REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

IMPACTO DA DISBIOSE INTESTINAL NA FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

IMPACT OF INTESTINAL DYSBIOSIS ON THE PATHOPHYSIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 14/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/794386620

Giovanna Araujo Cunha[1]
Júlia Mariana de Carvalho Luis[2]
Martinelle Ferreira da Rocha Taranto[3]
Daniele Sapede Alvarenga Medaglia[4]
Samyra Giarola Cecilio[5]

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) costuma ser reconhecida quando a perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra já atingiu proporção considerável, situação que mantém em aberto a procura por marcadores aplicáveis a fases anteriores ao quadro motor. Este trabalho teve como objetivo analisar a influência da disbiose intestinal sobre a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e sobre a neuroinflamação na DP, com atenção às alterações microbianas de possível aplicação diagnóstica. Foi conduzida revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, com buscas na PubMed/MEDLINE, no portal de periódicos Nature e no Google Acadêmico, abrangendo publicações de janeiro de 2020 a outubro de 2026. Nove estudos compuseram o corpo analisado, entre eles duas meta-análises de dados de microbioma, seis investigações caso-controle com sequenciamento do gene 16S rRNA, metagenômica *shotgun* ou imagem multimodal e um estudo experimental em modelo murino. Os achados mais estáveis foram a depleção de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), sobretudo membros da família Lachnospiraceae e do gênero *Faecalibacterium*, o enriquecimento de *Akkermansia* e a redução dos níveis fecais de AGCC e poliaminas. Alterações semelhantes apareceram em pessoas com transtorno comportamental do sono REM, em participantes com sinais prodrômicos e em portadores assintomáticos de variantes do gene *GBA1*. No plano experimental, a microbiota associou-se ao aumento da respiração mitocondrial e da produção de EROs no estriado, e o tratamento antioxidante melhorou o desempenho motor dos animais colonizados. A magnitude das diferenças descritas em humanos é pequena e os delineamentos são predominantemente transversais, o que restringe o emprego clínico imediato dessas assinaturas e sustenta a necessidade de estudos longitudinais com

padronização metodológica.
Palavras-chave: Doença de Parkinson; Disbiose; Microbioma Gastrointestinal; Estresse Oxidativo; Biomarcadores.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is usually recognised when the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra is already substantial, which keeps the search for markers applicable to stages preceding motor impairment an open problem. This study aimed to analyse the influence of intestinal dysbiosis on the generation of reactive oxygen species (ROS) and on neuroinflammation in PD, with attention to microbial alterations of possible diagnostic use. A narrative literature review was carried out, with a qualitative approach and descriptive character, searching PubMed/MEDLINE, the Nature journals portal and Google Scholar, covering publications from January 2020 to October 2026. Nine studies composed the analysed corpus, among them two meta-analyses of microbiome data, six case-control investigations using 16S rRNA gene sequencing, *shotgun* metagenomics or multimodal imaging, and one experimental study in a murine model. The most stable findings were the depletion of bacteria that produce short-chain fatty acids (SCFA), particularly members of the Lachnospiraceae family and of the genus *Faecalibacterium*, the enrichment of *Akkermansia* and the reduction of faecal SCFA and polyamine levels. Similar alterations appeared in people with REM sleep behaviour disorder, in participants with prodromal signs and in asymptomatic carriers of *GBA1* gene variants. Experimentally, the microbiota was associated with increased mitochondrial respiration and ROS production in the striatum, and antioxidant treatment improved the motor performance of colonised animals. The magnitude of the differences described in humans is small and the designs are predominantly

cross-sectional, which restricts the immediate clinical use of these signatures and supports the need for longitudinal studies with methodological standardisation.
Keywords: Parkinson Disease; Dysbiosis; Gastrointestinal Microbiome; Oxidative Stress; Biomarkers.

1. INTRODUÇÃO

Quando o tremor de repouso ou a bradicinesia levam o paciente à avaliação neurológica, uma parcela considerável dos neurônios dopaminérgicos da substância negra já foi perdida. Essa defasagem entre o início biológico da Doença de Parkinson (DP) e o seu reconhecimento clínico ajuda a entender por que o diagnóstico ainda depende de critérios motores (Postuma *et al.*, 2015) e por que nenhuma das terapias disponíveis demonstrou, até agora, capacidade de modificar a progressão da doença (Bloem; Okun; Klein, 2021).

O número de pessoas afetadas deve crescer de forma expressiva nas próximas décadas. Projeções elaboradas com dados do Global Burden of Disease Study 2021 estimam 25,2 milhões de pessoas vivendo com DP em 2050, um aumento de 112% em relação a 2021, explicado em grande parte pelo envelhecimento populacional (Su *et al.*, 2025).

Parte da explicação para o longo período sem sintomas motores passou a ser procurada fora do encéfalo. Ao estadiar a patologia de alfa-sinucleína em material de necropsia, Braak *et al.* (2003) observaram que as primeiras lesões aparecem no núcleo motor dorsal do vago e em estruturas olfatórias, e que a substância negra só é atingida em estágios posteriores. A sequência abriu espaço para

a hipótese de que o processo poderia começar no trato gastrointestinal e subir ao tronco encefálico pelo nervo vago, ideia que ganhou suporte experimental e epidemiológico com a injeção de fibrilas de alfa-sinucleína na parede intestinal de camundongos e com o menor risco de DP observado após vagotomia troncular em coorte populacional (Svensson *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2019).

A microbiota intestinal entrou nessa discussão de maneira mais direta com o trabalho de Sampson *et al.* (2016). Camundongos que superexpressam alfa-sinucleína desenvolveram déficits motores, ativação microglial e agregação proteica dependentes da presença de microrganismos, e a colonização desses animais com fezes de pacientes com DP piorou o desempenho motor em comparação com a microbiota de doadores saudáveis. Em humanos, a metagenômica de 490 pacientes e 234 controles mostrou alteração em mais de 30% das espécies, genes e vias analisados (Wallen *et al.*, 2022), e meta-análises de diferentes países apontam com relativa frequência a depleção de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como *Faecalibacterium prausnitzii* e *Roseburia intestinalis*, ao lado do enriquecimento de *Akkermansia muciniphila* (Romano *et al.*, 2021; Nishiwaki *et al.*, 2024).

Menos clara é a sequência que leva dessas alterações de composição ao dano neuronal. Aumento da permeabilidade intestinal, exposição a lipopolissacarídeo (LPS), ativação do receptor do tipo Toll 4 (TLR4) e redução de metabólitos protetores aparecem como elos possíveis entre o intestino e a neuroinflamação (Forsyth *et al.*, 2011; Perez-Pardo *et al.*, 2019). As espécies reativas de oxigênio (EROs) entram nesse circuito porque a substância negra já funciona sob carga oxidativa elevada em condições fisiológicas (Trist; Hare; Double, 2019), e há dados recentes de que a microbiota aumenta a

respiração mitocondrial e a produção de EROs no estriado de camundongos com superexpressão de alfa-sinucleína (Morais *et al.*, 2025).

