



BACHARELADO EM MEDICINA

**ALANNA FERNANDES DE MEDEIROS BRASILEIRO
NÚBIA RÉVENNY SOARES DE ALMEIDA LIMA
RUDI SCAFFA SANTIAGO PONTES**

**MICROBIOTA INTESTINAL COMO FATOR MODULADOR NO
DESENVOLVIMENTO E PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON: uma
revisão integrativa**

Jaboatão dos Guararapes

2025

**ALANNA FERNANDES DE MEDEIROS BRASILEIRO
NÚBIA RÉVENNY SOARES DE ALMEIDA LIMA
RUDI SCAFFA SANTIAGO PONTES**

**MICROBIOTA INTESTINAL COMO FATOR MODULADOR NO
DESENVOLVIMENTO E PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON: uma
revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito para o cumprimento da
disciplina de TCC II, para obtenção de título
em Bacharel em Medicina.

Orientador(a):
Profa. Dra. Ana Paula Fernandes da Silva

Jaboatão dos Guararapes

2025

AGRADECIMENTO

“É justo que muito custe o que muito vale.”

- Santa Teresa D'Ávila

No dia 22/02/2021, soube que Deus não havia colocado em meu coração um sonho que não fosse cumprido. Foi Ele quem me guiou e me amparou até aqui.

À minha mãe, que sempre foi meu alicerce, fez papel duplo na minha vida e sempre me amou tanto que nunca me faltou afeto. Meu amor pela área da saúde veio, antes de tudo, dela. Lembro, ainda pequena, de acompanhar as inúmeras campanhas de vacinação que ela organizava; meus olhos brilhavam tanto — não sei se pelo amor que já sentia pela área ou pela admiração que sinto por ela. Agradeço, juntamente ao meu padrasto, Jânio, que chegou há alguns anos na nossa vida e trouxe segurança e carinho.

À minha família do coração em Garanhuns — Patrícia e vó Lourdes —, obrigada por moldarem meu caráter e pelo amor diário.

Aos meus tios, Ranilson e Suely, que receberam uma adolescente, vinda do interior, para morar com eles, e a acolheram como uma filha. Vocês tornaram todo o processo mais fácil e menos doloroso. Às minhas primas, que são como irmãs, Marina e Beatriz, por serem meu porto seguro desde sempre.

À minha avó, Maria Celeste, minha inspiração e alma gêmea na vida. Mulher que, desafiando sua época, concluiu o ensino superior e, desde a minha alfabetização, me incentivou a investir nos estudos como prioridade na vida. Relembrar o orgulho dela ao saber da minha aprovação é o meu combustível.

Ao meu companheiro, Ricardo, presente que a medicina me trouxe. Obrigada pelo afeto, pelo carinho, pela admiração e pelo nosso amor. Você é meu lar e o resultado de todas as orações que fiz a Deus. Obrigada por trazer junto de você sua família, que se tornou a minha também.

Aos meus amigos da graduação, ter vocês durante esses anos foi especial e essencial. Em especial à minha dupla do TCC, Núbia e Rudi. Agradeço pela nossa parceria, troca e amizade durante esses 05 anos. Admiro vocês como amigos e como os excelentes profissionais que sei que serão.

Por fim, agradeço a todos os docentes que fizeram parte da minha trajetória. Em especial à professora Ana Paula, que sempre foi uma entusiasta da pesquisa, do universo científico e da docência. Ter alguém assim ao nosso lado foi um grande incentivo à produção do nosso trabalho.

Alanna Medeiros

AGRADECIMENTO

Há caminhos que só se abrem quando confiamos n'Aquele que nos conduz. Por isso, antes de qualquer palavra, consagro a Deus cada passo dessa caminhada. Foi Ele quem acalmou meu coração quando a estrada parecia estreita, em cada silêncio, em cada recomeço, senti Sua presença me lembrando que nenhuma promessa Dele se perde pelo caminho.

Aos meus pais, Edineide e Valter, que foram a base que me ergueu nas quedas e o vento gentil que impulsionou cada voo. Tudo o que alcanço hoje tem as digitais de vocês, impressas em sacrifícios silenciosos, em noites sem descanso. Se a medicina sempre foi meu sonho, vocês foram — e sempre serão — o motivo de eu ter chegado até ele.

À minha irmã gêmea, Rúbia, metade de mim. Dividimos não só o útero, mas também um sonho: a medicina. Sonho esse que sobreviveu a cada tropeço, a cada renúncia, mas continuou insistindo dentro da gente — e, mesmo nos momentos em que nossos caminhos avançaram em ritmos diferentes, seguimos encontrando uma na outra o passo certo para continuar.

À minha tia e madrinha Edinete, que me criou com o mesmo cuidado e firmeza de uma mãe, e aos meus tios Edilson e Edinaldo, meus “pais de coração”, que também moldaram quem eu sou. À minha família inteira, minhas primas, Rayanne, Rannyelly, Mariana, Eduarda, Fernanda e Maria, que são como minhas irmãs. Às minhas primas-sobrinhas, Lara e Ísis, e à minha afilhada Cecília, que me lembram diariamente por que vale a pena construir um futuro bonito: por elas, e para elas. Se existe força em mim, grande parte veio desse lar que nunca foi pequeno — nem em número, nem em amor.

Aos meus amigos, que atravessaram comigo tantas fases. Os da infância, que acompanharam a menina que sonhava e vibraram junto com ela. E os da faculdade, que viveram junto a realização desse sonho. A cada um de vocês, minha eterna gratidão. E, em especial, Alanna e Rudi, meus queridos amigos e parceiros de TCC. Vocês tornaram tudo mais leve, mais possível e, sobretudo, mais feliz. Nossa amizade foi mais que companhia: foi sustentação.

Aos professores e preceptores que moldaram minha formação com paciência, generosidade e ética. E, em especial, à minha orientadora Ana Paula, cuja dedicação sempre admirei. Eu sabia, desde o início, que gostaria de ter sua orientação — e este trabalho confirma o quanto isso fez sentido. Obrigada por nos guiar com rigor, carinho e cuidado.

E, por fim, dedico um agradecimento que palavra nenhuma daria conta: à minha avó Creuza – minha vida, como eu a chamava. Desde cedo, ela me embalou com um cuidado tão imenso que até hoje encontro pedaços dela em tudo que me sustenta. Mia Couto escreveu que “há ausências que ocupam mais espaço do que certas presenças”. Assim é minha avó: presença infinita mesmo na ausência, amor que nunca deixou de caber em mim. Ela dizia que eu seria sua médica e, embora a vida tenha decidido chamá-la antes de ver esse sonho alcançar forma, há coisas que nem a finitude toca. Ela vive no que sou, no que faço, no que escolho, em cada conquista que celebro e, um dia, em cada paciente que eu tocar. Porque o amor que ela me deu não cabe na saudade — cabe no futuro.

Núbia Almeida

AGRADECIMENTO

Com gratidão no coração, agradeço à minha família, que sempre acreditou em mim e me apoiou ao longo desta jornada. Faço um agradecimento especial à minha esposa, Giselle Lisboa, por sua paciência, amor, compreensão e constante incentivo, estando sempre ao meu lado em cada etapa. Dedico também este trabalho ao meu filho, Heitor Scaffa, que é minha maior inspiração e o motivo diário para buscar ser melhor.

Aos professores do curso, sou grato pelos ensinamentos que contribuíram para a minha formação acadêmica e pessoal. Agradeço, igualmente, às minhas colegas de TCC, Alanna Fernandes e Núbia Almeida, pela colaboração, pelo apoio e pelo companheirismo durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

À minha orientadora, Ana Paula Fernandes, dirijo meus agradecimentos pelas orientações criteriosas, pela troca de conhecimentos e pela confiança depositada em mim.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a construção deste trabalho, deixo registrado o meu sincero agradecimento.

Rudi Scaffa S. Pontes

Microbiota intestinal como fator modulador no desenvolvimento e progressão da doença de Parkinson: uma revisão integrativa

Gut microbiota as a modulatory factor in the development and progression of Parkinson's disease: an integrative review

Microbiota intestinal como factor modulador en el desarrollo y progresión de la enfermedad de Parkinson: una revisión integradora

Alanna Fernandes de Medeiros Brasileiro¹, Núbia Révenny Soares de Almeida Lima¹, Rudi Scaffa Santiago Pontes¹, Ana Paula Fernandes da Silva¹.

RESUMO

Objetivo: Evidenciar a relação entre disbiose intestinal e acúmulo de α -sinucleína no plexo mioentérico no desenvolvimento e progressão da Doença de Parkinson (DP). **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa exploratória, descritiva e qualitativa, estruturada pela estratégia PICO. A busca foi realizada nas bases PubMed e ScienceDirect, incluindo artigos dos últimos dez anos, em português ou inglês, que abordassem disbiose intestinal, α -sinucleína, plexo mioentérico e DP. Os estudos foram organizados em quatro eixos: relação disbiose e α -sinucleína, neuroinflamação, papel do plexo mioentérico na progressão da doença e intervenções moduladoras da microbiota. **Resultados:** A disbiose intestinal pode representar o evento inicial da DP, favorecendo o acúmulo precoce de α -sinucleína no sistema nervoso entérico (SNE). A redução de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta e o aumento de espécies pró-inflamatórias comprometem a barreira intestinal e desencadeiam neuroinflamação, configurando possível mecanismo causal e biomarcador precoce. Além disso, alguns estudos indicam que intervenções como o transplante de microbiota fecal podem modular a composição microbiana e atenuar alterações do SNE associadas à progressão da doença. **Considerações finais:** A DP configura condição sistêmica e neuroimune resultante da interação entre disbiose, inflamação e ativação entérica, destacando o eixo microbiota-intestino-cérebro como alvo promissor para terapias modificadoras.

