Embora essas áreas sejam promissoras, ainda é necessário evitar extrapolações. Alterações da microbiota associadas à doença, por exemplo, não comprovam automaticamente que manipulações inespecíficas da microbiota modifiquem o curso clínico. O princípio de hierarquia de evidência utilizado para antioxidantes deve ser aplicado a todas as novas estratégias.

Um aspecto conceitualmente importante é que a rede mitocôndria-inflamação pode participar não apenas da morte neuronal clássica,

mas também de diferentes programas de morte celular. Estresse redox, metabolismo do ferro, NLRP3 e falha energética relacionam-se a mecanismos como ferroptose, piroptose, apoptose e necroptose. Revisões recentes descrevem essa multiplicidade como parte da complexidade do Parkinson. Entretanto, a identificação experimental de diferentes formas de morte não significa que seja necessário desenvolver imediatamente um medicamento para cada uma delas. É possível que atuar sobre mecanismos anteriores — qualidade mitocondrial, proteostase e inflamação — reduza simultaneamente a ativação de várias vias terminais.

O campo deverá, portanto, migrar de um modelo baseado em listas de mecanismos para uma compreensão hierarquizada das redes causais. Não basta demonstrar que uma molécula está alterada. É necessário saber quando a alteração ocorre, se é causa ou consequência, se é necessária para a progressão e se sua modificação é suficiente para produzir benefício. Essa sequência de perguntas é fundamental para diminuir o elevado número de fracassos translacionais.

A revisão também mostra que resultados negativos precisam ser valorizados cientificamente. O SURE-PD3 não foi um fracasso inútil; demonstrou que elevar urato não modifica a progressão no contexto estudado e, com isso, eliminou uma hipótese terapêutica que possuía considerável sustentação observacional. O QE3 desempenhou papel semelhante para coenzima Q10. Esses ensaios ajudam a refinar o modelo da doença e evitam que recursos sejam indefinidamente concentrados em estratégias incapazes de beneficiar pacientes.

O LIXIPARK, em sentido contrário, deve ser tratado como sinal que necessita confirmação e não como prova definitiva. A diferença de aproximadamente três pontos no desfecho motor fornece evidência para novos estudos, mas a duração, o tamanho amostral e os efeitos adversos precisam ser considerados. Uma terapia modificadora da doença destinada a uso prolongado precisa demonstrar não somente efeito estatístico, mas benefício clinicamente relevante e segurança compatível com anos de exposição.

A identificação de estratégias multifatoriais representa, por fim, a consequência lógica da integração fisiopatológica. Isso não exige necessariamente um único “fármaco mágico” com dezenas de alvos. Combinações de tratamentos podem ser construídas racionalmente, como ocorre em outras doenças crônicas. Um paciente biologicamente selecionado poderia, em tese, receber uma intervenção que melhora controle de qualidade mitocondrial juntamente com outra que modula uma resposta inflamatória demonstravelmente ativa. Porém, esse cenário depende de ensaios clínicos e biomarcadores, não podendo ser antecipado como prática estabelecida.

A principal transformação conceitual está, portanto, na passagem do tratamento baseado somente no fenótipo para o tratamento orientado por mecanismos. Atualmente, levodopa e outras estratégias sintomáticas são selecionadas principalmente pelas manifestações clínicas. Uma futura terapia modificadora poderá depender de saber se o paciente apresenta disfunção PINK1/Parkin, alteração lisossomal relacionada a GBA1, hiperatividade de LRRK2, inflamação NLRP3 predominante ou outro perfil biológico. O diagnóstico “doença de Parkinson” continuará sendo indispensável,

mas poderá deixar de ser suficiente para definir a estratégia molecular.

6. LIMITAÇÕES DA REVISÃO

A presente revisão apresenta limitações relacionadas inicialmente à própria amplitude do objeto. “Disfunção mitocondrial” reúne alterações de cadeia respiratória, metabolismo energético, dinâmica, transporte, cálcio, biogênese, mitofagia e DNA mitocondrial, enquanto “neuroinflamação” inclui micróglia, astrócitos, inflamassomas, citocinas, imunidade adaptativa e processos periféricos. A integração dessas dimensões é necessária para compreender a rede fisiopatológica, mas dificulta a comparação direta entre estudos e impede uma síntese quantitativa única.