Alterações microbianas semelhantes às da DP já foram descritas em pessoas com transtorno comportamental do sono REM e em seus parentes de primeiro grau (Huang *et al.*, 2023), em participantes com sinais prodrômicos (Palacios *et al.*, 2023) e em portadores assintomáticos de variantes do gene *GBA1*, cuja microbiota apresentou composição intermediária entre a de controles saudáveis e a de pacientes (Menozzi *et al.*, 2026).

A pergunta que orienta este estudo é de que forma a disbiose intestinal participa da geração de EROs e da neuroinflamação na DP e quais alterações microbianas têm potencial para servir como biomarcadores precoces. O objetivo geral foi analisar, por meio de revisão narrativa da literatura, a influência da disbiose intestinal sobre esses mecanismos fisiopatológicos, com atenção aos marcadores aplicáveis ao diagnóstico precoce e ao acompanhamento da doença. Os objetivos específicos foram identificar as principais alterações na composição da microbiota de pacientes com DP e de indivíduos em risco, incluindo portadores de variantes *GBA1*, descrever os mecanismos pelos quais a disbiose fragiliza a barreira epitelial e favorece a passagem de componentes pró-inflamatórios relacionados ao estresse oxidativo no sistema nervoso central e discutir a participação de metabólitos microbianos na modulação da neuroinflamação e como possíveis alvos terapêuticos.

Para a Biomedicina, o tema se aproxima de análises laboratoriais já existentes, como o sequenciamento do microbioma fecal e a

dosagem de AGCC e de marcadores de endotoxemia, que podem vir a compor estratégias não invasivas de rastreamento. Reunir os estudos mais recentes sobre esse eixo permite distinguir associações consistentes de hipóteses ainda pouco sustentadas, etapa necessária antes de qualquer proposta de uso clínico de marcadores microbianos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Doença de Parkinson: Da Definição Motora à Fase Prodrômica

Pelos critérios da Movement Disorder Society, o ponto de partida para reconhecer a DP é o parkinsonismo, definido pela bradicinesia acompanhada de tremor de repouso, rigidez ou ambos. A partir dele, o diagnóstico é sustentado por critérios de suporte e afastado por critérios de exclusão absolutos e sinais de alerta (Postuma *et al.*, 2015). A instabilidade postural deixou de figurar entre os sinais cardinais nessa proposta porque costuma aparecer em estágios avançados.

A base neuropatológica envolve a perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra parte compacta, com depleção de dopamina na via nigroestriatal, e o acúmulo de alfa-sinucleína mal enovelada em corpos e neuritos de Lewy (Bloem; Okun; Klein, 2021). Essa proteína é abundante nos terminais pré-sinápticos e, quando sofre alterações conformacionais, forma oligômeros e fibrilas capazes de se propagar entre neurônios conectados (Kim *et al.*, 2019).

Constipação, hiposmia, depressão, hipotensão ortostática e transtorno comportamental do sono REM podem anteceder os sinais motores por vários anos. Berg *et al.* (2021) destacam a

heterogeneidade dessa fase prodrômica e defendem que combinações distintas de sintomas iniciais refletiriam pontos diferentes de origem da patologia.

Essa leitura se aproxima do modelo de Borghammer e Van Den Berge (2019), que separa a doença em um subtipo iniciado no sistema nervoso periférico e outro iniciado no sistema nervoso central. No primeiro, os agregados surgiriam no sistema nervoso entérico ou autonômico e chegariam ao tronco encefálico por transporte retrógrado vagal, de modo que a disfunção autonômica e o transtorno do sono REM precederiam o comprometimento dopaminérgico. No segundo, a substância negra seria afetada antes e o envolvimento periférico viria depois. Segundo os autores, a proposta ajudaria a explicar achados discrepantes da literatura neuropatológica, como a ausência de patologia no núcleo motor dorsal do vago em uma pequena parcela de pacientes.

Horsager *et al.* (2020) testaram o modelo com exames de imagem multimodal em pacientes recém-diagnosticados. Aqueles com transtorno do sono REM apresentaram redução da inervação simpática cardíaca e da inervação colinérgica do cólon, maior volume colônico e trânsito intestinal mais lento, padrão compatível com uma trajetória que parte do corpo em direção ao encéfalo. Nos pacientes sem esse transtorno, a perda dopaminérgica no putâmen veio primeiro.

2.2. Microbiota Intestinal e Comunicação com o Sistema Nervoso

A comunidade microbiana do trato gastrointestinal reúne bactérias, arqueias, fungos e vírus, e o seu conjunto de genes amplia muito a capacidade metabólica do hospedeiro. Cryan *et al.* (2019) descrevem

a comunicação entre essa comunidade e o encéfalo como bidirecional, mediada pelo nervo vago e pelo sistema nervoso entérico, por células do sistema imune, por hormônios intestinais e por metabólitos microbianos que alcançam a circulação.

Acetato, propionato e butirato, os principais AGCC, resultam da fermentação de fibras alimentares por bactérias anaeróbias estritas. No cólon, o butirato serve de fonte energética para os colonócitos, participa da manutenção das junções de oclusão e da camada de muco e exerce efeito imunomodulador sobre a mucosa (Duan *et al.*, 2024). Fora do intestino, os AGCC interferem na maturação e na atividade da micróglia, que depende de sinais derivados da microbiota para exercer suas funções no sistema nervoso central (Loh *et al.*, 2024).

O efeito desses compostos sobre a neurodegeneração não é uniforme. Sampson *et al.* (2016) verificaram que a administração oral de AGCC a camundongos isentos de germes e com superexpressão de alfa-sinucleína promoveu ativação microglial e piora motora, resultado que contrasta com o papel protetor geralmente atribuído ao butirato. Em pacientes, Chen *et al.* (2022) encontraram concentrações fecais reduzidas e concentrações plasmáticas aumentadas de acetato, propionato e butirato, e os níveis fecais mais baixos se correlacionaram com maior gravidade motora.

Disbiose é o termo usado para o desequilíbrio dessa comunidade, que pode envolver perda de táxons benéficos, expansão de microrganismos com potencial pró-inflamatório e mudança nas funções metabólicas da microbiota, com reflexos sobre a barreira epitelial e a resposta imune (Chen; Lin, 2022). Na DP, a perda de diversidade não é o traço dominante. A meta-análise de seis

conjuntos de dados de sequenciamento *shotgun* conduzida por Nishiwaki *et al.* (2024) encontrou aumento da diversidade alfa nos pacientes, acompanhado de redução dos genes de síntese de riboflavina e biotina e de queda nos níveis fecais de AGCC e poliaminas.