Palavras-chave: Alfa-sinucleína, Doença de Parkinson, Microbiota intestinal.

ABSTRACT

Objective: To highlight the relationship between intestinal dysbiosis and α -synuclein accumulation in the myenteric plexus in the development and progression of Parkinson's Disease (PD). **Methods:** This is an exploratory, descriptive, and qualitative integrative review, structured using the PICO strategy. The search was conducted in the PubMed and ScienceDirect databases, including articles from the last ten years, in Portuguese or English, that addressed intestinal dysbiosis, α -synuclein, myenteric plexus, and PD. The studies were organized into four axes: the relationship between dysbiosis and α -synuclein, neuroinflammation, the role of the myenteric plexus in disease progression, and microbiota-modulating interventions. **Results:** Intestinal dysbiosis may represent the initial event in PD, favoring the early accumulation of α -synuclein in the enteric nervous system (ENS). The reduction of short-chain fatty acid-producing bacteria and the increase in pro-inflammatory species compromise the intestinal barrier and trigger neuroinflammation, configuring a possible causal mechanism and early biomarker. Furthermore,

¹ AFYA Faculdade de Ciências Médicas, Jabotão dos Guararapes – PE.

some studies indicate that interventions such as fecal microbiota transplantation can modulate microbial composition and attenuate ENS alterations associated with disease progression. **Final considerations:** PD is a systemic and neuroimmune condition resulting from the interaction between dysbiosis, inflammation, and enteric activation, highlighting the microbiota-gut-brain axis as a promising target for disease-modifying therapies

Keywords: Alpha-Synuclein, Parkinson's Disease, Gut Microbiota.

RESUMEN

Objetivo: Resaltar la relación entre la disbiosis intestinal y la acumulación de α -sinucleína en el plexo mientérico en el desarrollo y la progresión de la enfermedad de Parkinson (EP). **Métodos:** Se trata de una revisión integradora exploratoria, descriptiva y cualitativa, estructurada mediante la estrategia PICO. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed y ScienceDirect, incluyendo artículos de los últimos diez años, en portugués o inglés, que abordaran la disbiosis intestinal, la α -sinucleína, el plexo mientérico y la EP. Los estudios se organizaron en cuatro ejes: la relación entre la disbiosis y la α -sinucleína, la neuroinflamación, el papel del plexo mientérico en la progresión de la enfermedad y las intervenciones moduladoras de la microbiota. **Results:** Intestinal dysbiosis may represent the initial event in PD, favoring the early accumulation of α -synuclein in the enteric nervous system (ENS). The reduction of short-chain fatty acid-producing bacteria and the increase in pro-inflammatory species compromise the intestinal barrier and trigger neuroinflammation, configuring a possible causal mechanism and early biomarker. Furthermore, some studies indicate that interventions such as fecal microbiota transplantation can modulate microbial composition and attenuate ENS alterations associated with disease progression. **Final considerations:** PD is a systemic and neuroimmune condition resulting from the interaction between dysbiosis, inflammation, and enteric activation, highlighting the microbiota-gut-brain axis as a promising target for disease-modifying therapies.

Palabras clave: Alfa-Sinucleína, Enfermedad de Parkinson, Microbiota intestinal.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que causa grande incapacidade e representa uma crescente carga para a saúde pública mundial (BEN-SHLOMO Y, et al., 2024). Caracteriza-se pela degeneração de neurônios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta* e pelo acúmulo anormal da proteína α -sinucleína nas células do sistema nervoso central (CALABRESI P, et al., 2023), resultando em sintomas motores e não motores que comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes (BLOEM BR, et al., 2021).

Evidências crescentes sugerem que o processo patológico da DP pode ter origem extraneural, particularmente no trato gastrointestinal, e que essas alterações frequentemente antecedem os sintomas motores clássicos da doença. Essa hipótese intensificou o interesse científico no papel do sistema nervoso entérico na patogênese da DP (LIMA IS, et al., 2023).

O sistema nervoso entérico (SNE) composto pelos neurônios dos plexos mioentérico (Auerbach) e submucoso (Meissner), além das células gliais entéricas (EGCs), desempenha funções essenciais na regulação da motilidade gastrointestinal e na comunicação bidirecional com o sistema nervoso central (SNC) por meio do eixo intestino-cérebro (MONTALBÁN-RODRÍGUEZ A, et al., 2024). Reconhece-se que essa comunicação pode ser profundamente modulada pela microbiota intestinal (GENG ZH, et al., 2022). Estudos indicam que a α -sinucleína pode se agregar inicialmente nesses plexos e posteriormente se propagar para o cérebro via nervo vago, conforme proposto na teoria de Braak (BRAAK H, et al., 2003). Nesse contexto, a disbiose intestinal tem sido apontada como um fator potencialmente desencadeador ou

agravante desse processo, ao favorecer a deposição da proteína e promover um ambiente inflamatório propício à neurodegeneração (PIETRUCCI D, et al., 2019).

Outro mecanismo relevante envolve as alterações na composição da microbiota intestinal, que podem influenciar a permeabilidade intestinal, facilitando a translocação de componentes inflamatórios para a circulação sistêmica e impactando a função neuronal, tanto no intestino quanto no SNC (LI Q, et al., 2023). Isso corrobora o fato de que pacientes que desenvolvem a DP frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais, como constipação crônica, anos antes do diagnóstico clínico da doença, reforçando a hipótese de que o trato gastrointestinal pode estar envolvido precocemente no seu desenvolvimento (STIRPE P, et al., 2016).

Diante desse cenário, torna-se fundamental aprofundar a compreensão sobre a influência da disbiose intestinal na deposição de α -sinucleína no plexo mioentérico e sua relação com a progressão da DP. Elucidar esses mecanismos pode contribuir tanto para o diagnóstico precoce quanto para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, como a modulação da microbiota intestinal por meio de probióticos, prebióticos ou intervenções dietéticas.

Assim, após contextualizar as principais características neuropatológicas e clínicas da DP, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a relação entre disbiose intestinal e o desenvolvimento e progressão da DP, buscando compreender os mecanismos etiopatogênicos envolvidos e avaliar possíveis implicações diagnósticas e terapêuticas.

MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, conduzida conforme os princípios da Prática Baseada em Evidências, com o objetivo de identificar, selecionar e sintetizar estudos que investigassem a relação entre disbiose intestinal, deposição de α -sinucleína no plexo mioentérico e a progressão da DP. A pergunta de pesquisa foi formulada por meio da estratégia PICO, considerando população, interesse e contexto, resultando na seguinte questão norteadora: “Qual a relação entre disbiose intestinal e a concentração de α -sinucleína no plexo mioentérico no desenvolvimento e progressão da doença de Parkinson?”.

As buscas foram realizadas nas bases PubMed (United States National Library of Medicine) e ScienceDirect, entre agosto e setembro de 2025, utilizando os seguintes descritores combinados pelos conectores booleanos AND e OR: “*Parkinson disease*” AND OR “*gut microbiota*” OR “*dysbiosis*”. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos, em português ou inglês, que abordassem a associação entre alterações da microbiota intestinal e o desenvolvimento ou progressão da DP, e que estivessem disponíveis na íntegra em revistas indexadas. Foram excluídos estudos que não discutiam o tema central da revisão, que tratavam de outras doenças neurodegenerativas, revisões de literatura e publicações duplicadas ou artigos sem acesso ao texto completo.

Após a identificação inicial dos estudos, procedeu-se à leitura de títulos e resumos para triagem preliminar. Os artigos potencialmente elegíveis foram lidos integralmente, sendo selecionados apenas aqueles que atendiam aos critérios estabelecidos. A extração dos dados foi realizada de forma padronizada, contemplando informações sobre os principais achados relacionados à microbiota intestinal e relação com a deposição de α -sinucleína.

A análise dos estudos incluídos foi conduzida qualitativamente, por meio de síntese narrativa, com organização dos achados em categorias temáticas que refletiram os mecanismos fisiopatológicos descritos, incluindo alterações da microbiota intestinal, neuroinflamação e participação do plexo mioentérico na progressão da doença. O nível de evidência dos estudos foi classificado segundo o *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (OCEBM), permitindo avaliar a robustez metodológica do corpo de evidências reunido. Os resultados foram posteriormente sintetizados e apresentados de maneira descritiva, incluindo quadros comparativos para facilitar a visualização das tendências e divergências entre os estudos selecionados.