Outra limitação é a predominância de evidência pré-clínica para diversos alvos considerados inovadores. A mitofagia PINK1/Parkin e o inflamassoma NLRP3 possuem forte sustentação experimental, mas os dados terapêuticos humanos são muito menos desenvolvidos. Por essa razão, o presente trabalho diferencia explicitamente potencial terapêutico de eficácia clínica comprovada.

Também existe heterogeneidade entre os próprios pacientes com doença de Parkinson. Estudos realizados em formas genéticas podem revelar mecanismos extremamente importantes sem necessariamente representar a fisiopatologia dominante da doença esporádica. Extrapolar resultados de portadores de uma mutação específica para toda a população deve, portanto, ser evitado.

Os ensaios clínicos apresentam adicionalmente o desafio de acompanhar uma doença lenta. Estudos de um ou dois anos podem ser suficientes para observar determinados efeitos motores, mas

ainda limitados para demonstrar verdadeira alteração da trajetória neurodegenerativa. A interferência das terapias sintomáticas sobre medidas clínicas também dificulta separar efeito modificador de efeito farmacológico sintomático.

Por fim, esta revisão sistemática utilizou síntese qualitativa e não realizou uma nova metanálise. Não foram fabricados números de registros para completar um fluxograma PRISMA sem processo bibliométrico documentado. Essa opção reduz a possibilidade de apresentar uma contagem formal dos estudos, mas preserva a transparência metodológica e impede que números não verificáveis sejam incorporados ao artigo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise sistemática da literatura demonstra que a interação entre neuroinflamação e metabolismo mitocondrial constitui uma das estruturas mais coerentes para compreender a complexidade fisiopatológica contemporânea da doença de Parkinson. Mitocôndrias não são apenas organelas responsáveis pela produção de ATP, assim como a neuroinflamação não constitui apenas uma reação secundária à morte neuronal. Ambas participam de um sistema dinâmico no qual alterações metabólicas são transformadas em sinais imunológicos e respostas inflamatórias modificam novamente a capacidade energética e a integridade celular.

Os neurônios dopaminérgicos da substância negra parecem particularmente vulneráveis a essa interação em razão de suas elevadas demandas energéticas, de sua arquitetura e das características do metabolismo dopaminérgico. Alterações da cadeia respiratória e aumento da carga oxidativa podem comprometer

progressivamente a capacidade de manutenção celular, principalmente quando sistemas responsáveis pela remoção de mitocôndrias defeituosas também estão prejudicados.

A via PINK1/Parkin fornece uma das evidências mais importantes de que o controle de qualidade mitocondrial participa diretamente da doença. Sua relevância não se restringe às formas hereditárias, pois permitiu revelar mecanismos capazes de conectar perda do potencial mitocondrial, ubiquitinação, autofagia e degradação lisossomal. A literatura contemporânea demonstra, entretanto, que ativar uma etapa inicial desse processo não é suficiente; a mitofagia precisa ser interpretada como fluxo completo, dependente também de lisossomos funcionais.

Essa característica aproxima os mecanismos associados a PINK1/Parkin daqueles relacionados a GBA1 e outras proteínas do sistema autofágico-lisossomal. Mitocôndrias e lisossomos constituem componentes de uma mesma rede de qualidade celular, e a falha em um compartimento pode comprometer o funcionamento do outro. A consequência pode ser simultaneamente energética, proteostática e inflamatória.

O inflamassoma NLRP3 aparece como um dos principais pontos em que esses mecanismos convergem. Mitocôndrias danificadas fornecem sinais capazes de favorecer sua ativação, enquanto α -sinucleína e alterações lisossomais acrescentam novas fontes de estímulo. A resposta resultante pode aumentar liberação de citocinas e estresse celular, produzindo um circuito capaz de amplificar a degeneração.

A α -sinucleína, por sua vez, conecta diretamente proteostase, metabolismo e imunidade. Sua agregação interfere em organelas e pode estimular células microgлияis; em direção oposta, ambientes oxidativos e falhas de depuração favorecem sua alteração. Assim, nenhum desses componentes deve ser apresentado como mecanismo completamente independente.

Do ponto de vista terapêutico, a principal lição da literatura é a necessidade de separar plausibilidade molecular de eficácia clínica. A história de estratégias antioxidantes demonstra claramente essa diferença. A coenzima Q10 possuía forte racional mitocondrial, mas o ensaio clínico de altas doses não mostrou benefício. A elevação de urato por inosina atingiu o alvo bioquímico planejado, mas não modificou a progressão no SURE-PD3.

Esses resultados não excluem o estresse oxidativo da fisiopatologia. Eles demonstram que neutralizar um componente downstream pode ser insuficiente quando a fonte do dano e os demais mecanismos permanecem ativos. A próxima geração de estratégias mitocondriais tende, por isso, a concentrar-se mais no controle de qualidade, na biogênese e em sistemas regulatórios do que em antioxidantes inespecíficos.

A modulação da mitofagia apresenta especial interesse porque pode influenciar simultaneamente a eficiência metabólica e a geração de sinais inflamatórios. Entretanto, permanece necessário demonstrar em seres humanos que aumentar adequadamente esse processo é possível, seguro e capaz de modificar um desfecho clinicamente significativo. Até que isso ocorra, tais intervenções devem permanecer classificadas como experimentais.

O mesmo vale para o NLRP3. O inflamassoma possui forte sustentação mecanística e resultados pré-clínicos promissores, mas ainda não existe evidência suficiente para apresentá-lo como alvo terapêutico clinicamente validado na doença de Parkinson. A translação exigirá moléculas com boa exposição cerebral, segurança crônica e critérios que permitam identificar pacientes cuja doença efetivamente dependa da atividade dessa via.

Os agonistas de GLP-1 representam uma etapa mais avançada do desenvolvimento clínico e exemplificam a possibilidade de atuar na interface entre metabolismo e inflamação. A lixisenatida apresentou um sinal favorável em doença inicial no estudo LIXIPARK, mas o resultado necessita de confirmação em ensaios maiores e prolongados. Ao mesmo tempo, a experiência com exenatida demonstra que os resultados não devem ser generalizados automaticamente para toda a classe; a existência de uma *Expression of Concern* sobre a publicação fase 3 de 2025 impõe cautela adicional.

A heterogeneidade biológica emerge, portanto, como questão central. É improvável que todos os pacientes apresentem a mesma intensidade de disfunção mitocondrial, inflamação, alterações lisossomais e sinucleinopatia. Utilizar uma única intervenção em todos pode produzir resultados médios modestos mesmo quando existe um subgrupo altamente responsivo.

O desenvolvimento de endótipos oferece uma possível solução. Uma classificação baseada em genética, biomarcadores metabólicos, marcadores de α -sinucleína, neuroimagem e parâmetros imunológicos poderia orientar ensaios mais seletivos. Essa transição permitiria perguntar não apenas se determinado tratamento

funciona “na doença de Parkinson”, mas em **qual doença de Parkinson biologicamente definida** ele funciona.

O momento da intervenção também será determinante. Uma estratégia destinada a preservar função mitocondrial provavelmente terá maior impacto enquanto existe número suficiente de neurônios passíveis de proteção. Isso direciona a pesquisa para estágios iniciais e prodrômicos, ao mesmo tempo em que aumenta a necessidade de elevada precisão diagnóstica.

Por essas razões, os biomarcadores precisam evoluir paralelamente às terapias. Um marcador útil não deve apenas correlacionar-se à presença da doença; deve informar atividade do mecanismo, permitir verificar engajamento do alvo e relacionar a mudança molecular ao desfecho do paciente. A ausência dessa sequência favorece interpretações incorretas de resultados intermediários.

Também é provável que estratégias futuras sejam multifatoriais. Essa característica não significa necessariamente utilizar um único medicamento capaz de agir inespecificamente em muitos alvos. Combinações racionais podem permitir tratar processos complementares, desde que cada componente possua evidência suficiente e seja orientado pelo perfil biológico do paciente.

A interação entre mitocôndria e imunidade fornece justamente o fundamento para esse raciocínio. Melhorar a qualidade mitocondrial pode diminuir os estímulos que alimentam a resposta inflamatória; reduzir uma resposta inflamatória patológica pode preservar a função metabólica; melhorar proteostase pode beneficiar ambos os processos. A rede patológica permite, portanto, que uma intervenção bem posicionada produza efeitos em mais de um nível.

Não se deve, contudo, confundir multifatorialidade com ausência de rigor. Quanto mais mecanismos forem atribuídos a um tratamento, maior deve ser a exigência de demonstrar quais deles realmente são modificados. Termos como “antioxidante”, “anti-inflamatório”, “neuroprotetor” e “restaurador mitocondrial” não podem funcionar como rótulos substitutos de evidência experimental e clínica.

Conclui-se que a interação entre neuroinflamação e metabolismo mitocondrial constitui um eixo fundamental para a compreensão atual da doença de Parkinson e oferece alvos relevantes para inovação terapêutica. As evidências sustentam a existência de uma relação bidirecional envolvendo mitocôndrias danificadas, DAMPs, mitofagia, ativação microglial, inflamassoma NLRP3 e α -sinucleína. Entretanto, a robustez do conhecimento mecanístico ainda não se converteu em uma terapia universalmente comprovada capaz de retardar a progressão da doença.

O avanço mais provável não decorrerá de uma única molécula destinada indiscriminadamente a todos os pacientes, mas da convergência entre farmacologia de precisão, biomarcadores e compreensão dos endótipos. Estratégias capazes de atuar sobre controle de qualidade mitocondrial, imunidade inata e metabolismo apresentam racional consistente, porém precisam superar o principal desafio que historicamente separa a neurociência básica da neurologia clínica: demonstrar que alterar o mecanismo no paciente produz benefício funcional duradouro.

Nesse sentido, a principal implicação da interação imunometabólica não é apenas fornecer novos alvos farmacológicos, mas modificar a própria forma de compreender a doença. Em vez de uma cadeia linear iniciada por uma única alteração, a doença de Parkinson

emerge como uma rede de processos capazes de sustentar e amplificar uns aos outros. A terapêutica inovadora deverá acompanhar essa mudança conceitual, identificando os mecanismos predominantes em cada indivíduo, intervindo antes que a perda neuronal se torne extensa e avaliando resultados por parâmetros simultaneamente biológicos e clinicamente significativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTICO, Odetta et al. Targeting mitophagy in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 24, p. 276-299, 2025.

BEAL, M. Flint et al. A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: no evidence of benefit. *JAMA Neurology*, v. 71, n. 5, p. 543-552, 2014. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.131.

MEISSNER, Wassilios G. et al. Trial of lixisenatide in early Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, v. 390, n. 13, p. 1176-1185, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2312323.

SCHWARZSCHILD, Michael A. et al. Effect of urate-elevating inosine on early Parkinson disease progression: the SURE-PD3 randomized clinical trial. *JAMA*, v. 326, n. 10, p. 926-939, 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.10207.

THE EDITORS OF THE LANCET. Expression of concern: Exenatide once a week versus placebo as a potential disease-modifying treatment for people with Parkinson's disease in the UK: a phase 3, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-

controlled trial. *The Lancet*, v. 407, n. 10548, p. 2588, 2026. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)01241-9.

VIJIARATNAM, Nirosen et al. Exenatide once a week versus placebo as a potential disease-modifying treatment for people with Parkinson's disease in the UK: a phase 3, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 405, n. 10479, p. 627-636, 2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02808-3.

Nota: publicação submetida a *Expression of Concern* pelo periódico em 2026.

¹ Medicina pela Universidade Veracruzana, México Especialista em psiquiatria pela Universidade de Guadalajara, México. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)