2.3. Disbiose Intestinal e Alfa-Sinucleína na Doença de Parkinson

Os estudos que compararam a microbiota de pacientes com DP à de controles concordam em alguns pontos e divergem em muitos outros. Ao reanalisar dez conjuntos de dados de sequenciamento do gene 16S rRNA, Romano *et al.* (2021) identificaram como alterações mais consistentes o enriquecimento dos gêneros *Lactobacillus*, *Akkermansia* e *Bifidobacterium* e a depleção de membros da família Lachnospiraceae e do gênero *Faecalibacterium*, grupos conhecidos pela produção de AGCC. Os autores ressaltaram que as diferenças estruturais entre pacientes e controles resistiram à heterogeneidade técnica dos estudos, mas eram pequenas.

Com sequenciamento *shotgun* profundo, Wallen *et al.* (2022) descreveram uma disbiose ampla. As espécies associadas à doença se organizaram em agrupamentos polimicrobianos que aumentavam ou diminuíam em conjunto, e o perfil funcional revelou excesso de patógenos oportunistas e de componentes imunogênicos, sinalização neuroativa desregulada, predomínio de moléculas capazes de induzir patologia de alfa-sinucleína e menor oferta de fatores anti-inflamatórios e neuroprotetores.

A ligação entre bactérias e alfa-sinucleína também tem base molecular. Proteínas amiloides bacterianas, como o curli produzido por *Escherichia coli*, aumentaram a agregação de alfa-sinucleína em

ratos idosos e em *Caenorhabditis elegans* expostos a cepas produtoras desse amiloide (Chen *et al.*, 2016). Os agregados formados no intestino podem alcançar o encéfalo. Em camundongos, fibrilas pré-formadas injetadas na camada muscular do duodeno e do piloro geraram patologia que surgiu primeiro no núcleo motor dorsal do vago, avançou para o locus coeruleus e chegou mais tarde à substância negra, com perda dopaminérgica e sintomas motores e não motores. A vagotomia troncular e a deficiência de alfa-sinucleína bloquearam essa disseminação (Kim *et al.*, 2019).

Nishiwaki *et al.* (2024) propõem uma ligação entre esses resultados. Para os autores, a menor disponibilidade de AGCC e poliaminas reduziria a camada de muco intestinal, o que facilitaria a formação de fibrilas anômalas de alfa-sinucleína nos plexos neurais do intestino e contribuiria para a neuroinflamação.

2.4. Estresse Oxidativo e Neuroinflamação

Os neurônios dopaminérgicos da substância negra convivem, mesmo no envelhecimento saudável, com uma carga oxidativa elevada. Trist, Hare e Double (2019) atribuem essa condição a fatores moleculares próprios da região, que tornam essas células mais suscetíveis ao dano quando as defesas antioxidantes falham. Os mesmos autores observam que as terapias voltadas para a atividade redox trouxeram pouco benefício clínico até o momento e defendem que medir com mais precisão o estresse oxidativo *in vivo* é condição para o desenvolvimento de novos tratamentos e biomarcadores.

Ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila danificam lipídios, proteínas e DNA e favorecem o enovelamento incorreto da alfa-sinucleína. A proteína agregada, por sua vez, prejudica a função mitocondrial e eleva a produção dessas espécies, num circuito que se retroalimenta (Dong-Chen *et al.*, 2023).

Estudos neuro-histológicos e de neuroimagem documentam ativação microglial em pacientes, e análises de sangue periférico e de líquido cefalorraquidiano mostram alterações em marcadores inflamatórios e em populações de células imunes que podem iniciar ou agravar a neurodegeneração (Tansey *et al.*, 2022). A micróglia ativada por alfa-sinucleína agregada libera citocinas pró-inflamatórias e gera espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, aproximando a resposta imune do estresse oxidativo (Kalyanaraman; Cheng; Hardy, 2024).

Houser e Tansey (2017) propuseram que a inflamação intestinal poderia atuar de forma silenciosa na patogênese da DP. A hipótese encontra apoio em pacientes recém-diagnosticados, nos quais o aumento da permeabilidade intestinal se correlacionou com maior marcação da mucosa para *E. coli*, para nitrotirosina, marcador de estresse oxidativo, e para alfa-sinucleína, além de níveis séricos mais altos de proteína ligadora de LPS (Forsyth *et al.*, 2011). Em biópsias de cólon, Perez-Pardo *et al.* (2019) encontraram ruptura da barreira, maior expressão de TLR4, infiltração de linfócitos T CD3+ e perfil de citocinas pró-inflamatórias. Camundongos sem TLR4 tratados com rotenona tiveram menos inflamação intestinal, menos neuroinflamação e menor neurodegeneração, apesar de apresentarem microbiota disbiótica.

Revisões recentes estendem esse eixo à imunidade sistêmica. Fonseca *et al.* (2026) reúnem evidências de que a microbiota de pacientes com DP perde táxons anti-inflamatórios e ganha espécies pró-inflamatórias e discutem a possibilidade de que essa alteração module linfócitos T autorreativos envolvidos na neurodegeneração. No campo experimental, a microbiota induziu desregulação de genes mitocondriais, hiperatividade mitocondrial e aumento de EROs no estriado de camundongos Thy1-ASO, e os animais isentos de germes expressavam mais proteínas sequestradoras de oxidantes, e o tratamento com antioxidante melhorou o desempenho motor dos animais colonizados (Morais *et al.*, 2025).

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, construída para reunir e discutir a produção recente sobre a relação entre microbiota intestinal e Doença de Parkinson. O escopo da busca abrangeu pacientes com DP, indivíduos em risco para a doença (portadores de variantes *GBA1* ou com sinais prodrômicos) e modelos experimentais empregados na investigação de mecanismos. O interesse recaiu sobre a disbiose intestinal, caracterizada por alterações na composição da microbiota, aumento de táxons pró-inflamatórios ou modificação de metabólitos microbianos, e sobre os desfechos relacionados ao estresse oxidativo, à neuroinflamação, à integridade da barreira intestinal e às assinaturas microbianas com potencial diagnóstico.

As buscas foram realizadas na PubMed/MEDLINE, no portal de periódicos Nature e no Google Acadêmico, este último usado de forma complementar. Os termos foram definidos a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject

Headings (MeSH), combinados com sinônimos em linguagem livre e com os operadores booleanos AND e OR, em quatro eixos (doença, microbiota, mecanismos e diagnóstico). A estratégia aplicada na PubMed está descrita no Quadro 1 e foi adaptada à sintaxe das demais fontes.