RESULTADOS

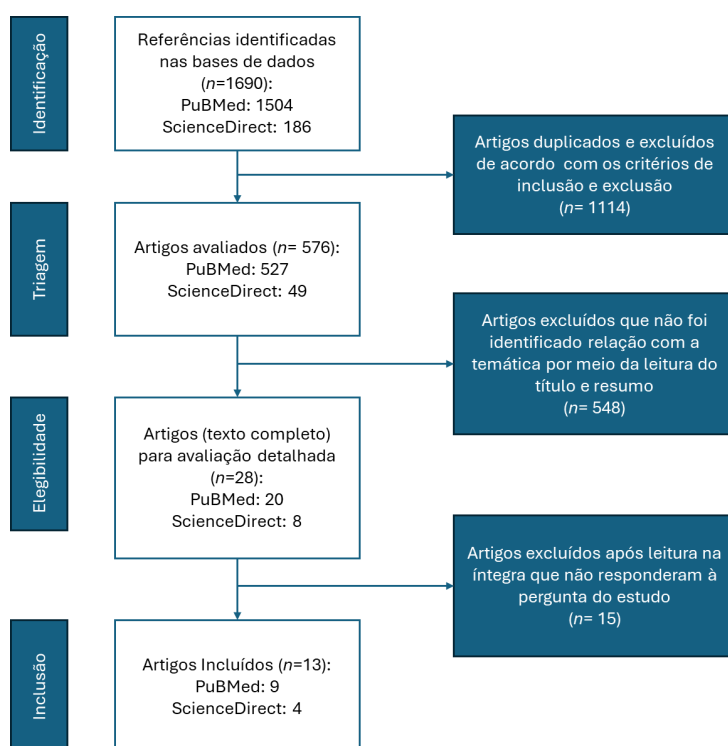
Inicialmente, foram identificados 1.690 estudos a partir das bases de dados PubMed (n = 1.504) e ScienceDirect (n = 186). Após a remoção de duplicatas e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 576 artigos potencialmente relevantes (PubMed: 527; ScienceDirect: 49).

Na etapa de triagem de títulos, resumos e palavras-chave, foram excluídos os estudos que não apresentavam relação direta com a temática proposta, como aqueles que abordavam a microbiota intestinal em contextos não neurodegenerativos ou que não incluíam a DP em seus objetivos ou desfechos. Após essa triagem, 28 estudos foram considerados elegíveis para leitura na íntegra, sendo 20 provenientes da PubMed e 8 da ScienceDirect.

Por fim os artigos que não responderam a pesquisa norteadora ou que apresentavam baixo grau de relevância temática foram excluídos, resultando em uma amostra final composta por 13 estudos incluídos na síntese qualitativa.

O processo completo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão está representado no Fluxograma de Seleção dos Estudos (PRISMA 2020), ilustrado na Figura 1. Essa figura ilustra de forma sistematizada o percurso de identificação e exclusão de registros em cada etapa, refletindo o rigor metodológico aplicado à seleção dos artigos.

Figura 1 - Etapas de identificação e seleção dos artigos nas bases de dados segundo o fluxo PRISMA 2020.



Fonte: Brasileiro AFM, et al; 2025.

A amostra final desta revisão foi composta por 13 artigos publicados entre 2015 e 2025, provenientes majoritariamente da Europa (46%), seguida da Ásia (31%), América do Norte (15%) e América do Sul (8%), refletindo o caráter internacional, diversificado e crescente da pesquisa sobre o eixo microbiota–intestino–cérebro na DP. Observou-se predominância de estudos observacionais de delineamento caso-controle (aproximadamente 69%), complementados por ensaios clínicos randomizados (23%) e por um estudo experimental em modelo animal (8%). Essa composição indica que, embora a

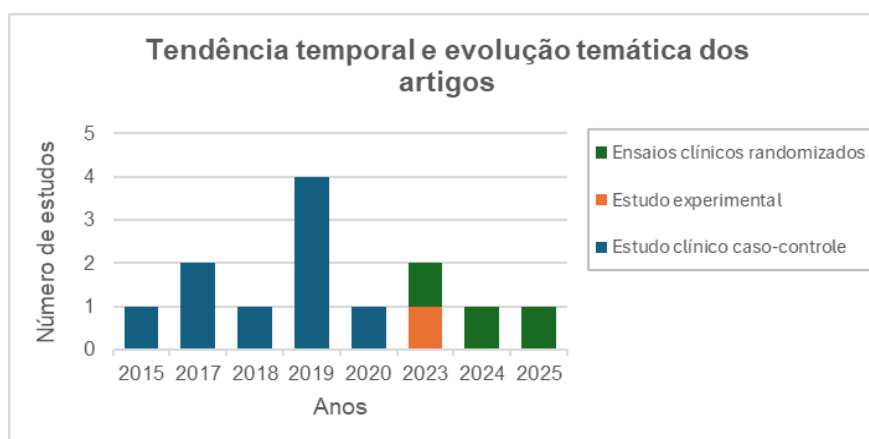
literatura esteja fundamentada principalmente em análises clínicas e caracterizações microbiológicas, há um movimento consistente em direção a abordagens mecanísticas e terapêuticas voltadas à modulação do microbioma.

No que diz respeito ao nível de evidência, a maioria dos estudos enquadra-se entre nível 2B e 3B segundo o Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM, 2020), representando evidências derivadas de estudos observacionais bem delineados, análises comparativas robustas e intervenções terapêuticas controladas. A inclusão de ensaios clínicos recentes, como Cheng Y, et al. (2023), Scheperjans F, et al. (2024) e Du Y, et al. (2025), fortalece a robustez metodológica do conjunto, ao mesmo tempo em que revela desafios persistentes relacionados à heterogeneidade dos protocolos de intervenção, à variabilidade entre doadores e à ausência de padronização em análises funcionais e metabólicas.

A análise temporal revela um avanço conceitual progressivo na literatura entre 2015 e 2025 (gráfico 1): inicialmente, entre 2015 e 2017, predominaram estudos centrados na caracterização estrutural e funcional do microbioma intestinal, documentando perda acentuada de produtores de ácidos graxos de cadeia curta e expansão de *Proteobacteria*; em seguida, entre 2018 e 2020, consolidou-se a fase de identificação de assinaturas disbióticas específicas, com correlações entre composição microbiana, gravidade motora, sintomas cognitivos, duração da doença e marcadores inflamatórios; a partir de 2022, emergiram estudos mais mecanísticos e translacionais, como o de Lima IS, et al. (2023), que integraram disbiose, hiperpermeabilidade intestinal, metabolismo do ferro e neuroinflamação sistêmica em uma rede fisiopatológica coerente; finalmente, entre 2023 e 2025, a literatura ingressou em uma fase claramente terapêutica, marcada pela avaliação de intervenções moduladoras da microbiota, como transplante de microbiota fecal (FMT) por cápsulas, FMT endoscópico e probióticos — inaugurando a translação clínica do conhecimento acumulado e delineando novas possibilidades de intervenção na DP.

De forma integrada, essa evolução temática retrata uma transição coerente: dos estudos descritivos e comparativos sobre a composição microbiana, avançou-se para modelos mecanísticos que conectam disbiose, neuroinflamação e disfunção do plexo mioentérico, culminando na fase contemporânea que investiga intervenções terapêuticas moduladoras do microbioma como potenciais estratégias adjuvantes no manejo da DP. Em conjunto, esse corpo de evidências reforça o papel central do eixo intestino–cérebro na fisiopatologia da doença e aponta para oportunidades promissoras de diagnóstico precoce, estratificação de risco e intervenções modificadoras da trajetória neurodegenerativa.

Gráfico 1 - Tendência temporal e evolução temática dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: Brasileiro AFM, et al; 2025.

O Quadro 1 a seguir resume os dados relevantes dos artigos selecionados sobre disbiose intestinal e Doença de Parkinson, com destaque para autor, ano, país, tipo de estudo e nível de evidência, correlação com Doença de Parkinson, conclusões e limitações do estudo.

Quadro 1- Características dos estudos incluídos sobre microbiota intestinal e Doença de Parkinson (2015–2025).

N	Autores, Ano e País	Tipo de Estudo / Nível de Evidência	Amostra	Correlação com DP/desfechos principais	Principais Conclusões	Limitações
1	AHO VTE, et al. (2019) – Finlândia	Observacional de coorte (Nível 2B)	Humano 64 DP e 64 C com amostras em dois tempos.	Perfis alterados de <i>Roseburia</i> , <i>Prevotella</i> e <i>Bifidobacterium</i> estáveis ao longo de 2 anos; baixa <i>Prevotella</i> ligada à progressão mais rápida.	Demonstra que as alterações de microbiota na DP são relativamente estáveis ao longo de ~2 anos e sugere possível relação entre certos perfis microbianos (incluindo baixa <i>Prevotella</i>) e progressão mais rápida da doença.	Seguimento ainda curto para conclusões robustas sobre progressão; análise exploratória com inconsistência de alguns táxons entre métodos/tempos; possível confusão por dieta e uso de medicações ao longo do tempo.
2	BARICHELLA M, et al. (2019) – Itália	Observacional caso-controle (Nível 3B).	Humano 55 DP e 55 C pareados.	Redução importante de <i>Faecalibacterium</i> e <i>Roseburia</i> (produtores de AGCC) e aumento de <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> ; diferenças robustas em diversidade.	Confirma disbiose típica da DP, incluindo perda de AGCC e alterações funcionais metabólicas.	Influência de constipação e inibidores da COMT; estudo transversal; ausência de metagenômica funcional real.
3	CHENG Y, et al. (2023) – China	Ensaio clínico randomizado, duplo-braço, controlado por placebo (Nível 2B)	Humano 27 FMT e 27 placebos.	FMT aumentou diversidade microbiana e espécies produtoras de butirato, correlacionando-se com melhora motora, GI e cognitiva.	FMT oral mostrou benefício multissistêmico e modulação microecológica robusta.	Amostra modesta; seguimento curto; avaliação funcional limitada.