Quadro 1. Estratégia de busca aplicada na base PubMed

Eixo	**Descritores e termos livres**
Doença	"Parkinson Disease"[MeSH Terms] OR parkinson*[tiab]
Microbiota	"Gastrointestinal Microbiome"[MeSH Terms] OR "Dysbiosis"[MeSH Terms] OR "gut microbiota"[tiab] OR "gut microbiome"[tiab] OR "intestinal microbiota"[tiab] OR dysbiosis[tiab]
Mecanismos	"Oxidative Stress"[MeSH Terms] OR "Reactive Oxygen Species"[MeSH Terms] OR "oxidative stress"[tiab] OR "reactive oxygen species"[tiab] OR "Neuroinflammatory Diseases"[MeSH Terms] OR neuroinflammation[tiab] OR microglia*[tiab] OR inflammation[tiab]
Diagnóstico	"Biomarkers"[MeSH Terms] OR biomarker*[tiab] OR "early diagnosis"[tiab] OR prodromal[tiab]
Combinação final	Doença AND Microbiota AND (Mecanismos OR Diagnóstico), com filtro de data de publicação de 2020 a 2026

Fonte: elaborado pelas autoras (2026).

Foram incluídos artigos originais publicados entre janeiro de 2020 e outubro de 2026, em inglês, português ou espanhol, com texto completo disponível, que investigassem a relação entre microbiota intestinal e DP em humanos ou em modelos experimentais e que abordassem ao menos um dos desfechos de interesse. Meta-

análises de dados de microbioma também foram aceitas. Revisões, editoriais, cartas, resumos de eventos e relatos de caso não foram utilizados como fonte de dados primários, assim como estudos com outras síndromes parkinsonianas sem análise separada da DP.

A leitura dos títulos e resumos recuperados orientou a pré-seleção dos trabalhos, cujos textos completos foram analisados pelas autoras para confirmação da pertinência ao tema. As divergências de avaliação foram discutidas com a orientadora. O caráter narrativo da revisão levou a seleção a privilegiar os estudos de maior aderência à questão norteadora, sem pretensão de esgotar a produção disponível sobre o assunto.

De cada estudo incluído foram extraídos autor e ano, delineamento, população ou modelo experimental, método de análise da microbiota (sequenciamento do gene 16S rRNA, metagenômica *shotgun* ou metabolômica) e principais achados relacionados aos desfechos. A síntese foi descritiva e os resultados foram agrupados em categorias temáticas correspondentes aos objetivos específicos. Por se tratar de pesquisa com dados secundários de domínio público, não houve necessidade de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Caracterização dos Estudos Analisados

Os trabalhos que sustentam a discussão foram reunidos a partir das buscas descritas no Quadro 1, com prioridade para investigações originais e meta-análises publicadas entre 2020 e 2026 que tratassem diretamente da relação entre microbiota intestinal e DP. Nove estudos atenderam a esse recorte. Revisões, editoriais e

trabalhos dedicados a outras síndromes parkinsonianas sem análise separada da DP ficaram fora do conjunto analisado, ainda que parte das revisões tenha sido mantida como apoio à interpretação dos achados, conforme indicado ao longo do texto.

O conjunto reúne delineamentos distintos. Duas são meta-análises que reprocessaram dados primários de microbioma, seis são investigações observacionais do tipo caso-controle e uma é experimental, conduzida em camundongos com superexpressão de alfa-sinucleína. Essa composição reflete o estado atual da literatura sobre o eixo intestino-encéfalo na DP, em que a descrição de assinaturas microbianas em humanos avançou mais do que a demonstração dos mecanismos, ainda dependente de modelos animais.

Os métodos de análise da microbiota também variam. O sequenciamento do gene 16S rRNA predomina nos estudos reunidos por Romano *et al.* (2021) e permite resolução taxonômica limitada ao nível de gênero, enquanto a metagenômica *shotgun* empregada por Wallen *et al.* (2022) e pelos conjuntos analisados por Nishiwaki *et al.* (2024) alcança o nível de espécie e dá acesso ao repertório gênico da comunidade. Abordagens metabolômicas aparecem em Chen *et al.* (2022), com dosagem de AGCC em fezes e plasma. Horsager *et al.* (2020) não analisaram microbiota, e foram mantidos por fornecerem a caracterização *in vivo* dos subtipos de início periférico e central, referência necessária à interpretação dos achados intestinais. O Quadro 2 resume as características dos estudos incluídos.

Quadro 2. Características dos estudos incluídos na síntese

Autor (ano)	Delineamento e população	Método de análise	Principais achados
Horsager *et al.* (2020)	Caso-controle com imagem multimodal, pacientes recém-diagnosticados	Imagem de inervação simpática cardíaca e colinérgica do cólon, volume e trânsito colônicos	Pacientes com transtorno do sono REM apresentaram denervação periférica, maior volume colônico e trânsito mais lento. Nos demais, a perda dopaminérgica no putâmen antecedeu o envolvimento periférico
Romano *et al.* (2021)	Meta-análise de dez conjuntos de dados de pacientes com DP e controles	Reanálise de sequenciamento do gene 16S rRNA	Enriquecimento de *Lactobacillus*, *Akkermansia* e *Bifidobacterium* e depleção de Lachnospiraceae e *Faecalibacterium*, com diferenças estruturais consistentes, porém de pequena magnitude
Chen *et al.* (2022)	Caso-controle, pacientes com DP e controles	Sequenciamento do gene 16S rRNA e dosagem de AGCC em fezes e plasma	Concentrações fecais reduzidas e plasmáticas aumentadas de acetato, propionato e butirato. Níveis fecais mais baixos correlacionados com maior gravidade motora
Wallen *et al.* (2022)	Caso-controle, 490 pacientes com DP e 234 controles	Metagenômica *shotgun* profunda	Alteração em mais de 30% das espécies, genes e vias, com agrupamentos polimicrobianos coordenados, excesso

			de patógenos oportunistas e de componentes imunogênicos e menor oferta de fatores anti-inflamatórios
Huang *et al.* (2023)	Caso-controle com DP inicial, transtorno comportamental do sono REM, parentes de primeiro grau e controles	Sequenciamento do microbioma fecal	Disbiose compartilhada entre DP inicial, portadores do transtorno do sono REM e seus parentes de primeiro grau
Palacios *et al.* (2023)	Caso-controle com participantes portadores de sinais prodrômicos	Metagenômica do microbioma fecal	Alterações microbianas detectáveis em indivíduos com manifestações prodrômicas, antes do diagnóstico motor
Nishiwaki *et al.* (2024)	Meta-análise de seis conjuntos de dados de pacientes com DP e controles	Metagenômica *shotgun*	Aumento da diversidade alfa, redução dos genes de síntese de riboflavina e biotina e queda dos níveis fecais de AGCC e poliaminas
Morais *et al.* (2025)	Experimental, camundongos Thy1-ASO colonizados e isentos de germes	Transcriptômica, avaliação da função mitocondrial e de EROs no estriado e testes motores	A microbiota desregulou genes mitocondriais e elevou a respiração mitocondrial e as EROs no estriado. Animais isentos de germes expressaram mais proteínas sequestradoras de oxidantes e o antioxidante melhorou

			o desempenho motor dos colonizados
Menozzi *et al.* (2026)	Caso-controle com portadores assintomáticos de variantes *GBA1*, pacientes com DP e controles saudáveis	Análise do microbioma fecal	Portadores assintomáticos apresentaram composição intermediária entre controles saudáveis e pacientes

Fonte: elaborado pelas autoras (2026).

4.2. Alterações na Composição da Microbiota na DP e em Indivíduos em Risco

Nenhum táxon isolado se comportou como marcador universal da doença nos estudos analisados. O que se repete são deslocamentos em grupos funcionalmente próximos. Na reanálise de dez conjuntos de dados de sequenciamento do gene 16S rRNA, Romano *et al.* (2021) encontraram enriquecimento de *Lactobacillus*, *Akkermansia* e *Bifidobacterium* ao lado da depleção de membros da família Lachnospiraceae e do gênero *Faecalibacterium*. Os próprios autores chamaram atenção para a pequena magnitude dessas diferenças, ainda que elas tenham resistido à heterogeneidade técnica dos estudos reunidos.

O retrato muda de escala quando a análise deixa o gene 16S rRNA e passa ao genoma completo da comunidade. Wallen *et al.* (2022) descreveram alteração em mais de 30% das espécies, dos genes e das vias examinados em 490 pacientes e 234 controles. As espécies associadas à doença não se distribuíram ao acaso, porque formaram agrupamentos polimicrobianos que aumentavam ou diminuíam em

conjunto. Esse comportamento coordenado sugere que o fenômeno relevante seja a reorganização de consórcios microbianos, e não a variação independente de espécies específicas, leitura compatível com o perfil funcional descrito pelos autores, marcado por excesso de patógenos oportunistas e de componentes imunogênicos e por menor oferta de fatores anti-inflamatórios e neuroprotetores.

A diversidade alfa merece observação separada. A expectativa corrente de que a disbiose corresponda ao empobrecimento da comunidade não se confirmou na DP. Nishiwaki *et al.* (2024) verificaram aumento da diversidade alfa nos pacientes, acompanhado da redução dos genes de síntese de riboflavina e biotina e da queda nos níveis fecais de AGCC e poliaminas. A descrição taxonômica, isoladamente, informa pouco sobre a capacidade metabólica da microbiota, e os dois planos podem se mover em direções opostas.

O enriquecimento de *Akkermansia*, presente nas duas meta-análises, costuma receber interpretação ambígua na literatura. Trata-se de degradador de mucina, e a sua expansão pode indicar maior consumo da camada de muco intestinal, o que aproximaria esse achado dos dados de fragilidade da barreira discutidos adiante. A depleção de *Faecalibacterium* e de Lachnospiraceae tem leitura menos controversa, pois esses grupos respondem por parcela importante da produção colônica de butirato (Duan *et al.*, 2024).

Os estudos com pessoas que ainda não preenchem critérios diagnósticos deslocam a discussão para o terreno do risco. Huang *et al.* (2023) identificaram disbiose compartilhada entre pacientes com DP inicial, portadores de transtorno comportamental do sono REM e parentes de primeiro grau desses portadores. Palacios *et al.* (2023)

encontraram alterações em participantes com sinais prodrômicos, e Menozzi *et al.* (2026) descreveram, em portadores assintomáticos de variantes *GBA1*, composição intermediária entre a de controles saudáveis e a de pacientes. O gradiente observado nesse último trabalho é o dado mais sugestivo do conjunto, porque associa predisposição genética conhecida a um padrão microbiano parcialmente deslocado em direção ao da doença estabelecida.

Nenhum dos estudos incluídos acompanhou participantes ao longo do tempo, de modo que a anterioridade cronológica das alterações microbianas em relação à patologia neuronal permanece inferida, não demonstrada. A constipação precede os sintomas motores por anos e modifica por si o trânsito intestinal, o pH colônico e a disponibilidade de substratos para fermentação, o que torna difícil separar causa de consequência precoce. Dieta, uso de laxantes, levodopa e inibidores da COMT atuam no mesmo sentido. Diferenças metodológicas acrescentam ruído, porque a região hipervariável sequenciada, os protocolos de extração de DNA, os pipelines bioinformáticos e as bases de referência variam entre os trabalhos e produzem estimativas de abundância que não são diretamente comparáveis.

4.3. Barreira Intestinal, Endotoxemia e Alfa-Sinucleína Entérica

A hipótese de que a inflamação intestinal participe da patogênese da DP de forma silenciosa foi formulada por Houser e Tansey (2017) e encontra apoio em achados obtidos diretamente da mucosa de pacientes. Forsyth *et al.* (2011) observaram, em indivíduos recém-diagnosticados, correlação entre o aumento da permeabilidade intestinal e a marcação da mucosa sigmoide para *Escherichia coli*, para nitrotirosina e para alfa-sinucleína, com níveis séricos mais altos

de proteína ligadora de LPS. A presença simultânea de um marcador de dano oxidativo e de agregados proteicos no mesmo tecido sugere que os dois processos ocorram de maneira articulada já na periferia.

Perez-Pardo *et al.* (2019) avançaram sobre o mecanismo. Em biópsias de cólon de pacientes, encontraram ruptura da barreira, maior expressão de TLR4, infiltração de linfócitos T CD3+ e perfil de citocinas pró-inflamatórias. A contrapartida experimental é informativa, porque camundongos deficientes em TLR4 tratados com rotenona desenvolveram menos inflamação intestinal, menos neuroinflamação e menor neurodegeneração, apesar de manterem microbiota disbiótica. A composição alterada da microbiota, sozinha, não bastou para produzir o dano. Foi necessária a via que traduz o estímulo microbiano em resposta imune.

O elo entre a perda de metabólitos e a fragilidade da barreira foi proposto por Nishiwaki *et al.* (2024). Para os autores, a menor disponibilidade de AGCC e poliaminas reduziria a camada de muco intestinal, condição que facilitaria a formação de fibrilas anômalas de alfa-sinucleína nos plexos neurais do intestino. A proposta tem coerência interna, pois o butirato é fonte energética dos colonócitos e participa da manutenção das junções de oclusão e do muco (Duan *et al.*, 2024), e o enriquecimento de degradadores de mucina descrito no plano taxonômico apontaria na mesma direção.

A etapa seguinte, a passagem dos agregados do intestino ao encéfalo, tem demonstração experimental. Fibrilas pré-formadas injetadas na camada muscular do duodeno e do piloro de camundongos geraram patologia que surgiu primeiro no núcleo motor dorsal do vago, avançou para o locus coeruleus e atingiu mais

tarde a substância negra, com perda dopaminérgica e manifestações motoras e não motoras. A vagotomia troncular e a deficiência de alfa-sinucleína bloquearam essa disseminação (Kim *et al.*, 2019). Componentes bacterianos podem interferir nesse processo desde o início, pois o curli produzido por *E. coli* aumentou a agregação de alfa-sinucleína em ratos idosos e em *Caenorhabditis elegans* (Chen *et al.*, 2016). A redução do risco de DP após vagotomia em coorte populacional (Svensson *et al.*, 2015) é o dado epidemiológico que mais se aproxima dessa sequência em humanos.