4	DU Y, et al. (2025) – China	Ensaio clínico randomizado controlado, aberto (Nível 3B)	Humano 21 probióticos e 13 C.	Probióticos melhoraram sintomas motores, RBD e perfis metabólicos; modificações discretas na microbiota.	Benefícios clínicos associados a modulação metabólica e microbiana específica.	Tamanho pequeno; <i>open-label</i> ; risco de viés de desempenho.
5	HILL-BURNS EM, et al. (2017) – EUA	Observacional caso-controle (Nível 3B).	Humano 197 DP e 130 C.	Associação independente da DP com aumento de <i>Bifidobacteriaceae</i> , <i>Christensenellaceae</i> e <i>Lactobacillaceae</i> ; medicamentos também afetam microbiota.	Confirma disbiose associada à DP, mostrando que tanto DP quanto fármacos têm efeitos distintos sobre a microbiota, e sugere vias funcionais alteradas (metabolismo de compostos vegetais e xenobióticos).	Ainda transversal; uso de 16S limita resolução; amostra predominantemente norte-americana, o que pode limitar generalização para outras etnias/dietas; inferências funcionais baseadas em predição.
6	KESHAVERZIAN A, et al. (2015) – EUA	Observacional caso-controle (Nível 3B)	Humano 38 DP e 34 C Amostra Tecidual (sigmoide) e Fecal.	Redução acentuada de produtores de butirato e aumento de <i>Ralstonia</i> , sugerindo disbiose pró-inflamatória e disfunção de barreira.	Fornecer evidência de disbiose pró-inflamatória em DP, potencialmente contribuindo para inflamação colônica, estresse oxidativo e <i>misfolding</i> de α -sinucleína no intestino.	Tamanho amostral moderado, desenho transversal, não avalia causalidade; análise 16S com predição funcional; ausência de controles longitudinais e de avaliação dietética profunda.
7	LI F, et al. (2019) – China (Han do nordeste)	Observacional caso-controle (Nível 3B).	Humano 10 DP esporádica ≥ 65 anos e 10 C pareados.	Aumento de táxons pró-inflamatórios e redução de <i>Bacteroidaceae/Prevotellaceae</i> , sugerindo perda de AGCC e maior permeabilidade intestinal.	Sugere que alterações em famílias produtoras de AGCC e em táxons potencialmente pró-inflamatórios podem estar envolvidas na fisiopatologia da DP em população Han do nordeste da China.	Amostra muito pequena, poder estatístico limitado, única região geográfica; não há controle robusto para dieta e medicações; desenho transversal impede inferência causal.

8	LIMA IS, et al. (2023) – Portugal	Experimental pré-clínico em camundongos (Nível 5)	Camundongo Número variável por grupo (≈4–11 camundongos para análises imunes e 7–10 por grupo para testes motores.	Microbiota envelhecida aumenta susceptibilidade à degeneração dopaminérgica induzida por MPTP; fezes de jovens não restauram o fenótipo.	Sustenta que a disbiose relacionada à idade, mais do que o envelhecimento, sensibiliza o cérebro à neuroinflamação e à DP, e que intervenções direcionadas ao microbioma e ao metabolismo de ferro podem ter efeito preventivo.	Estudo em modelo animal, com extrapolação limitada para humanos; número relativamente pequeno de animais por grupo; modelo de DP por MPTP reproduz apenas fases tardias da doença e pode não recapitular toda a complexidade da DP humana.
9	PETROV VA, et al. (2017) – Rússia	Observacional caso-controle (Nível 3B).	Humano 89 DP e 66 C	Redução de <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Faecalibacterium</i> e aumento de <i>Christensenella</i> e <i>Lactobacillus</i> ; 15 espécies diferiram significativamente.	Mostra um padrão de disbiose em DP com perda de produtores de AGCC e aumento de táxons potencialmente pró-inflamatórios, sugerindo que essa assinatura pode desencadear inflamação local, agregação de α -sinucleína e formação de corpos de Lewy no intestino.	Estudo de centro único, desenho transversal, sem controle detalhado para dieta, medicações e comorbidades; análise apenas baseada em 16S, sem correlação com dados funcionais/metabólicos.
10	PIETRUCCHI D, et al. (2019) – Itália	Observacional caso-controle (Nível 3B).	Humano 80 DP e 72 C 152 Amostras fecais.	Maior <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i> e <i>Enterococcaceae</i> , com perda de <i>Lachnospiraceae</i> ; correlaciona com gravidade motora.	Demonstra um perfil de disbiose específico da DP, associado à gravidade da doença, com predições funcionais apontando para aumento de vias pró-inflamatórias (LPS) e alteração do metabolismo de AGCC e aminoácidos.	Estudo transversal, inferência funcional baseada em predição (PICRUST) e não em metagenômica/metabolômica reais; possíveis confundidores dietéticos e terapêuticos apesar de parcialmente controlados.

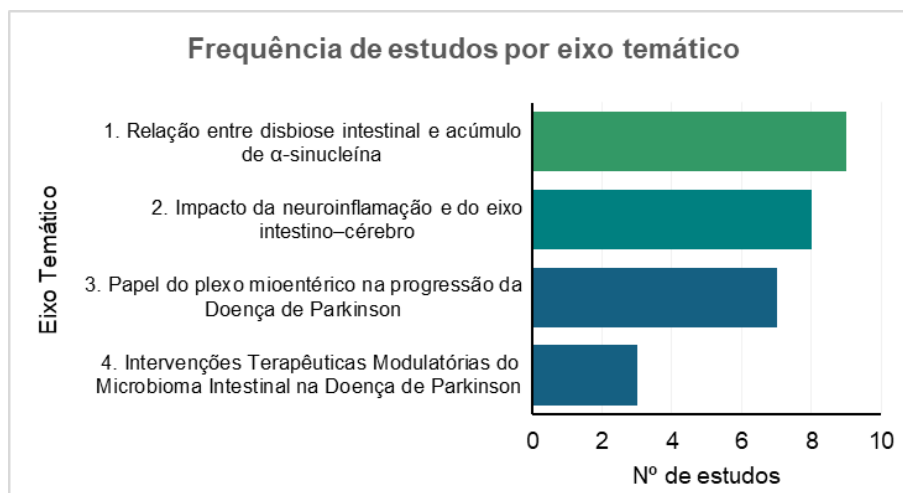
11	QIAN Y, et al. (2018) – China	Observacional caso-controle (Nível 3B).	Humano 45 DP e 45 C	Padrão disbiótico com aumento de <i>Clostridium</i> IV/XVIII e <i>Butyricoccus</i> ; táxons correlacionaram-se com levodopa, duração da doença e cognição.	Confirma disbiose associada à DP em população chinesa e sugere que perfis específicos de gêneros bacterianos se correlacionam com características clínicas (duração, tratamento, cognição), indicando potencial como biomarcadores.	Desenho transversal, ausência de avaliação dietética aprofundada, uso de cônjuges como controles pode reduzir variabilidade mas não elimina todos os confundidores ambientais; análise baseada em 16S limita resolução taxonômica e funcional.
12	REN T, et al. (2020) – China	Observacional caso-controle (Nível de 3B)	Humano 13 DP-MCI, 14 DP-NC, 13 C	Disbiose mais acentuada em PD-MCI, com aumento de gêneros pró-inflamatórios e perda de produtores de AGCC, correlacionando-se negativamente com a cognição.	A alteração da microbiota em DP com comprometimento cognitivo sugere um possível papel modulador do eixo intestino–cérebro na transição de DP não demencial para PD-MCI.	Amostra pequena, desenho transversal, única população (hospital terciário), sem avaliação funcional direta do metaboloma e com potenciais confundidores residuais (dieta, medicações, constipação).
13	SCHEPERJANS F, et al. (2024) – Finlândia	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (Nível 2B)	Humano 24 FMT e 22 placebos	FMT alterou beta-diversidade, mas sem melhora clínica; placebo reverteu disbiose mais frequentemente.	Modulação microbiana sem tradução clínica; possível efeito do preparo colônico.	Influência do tipo de doador; “n” pequeno; potenciais efeitos do preparo.

Legenda: DP = doença de Parkinson; C = controles saudáveis; PD-MCI = DP com comprometimento cognitivo leve; PD-NC = DP com cognição normal; AGCCs = ácidos graxos de cadeia curta; LPS = lipopolissacarídeos; SNE = sistema nervoso entérico; SNC = sistema nervoso central; FMT = transplante de microbiota fecal; UPDRS/MDS-UPDRS = escalas de avaliação da DP; RBD = distúrbio comportamental do sono REM; LEDD = dose diária equivalente de levodopa; 16S rRNA = sequenciamento da microbiota; PICRUST = predição funcional; ECR = ensaio clínico randomizado; Níveis 2B/3B/5 = classificação OCEBM; MPTP = neurotoxina para indução de modelo de DP em animais.

Fonte: Brasileiro AFM, et al; 2025.

A síntese dos achados permitiu a categorização dos resultados em quatro eixos temáticos, que, integrados, revelam um modelo fisiopatológico contínuo da DP (gráfico 2).

Gráfico 2- Frequência de Estudos por Eixo Temático



Fonte: Brasileiro AFM, et al; 2025.

No primeiro eixo, “relação entre disbiose intestinal e acúmulo de α -sinucleína”, diversas evidências convergem para o entendimento de que a disbiose intestinal constitui um dos eventos iniciais na cascata fisiopatológica da DP, favorecendo o acúmulo precoce de α -sinucleína no SNE. Estudos fundamentais, como os de Keshavarzian A, et al. (2015), Ren T, et al. (2020) e Barichella M, et al. (2019), demonstram redução consistente de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), incluindo *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Blautia* e membros de *Lachnospiraceae*, cuja ausência compromete a integridade epitelial e aumenta a permeabilidade intestinal. Paralelamente, investigações como as de Li F, et al. (2019), Pietrucci D, et al. (2019) e Aho VTE, et al. (2019) evidenciam expansão de táxons pró-inflamatórios, como *Akkermansia*, *Enterobacteriaceae*, *Verrucomicrobiaceae* e *Lactobacillaceae*, que intensificam a degradação de mucina e elevam os níveis de lipopolissacarídeos (LPS), favorecendo inflamação entérica e ambiente propício à agregação de α -sinucleína.

Complementarmente, Qian Y, et al. (2018) demonstraram que a redução de AGCCs e o desequilíbrio microbiano correlacionam-se com pior desempenho cognitivo e maior duração da doença, sugerindo que a integridade microbiota-epitélio influencia tanto a deposição entérica de α -sinucleína quanto a expressão clínica da DP. Estudos como Petrov VA, et al. (2017) e Hill-Burns EM, et al. (2017) reforçam esse padrão ao identificar queda acentuada da diversidade microbiana e aumento de táxons pró-inflamatórios, configurando um perfil disbiótico reiteradamente observado em pacientes com DP.

Em conjunto, esses achados indicam que a disbiose intestinal não representa fenômeno secundário, mas sim um componente central na iniciação da sinucleinopatia entérica, favorecendo a deposição precoce de α -sinucleína no plexo mioentérico e sustentando o modelo “*body-first*” de Braak para o início periférico da DP.

No segundo eixo, “impacto da neuroinflamação e do eixo intestino-cérebro”, a literatura analisada evidencia que a comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro estabelece um ciclo autorreforçado de neuroinflamação que contribui para a progressão da DP. Em modelo experimental, Lima IS, et al. (2023) mostraram que a microbiota associada ao envelhecimento induz hiperpermeabilidade intestinal, inflamação

sistêmica e desregulação da homeostase do ferro, compondo um eixo patobiológico “microbiota–ferro–inflamação” que aumenta a vulnerabilidade dopaminérgica.

Em humanos, estudos como Ren T, et al. (2020), Qian Y, et al. (2018), Pietrucci D, et al. (2019) e Barichella M, et al. (2019) identificaram vias metabólicas microbianas associadas à biossíntese de LPS, à degradação de carboidratos, ao estresse oxidativo e à ativação imune, elementos que sustentam a conexão entre disbiose intestinal e neuroinflamação central. Esses mecanismos foram corroborados por Hill-Burns EM, et al. (2017), que demonstraram que alterações microbianas permanecem significativamente associadas à estrutura do microbioma, mesmo após ajustes para fatores clínicos, dietéticos e ambientais.

Além disso, Petrov VA, et al. (2017) e Aho VTE, et al. (2019) observaram aumento de *Proteobacteria* e *Christensenellaceae*, táxons associados à ativação de receptores *Toll-like* e à liberação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , TNF- α e IL-6. Esse perfil inflamatório sistêmico sugere que produtos bacterianos translocados, favorecidos por maior permeabilidade intestinal, perpetuam a ativação microglial e a degeneração dopaminérgica.

Em síntese, os estudos mostram que a neuroinflamação mediada pelo eixo intestino–cérebro constitui mecanismo fisiopatológico central, conectando disbiose, permeabilidade intestinal, inflamação sistêmica, ativação microglial e perda de neurônios dopaminérgicos.

O terceiro eixo, “papel do plexo mioentérico na progressão da Doença de Parkinson”, reúne estudos que enfatizam o plexo mioentérico como primeiro sítio de vulnerabilidade e rota anatômica de progressão da sinucleinopatia. Keshavarzian A, et al. (2015) demonstraram que alterações microbianas e inflamatórias são mais pronunciadas na mucosa do cólon — região adjacente ao plexo mioentérico — reforçando a noção de que o SNE é particularmente sensível ao desequilíbrio microbiano. Evidências de Li F, et al. (2019) e Pietrucci D, et al. (2019) mostram que a redução de *Bacteroidaceae* e *Prevotellaceae*, famílias importantes para manutenção da camada de mucina, favorece maior exposição do plexo mioentérico a produtos bacterianos pró-inflamatórios.

Estudos como Barichella M, et al. (2019) e Ren T, et al. (2020) demonstram que a expansão de *Enterobacteriaceae* e a perda de *Lachnospiraceae* criam um microambiente predisposto à ativação glial entérica e à deposição de α -sinucleína. Além disso, Lima IS, et al. (2023) mostram que processos sistêmicos de inflamação e de desregulação de ferro interagem diretamente com o SNE, intensificando a propagação ascendente da α -sinucleína via nervo vago.

Assim, o plexo mioentérico emerge como estrutura-chave na patogênese da DP, funcionando como local primário de deposição de α -sinucleína, ponto de convergência da inflamação entérica e via anatômica para a disseminação “bottom-up” da patologia em direção ao SNC.

Por fim, o quarto eixo, “intervenções terapêuticas modulatórias do microbioma intestinal na doença de Parkinson”, aborda estratégias voltadas à modulação da microbiota intestinal, que têm emergido como intervenções promissoras na DP, com destaque para o transplante de microbiota fecal e o uso de probióticos. No ensaio clínico randomizado de Cheng Y, et al. (2023), o FMT oral por cápsulas demonstrou melhora significativa nos escores motores e não motores (incluindo sintomas gastrointestinais, autonômicos e cognitivos), acompanhada de enriquecimento de bactérias produtoras de AGCCs, sugerindo impacto direto na fisiologia intestinal e no eixo intestino–cérebro.

Resultados contrastantes foram observados no estudo de Scheperjans F, et al. (2024), em que o FMT administrado por colonoscopia em dose única não produziu benefício clínico mensurável, apesar de modificar substancialmente a composição microbiana. A maior reversão espontânea da disbiose no grupo placebo aponta para o papel potencial do preparo intestinal e para a importância de protocolos mais padronizados quanto à via de administração, frequência e seleção de doadores.

A suplementação probiótica investigada por Du Y, et al. (2025) também demonstrou efeitos clínicos relevantes, com melhora motora e do distúrbio comportamental do sono REM, redução da necessidade de dopaminérgicos e modulação de vias metabólicas séricas. Embora as alterações microbianas tenham sido discretas, o padrão metabólico associado aos desfechos positivos reforça o papel das interações funcionais entre microbiota e metabolismo sistêmico.

Em conjunto, esses achados indicam que intervenções moduladoras da microbiota têm potencial terapêutico na DP, mas sua eficácia depende de múltiplos fatores — via e intensidade da intervenção, características basais da microbiota do paciente e mecanismos funcionais envolvidos — evidenciando a necessidade de ensaios multicêntricos e padronizados para definir protocolos clínicos robustos.

A análise integrada dos estudos demonstra que a DP decorre de uma interação contínua entre disbiose intestinal, neuroinflamação e propagação ascendente da sinucleinopatia. A disbiose, marcada pela perda de produtores de AGCCs e pela expansão de táxons pró-inflamatórios, compromete a barreira intestinal e favorece a deposição entérica precoce de α -sinucleína. Essa perturbação inicial desencadeia um ciclo neuroinflamatório sustentado pelo eixo intestino–cérebro, mediado por citocinas, lipopolissacarídeos e vias imunes TLR-dependentes, que amplifica a vulnerabilidade dopaminérgica. O plexo mioentérico emerge como interface anatômica central desse processo, funcionando como local primário de acúmulo proteico e ponto de partida da propagação patológica via nervo vago. Ao integrar esses mecanismos, os estudos revisados reposicionam o intestino como origem, modulador e alvo terapêutico potencial da DP, oferecendo bases sólidas para novas estratégias de diagnóstico precoce e intervenções modificadoras da progressão neurodegenerativa.