Horsager *et al.* (2020) ofereceram o correlato clínico dessa discussão. Pacientes recém-diagnosticados com transtorno comportamental do sono REM apresentaram redução da inervação simpática cardíaca e da inervação colinérgica do cólon, maior volume colônico e trânsito intestinal mais lento, padrão compatível com trajetória que parte do corpo em direção ao encéfalo. Nos pacientes sem o transtorno, a perda dopaminérgica no putâmen veio primeiro. Se a DP comporta subtipos com pontos de origem distintos, como propõem Borghammer e Van Den Berge (2019), então a contribuição da disbiose não deve ser homogênea entre pacientes, e a busca por marcadores intestinais faria mais sentido no subtipo de início periférico.

Convém registrar a fragilidade dessa parte da evidência. Os dados humanos de barreira vêm de amostras pequenas, obtidas em estudos anteriores a 2020, e o aumento da permeabilidade intestinal aparece em diversas condições, o que o torna pouco específico. Nenhum dos trabalhos incluídos mediu simultaneamente composição da microbiota, integridade da barreira, endotoxemia e

marcadores centrais nos mesmos participantes, desenho que seria necessário para testar a sequência proposta.

4.4. Disbiose, Espécies Reativas de Oxigênio e Neuroinflamação

Os neurônios dopaminérgicos da substância negra operam, mesmo no envelhecimento saudável, sob carga oxidativa elevada, atribuída a fatores moleculares próprios da região que os tornam mais suscetíveis ao dano quando as defesas antioxidantes falham (Trist; Hare; Double, 2019). Qualquer estímulo sistêmico capaz de elevar a produção de EROs encontra, nessa população neuronal, um terreno com margem de segurança estreita.

A contribuição da microbiota a esse processo recebeu demonstração direta no trabalho de Morais *et al.* (2025), o único estudo experimental incluído na síntese. Em camundongos Thy1-ASO, a presença da microbiota desregulou genes mitocondriais, elevou a respiração mitocondrial e aumentou a produção de EROs no estriado. Os animais isentos de germes expressavam mais proteínas sequestradoras de oxidantes, e o tratamento com antioxidante melhorou o desempenho motor dos animais colonizados. O conjunto desses resultados posiciona o estresse oxidativo como mediador, e não como epifenômeno, da relação entre microbiota e fenótipo motor nesse modelo.

Resultado anterior na mesma linha havia sido obtido por Sampson *et al.* (2016), em que os déficits motores, a ativação microglial e a agregação proteica de camundongos com superexpressão de alfa-sinucleína dependeram da presença de microrganismos, e a colonização com fezes de pacientes piorou o desempenho motor em comparação com a microbiota de doadores saudáveis. A

transferência do fenótipo por meio de material fecal humano é o argumento experimental mais forte disponível a favor de participação causal da disbiose.

No encéfalo, a micróglia funciona como ponto de convergência entre resposta imune e dano oxidativo. Quando ativada por alfa-sinucleína agregada, libera citocinas pró-inflamatórias e gera espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (Kalyanaraman; Cheng; Hardy, 2024). A proteína agregada prejudica a função mitocondrial e eleva a produção dessas espécies, que por sua vez favorecem o enovelamento incorreto da alfa-sinucleína, circuito descrito por Dong-Chen *et al.* (2023). Em pacientes, estudos neuro-histológicos e de neuroimagem documentam ativação microglial, e análises de sangue periférico e de líquido cefalorraquidiano mostram alterações em marcadores inflamatórios e em populações de células imunes capazes de iniciar ou agravar a neurodegeneração (Tansey *et al.*, 2022).

A dimensão sistêmica desse eixo tem recebido atenção crescente. Fonseca *et al.* (2026) reúnem evidências de perda de táxons anti-inflamatórios e ganho de espécies pró-inflamatórias na microbiota de pacientes e discutem a possibilidade de que essa alteração module linfócitos T autorreativos envolvidos na neurodegeneração. A hipótese amplia o alcance da disbiose além da via vagal e da endotoxemia, porque admite participação da imunidade adaptativa periférica no processo central.

Há limites claros nessa construção. A relação entre microbiota e EROs foi estabelecida em modelos animais com superexpressão de alfa-sinucleína, que reproduzem parte da doença e não a sua forma esporádica. Em humanos, a quantificação do estresse oxidativo *in*

vivo permanece imprecisa, e os próprios Trist, Hare e Double (2019) consideram essa limitação metodológica a razão principal do baixo rendimento clínico das terapias dirigidas à atividade redox. Enquanto a medida direta do dano oxidativo cerebral não estiver disponível na prática, a associação entre disbiose e estresse oxidativo na DP continuará sustentada por inferência a partir de marcadores periféricos e de modelos experimentais.

4.5. Metabólitos Microbianos na Modulação do Processo

Acetato, propionato e butirato resultam da fermentação de fibras alimentares por bactérias anaeróbias estritas e respondem por parte expressiva dos efeitos atribuídos à microbiota. No cólon, o butirato serve de fonte energética para os colonócitos, participa da manutenção das junções de oclusão e da camada de muco e exerce ação imunomoduladora sobre a mucosa (Duan *et al.*, 2024). Fora do intestino, os AGCC interferem na maturação e na atividade da micróglia, que depende de sinais derivados da microbiota para exercer suas funções no sistema nervoso central (Loh *et al.*, 2024).

Os dados obtidos em pacientes trouxeram um resultado de interpretação delicada. Chen *et al.* (2022) encontraram concentrações fecais reduzidas e concentrações plasmáticas aumentadas de acetato, propionato e butirato, e os níveis fecais mais baixos se correlacionaram com maior gravidade motora. A concentração fecal expressa o saldo entre produção microbiana e absorção pelo epitélio, de modo que a combinação de valores fecais baixos com valores plasmáticos altos admite leitura diferente da simples queda de produção. Absorção aumentada, compatível com a perda de integridade da barreira discutida anteriormente, explicaria o padrão sem exigir redução da síntese colônica. A queda

dos níveis fecais de AGCC registrada por Nishiwaki *et al.* (2024), acompanhada da redução dos genes bacterianos de síntese de riboflavina e biotina, sugere que os dois processos possam coexistir.

O papel protetor habitualmente atribuído ao butirato encontra contraexemplo no próprio material experimental. Sampson *et al.* (2016) verificaram que a administração oral de AGCC a camundongos isentos de germes e com superexpressão de alfa-sinucleína promoveu ativação microglial e piora motora. A divergência em relação aos dados humanos não é necessariamente contradição, porque animais isentos de germes têm micróglia imatura e barreira intestinal atípica, e a administração de AGCC isolados, em dose e via determinadas pelo protocolo, não reproduz a produção contínua e local que ocorre no cólon colonizado. O efeito desses metabólitos parece depender do contexto imunológico e do momento da exposição.