DISCUSSÃO

De forma geral, os estudos revisados apresentam evidências convergentes de que a disbiose intestinal, a inflamação entérica e a degeneração dopaminérgica estão profundamente interligadas, sustentando o modelo no qual o intestino atua não apenas como local de origem, mas também como modulador ativo e alvo terapêutico da DP. Apesar dos avanços conceituais e metodológicos recentes, permanecem lacunas importantes, incluindo a necessidade de estudos longitudinais, ensaios clínicos randomizados de maior escala e padronização dos protocolos de sequenciamento, análise funcional e intervenções microbiológicas, de modo a ampliar a aplicabilidade clínica desses achados.

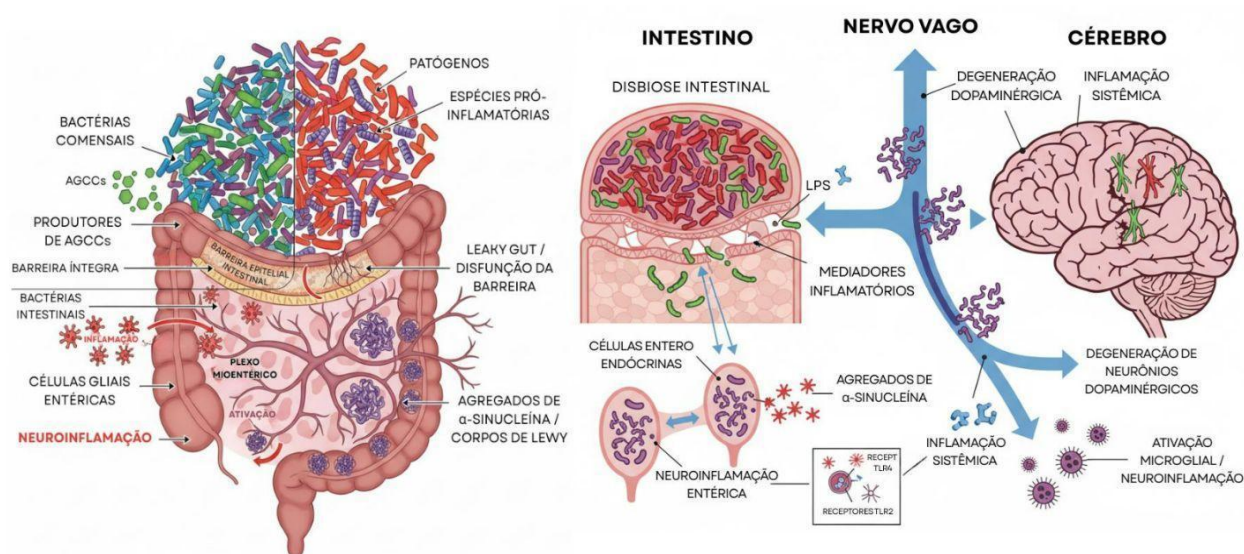
A convergência dos quatro eixos temáticos analisados revela um modelo fisiopatológico contínuo e interdependente. O primeiro eixo demonstra que a disbiose intestinal constitui o evento inicial da cascata patogênica, caracterizada pela perda de bactérias produtoras de AGCCs, pela expansão de táxons pró-inflamatórios e pela ruptura da barreira intestinal. Esses processos favorecem o acúmulo de α -sinucleína no plexo mioentérico, conforme ilustrado na **Figura 2**, e sustentam o modelo “*body-first*” de Braak, no qual a sinucleinopatia se origina no intestino antes de alcançar o SNC.

O segundo eixo demonstra que o eixo intestino–cérebro estabelece um circuito de neuroinflamação sustentada, mediada por lipopolissacarídeos, citocinas pró-inflamatórias, ativação de receptores *Toll-like*, estresse oxidativo e desregulação do metabolismo do ferro. Esses mecanismos amplificam a vulnerabilidade dopaminérgica, promovem disfunção mitocondrial e facilitam a progressão da neurodegeneração, também representado na **Figura 2**.

O terceiro eixo, detalhado na **Figura 3**, reforça que o plexo mioentérico se configura como a principal interface anatômica e funcional entre o ambiente intestinal e o SNC. Trata-se de um dos primeiros sítios de deposição de α -sinucleína, local de ativação glial e rota de propagação ascendente da patologia via nervo vago, servindo como “ponte patogênica” que traduz os efeitos da disbiose e da inflamação periférica em neurodegeneração central.

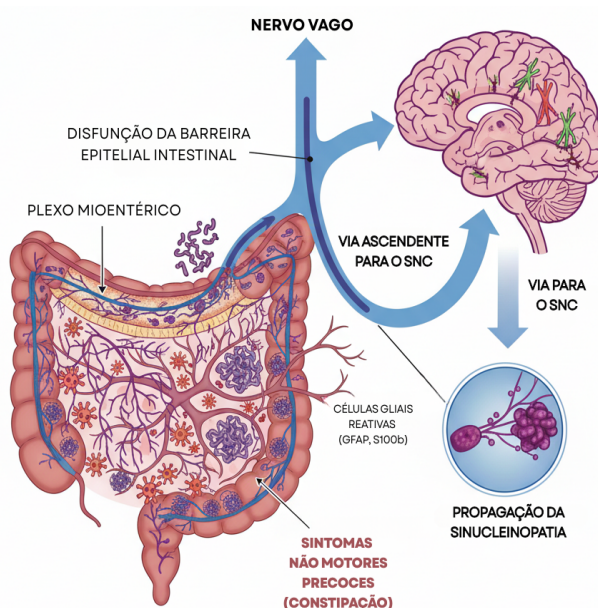
Por fim, o quarto eixo evidencia que intervenções terapêuticas moduladoras da microbiota — incluindo FMT, probióticos e estratégias dietéticas — representam abordagens promissoras, embora ainda heterogêneas. Ensaios clínicos recentes mostram que a modulação da microbiota pode melhorar sintomas motores, gastrointestinais, autonômicos e cognitivos, além de influenciar vias metabólicas e inflamatórias sistêmicas. Entretanto, diferenças marcantes entre vias de administração, frequência de intervenção, seleção de doadores e perfil basal da microbiota dos pacientes demonstram que a eficácia dessas terapias depende de padronização metodológica e da identificação de fenótipos clínico-microbianos responsivos.

Figura 2 - Relação entre disbiose intestinal e acúmulo de α -sinucleína e impacto da neuroinflamação e do eixo intestino-cérebro.



Fonte: Brasileiro AFM, et al; 2025.

Figura 3 - Papel do plexo mioentérico na progressão da Doença de Parkinson.



Fonte: Brasileiro AFM, et al; 2025.

Em conjunto, os resultados consolidam a visão de que a DP é uma entidade neuroimune de origem entérica, cujo desenvolvimento depende da interação entre fatores microbianos, genéticos e ambientais que modulam a resposta neuroinflamatória ao longo do eixo intestino-cérebro. Essa compreensão amplia o paradigma clássico da doença, centrado exclusivamente na degeneração nigroestriatal, e posiciona o trato gastrointestinal como um biomarcador precoce e alvo terapêutico estratégico. Assim, intervenções voltadas à modulação da microbiota intestinal (como probióticos, prebióticos, dietas neuroprotetoras e FMT) e à preservação da integridade da barreira intestinal e da glia entérica emergem como estratégias potencialmente modificadoras da história natural da doença, oferecendo perspectivas promissoras para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento personalizado da DP.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados desta revisão confirmam que a DP é uma condição sistêmica e neuroimune cuja origem entérica resulta da interação entre disbiose intestinal, inflamação mucosa e ativação do SNE. A perda de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta e a expansão de espécies pró-inflamatórias comprometem a barreira intestinal, favorecem o acúmulo de α -sinucleína no plexo mioentérico e desencadeiam neuroinflamação ascendente via nervo vago. Nesse contexto, o eixo microbiota-intestino-cérebro emerge como mecanismo fisiopatológico central e alvo terapêutico estratégico, indicando que intervenções moduladoras da microbiota — como probióticos, prebióticos, dietas neuroprotetoras e transplante de microbiota fecal — podem representar abordagens promissoras para diagnóstico precoce, prevenção e modificação da história natural da DP.

REFERÊNCIAS

1. AHO VTE, et al. Gut microbiota in Parkinson's disease: temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine*, 2019; 44:691–707.
2. BARICHELLA M, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Movement Disorders*, 2019; 34(3):396–405.
3. BEN-SHLOMO Y, et al. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*, 2024; 403(10423):283-292.
4. BLOEM BR, et al. Parkinson's disease. *Lancet*, 2021; 397(10291):2284-2303.
5. BRAAK H, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 2003; 24(2):197-211.
6. CALABRESI P, et al. Advances in understanding the function of alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease. *Brain*, 2023; 146(9):3587-3597
7. CHENG Y, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with Parkinson's disease: clinical trial results from a randomized, placebo-controlled design. *Gut Microbes*, 2023; 15(2):2284247.
8. DU Y, et al. Effect of probiotics supplementation on REM sleep behavior disorder and motor symptoms in Parkinson's disease: a pilot study. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2025; 31(7):e70541.
9. GENG ZH, et al. Enteric Nervous System: The Bridge Between the Gut Microbiota and Neurological Disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022; 14:810483.
10. HILL-BURNS EM, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement Disorders*, 2017; 32(5):739–749.
11. KESHAVARZIAN A, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2015; 30(10):1351–1360.
12. LI F, et al. Alteration of the fecal microbiota in north-eastern Han Chinese population with sporadic Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 2019; 707:134297.
13. LI Q, et al. The role of the gut microbiota–brain axis and intestinal microbiome dysregulation in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 2023; 14:1185375.
14. LIMA IS, et al. Gut dysbiosis: A target for protective interventions against Parkinson's disease. *Microorganisms*, 2023; 11(4):880.
15. MONTALBÁN-RODRÍGUEZ A, et al. From the gut to the brain: The role of enteric glial cells and their involvement in the pathogenesis of Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024; 25(2):1294.
16. PETROV VA, et al. Analysis of gut microbiota in patients with Parkinson's disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2017; 162(6):734–737.
17. PIETRUCCI D, et al. Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2019; 65:124-130.
18. QIAN Y, et al. Alteration of the fecal microbiota in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2018; 70:194–202.
19. REN T, et al. Gut microbiota altered in mild cognitive impairment compared with normal cognition in sporadic Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 2020; 11:137.

20. SCHEPERJANS F, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 2024; 81(9):925–938.
21. STIRPE P, et al. Constipation: an emerging risk factor for Parkinson's disease? *European Journal of Neurology*, 2016; 23(11):1606-1613.

ANEXOS

Conforme as normas estabelecidas por esta instituição de ensino superior, a o presente artigo será submetido na **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, que apresenta Qualis B1, ISSN: 2178-2091 e DOI 10.25248/REAS, As normas para submissão bem como instruções para autores estão detalhadas a seguir.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO - ACERVO SAÚDE:

Normas Gerais- Revisão integrativa:

- I) **Definição:** Tem o propósito analítico-observacional dedicado à relevância e ao impacto de temas de interesse científico. Deve objetivar responder a uma pergunta específica e de relevância. Descreve o processo e os critérios utilizados para a pesquisa e seleção dos estudos originais incluídos na revisão e os procedimentos empregados na avaliação e categorização dos artigos. Para que a pesquisa tenha abrangência é necessário que se utilize de metodologia de busca com o uso de bases de periódicos científicos de qualidade como: Acervo+ *Index base*, Scielo, PubMed, MEDLINE, entre outras..
- II) **Estrutura:** Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Considerações finais e Referências. **Resultados e Discussão podem ser apresentados juntos.*
- III) **Tamanho:** Mínimo 3.000 e máximo de 3.500 palavras (excluindo títulos, resumos, palavras-chave, figuras, quadros, tabelas, legendas e lista de referências).
- IV) **Ética:** Não é permitida a prática de cópia de textos e nem a veiculação de imagens de terceiros, respeitando as leis de Direitos Autorais vigentes (LEI Nº 9.610/1988 e Nº 10.695/2003). Todas as referências devem ser citadas de forma correta.

Normas Específicas:

TÍTULO:

- I) **Definições:** Deve ser conciso, informativo e com fidedignidade textual.
- II) **Idioma:** Deverá ser apresentado nos 3 (três) idiomas: Português, Inglês e Espanhol.
- III) **Tamanho:** No máximo 150 caracteres SEM espaço

NOMES E VÍNCULOS

- I) **Orientação:** Incluir os nomes completos do autor e coautores no:
 - 1. *Arquivo do artigo;*
 - 2. *Termo de autores enviado para a revista;*
 - 3. *No sistema de submissão da revista.*
- II) **Quantidade de pessoas:** No máximo 10 pessoas, incluindo o orientador/pesquisador

responsável.

Motivo: O intuito é valorizar o processo criativo e construtivo dos autores e o limite de 10 pessoas é suficiente considerando a quantidade de palavras admitidas no texto do artigo científico.

Nota: É vedada a remoção ou omissão de autores para o fim específico de atender o número de integrantes aceitos pela revista. É importante destacar que a revista repudia os atos que contrariam a ética e não se responsabiliza pela má-fé de autores.

III) Direitos de autoria/coautoria: O reconhecimento de participação no artigo deve seguir as condições abaixo:

1. *Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados;*
2. *Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual;*
3. *Aprovação final da versão a ser publicada.*

Nota: As três condições acima devem ser integralmente atendidas e corroborando à essa normativa, a lei de Direitos Autorais Nº 9.610/1998 no seu Art. 15, § 1º esclarece que: [...] *"Não se considera co-autor quem simplesmente auxiliou o autor na produção da obra literária, artística ou científica, revendo-a, atualizando-a, bem como fiscalizando ou dirigindo sua edição ou apresentação por qualquer meio."*

IV) Posição de autores: Os autores decidirão em consenso sobre a posição das autorias e sequência dos nomes utilizando, preferencialmente, o critério da contribuição. Orientamos que os métodos de sorteio ou ordem alfabética sejam evitados.

V) Orientador/ Pesquisador Responsável: É o autor ou coautor responsável legal do artigo. Seu papel é validar o conteúdo do trabalho, zelando pela qualidade científica, pelo atendimento da legislação e da ética em pesquisa. Com efeito, se fazem necessárias competências técnico-científicas e profissionais para o direcionamento e sucesso do estudo. Por esse motivo, o Orientador/ Pesquisador Responsável deverá ser um profissional docente ou pesquisador com formação na área do estudo ou correlatas, além de deter notável conhecimento sobre o tema abordado. A comissão da revista fará a análise do Currículo Lattes para verificar o atendimento desses requisitos.

Podem ser orientadores/responsáveis de artigos:

- *Professores com vínculo institucional;*
- *Mestrando, Doutorando ou Pós-doutorando;*
- *Profissionais atuantes na área clínica com registro profissional;*
- *Pesquisadores independentes que comprove atuação em pesquisa.*

VI) Autor correspondente: É autor/coautor que iniciou o processo de submissão do artigo no sistema. Atribui-se ao autor correspondente a responsabilidade de atender as notificações da comissão da revista dentro do prazo fixado, prestando informações ou documentos pertinentes ao processo de avaliação e publicação do artigo. NÃO serão aceitas submissões enviadas por terceiros.

RESUMO

- I) **Definição:** Possui a finalidade de apresentar ao leitor uma ideia geral do artigo: propósitos, principais achados, considerações e possíveis conclusões. Precisa ser escrito de forma clara, objetivo e atrativa, para que o leitor desperte o interesse de ler o trabalho na íntegra.
- II) **Idioma:** Deverá ser apresentado nos 3 (três) idiomas: Português (Resumo), Inglês (Abstract) e Espanhol (Resumen).
- III) **Tamanho:** Entre 150 a 200 palavras.
- IV) **Estrutura do resumo:** Clique em cada tipo de estudo abaixo para ver o exemplo.

PALAVRAS-CHAVE

- I) **Orientação:** Devem ser definidas com base no tema, área e/ou assuntos que serão abordados no artigo.
- II) **Quantidade:** No mínimo 3 e máximo 5 (Português, Inglês e Espanhol).
- III) **Obrigatoriedade para artigos de saúde e áreas correlatas:** Todas as palavras-chave devem estar cadastradas no Sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Você pode usar o sistema DeCS para consultas ou então para definir os termos para o seu artigo. Clique na imagem abaixo:

INTRODUÇÃO

- I) **Orientação:** Deve ser sucinta e compreensível para o leitor em geral, definindo o problema estudado, sintetizando sua importância e destacando as lacunas do conhecimento que serão abordadas no artigo.
- II) **Siglas e abreviaturas:** Quando utilizadas pela primeira vez, deverão ter o significado por extenso. Ex.: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
- III) **Objetivo:** No último parágrafo da introdução deve conter o objetivo do estudo. Deve conter a proposta principal do estudo e começar com verbo no infinitivo: analisar, pesquisar, investigar, avaliar, etc.
- IV) **Uso de citações no texto:**
 - a. Todos os parágrafos devem ter **citação indireta** por meio de fundamentação teórica com o uso de fontes atuais (desejável que sejam dos últimos 5 anos) de bases de periódicos científicos de qualidade como: Acervo+ *Index base*, Scielo, PubMed, MEDLINE, entre outras.
 - b. Citações diretas (cópia) são permitidas SOMENTE em ocasiões onde não é possível a transcrição da ideia, como é o caso de artigos de leis, os quais deverão ser destacados do texto com recuo de 3 cm, entre aspas "" e em itálico.

- c. Não aceitamos artigos com notas de rodapé. A abordagem teórica deve ser feita ao longo do texto.
- d. As citações de autores **NO TEXTO** deverão seguir os seguintes exemplos:
- Início de frase:
 - **1 autor** - Baptista JR (2022);
 - **2 autores** - Souza RE e Barcelos BR (2021);
 - **3 ou mais autores** - Porto RB, et al. (2020).
 - Final de frase:
 - **1 autor** - (BAPTISTA JR, 2022);
 - **2 autores** - (SOUZA RE e BARCELOS BR, 2021);
 - **3 ou mais autores** - (PORTO RB, et al., 2020);
 - **Sequência de citações** - (BAPTISTA JR, 2022; SOUZA RE e BARCELOS BR, 2021; PORTO RB, et al., 2020).

MÉTODOS

- I) **Orientação:** Deve descrever de forma clara e sem prolixidade as fontes de dados, a população estudada, a amostragem, os critérios de seleção, procedimentos analíticos e questões éticas relacionadas à aprovação do estudo por comitê de ética em pesquisa (pesquisa com seres humanos e animais) ou autorização institucional (levantamento de dados onde não há pesquisa direta com seres humanos ou animais).
- II) **Instrumento de pesquisa:** Estudo que utilizar questionário ou formulário já publicado deve citar a origem no texto e incluir a fonte na lista de referências. Caso o instrumento de pesquisa tenha sido criado pelos próprios autores, o mesmo deve ser citado no texto e enviado na submissão em "arquivo a parte" para que a comissão da revista o avalie e, caso aceito, o instrumento será publicado em arquivo suplementar ao artigo.
- III) **Ética em pesquisa:**
- a. Para estudos onde há a obrigatoriedade legal de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), os autores devem apresentar no último parágrafo da metodologia os procedimentos éticos e número do parecer e do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE).
 - b. Para estudos ORIGINAIS em que haja excludente LEGAL de avaliação do CEP os autores devem justificar no texto e apresentar o dispositivo jurídico para tal.
 - c. Lembrando que cabe a revista o papel de garantir o cumprimento das legislações de ética em pesquisa do conteúdo por ela publicado, então, todas

as informações serão conferidas.

RESULTADOS

I) Orientações:

- a. Deve se limitar a descrever os resultados encontrados, incluindo interpretações e comparações de forma clara e seguindo uma sequência lógica de apresentação dos resultados.
- b. Caso o artigo tenha figuras com resultados, estes devem ser citados ao longo do texto.
- c. Se os autores acharem conveniente podem apresentar a seção de Resultados e Discussão em uma mesma seção.

FIGURAS

I) **Definição:** Imagens, tabelas, quadros, gráficos e desenhos ilustrativos são denominadas pela revista como figuras.

II) **Quantidade:** São aceitas no máximo 6 figuras.

III) **Formatação:** Devem ter título esclarecedor na parte superior e fonte na parte inferior. Caso seja necessário explicar detalhes ou siglas, incluir legenda. Devem estar no corpo do artigo junto ao texto.

IV) **Orientações:** As figuras são itens autorais protegidos por lei. Posto isso, a revista definiu que:

- a. ***Figuras já publicadas NÃO serão aceitas:*** Independente do tipo de licença NÃO serão aceitas imagens que já estejam publicadas. O propósito da revista não é republicar conteúdo, mas sim trazer o lado autoral e criativo das produções científicas. Essa decisão é pautada no estatuto regimental da revista.
- b. ***Figuras baseadas em outras publicações:*** Poderão ser criadas mediante citação das fontes de inspiração na legenda, entretanto, devem ter no mínimo 3 (três) fontes. O intuito é que sejam publicadas imagens originais cujo conteúdo seja construído com a reinterpretação do autores por meio de análise de reflexão. Recortes de imagens de outras publicações não são criações originais, portanto, NÃO serão aceitas.
- c. ***Figuras criadas a partir de um software:*** É obrigatório o envio da autorização (licenciamento) de publicação da imagem emitida pela empresa responsável pelo software. Caso seja software com licença gratuita o autor deverá enviar em formato PDF os termos da licença *free* extraídos do site da empresa (use a ferramenta: imprimir => salvar como PDF). O nome do software ® , link da licença e data de acesso deverão ser citados na legenda da imagem. Essas exigências são pautadas na Lei de Propriedade Industrial (LEI Nº 9.279/1996).

- d. **Imagem criada por profissional:** Obrigatório o envio da autorização (licenciamento) de publicação assinada pelo artista criador. O nome do mesmo deve ser citado na legenda da imagem. Essas exigências são pautadas na Lei de Direitos Autorais (LEI Nº 9.610/1998).
- e. **Imagem de pacientes de Estudo de caso:** Caso sejam usados resultados de exames e/ou imagens de peças anatômicas de paciente, os autores deverão apresentar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que constate o uso e publicação de dados e imagens. Este termo deve ser assinado pelo paciente. Essas exigências são pautada na Lei do prontuário do paciente (LEI Nº 13.787/2018). Lembrando que a publicação de Estudos de Caso está condicionada a autorização de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) nos termos da lei (RESOLUÇÃO Nº 466/2012).

DISCUSSÃO

- I) **Orientação:** Deve incluir a interpretação dos autores sobre os resultados obtidos e sobre suas principais implicações, a comparação dos achados com a literatura, as limitações do estudo e eventuais indicações de caminhos para novas pesquisas.
- II) **Argumentação:** Deve haver a apresentação de artigos que corroborem e/ou que se oponham aos dados do estudo, criando uma discussão comparativa dos resultados.
- III) **Fontes de artigos:** As fontes DEVEM ser de artigos científicos atuais (desejável que sejam dos últimos 5 anos) de bases de periódicos científicos de qualidade como: Acervo+ *Index base*, Scielo, PubMed, MEDLINE, entre outras.

Nota: Se os autores acharem conveniente podem apresentar a seção de Resultados e Discussão em uma mesma seção.

CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

- I) **Orientação:** Deve ser pertinente aos dados apresentados e responder de forma completa ou parcial a pergunta central da pesquisa estabelecida como objetivo. Deve ser limitada a um único parágrafo final e a redação deve explicar o desfecho científico com os principais achados e seus impactos, as limitações da pesquisa e os possíveis caminhos para novos estudos da área.

Nota: O texto deve ser escrito de forma clara, concisa e não poderá conter citações.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

- I) **Agradecimento:** Menção opcional de pessoas ou instituições (entidade, órgão ou grupos) que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os requisitos para serem coautores (pessoas) ou financiadores (intituições). É um espaço para agradecimentos profissionais, então NÃO serão permitidos agradecimentos familiares ou religiosos.

- II) **Financiamento:** Menção obrigatória de instituições ou agências que contribuíram financeiramente com o desenvolvimento da pesquisa. Deverá ser fornecido o nome por extenso da instituição/agência seguido do número do processo de concessão.

REFERÊNCIAS

- I) **Quantidade:** Mínimo 20 e máximo de 40 referências científicas.
- II) **Fundamentação:** Procure usar apenas artigos científicos dos últimos 5 anos. Referências mais antigas podem ser passíveis de rejeição caso não sejam consideradas pelos revisores como sendo basilares para o campo estudado.
- a. **Motivo:** O intuito é manter a linguagem do seu artigo atual e passar segurança tanto para quem lê, quanto para quem o utiliza como referência.
 - b. **Exceção:** O conceito de um autor e a relevância temática podem justificar a utilização excepcional de fontes antigas. Por exemplo: não daria para falar de psicanálise sem citar Freud que tem publicações datadas de 1895 a 1905, ou seja, o conceito e a temática exigem a citação nesse caso.
- III) **Orientações:**
- a. Busque por artigos em bases de periódicos científicos como: Acervo+ Index base, Scielo, PubMed, MEDLINE, entre outras bases que possuem controle de publicações.
 - b. A revista irá validar todas as fontes e caso não sejam compatíveis ou pertinentes será sugerida a remoção.
 - c. Em caráter extraordinário poderá ser usada obra literária ou site oficial de órgão técnico-científico, mediante comprovação da importância para o campo estudado.
 - d. Não serão aceitas fontes de blogs, magazines, sites jornalísticos, redes sociais ou veículos de comunicação que não sejam científicos.
- IV) **Formatação:** As referências deverão ser numeradas em ordem alfabética conforme os seguintes exemplos:
- **Artigo:**
 - **1 autor** - ANDREAZZI DUARTE D. Coronavírus, o monstro microscópico na visão da ciência. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2020; Esp. 46: e3606.
 - **2 autores** - QUEIROZ BG e MENDONÇA MA. A influência de atividades recreativas com pacientes oncológicos: uma revisão narrativa. Revista Eletrônica Acervo Médico, 2022; 12: e10461.
 - **3 ou mais autores** - TRAÚZOLA TR, et al. Panorama geral da hanseníase no Brasil: uma análise epidemiológica, Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2022; 15(6): e10223.

Nota: Não é preciso apresentar “Disponível em” nem a data do acesso “Acesso em”.

- **Livro:**

Nota: usar livros apenas em casos extraordinários.

- SOBOTTA J. Atlas de Anatomia Humana. 24 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018; 345p.

- **Tese e Dissertação**

- DEL ROIO LC. Impacto socioeconômico nos indivíduos com asma relacionada ao trabalho. Tese de Doutorado (Doutorado em Pneumologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022; 48p.

- **Página da Internet:**

Nota: usar páginas da internet apenas em casos extraordinários.

- ACERVO+. 2022. Estatuto de publicação de Artigos Científicos. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/como-publicar-artigos>. Acessado em: 19 de agosto de 2022.