Poliaminas e vitaminas do complexo B aparecem como candidatos menos explorados. A redução dos genes de síntese de riboflavina e biotina descrita por Nishiwaki *et al.* (2024) levou os autores a considerar a suplementação dessas vitaminas uma via terapêutica a ser testada, raciocínio que decorre da função delas no metabolismo energético e na manutenção da mucosa. Trata-se de hipótese derivada de dados metagenômicos, sem ensaio clínico que a sustente.

As intervenções dirigidas aos metabólitos permanecem, portanto, em terreno preliminar. Aumento da ingestão de fibras, probióticos, prebióticos e administração de butirato têm plausibilidade biológica apoiada nos mecanismos descritos, e nenhuma delas demonstrou até agora capacidade de modificar a progressão da DP, situação que

acompanha o quadro geral das terapias disponíveis para a doença (Bloem; Okun; Klein, 2021).

4.6. Biomarcadores Microbianos e Perspectivas Terapêuticas

Para que uma alteração microbiana seja útil como biomarcador, não basta diferenciar pacientes de controles em análise de grupo. É preciso que a diferença apareça antes do diagnóstico clínico, que tenha magnitude suficiente para classificar indivíduos e que seja mensurável por método padronizado e reprodutível. Os estudos incluídos atendem ao primeiro requisito com razoável consistência e deixam os outros dois em aberto.

A evidência mais promissora vem das populações em risco. Huang *et al.* (2023) documentaram disbiose em portadores de transtorno comportamental do sono REM e em seus parentes de primeiro grau, Palacios *et al.* (2023) a identificaram em participantes com sinais prodrômicos e Menozzi *et al.* (2026) a encontraram em portadores assintomáticos de variantes *GBA1*, com composição intermediária entre controles e pacientes. O resultado em portadores *GBA1* tem valor particular, porque reúne um fator de risco genético definido e um padrão microbiano parcialmente deslocado, combinação que permitiria estratificar risco em um grupo já identificável por teste molecular.

Os obstáculos são de natureza quantitativa e metodológica. As diferenças de composição descritas por Romano *et al.* (2021) resistiram à heterogeneidade dos estudos, porém com magnitude pequena, insuficiente para discriminar indivíduos. A organização das espécies em agrupamentos polimicrobianos observada por Wallen *et al.* (2022) indica que painéis compostos por conjuntos de táxons

ou por vias metabólicas tenderiam a render mais do que marcadores isolados. Faltam pontos de corte estabelecidos, estudos de acurácia com participantes acompanhados ao longo do tempo e padronização das etapas de coleta, extração e processamento bioinformático, sem a qual resultados obtidos em laboratórios distintos não são comparáveis.

Do ponto de vista da Biomedicina, as análises envolvidas já existem em ambiente laboratorial. O sequenciamento do gene 16S rRNA e a metagenômica *shotgun* descrevem a composição e o repertório funcional da comunidade, a cromatografia permite dosar AGCC em fezes e plasma, e a proteína ligadora de LPS e outros marcadores de endotoxemia avaliam a exposição a componentes bacterianos (Forsyth *et al.*, 2011). Nenhuma dessas determinações exige procedimento invasivo, característica relevante para rastreamento populacional. A dificuldade está em converter resultados de pesquisa em exames com desempenho diagnóstico conhecido, etapa que depende de validação clínica e de controle de qualidade analítico.

No campo terapêutico, os alvos sugeridos pelos mecanismos discutidos são o próprio ecossistema microbiano, a barreira intestinal, a via TLR4 e o estresse oxidativo. A redução da neurodegeneração em camundongos deficientes em TLR4 (Perez-Pardo *et al.*, 2019) e a melhora motora com antioxidante em animais colonizados (Morais *et al.*, 2025) indicam dois pontos de intervenção com apoio experimental. Transplante de microbiota fecal, probióticos e prebióticos figuram entre as estratégias discutidas na literatura sobre o eixo microbiota-intestino-encéfalo em doenças neurodegenerativas (Loh *et al.*, 2024), ainda sem resultados que autorizem recomendação clínica. A heterogeneidade sugerida pelos

subtipos de início periférico e central (Borghammer; Van Den Berge, 2019; Horsager *et al.*, 2020) recomenda cautela adicional, pois intervenções dirigidas ao intestino teriam, em princípio, chances distintas de êxito conforme o subtipo tratado.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão indica que a disbiose intestinal participa da fisiopatologia da DP por meio de um conjunto de processos encadeados, e não por um mecanismo único. A perda de bactérias produtoras de AGCC e a redução desses metabólitos e de poliaminas nas fezes acompanham a fragilização da camada de muco e das junções de oclusão, condição que favorece a exposição a componentes bacterianos, a ativação de TLR4 na mucosa e a instalação de inflamação local de baixo grau. Nesse ambiente, agregados de alfa-sinucleína encontram condições para se formar nos plexos entéricos e dispor de via anatômica para alcançar o tronco encefálico. A contribuição do estresse oxidativo aparece em dois pontos, na mucosa intestinal de pacientes recém-diagnosticados e no estriado de animais colonizados, com evidência experimental de que a microbiota eleva a respiração mitocondrial e a produção de EROs em região de vulnerabilidade reconhecida.

Quanto ao potencial diagnóstico, as alterações descritas em portadores de transtorno comportamental do sono REM, em participantes com sinais prodrômicos e em portadores assintomáticos de variantes *GBA1* mostram que o sinal microbiano antecede o quadro motor. Esse é o argumento central a favor do seu uso em rastreamento. A magnitude pequena das diferenças de composição, a ausência de pontos de corte e a variabilidade metodológica entre laboratórios impedem, por ora, a transposição

desses achados para a rotina. Painéis que combinem conjuntos de táxons, vias metabólicas e dosagem de metabólitos parecem mais promissores do que marcadores isolados, e a sua avaliação depende de coortes acompanhadas ao longo do tempo.

A busca abrangeu três fontes, o que não exclui a perda de estudos indexados em outras bases. O recorte temporal de 2020 a 2026 privilegiou a produção recente e deixou fora trabalhos anteriores de valor reconhecido, incorporados apenas como referencial teórico. Por se tratar de revisão narrativa, a seleção dos estudos não seguiu protocolo sistemático de triagem nem avaliação formal do risco de viés, o que admite influência das autoras na escolha dos trabalhos analisados e não permite afastar a ausência de estudos relevantes. A síntese foi descritiva, sem análise quantitativa combinada. O número reduzido de estudos incluídos e o predomínio de delineamentos transversais limitam qualquer afirmação sobre temporalidade, e a restrição a publicações em inglês, português e espanhol pode ter excluído literatura relevante em outros idiomas. Dados obtidos em populações brasileiras não apareceram no conjunto analisado, lacuna que merece atenção, pois dieta e padrão de colonização variam entre regiões.

O avanço desse campo depende menos de novas descrições de composição microbiana e mais de estudos capazes de medir, nos mesmos participantes e ao longo do tempo, a composição da microbiota, a integridade da barreira intestinal, os marcadores de endotoxemia e os indicadores centrais de neuroinflamação e dano oxidativo. Para a Biomedicina, o interesse prático está na natureza das análises envolvidas, acessíveis por material fecal e sanguíneo e compatíveis com a estrutura de laboratórios clínicos, o que coloca a profissão em posição de contribuir tanto na validação analítica

desses marcadores quanto na sua futura aplicação em protocolos de rastreamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERG, Daniela *et al.* Prodromal Parkinson disease subtypes: key to understanding heterogeneity. **Nature Reviews Neurology,** v. 17, n. 6, p. 349-361, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41582-021-00486-9.

BLOEM, Bastiaan R.; OKUN, Michael S.; KLEIN, Christine. Parkinson's disease. **The Lancet,** v. 397, n. 10291, p. 2284-2303, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X.

BORGHAMMER, Per; VAN DEN BERGE, Nathalie. Brain-first versus gut-first Parkinson's disease: a hypothesis. **Journal of Parkinson's Disease,** v. 9, supl. 2, p. S281-S295, 2019. DOI: https://doi.org/10.3233/JPD-191721.

BRAAK, Heiko *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging,** v. 24, n. 2, p. 197-211, 2003. DOI: https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9.

CHEN, Shu G. *et al.* Exposure to the functional bacterial amyloid protein curli enhances alpha-synuclein aggregation in aged Fischer 344 rats and *Caenorhabditis elegans*. **Scientific Reports,** v. 6, art. 34477, 2016. DOI: https://doi.org/10.1038/srep34477.

CHEN, Szu-Ju *et al.* Association of fecal and plasma levels of short-chain fatty acids with gut microbiota and clinical severity in patients with Parkinson disease. **Neurology,** v. 98, n. 8, p. e848-e858, 2022. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013225.

CHEN, Szu-Ju; LIN, Chin-Hsien. Gut microenvironmental changes as a potential trigger in Parkinson's disease through the gut-brain axis. **Journal of Biomedical Science,** v. 29, n. 1, art. 54, 2022. DOI: https://doi.org/10.1186/s12929-022-00839-6.

CRYAN, John F. *et al.* The microbiota-gut-brain axis. **Physiological Reviews,** v. 99, n. 4, p. 1877-2013, 2019. DOI: https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018.

DONG-CHEN, Xu *et al.* Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions. **Signal Transduction and Targeted Therapy,** v. 8, n. 1, art. 73, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01353-3.

DUAN, Wen-Xiang *et al.* Relationship between short-chain fatty acids and Parkinson's disease: a review from pathology to clinic. **Neuroscience Bulletin,** v. 40, n. 4, p. 500-516, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s12264-023-01123-9.

FONSECA, Matheus de Castro *et al.* The gut microbiome, systemic inflammation, and autoimmunity in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology,** v. 25, n. 1, p. 103-114, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00382-5.

FORSYTH, Christopher B. *et al.* Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. **PLoS ONE,** v. 6, n. 12, e28032, 2011. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028032.

HORSAGER, Jacob *et al.* Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. **Brain,** v. 143, n. 10,

p. 3077-3088, 2020. DOI: https://doi.org/10.1093/brain/awaa238.

HOUSER, Madelyn C.; TANSEY, Malú G. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? **npj Parkinson's Disease,** v. 3, art. 3, 2017. DOI: https://doi.org/10.1038/s41531-016-0002-0.

HUANG, Bei *et al.* Gut microbiome dysbiosis across early Parkinson's disease, REM sleep behavior disorder and their first-degree relatives. **Nature Communications,** v. 14, n. 1, art. 2501, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-023-38248-4.

KALYANARAMAN, Balaraman; CHENG, Gang; HARDY, Micael. Gut microbiome, short-chain fatty acids, alpha-synuclein, neuroinflammation, and ROS/RNS: relevance to Parkinson's disease and therapeutic implications. **Redox Biology,** v. 71, art. 103092, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103092.

KIM, Sangjune *et al.* Transneuronal propagation of pathologic α-synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease. **Neuron,** v. 103, n. 4, p. 627-641, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035.

LOH, Jian Sheng *et al.* Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy,** v. 9, n. 1, art. 37, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1.

MENOZZI, Elisa *et al.* Microbiome signature of Parkinson's disease in healthy and genetically at-risk individuals. **Nature Medicine,** v. 32, n. 6, p. 2096-2106, 2026. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-026-04318-5.

MORAIS, Livia H. *et al.* The gut microbiome promotes mitochondrial respiration in the brain of a Parkinson's disease mouse model. **npj Parkinson's Disease,** v. 11, n. 1, art. 301, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41531-025-01142-5.

NISHIWAKI, Hiroshi *et al.* Meta-analysis of shotgun sequencing of gut microbiota in Parkinson's disease. **npj Parkinson's Disease,** v. 10, n. 1, art. 106, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41531-024-00724-z.

PALACIOS, Natalia *et al.* Metagenomics of the gut microbiome in Parkinson's disease: prodromal changes. **Annals of Neurology,** v. 94, n. 3, p. 486-501, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/ana.26719.

PEREZ-PARDO, Paula *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, 2019. DOI: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316844.

POSTUMA, Ronald B. *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders,** v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015. DOI: https://doi.org/10.1002/mds.26424.

ROMANO, Stefano *et al.* Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. **npj Parkinson's Disease,** v. 7, n. 1, art. 27, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41531-021-00156-z.

SAMPSON, Timothy 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, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018.

SU, Dongning *et al.* Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. **BMJ,** v. 388, e080952, 2025. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj-2024-080952.

SVENSSON, Elisabeth *et al.* Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. **Annals of Neurology,** v. 78, n. 4, p. 522-529, 2015. DOI: https://doi.org/10.1002/ana.24448.

TANSEY, Malú Gámez *et al.* Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. **Nature Reviews Immunology,** v. 22, n. 11, p. 657-673, 2022. DOI: https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6.

TRIST, Benjamin G.; HARE, Dominic J.; DOUBLE, Kay L. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. **Aging Cell,** v. 18, n. 6, e13031, 2019. DOI: https://doi.org/10.1111/acel.13031.

WALLEN, Zachary D. *et al.* Metagenomics of Parkinson's disease implicates the gut microbiome in multiple disease mechanisms. **Nature Communications,** v. 13, n. 1, art. 6958, 2022. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-022-34667-x.

---

[1] Discente do Curso de Biomedicina do Afya Centro Universitário São João del-Rei, São João del-Rei, MG. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Discente do Curso de Biomedicina do Afya Centro Universitário São João del-Rei, São João del-Rei, MG. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Docente do curso de Biomedicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei, MG Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[4] Docente do curso de Biomedicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei, MG Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[5] Docente do curso de Biomedicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei, MG Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail