



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Catarina Pinto Cadima

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O eixo microbiota-intestino-cérebro na Doença de Parkinson”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dr^a Ana Margarida Vaz e da Professora Doutora Carla Nunes apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2020



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Joana Catarina Pinto Cadima

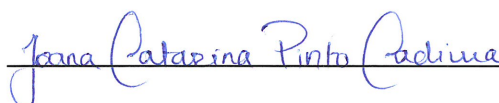
Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O eixo microbiota-intestino-cérebro na Doença de Parkinson”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dr^a Ana Margarida Vaz e da Professora Doutora Carla Nunes apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2020

Eu, Joana Catarina Pinto Cadima, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012144013, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O eixo microbiota-intestino-cérebro na Doença de Parkinson” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 2 de julho de 2020.



(Joana Catarina Pinto Cadima)

*“There’s a time for everyone –
if they only learn
that the twisting kaleidoscope
moves us all in turn.”*

Elton John in *Can You Feel the Love Tonight*

Agradecimentos

Chegando agora ao final desta aventura que foi a realização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, em Coimbra, olho para trás e vejo que ingressei na Universidade de Coimbra uma menina e que hoje saio daqui uma mulher. Todas as vitórias e derrotas que experienciei foram preponderantes para o meu crescimento pessoal, tornando-me mais forte e resiliente, ensinando-me a aproveitar cada oportunidade em que podia sorrir, sentindo o verdadeiro sabor da efemeridade dos momentos de felicidade.

Mas nenhuma destas vitórias e derrotas teriam sido vividas da mesma maneira sem a existência daqueles que me deram a mão, me carregaram ao colo, me limpavam as lágrimas e celebraram comigo este capítulo, enchendo-o de significado. Como tal, devo-lhes a minha maior gratidão e merecidos agradecimentos.

À minha orientadora de Monografia, a Professora Doutora Carla Nunes, agradeço o profissionalismo, orientação, compreensão e paciência concedidos durante a escrita da mesma.

À equipa técnica da Farmácia Santa Isabel, agradeço todos os momentos de aprendizagem durante o período de estágio, em particular, à minha orientadora de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, a Dr^a Ana Vaz, por todos os ensinamentos transmitidos, acessibilidade e o gosto com que me recebeu na Farmácia Santa Isabel, com o seu lado maternal que lhe é tão característico, tendo sempre uma palavra de alento e boa disposição para os dias de maior agitação.

Ao meu Pai, por nunca me deixar desistir, por me elucidar das prioridades e por me apaziguar o espírito em momentos em que não sabia onde ir buscar mais forças. É um exemplo de trabalho árduo e de nunca baixar os braços, mesmo quando se recomeça do zero.

À Ana, por me escutar pacientemente nos momentos em que eu fui um disco riscado e me ajudar a renascer das cinzas e a perspetivar a vida.

À Sara, mais que uma afilhada de curso. Obrigada por todas as palavras de conforto, preocupação e carinho.

Ao Virgílio, uma amizade que foi florescendo e que tão bem me faz. Agradeço-te todo o companheirismo, força e bom humor que me deste e dás para enfrentar os momentos de maior *stress*.

Ao Kevin, obrigada por celebrares comigo todas as vitórias e por me ajudares a levantar do chão e erguer a cabeça das derrotas. Sem ti, esta aventura não tinha tido a mesma piada.

Por fim, a Coimbra e a todas as lições que me deu. Não podia ter escolhido melhor pano de fundo para este capítulo.

Índice

Parte I Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	8
Acrónimos e Siglas	9
Resumo	10
Abstract	10
1. Introdução.....	11
2. Análise do Estágio.....	11
2.1. Forças	12
2.1.1. Sistematização de Tarefas	12
2.1.2. Conhecimento adquirido ao longo do MICF	13
2.1.3. Atendimento de utentes estrangeiros.....	14
2.1.4. Medicamentos Manipulados.....	14
2.1.5. <i>Marketing</i> e Organização da Farmácia	15
2.1.6. <i>Cross-selling</i>	15
2.2. Fraquezas	16
2.2.1. Atendimento de utentes ao balcão	16
2.2.2. <i>Upselling</i>	16
2.2.3. Realização de poucos testes rápidos	17
2.2.4. Lacunas de formação do MICF	17
2.3. Oportunidades.....	18
2.3.1. Participação em formações.....	18
2.3.2. Farmácia de referência em produtos de veterinária	19
2.3.3. Valorização do farmacêutico e da Farmácia enquanto local de prestação de serviços	19
2.3.4. Utentes fidelizados	20
2.3.5. Receita eletrónica e Via Verde do Medicamento	20
2.3.6. Diretiva dos Medicamentos Falsificados	21
2.3.7. Equipa da Farmácia	21
2.4. Ameaças.....	22
2.4.1. Zona de difícil estacionamento e presença de uma paragem de autocarro à entrada da farmácia.....	22
2.4.2. Utentes não dispostos a ser atendidos por estagiários	22
2.4.3. Estruturação da UC “Estágio Curricular”	23
3. Caso Prático	24

3.1. Aconselhamento em preparações de uso veterinário.....	24
Conclusão	26
Referências Bibliográficas	27
 Parte II Monografia “O eixo microbiota-intestino-cérebro na Doença de Parkinson”	
Acrónimos e Siglas	29
Resumo	31
Abstract.....	32
1. Doença de Parkinson.....	33
2. Mecanismos moleculares subjacentes à degeneração dos neurónios dopaminérgicos.....	34
2.1. Disfunção mitocondrial.....	34
2.2. <i>Stress oxidativo</i>	35
2.2.1. O <i>stress oxidativo</i> e a disfunção mitocondrial	36
2.2.2. O <i>stress oxidativo</i> e a depleção de Glutatião.....	36
2.2.3. O <i>stress oxidativo</i> e o conteúdo de ferro na substância <i>nigra</i>	37
2.2.4. O <i>stress oxidativo</i> e a dopamina.....	38
2.3. α -sinucleína	38
2.4. Neuroinflamação	39
2.4.1. Ativação da Microglia.....	39
2.4.2. Os Recetores <i>Toll-like</i> e a ativação da microglia.....	41
3. O papel do eixo microbiota-intestino-cérebro na Doença de Parkinson.....	42
3.1. O microbiota intestinal	42
3.2. A disbiose e a Doença de Parkinson	43
3.3. O impacto da inflamação intestinal na homeostasia cerebral	44
4. Terapias inovadoras baseadas na modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro.....	46
4.1. Probióticos.....	46
4.2. Prebióticos	47
4.3. Polifenóis da dieta.....	48
Conclusão	49
Referências Bibliográficas	50

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Acrónimos e Siglas

ATP – Adenosina 5'-Trifosfato

DCI – Denominação Comum Internacional

FSI – Farmácia Santa Isabel

GABA – Ácido γ -aminobutírico

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM EF – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças, (do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

UC – Unidade Curricular

VVM – Via Verde do Medicamento

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contempla no seu Plano de Estudos, de acordo com a Diretiva 2013/55/EU, a realização de um Estágio Curricular na área de Farmácia Comunitária, permitindo ao aluno executar todos os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, assim como adquirir novas competências em contexto de trabalho. Desta forma, o meu estágio foi realizado na Farmácia Santa Isabel, em Coimbra, sob a orientação da Dr^a Ana Vaz, durante um período de 648 horas.

Serve o presente o relatório para analisar o meu desempenho e evolução ao longo do mesmo através de uma análise SWOT (*Strengths* – Pontos Fortes, *Weaknesses* – Pontos Fracos, *Opportunities* – Oportunidades, *Threats* – Ameaças), e apresentar um caso prático, de âmbito de Preparações de Uso Veterinário.

Palavras-chave: Farmácia Comunitária, análise SWOT.

Abstract

The Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences contemplates, in its Study Programme, according with the Directive 2013/55/EU, the accomplishment of a Curricular Internship in the area of Community Pharmacy, allowing students to apply the knowledge acquired throughout the course, as well as gaining new skills in a professional environment. Therefore, my internship was done at Santa Isabel Pharmacy, under the guidance of Dr. Ana Vaz, during a period of 648 hours.

This report intends to analyze my performance and evolution during the internship through a SWOT (*Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*) analysis, and to present one practical case related to veterinary preparations.

Keywords: Community Pharmacy, SWOT analysis.

1. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contempla no seu Plano de Estudos, a realização de um Estágio Curricular na área de Farmácia Comunitária, permitindo ao aluno colocar em prática todos os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, assim como adquirir novas competências em contexto profissional. Desta forma, é esperado que durante o decorrer do estágio, que o aluno se capacite de desempenhar tarefas da competência de um Farmacêutico de forma autónoma e zelosa, preparando-se assim para um possível futuro profissional, nesta área.

A Farmácia Santa Isabel (FSI), localiza-se no nº 28 da Avenida Sá da Bandeira, união de freguesias de Sé Nova, Santa Cruz, Almedina e São Bartolomeu, dispondo de uma localização privilegiada no centro histórico de Coimbra, sendo frequentada por um grupo heterogéneo de utentes constituído por: utentes fidelizados, na sua maioria idosos, estudantes universitários e turistas.

A equipa técnica da FSI é constituída pela Dr^a Ana Baptista, Diretora Técnica, a Dr^a Ana Vaz, Farmacêutica Substituta, a Dr^a Ana Rita Rodrigues, Farmacêutica e o Sr. Rui Borges, Técnico de Farmácia.

2. Análise do Estágio

O estágio iniciou-se a 8 de abril e terminou a 16 de agosto de 2019, compreendendo um total de 648h, sendo orientado pela Dr^a Ana Vaz.

A análise do estágio será efetuada seguindo o modelo SWOT (*Strenghts* – Pontos Fortes, *Weaknesses* – Pontos Fracos, *Opportunities* – Oportunidades, *Threats* – Ameaças). Trata-se de uma técnica eficiente para identificar as forças e fraquezas do aluno assim como as oportunidades e ameaças com que este é confrontado no mercado de trabalho.

Assim, considera-se como pontos fortes e fracos, fatores internos, respetivamente:

- **Forças:** quais as características e capacidades pessoais que me dão uma vantagem no mercado farmacêutico e no local de trabalho.
- **Fraquezas:** quais são os aspetos a melhorar e comportamentos a evitar que as pessoas conseguem identificar como sendo os meus pontos fracos.

Em contrapartida, considero como oportunidades e ameaças, fatores externos, respetivamente:

- **Oportunidades:** as oportunidades de crescimento que a FSI me proporcionou, quais as características do mercado farmacêutico que posso usar a meu favor e que particularidades da farmácia comunitária posso explorar.
- **Ameaças:** quais os aspetos inerentes à FSI e mercado de trabalho que me prejudicam e quais os obstáculos possíveis de ultrapassar.

2.1. Forças

2.1.1. Sistematização de Tarefas

Aquando da minha entrada na FSI foi acordado com a Dr^a Ana Baptista o meu horário e explicado o plano de estágio, sendo que inicialmente estive no *back-office* da farmácia para me familiarizar com o espaço, local de arrumação dos medicamentos, podendo observar as metodologias de trabalho de cada um e como estas se interligavam, sendo que cada membro da equipa possui objetivos de trabalho específicos, aprendendo assim sobre Gestão e Boas Práticas de Farmácia.

Inicialmente, aprendi a rececionar e verificar encomendas, familiarizando-me com as funcionalidades do Sifarma 2000[®] atentando nos pormenores inerentes a tarefas como verificação de prazos de validade, preços de custo, *stock* físico, Preço de Venda ao Público (PVP) de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), margens dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), principais armazenistas da FSI – *Udifar, Cooprofar, Siloal Vet, Proquifa, Plural, Empifarma, Magium Farma e Botelho&Rodrigues, Lda* -, tornando a minha atividade metódica e diligente. A possibilidade de aceder à ficha de produto também me auxiliou a familiarizar com os nomes comerciais dos medicamentos e qual a sua rotatividade na farmácia.

Explorei o processo de armazenamento de medicamentos, conhecendo assim as diversas embalagens dos demais laboratórios e formulações, tendo sempre em conta a regra de “*first in first out*”, o que permite o escoamento dos produtos com validades mais curtas, tanto nas prateleiras como no armazém, separando medicamentos genéricos dos de marca e medicamentos de frio, no frigorífico. O facto de os medicamentos genéricos se encontrarem separados dos medicamentos de marca no armazém rentabiliza o tempo aquando da procura de um medicamento, principalmente durante o atendimento, onde a rapidez é um fator bastante importante. Associada a estas tarefas, procedia à gestão de devoluções de

medicamentos, pelos mais variados motivos, assim como arquivamento de notas de crédito quando as devoluções eram aceites, pelos respetivos armazenistas.

Paralelamente, o estudo com a Dr^a Ana Vaz, acerca dos produtos de maior rotatividade, técnicas de *cross-selling*, e de qual a postura a ter durante o atendimento ao balcão serviram de base à minha passagem para o atendimento ao público. Este estudo permite ter uma familiarização e conhecimento dos produtos existentes na farmácia, e conseqüentemente, garantir uma maior segurança quando é realizada a transição para o atendimento ao público. Permite também de uma forma mais fácil e rápida conhecer o produto que o utente pretende, indicações, posologia, possíveis interações e reações adversas.

Por fim, o atendimento ao balcão que contempla o aconselhamento farmacêutico e a gestão da área de atendimento.

Organizei as minhas tarefas, anotando sempre no meu caderno de estagiário os demais detalhes, que consultava sempre em caso de dúvida. Esta sistematização de tarefas é uma excelente forma de criar um método e ritmo de trabalho crescente, prevenindo a ocorrência de erros, o que é uma vantagem dado todas as tarefas se influenciarem mutuamente.

Considero que o zelo pela organização do *back-office* desde a atualização de dossiers dos armazenistas, dos catálogos de gama de produtos, dos talões de fim do dia à implementação de novas formas de arquivamento, por exemplo, de talões de produtos pagos ou reservados e de um sistema de reciclagem interno, pois a quantidade de papel e plástico usado numa farmácia é elevadíssima, foram os meus pontos fortes.

É então assim vital o estagiário, no decorrer do estágio, implementar estratégias de melhoria contínua na farmácia, pois este gesto acarreta benefícios para com as tarefas dos restantes membros da equipa, assim como para o momento de atendimento ao balcão.

2.1.2. Conhecimento adquirido ao longo do MICF

No Plano de Estudos do MICF constam diversas Unidades Curriculares (UC) preponderantes para trabalhar em Farmácia Comunitária, nomeadamente as áreas de Farmácia Galénica, Farmacologia, Fitoterapia, Indicação Farmacêutica, Dermocosmética e Preparações de Uso Veterinário (PUV). Assim, com este *background* teórico, consegui desempenhar com maior segurança as minhas tarefas no que toca à preparação de medicamentos manipulados assim como no aconselhamento farmacêutico ao utente. Demonstrou-se importante rever estas bases científicas para fundamentar os conselhos feitos ao balcão, transmitindo convicção no meu discurso, a fim de o utente entender com clareza a minha mensagem.

2.1.3. Atendimento de utentes estrangeiros

Como referido anteriormente, a FSI encontra-se no centro histórico da cidade, e por esse motivo, possui uma grande afluência de turistas, que vêm à farmácia à procura essencialmente de produtos de dermocosmética, cuidados para feridas (picadas de insetos, entre outras situações menores), medicamentos anti-inflamatórios ou anti-histamínicos. De modo a poder atender da melhor forma possível às necessidades destes utentes é fundamental uma boa compreensão do Inglês. Durante o estágio contactei com turistas nórdicos ou que no geral se sentiam mais à vontade a comunicar em Inglês, e no meu caso em especial, como anteriormente tinha realizado estágio em farmácia hospitalar em Roma, também um conhecimento de Italiano ao nível A1, favoreceu a minha capacidade de compreender utentes italianos e ajudá-los da melhor forma possível.

De referir que se torna uma excelente oportunidade de fazer aconselhamento em dermocosmética e que em alguns casos, depreende-se que os estrangeiros prestam muita atenção ao conselho do farmacêutico, quer seja por sermos o profissional de saúde mais acessível ao público, ou por respeito inerente pela profissão nos seus países de origem, nomeadamente em utentes do norte da Europa.

Portanto, pude reforçar o atendimento a utentes estrangeiros na FSI, utilizando as minhas capacidades linguísticas.

2.1.4. Medicamentos Manipulados

A elaboração de medicamentos adaptados às necessidades individuais dos utentes é uma das mais tradicionais e reconhecidas atividades da farmácia comunitária. Na FSI existe um número considerável de utentes que chegam com receitas de medicamentos manipulados para fazer segundo a arte. Esta é uma tarefa que realizei algumas vezes, inicialmente acompanhada, e posteriormente, autonomamente. Graças às UCs de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, senti-me segura para preparar os medicamentos manipulados corretamente e segundo as indicações existentes na Farmacopeia e Formulário Galénico.

Após a preparação do manipulado, procede-se ao registo das matérias-primas utilizadas e, dentro da ficha desta, indica-se o número do lote do manipulado, a quantidade utilizada, sendo esta assinada pelo farmacêutico responsável. As grandes novidades para mim, foram o cálculo do preço do medicamento, tendo em conta as matérias-primas, honorários de manipulação e material da embalagem assim como o preenchimento da ficha de preparação de manipulados, que foram então aprendidas em contexto de trabalho.¹

Preparar estes medicamentos também demonstra ser uma boa forma de consolidar conhecimento relativo às indicações terapêuticas, permitindo aperfeiçoar as técnicas para

trabalhar de forma correta segundo as Boas Práticas de Farmácia, e ser mais diligente, adquirindo mais destreza e capacidade de organização de trabalho no laboratório.

2.1.5. Marketing e Organização da Farmácia

Sendo a área de atendimento da FSI pequena, dispõe de poucos lineares para expor todos os seus produtos de saúde, medicamentos e dermocosmética. Desta forma é essencial uma boa gestão do espaço, organizando os lineares de forma racional, expondo os produtos sazonais que se pretende que tenham maior rotatividade em zonas quentes, sinalizar promoções assim como fazer montras apelativas. Esta tarefa possibilita que nos familiarizemos com os vários produtos das várias gamas de dermocosmética, ajudando no aconselhamento desta área aos utentes, e também nos permite aplicar os ensinamentos adquiridos na UC de Organização e Gestão Farmacêutica. Como tal, revela-se como uma aplicação prática de Gestão de Farmácia associar os lineares organizados à promoção dos produtos nas redes sociais, fazendo montras apelativas relacionadas com eventos relevantes para a comunidade ou sazonais. Por exemplo, a pausa letiva da Queima das Fitas em que se expõe um *kit* caloiro, o período dos Santos Populares e a época balnear, em que se expõem protetores solares, drenantes e anti-celulíticos, serviram como momentos para fazer uma montra mais elaborada.

2.1.6. Cross-selling

A Farmácia Comunitária tem a vantagem de ser a área farmacêutica que tem o contacto mais direto com a saúde do doente e o seu bem-estar geral, mas por outro lado, tem a desvantagem de ter uma vertente de negócio muito grande que obriga a que se tenha de ter sempre em atenção a rentabilidade dos produtos, tendo margens de lucro em todos os produtos de marcação competitivas com as de outras farmácias e parafarmácias mas sem nunca prejudicar o utente e o acesso aos produtos de saúde que este necessitar.

Uma boa forma de manter este equilíbrio entre a rentabilidade e fornecer ao utente as melhores soluções possíveis passa pelo *cross-selling*. Trata-se de providenciar ao utente um produto que ele pretenda ou necessite e associar à venda desse primeiro produto, outros que vão complementar o efeito do primeiro. É uma ferramenta útil que pode ser utilizada em vendas de dermoscomética pois nas próprias gamas é evidente que os produtos complementam ou potenciam os efeitos entre si ou na área das preparações de uso veterinário, no caso de aliar a venda produtos de desparasitação externa e interna.

2.2. Fraquezas

2.2.1. Atendimento de utentes ao balcão

Considero o atendimento ao balcão a componente da farmácia comunitária onde tenho ainda um imenso crescimento a desenvolver no futuro, caso fique a trabalhar nesta área. Numa fase inicial do atendimento ao público senti e revelei alguma insegurança por receio de errar, podendo causar algum dano ao utente ou para com a farmácia. E, também principalmente, por estar tão focada no Sifarma 2000® e em toda a componente informática da dispensa, não conseguia prestar a devida atenção ao utente, tendo então dificuldade em conciliar todas estas facetas do atendimento em simultâneo, não o conseguindo tornar harmonioso. Muitas vezes, precipitava-me, na tentativa de ser rápida para não fazer os utentes esperar, o que era contraproducente, pois resultava em erros e então, ter de reiniciar a dispensa das receitas. Penso que a minha maior dificuldade foi em não transparecer o meu nervosismo e *stress* quando efetivamente o atendimento não corria como planeado, tendo que requisitar a ajuda dos restantes membros da equipa. Também senti uma dificuldade inicial em sistematizar os passos no que toca a receitas manuais, eletrónicas, vendas suspensas e respetivas regularizações. No início e já mais tarde, em momentos de maior afluência à farmácia, ainda me sentia assoberbada pelo funcionamento do Sifarma 2000®, quando me sentia pressionada para realizar o atendimento com rapidez. Felizmente, no decorrer do estágio, fui sentindo-me mais descontraída, conseguindo melhorar a minha linguagem corporal perante os utentes, sentindo-me mais capaz para estabelecer conversa de circunstância, escutá-los com maior atenção mantendo contacto visual, deixando de estar tão focada no computador. A nossa postura é espelhada na postura do utente, na maioria das situações. Em situações em que não me sentisse tão segura a nível científico ou como aconselhar a correta posologia, questionava sempre a Dr^a Ana Baptista, Dr^a Ana Vaz ou a Dr^a Ana Rita, que sempre me orientaram no sentido de me informar sobre os efeitos dos medicamentos, da correta utilização dos mesmos, tanto no caso dos MSRM, como nos MNSRM e os de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM EF). Fui sempre incitada a estudar as indicações, efeitos terapêuticos e contra indicações dos medicamentos OTCs, o que teve um contributo preponderante para o meu progresso relativamente à resposta e desempenho ao balcão.

2.2.2. Upselling

A técnica de *upselling* serve para cativar a atenção do utente que pretende comprar um determinado produto, de um semelhante, comparavelmente mais eficaz e de qualidade superior ao anterior, com o fim de o utente ficar melhor servido com a sua aquisição e

incrementar o valor da venda. À semelhança do *cross-selling*, esta é uma prática que beneficia mutuamente o utente e a farmácia, contudo senti que é mais difícil de se realizar. O utente, na maioria dos casos, e em particular na dermocosmética e veterinária, atenta mais na questão económica, do que na qualidade do produto que pretende comprar, e como tal, mesmo apresentando as razões de um determinado produto ser melhor para satisfazer as suas necessidades, prefere comprar o de uma gama mais baixa. Apenas na medicação, o utente muitas vezes prefere adquirir o medicamento de marca em detrimento do genérico, possivelmente por sentir que representa um benefício maior para a sua saúde.

2.2.3. Realização de poucos testes rápidos

A farmácia, enquanto local de prestação de serviços, realiza também testes rápidos bioquímicos, nomeadamente: glicemia e colesterol total. Contudo, foi uma tarefa que não tive muita oportunidade de realizar, tendo pouca procura por parte do público, nesta situação, a medição de tensão arterial e peso são os mais procurados. Como tal, o meu aconselhamento e destreza nesta área, por falta de prática, não se encontra ao nível desejado, sendo algo que deve ser colmatado para ser efetuado com maior segurança e à vontade no futuro.

2.2.4. Lacunas de formação do MICF

Sendo o estágio o momento em que aplicamos, à prática profissional simulada, os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, torna-se mais evidente quais são as áreas do saber em que nos sentimos mais à vontade e quais aquelas em que a nossa formação não está tão completa. No caso da FSI, tratando-se de uma farmácia de referência em produtos de veterinária, constatei que os conhecimentos adquiridos até à data na área das Preparações de Uso Veterinário, não eram suficientes para o aconselhamento nesta área, e que a matéria lecionada na respetiva UC carece de uma abordagem prática aplicada às situações que são mais recorrentes ao balcão. Também na área da Dermocosmética senti alguma dificuldade ao fazer o aconselhamento dos produtos, sendo as gamas das várias marcas extensas e os produtos diferenciados entre si, sendo que a formação adquirida ao longo do curso não nos prepara efetivamente para situações mais práticas ao balcão, sendo a abordagem muito teórica. Para colmatar estas lacunas foram de essencial importância a presença em formações, e os ensinamentos dados pela Dr^a Ana Baptista, Dr^a Ana Vaz e Dr^a Ana Rita Rodrigues. Por fim, senti que seria mais benéfico para o aluno se nas UCs de Farmacologia, se introduzisse logo desde início os nomes comerciais associados aos princípios ativos, para ficarmos familiarizados precocemente e não apenas no final do curso, pois a realidade com que somos confrontados na farmácia é que os utentes na sua maioria não compreendem ou associam o medicamento

à doença pelo nome do princípio ativo, mas sim pelo nome comercial, ou até mesmo em situações no caso dos idosos, que apresentam já alguma lentificação do raciocínio, muitas vezes apenas reconhecem o medicamento por associação à cor das embalagens.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Participação em formações

Ao longo do estágio participei em várias formações proporcionadas por vários laboratórios e indústrias farmacêuticas. Estas eram realizadas na farmácia, dentro do horário laboral, ou então no horário pós-laboral, sendo estas formações de maior dimensão, normalmente com o objetivo de divulgar a várias farmácias em simultâneo novos produtos, ou então inovações às gamas existentes. Tive a oportunidade de participar em formações das seguintes áreas:

- **Suplementos Alimentares:**

- *Pharma Nord*: formação sobre a gama de produtos BioActivo[®], útil para conhecer a extensa variedade dos mesmos, nomeadamente suplementação de selénio, enzima Q10, melatonina, *Ginkgo biloba*, arroz vermelho, entre outros, adquirir conhecimento sobre as particularidades de cada um, e favorecer o aconselhamento mais correto sobre estes produtos;
- *Velvet Med*: formação sobre a extensa gama de suplementos alimentares para as mais variadas áreas de atuação, desde vitaminas e minerais para o sistema imunitário, digestivo, muscular, assim como articulações e pernas pesadas e cansadas, possibilitando conhecer quais os produtos de maior rotatividade e de interesse no aconselhamento ao balcão.

- **Cuidados e Auto-Cuidados de Saúde:**

- *Plural/BAUSCH+LOMB*: formação sobre olho seco com divulgação dos produtos da gama Hyal-Drop[®], Vidisic[®] e Recugel[®] cada um com indicações diversas, sendo particularmente útil visto que o tópico dos colírios é pouco abordado ao longo do curso, desta forma colmatando essa lacuna.
- *Gideon Richter*: formação sobre candidíase vaginal e infeção vaginal bacteriana, explicando as diferenças entre ambas. Formação útil pois permitiu relembrar conceitos assim como aprender novas competências que ajudam a fazer um diagnóstico preliminar ao balcão, aconselhando assim da melhor forma as utentes.

- *LEO Pharma*: Formação sobre a nova formulação em espuma do Enstilar[®], relembrando conceitos sobre psoríase e como este produto pode ser aconselhado.
- **Veterinária:**
 - Espaço Animal: Formação dada por um veterinário, onde foram abordadas várias patologias e respetivos medicamentos a serem aconselhados no tratamento de animais de pequeno e grande porte. Para mim, esta foi a formação mais importante em que tive a oportunidade de participar pois diariamente era confrontada com questões sobre veterinária no atendimento ao balcão.

2.3.2. Farmácia de referência em produtos de veterinária

A FSI trata-se de uma farmácia conhecida como referência no que toca à venda e aconselhamento de produtos de veterinária. Diariamente recebe utentes que procuram soluções para os problemas dos seus animais, onde a farmácia procura responder com o melhor serviço possível, tendo um fornecedor específico de produtos de veterinária – Siloal Vet -, e disponibilizando de um serviço, o Espaço Animal, que permite a qualquer momento contactar com médicos veterinários no caso de requerer a sua ajuda. A equipa tem anos de prática profissional no aconselhamento de produtos de veterinária e participa em formações da área. Ao realizar o meu estágio na FSI fiquei com um aporte de conhecimento na área da veterinária muito superior ao que tinha quando a finalização da UC de PUV.

2.3.3. Valorização do farmacêutico e da Farmácia enquanto local de prestação de serviços

Um aspeto positivo que observei no estágio foi uma maior valorização do farmacêutico, como agente de saúde pública, do que apenas um “vendedor”, como bastantes vezes é apelidado. É perceptível que o doente reconhece a farmácia como um local que lhe pode prestar serviços que melhorem a sua saúde e o seu bem estar, em particular a realização de testes rápidos, aconselhamento de nutrição e de podologia, e reconhece o farmacêutico como um profissional de saúde capaz de aconselhar medicamentos, produtos de saúde e medidas não farmacológicas para a resolução de problemas de saúde menores, evitando assim ter de se deslocar ao seu médico de família ou às urgências, mas sempre mantendo o discernimento de quando em qualquer situação o utente deve ser referenciado ao médico, para uma avaliação mais especializada do seu caso.

O atendimento ao balcão, torna-se assim mais agradável e gratificante quando vemos que estamos a ser ouvidos, e o nosso conselho tomado em consideração.

2.3.4. Utentes fidelizados

O utente fidelizado é uma grande mais-valia para a farmácia, e, no caso da FSI, uma quantidade considerável dos utentes pode ser considerada fidelizada, em especial os mais idosos. Utentes fidelizados permitem conhecer o historial psicossocial do utente e o seu historial de medicação e patologias. Desta forma, permite um atendimento mais personalizado e avaliação da farmacoterapia, perceber se a medicação que o doente toma é efetiva ou não, e se surte efeitos secundários indesejáveis que possam ser motivo para interromper de imediato a medicação e de referenciar ao médico.

No atendimento ao balcão, apercebi-me que muitos utentes da FSI são trabalhadores do mercado municipal D. Pedro V, das proximidades da Avenida Sá da Bandeira e, pelo facto de ser uma farmácia de referência em produtos de veterinária, é também procurada por pessoas que habitam na periferia da cidade.

É necessário desde logo procurar adequar a mensagem ao tipo de utente, avaliando o seu estado psicológico, nível socioeconómico e faixa etária a que pertence. Ao longo do estágio tive a oportunidade de estabelecer uma linguagem empática com os utentes, de modo a que se sentissem confortáveis para exporem os seus sintomas e dúvidas. Principalmente com a população idosa, a linguagem usada deve ser simples, concisa e objetiva, de modo a assegurar que compreendem corretamente a informação transmitida. Também com esta faixa etária, compreendi o quão importante é demonstrar que estamos a escutar o utente, pois sentem necessidade de desabafar e confiam no farmacêutico para tal.

2.3.5. Receita eletrónica e Via Verde do Medicamento

A atualização do modelo de dispensa de MSRM das receitas manuais para a receita eletrónica sem papel apresenta uma mais-valia para as farmácias e para a saúde do doente. O medicamento prescrito por denominação comum internacional (DCI) e o grupo homogéneo facilita, através do sistema Sifarma 2000[®], escolher o medicamento correto de acordo com a prescrição, e fornece ao utente o direito de escolher a medicação que pretende levantar consoante as suas necessidades no momento, sendo que a receita não perde utilidade se não for dispensada na sua totalidade, desde que se encontre dentro do seu prazo de validade. O que também leva a que se reduza erros de troca de medicação na dispensa, sendo um procedimento mais controlado por parte do sistema informático e seguro para o doente.

Acresce às vantagens da receita eletrónica o projeto Via Verde do Medicamento (VVM). Consiste numa via de acesso a medicamentos rateados e/ou cuja exportação/distribuição carece de notificação ao INFARMED, I.P. caso o utente apresente uma receita válida, desta forma pode acionar-se a VVM, e o distribuidor aderente ao programa concede a este pedido, fornecendo o medicamento de um *stock* reservado para este canal, atribuído pelo titular de AIM do mesmo.² Assim sendo, concede à farmácia a oportunidade de atender melhor às necessidades dos seus utentes, caso não tenha alguma da sua medicação em *stock*, que faça parte da lista de medicamentos do projeto.

2.3.6. Diretiva dos Medicamentos Falsificados

De acordo com a Diretiva 2011/62/EU, “Diretiva dos Medicamentos Falsificados”³, entrou em funcionamento, no dia 9 de fevereiro de 2019, o Sistema Europeu de Verificação de Medicamentos. Assim, estando as farmácias ligadas a este sistema devem proceder à verificação e desativação de todas as embalagens de medicamentos dispensadas.

Como tal, na FSI, procedeu-se à substituição dos leitores óticos, a fim de assegurar a configuração e parametrização dos *scanners*; verificação da integridade do selo de segurança colocado na embalagem do medicamento aquando a entrada das encomendas e no momento de dispensa, efetua-se a leitura do código *datamatrix* para verificar e desativar todas as embalagens dos medicamentos.⁴

Considerarei esta evolução uma excelente oportunidade para nos familiarizarmos com as Diretivas Europeias, pois trata-se de uma forma de proteção da saúde de todos os utentes e do próprio bom funcionamento da farmácia comunitária.

2.3.7. Equipa da Farmácia

Como já referi, a FSI conta com uma equipa heterogénea no que diz respeito à categoria profissional e faixa etária. Na minha opinião, existem dois fatores que se mostram fulcrais para um melhor desempenho no estágio:

- A comunicação entre os membros da equipa: a cada um compete um conjunto de tarefas que estão, maioritariamente, interligadas entre si, e por isso foi fundamental uma boa comunicação entre os membros da equipa para harmonizar o trabalho entre todos, e desta forma aumentar a produtividade e reduzir a probabilidade de erros o máximo possível;
- A transmissão de conhecimento: pela ótica da faixa etária, a prática profissional inerente significa que independentemente do grau de formação académica, a pessoa detém conhecimento adquirido pela experiência que demonstra ter grande valor para

o estagiário para que ele possa complementar a sua formação e conhecimento, e que tenha também uma perspetiva da evolução da farmácia comunitária desde o tempo em que os colegas de equipa começaram a trabalhar, até à atualidade, e refletir a partir daí qual é o caminho a seguir, sempre em busca de um novo e melhorado modelo de farmácia comunitária.

2.4. Ameaças

2.4.1. Zona de difícil estacionamento e presença de uma paragem de autocarro à entrada da farmácia

Apesar de ter referido que a localização central da farmácia é uma mais-valia por atrair muito público diversificado, encontra-se numa zona cujo estacionamento é todo com parquímetro, desencorajando as pessoas a frequentar a FSI. Por outro lado, a presença de uma paragem de autocarro mesmo à porta da farmácia, facilita o acesso à mesma, sendo uma oportunidade, pois por conveniência da proximidade com a farmácia, as pessoas dirigem-se a esta, mas rapidamente se transforma numa ameaça. Pois no curto intervalo de tempo em que os utentes aguardam a chegada do seu transporte dirigem-se à farmácia, resultando em atendimentos apressados e pressionados por parte dos mesmos. O que nos impede de desempenhar o atendimento da melhor forma, resultando numa ameaça também ao processo de aprendizagem.

2.4.2. Utentes não dispostos a ser atendidos por estagiários

Tratando-se a FSI de uma farmácia com muitos anos, possui utentes que já a frequentam há muito tempo e estão habituados a um certo tipo de atendimento. Portanto, quando um membro novo entra para a equipa, em muitos casos, sente um certo desconforto por parte do público, ficando este receoso de ser atendido por nós, ou então pedindo para ser atendido pelas pessoas do costume. Isto constitui a perda de um momento de aprendizagem, e uma desvalorização dos conhecimentos e capacidades de cada estagiário.

Em retrospectiva, após atender estes utentes a primeira vez, penso que, na maioria dos casos, fui capaz de apaziguar estes receios, mantendo a humildade de que, estando ainda em formação, procurei saber sempre mais, junto dos restantes membros da equipa, e através de outros meios. Desta forma, o utente viu as suas necessidades satisfeitas e sentiu-se mais à vontade para ser novamente atendido por mim.

2.4.3. Estruturação da UC “Estágio Curricular”

De acordo com a Diretiva 2013/55/EU, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Novembro de 2013, a UC “Estágio Curricular” foi planeada de modo a englobar a realização de um estágio de pelo menos 6 meses, obrigatório conforme a diretiva, e além disso a realização de uma Monografia com um tema abrangido pelo Ato Farmacêutico, sendo que esta, em conjunto com o(s) relatório(s) de estágio(s), são objetos de avaliação final. Sob o meu ponto de vista, esta estruturação da UC constitui uma ameaça para o estudante, pelos seguintes motivos: a tendência cada vez maior para a realização de estágios em mais que uma área das Ciências Farmacêuticas e a conjugação com a redação da Monografia.

Uma vez que ao longo do MICE não existe nenhuma obrigatoriedade de realizar um estágio em qualquer área, os estudantes aproveitam o Estágio Curricular para adquirirem conhecimento e experiência específica nessas áreas, desta forma, enriquecendo o seu currículo, uma vez que é o momento em que estamos mais equipados com as ferramentas necessárias para trabalhar, e que nos distinguirá no mercado de trabalho. Como tal, quem efetua estes estágios, realiza um maior número de horas, traduzindo-se em mais tempo de estágio, tempo este que tem de ser dividido com a redação da Monografia. Por sua vez, a Monografia, requer muito tempo de trabalho, e estando o aluno a estagiar uma média de 8 horas por dia, torna-se difícil realizar este trabalho, sendo que a solução para a maioria dos estudantes é realizar mais horas de estágio por dia, de modo a conseguirem terminar a tempo de se dedicarem exclusivamente à mesma. Penso que seria útil repensar o modelo da UC, repartindo estas horas de estágio em várias áreas ao longo do curso, por exemplo, sendo uma forma de valorizar o trabalho nos estágios.

3. Caso Prático

3.1. Aconselhamento em preparações de uso veterinário

Um utente dirige-se à farmácia, queixando-se que o seu cão, de grande porte, se encontra parasitado com pulgas, não percebendo o motivo da situação, pois ainda no mês passado tinha lhe dado banho e colocado a pipeta Advantix[®], cujos princípios ativos destas pipetas são a imidacloprida e a permetrina. A imidacloprida é eficaz contra a pulga adulta e seus estadios larvares. Atua ligando-se aos recetores nicotinérgicos de acetilcolina da região pós-sináptica do sistema nervoso central do inseto. A subsequente inibição da transmissão colinérgica nos insetos, resulta em paralisia e morte do parasita. A permetrina pertence à classe dos inseticidas e acaricidas piretróides do tipo I, atuando também como repelente. Os piretróides interagem com os canais de sódio voltagem-dependentes dos vertebrados e dos invertebrados. Ao bloquear os canais abertos, retarda as suas propriedades quer de ativação quer de inativação. Isto conduz à hiperexcitabilidade e morte do parasita. A imidacloprida atua como um ativador dos gânglios nervosos nos artrópodes e por conseguinte, aumenta a eficácia da permetrina. O medicamento veterinário proporciona uma atividade repelente contra carraças, mosquitos, flebótomos e moscas do estábulo, prevenindo, portanto, a ingestão de sangue pelos parasitas repelidos e reduzindo assim o risco de doenças caninas de transmissão vetorial.⁵

Indiquei que a forma correta de aplicação da pipeta é feita mensalmente, em pêlo seco e dois dias antes ou após o banho, na zona do cachaço até ao dorso, junto da base da cauda. A aplicação imediatamente após o banho levou à diminuição da sua eficácia, pois o perfil lipídico da pele encontra-se alterado, diminuindo a absorção do conteúdo da pipeta.

Aconselhei o uso de um ectoparasiticida em forma de comprimido, o Simparica[®], cujo princípio ativo é o *sarolaner*, que atua pela inibição dos recetores GABA e de glutamato, causando excitação neuromuscular excessiva e morte dos ectoparasitas. Cada caixa de Simparica[®], traz 3 comprimidos com duração de efeito de 5 semanas cada um, logo apresenta uma vantagem sobre as pipetas que apenas conferem proteção para 4 semanas, e o comprimido, sendo palatável e com sabor a carne apelativo para o cão é mais fácil de administrar que as pipetas. O Simparica[®], pode ser usado como parte da estratégia de tratamento da dermatite alérgica à picada da pulga. O medicamento é ativo contra pulgas adultas, carraças e ácaros. Por fim, expliquei ao senhor que as pulgas apenas morrem após picarem e ingerirem o sangue do animal contendo o *sarolaner*, mas que a proteção está assegurada pois estas são mortas antes de conseguirem depositar ovos, contribuindo para o controlo ambiental das populações de pulgas nas áreas a que o cão tem acesso.⁶

Atentei ainda para a importância de desparasitar o animal internamente, questionando-o da última vez que o tinha feito, ao qual este respondeu que não se lembrava, mas que tinha ideia que já tinham passado 3 meses. Para assegurar a administração da dose correta, o peso corporal deve ser determinado de modo tão preciso quanto possível.

Recomendei então a toma do desparasitante interno Anthelmin[®], utilizado para o tratamento de infestações mistas por nemátodes e céstodes em cães adultos, de 3 em 3 meses. O medicamento veterinário contém anti-helmínticos ativos contra os nemátodes e céstodes. O medicamento veterinário contém três substâncias ativas: febantel, embonato de pirantel (pamoato) e praziquantel. O pirantel atua como um agonista colinérgico, estimulando os recetores colinérgicos nicotínicos do parasita, induzindo a paralisia espástica e, assim, permitir a sua eliminação do sistema gastrointestinal através dos movimentos peristálticos. No sistema mamífero, o febantel é submetido ao fecho do anel, formando os derivados fenbendazol e o oxfendazol, que exercem o efeito anti-helmíntico através da inibição da polimerização de tubulina. A formação de microtúbulos é assim prevenida, resultando na perturbação das estruturas vitais ao normal funcionamento do helminta. A absorção da glicose é afetada, o que leva à depleção do ATP celular. O parasita morre após o esgotamento das suas reservas de energia, que ocorre no espaço de 2 a 3 dias. O praziquantel é rapidamente absorvido e distribuído pelo parasita, causando graves danos ao integumento do mesmo, o que resulta em contração e paralisia.⁷

Conclusão

O estágio curricular é sem dúvida uma experiência marcante na transição entre a vida académica e a vida profissional. Provou ser de grande importância para compreender quais os campos de ação do farmacêutico na farmácia comunitária e junto do público, o que o distingue dos outros profissionais de saúde e mesmo das outras categorias de farmacêuticos nas restantes áreas das Ciências Farmacêuticas.

O farmacêutico comunitário, como um agente de saúde pública, é capaz de intervir ativamente na saúde e bem estar dos utentes, sendo por este motivo respeitado pelo público. Como tal, vejo a farmácia comunitária não só como um local para dispensar medicação, mas também como um espaço de saúde, onde se efetua aconselhamento farmacoterapêutico e dermocosmético, aconselhamento de dispositivos médicos e preparações de uso veterinário, bem como a prestação de serviços de saúde complementares, nomeadamente o aconselhamento nutricional e a podologia, que são fulcrais.

O conceito de farmácia comunitária está sujeito a evolução. Como tal, percebo que existem fatores limitantes ao crescimento desta área, e estes são intrínsecos e extrínsecos. A nível interno, a correta gestão de uma farmácia deve seguir procedimentos que asseguram a rentabilidade da mesma e manter um serviço digno para o utente, mas carecem de muita análise, confirmação e acima de tudo, tempo do farmacêutico. Refiro-me em particular ao aprovisionamento que engloba muitas tarefas (entrada de encomendas, comparação de preços, gestão correta de *stocks*, armazenamento, gestão de prazos de validade), a faturação mensal, receituário, entre outros. A nível externo, a farmácia deve apostar em competitividade leal dentro do setor, e deve apostar em medidas diferenciadoras dos restantes setores de saúde que lhe sirvam como vantagem para tornar a farmácia comunitária num espaço ainda mais completo e diversificado no tipo de serviços que pode fornecer ao público, como por exemplo a revisão de medicação, que ainda é uma prática pouco realizada, e procurar maior interligação com os restantes profissionais de saúde.

Em conclusão, a nível pessoal e profissional, o estágio curricular em Farmácia Comunitária foi bastante enriquecedor. A Farmácia Comunitária, em todas as suas vertentes, e o Farmacêutico são imprescindíveis para o público e para o Serviço Nacional de Saúde, sendo o ponto de acesso à saúde mais próximo da população e levando a cabo as medidas tomadas pelos restantes profissionais de saúde, pela dispensa de medicação e aconselhamento farmacêutico, conscientes do auxílio que providenciam.

Referências Bibliográficas

1. **BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA** - [Consult. 5 jun. 2020]. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacyayo_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf
2. **Circular Informativa Projeto Via Verde do Medicamento Para: Farmácias, Distribuidores por Grosso e Titulares de AIM** -[Consult. 5 jun. 2020]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147844/Projeto+Via+Verde+do+Medicamento/78e5f43c-c724-41a2-aa08-62486796150a?version=1.2>
3. **DIRECTIVA 2011/62/UE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO** - [Consult. 5 jun. 2020]. Disponível em https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_pt.pdf
4. **Circular Informativa** - [Consult. 5 jun. 2020]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2897018/Dispositivos+de+seguranca+-+Implementacao+do+sistema+-+Obrigacoes+legais+entidades/e4715f8c-c6d0-4ec4-8a2f-bcd1934a6f83?version=1.2>
5. **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO** -[Consult. 5 jun. 2020]. Disponível em <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/4524>
6. **Simparica | European Medicines Agency** - [Consult. 5 jun. 2020]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/simparica>
7. **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO** - [Consult. 5 jun. 2020]. Disponível em <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/5747>

Parte II
Monografia

O eixo microbiota-intestino-cérebro na Doença de Parkinson

Acrónimos e Siglas

α -sin – Alfa-sinucleína

AGCC – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

ATP – Adenosina 5'-Trifosfato

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, (do inglês *Brain-derived Neurotrophic Factor*)

BHE – Barreira Hematoencefálica

CL – Corpos de Lewy

DAMPs – Padrões Moleculares Associados a Danos

DOPAL – 3,4-dihidroxiacetilfenilacetaldeído

DP – Doença de Parkinson

FOS – Fruto-Oligossacáridos

GABA – Ácido γ -aminobutírico

GDNF – Fator Neurotrófico derivado da Glia, (do inglês *Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor*)

GI – Gastrointestinal

GOS – Galacto-oligossacáridos

GPx – Glutatio peroxidase

GSH – Glutatio

IL – Interleucina

iMAO – B – Inibidores da Monoamina Oxidase tipo B

LPS – Lipopolissacarídeo

MAO – Monoamina oxidase

MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina

mtDNA – DNA mitocondrial

NF- κ B – Fator Nuclear kappa B, (do inglês *Nuclear Factor- κ B*)

NM – Neuromelanina

nNOS – Sintase do Óxido Nítrico neuronal, (do inglês *neuronal Nitric Oxide Synthase*)

PAMPs – Padrões Moleculares Associados a Patogéneos

RNS – Espécies Reativas de Nitrogénio, (do Inglês *Reactive Nitrogen Species*)

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio, (do Inglês *Reactive Oxygen Species*)

SN – Substância *nigra*

SNC – Sistema Nervoso Central

SNE – Sistema Nervoso Entérico

SNpc - Substância *nigra pars compacta*

SOD – Superóxido Dismutase

TLRs – Recetores *Toll-like*, (do inglês *Toll-Like Receptors*)

TNF – Fator de Necrose Tumoral, (do inglês *Tumor Necrosis Factor*)

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela degeneração e morte dos neurónios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta*, acompanhada por sinucleinopatia.

Vários estudos sugerem que a disfunção mitocondrial, o *stress* oxidativo, a neuroinflamação e a agregação da α -sinucleína desempenham um importante papel na neurodegeneração. No entanto, o que despoleta tais mecanismos e torna a neurodegeneração progressiva e descontrolada permanece largamente por esclarecer. Neste contexto, recentemente, surgiram evidências inovadoras de que a DP poderá ter início no intestino e que o microbiota intestinal, um importante modulador da complexa comunicação bidirecional que ocorre entre o cérebro e o sistema gastrointestinal (eixo microbiota-intestino-cérebro), exercerá um papel chave na patogénese desta doença neurodegenerativa.

Dado a etiologia da DP não se encontrar ainda esclarecida, esta doença não tem cura, sendo fundamental desenvolver novas estratégias terapêuticas capazes de prevenir e/ou travar a neurodegeneração. Neste contexto, a utilização de probióticos, prebióticos, polifenóis e outros componentes da dieta capazes de modular o microbiota intestinal poderão vir a constituir importantes estratégias terapêuticas no contexto da DP.

No presente documento, serão abordados vários mecanismos moleculares considerados relevantes na degeneração e morte dos neurónios dopaminérgicos que ocorre na DP. Será também discutido o papel do eixo microbiota-intestino-cérebro no desenvolvimento de tais mecanismos, bem como a potencial utilização de terapias inovadoras baseadas na modulação do microbiota.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, sinucleinopatia, *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial, neuroinflamação, eixo microbiota-intestino-cérebro, prebióticos, probióticos, polifenóis.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by the degeneration and death of dopaminergic neurons in the substantia *nigra pars compacta*, accompanied by synucleinopathy.

Several studies suggest that mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation and α -synuclein play an important role in neurodegeneration.

However, what triggers such mechanisms and makes neurodegeneration progressive and uncontrolled remains largely unclear. In this context, recently, several evidences strongly suggest that PD may start in the intestine and that the intestinal microbiota, an important modulator of the complex bidirectional communication that occurs between the brain and the gastrointestinal system (microbiota-gut-brain axis), may play a key role in the pathogenesis of this neurodegenerative disease.

Since the etiology of PD remains unclear, this disease has no cure, and it is essential to develop new therapeutic strategies capable of preventing and/or stop the neurodegeneration. In this context, the use of probiotics, prebiotics, polyphenols, and other dietary components able of modulating the intestinal microbiota may become important therapeutic strategies in the context of neurodegenerative diseases.

In this document, several molecular mechanisms underlying the degeneration and death of dopaminergic neurons that occur in PD will be discussed. The role of the microbiota-gut-brain axis in the development of these mechanisms of neurodegeneration as well as the potential use of therapies based on the modulation of microbiota will also be discussed.

Keywords: Parkinson's disease, synucleinopathy, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, microbiota-gut-brain axis, prebiotics, probiotics, polyphenols.

I. Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando cerca de 1% da população acima dos 65 anos (Nussbaum e Ellis, 2003; Toulouse e Sullivan, 2008). A incidência de DP aumenta com a idade, sendo que os homens possuem maior probabilidade de desenvolver a doença do que as mulheres. No entanto, estas apresentam, normalmente, uma progressão mais rápida da doença (Cerri, Mus e Blandini, 2019). A maioria dos casos são idiopáticos, sendo que apenas aproximadamente 5% dos casos apresentam uma componente genética (Lill, 2016).

A DP caracteriza-se pela degeneração e morte progressiva dos neurónios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta* (SNpc) e deposição de agregados insolúveis da proteína α -sinucleína (α -sin) (Kalia, Lang e Shulman, 2015), formando inclusões citoplasmáticas eosinófilas, de aspeto filamentoso e arredondado, denominadas corpos de Lewy (CL) (Spielman, Gibson e Klegeris, 2018). A morte dos neurónios dopaminérgicos resulta numa diminuição dos níveis de dopamina no estriado o que leva ao desenvolvimento de sintomas motores como bradicinesia, rigidez muscular, tremores e comprometimento postural e da marcha. Normalmente, só após a morte de mais de 50% dos neurónios dopaminérgicos, é que estas alterações motoras se tornam perceptíveis.

É importante salientar que para além dos sintomas motores, os doentes parkinsonianos apresentam sintomas não motores, como disfunção olfativa, comprometimento cognitivo, sintomas psiquiátricos, incontinência urinária e sintomas gastrointestinais, particularmente obstipação e gastroparesia (Kalia, Lang e Shulman, 2015). Por norma, estes sintomas não motores ocorrem vários anos antes do aparecimento dos sintomas motores (Postuma *et al.*, 2012).

Atualmente, as terapias farmacológicas utilizadas na DP não impedem a progressão da doença e visam apenas uma atenuação dos sintomas e, conseqüentemente, uma melhoria da qualidade de vida destes doentes. As opções terapêuticas disponíveis incluem a combinação de levodopa-carbidopa, a fim de elevar os níveis intracerebrais de dopamina (Dutta *et al.*, 2019), inibidores da monoamina oxidase tipo B (iMAO-B) e inibidores da catecol-o-metiltransferase e agonistas dos recetores da dopamina (Kalia, Lang e Shulman, 2015).

2. Mecanismos moleculares subjacentes à degeneração dos neurónios dopaminérgicos

Atualmente e, apesar da exaustiva investigação que tem vindo a ser realizada no âmbito da DP, as causas desta doença não se encontram ainda esclarecidas. No entanto, diversas evidências, resultantes quer de estudos *postmortem*, quer de estudos que utilizam moléculas que mimetizam a DP, atribuem à disfunção mitocondrial, ao stress oxidativo, à α -sin disfuncional e à neuroinflamação um papel chave na degeneração e morte dos neurónios dopaminérgicos. Recentemente, vários estudos têm sugerido fortemente que a disbiose intestinal poderá estar envolvida na neurodegeneração observada na DP (Sampson *et al.*, 2016 ; Dutta *et al.*, 2019).

De seguida, serão abordados e discutidos estes mecanismos.

2.1. Disfunção mitocondrial

A mitocôndria desempenha funções extremamente importantes na célula, nas quais se incluem não só a produção de adenosina 5'-trifosfato (ATP), fundamental para a função neuronal, como também, a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e de nitrogénio (RNS), regulação da homeostase do cálcio intracelular, regulação da sobrevivência e morte celular (Nicholls, 2002).

A disfunção mitocondrial aparenta desempenhar um papel crítico na morte dos neurónios dopaminérgicos observada na DP (Hattori e Mizuno, 2002; Hauser e Hastings, 2013; Park, Davis e Sue, 2018). Efetivamente, vários estudos evidenciam uma significativa redução da atividade do complexo I mitocondrial na SNpc dos doentes com DP (Schapira *et al.*, 1990). No entanto, ainda não existe uma explicação conclusiva para este défice do complexo I mitocondrial observado nos doentes parkinsónicos, sendo que várias hipóteses têm sido propostas.

Neste contexto, vários estudos têm evidenciado que a exposição a toxinas ambientais, tais como o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) e pesticidas como a rotenona e o paraquato, os quais se acumulam na mitocôndria e inibem seletivamente o complexo I mitocondrial, induz sintomas semelhantes aos da DP (Nicklas, Vyas e Heikkila, 1985 ; Richardson *et al.*, 2005 ; Nicholls, 2008 ; Tanner *et al.*, 2011).

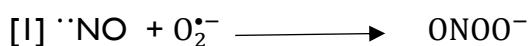
Outra hipótese proposta é a acumulação de mutações e deleções no DNA mitocondrial (mtDNA). O mtDNA codifica várias subunidades dos complexos enzimáticos constituintes da cadeia transportadora de eletrões, incluindo 7 subunidades do complexo I. Portanto, qualquer mutação ou deleção nestes genes poderá resultar num grave comprometimento da atividade do complexo I (Hauser e Hastings, 2013).

A inibição do complexo I mitocondrial resulta num aumento significativo da produção de ROS, nomeadamente de radical anião superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e de peróxido de hidrogénio (H_2O_2), pela própria mitocôndria, podendo levar a uma situação de *stress oxidativo*, tal como será discutido a seguir, que contribuirá para agravar a disfunção mitocondrial. Esta disfunção da mitocôndria leva a uma falha energética crítica e à abertura do poro de permeabilidade transitória com libertação do citocromo c e outros fatores apoptogénicos, que levam à ativação de caspases e, conseqüentemente, à morte celular (Borutaite, Morkuniene e Brown, 2000).

Adicionalmente, tem-se observado a oxidação de subunidades do complexo I dos doentes parkinsónicos, verificando-se uma correlação entre o aumento da oxidação proteica e a redução da capacidade de transferência de eletrões, o que sugere que o dano oxidativo destas subunidades poderá ter um papel relevante na diminuição da atividade deste complexo mitocondrial (Keeney *et al.*, 2006).

2.2. Stress oxidativo

Em condições normais, as ROS como o $O_2^{\bullet-}$ e o H_2O_2 e as RNS como o óxido nítrico ($\cdot NO$), são mantidas em baixa concentração na célula e participam na modulação de importantes vias de sinalização celular. No entanto, em certas situações, a sua produção poderá ultrapassar a capacidade antioxidante da célula, o que leva a um aumento da sua concentração e à produção de espécies reativas com uma elevada capacidade oxidante e nitrante como o peroxinitrito ($ONOO^-$) (Reação 1), desencadeando-se uma situação de *stress oxidativo*. Esta condição leva à desregulação de importantes vias de sinalização celular e provoca danos irreversíveis em macromoléculas celulares, levando a disfunção celular e em última instância, a morte celular.



Neste contexto, importa referir que marcadores de *stress oxidativo*, tais como níveis elevados de hidroperóxidos lipídicos e de aldeído malónico (marcadores de peroxidação lipídica), de proteínas oxidadas e nitradas, incluindo a α -sin, e de 8-hidroxilo-2-desoxiguanosina, um marcador do dano oxidativo do DNA, são consistentemente observados na SNpc de doentes parkinsónicos, atribuindo ao *stress oxidativo* um papel chave na patogénese da DP (Dexter *et al.*, 1989).

2.2.1. O stress oxidativo e a disfunção mitocondrial

A mitocôndria é considerada uma das principais fontes de ROS e RNS na célula, podendo contribuir de forma importante para o *stress oxidativo* intracelular (Starkov, 2008). À medida que o oxigênio molecular é sequencialmente reduzido a água pelos complexos da cadeia transportadora de elétrons, uma pequena percentagem de $O_2^{\bullet-}$ é produzida [Figura 1].

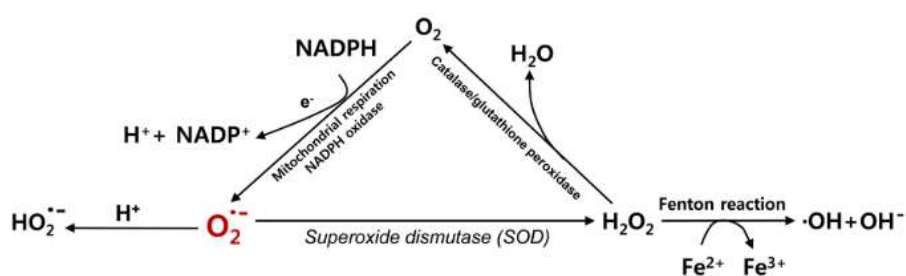
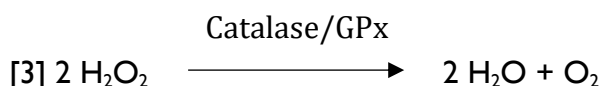
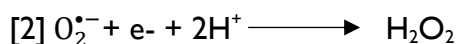


Figura 1. Representação esquemática das reações subjacentes à ocorrência de *stress oxidativo* na mitocôndria (Retirado de Shibata e Kobayashi, 2008).

Uma vez produzido, o $O_2^{\bullet-}$ dismuta a H_2O_2 de forma espontânea ou catalisada pela enzima superóxido dismutase (SOD) (Reação 2) (Shibata e Kobayashi, 2008). Por ação de enzimas como a glutatíon peroxidase (GPx) e a catalase, o H_2O_2 é reduzido a água e oxigênio molecular (Reação 3).



Encontra-se bem estabelecido que a inibição da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial resulta num aumento da produção de ROS (Dumont e Flint Beal, 2010; Yan, Wang e Zhu, 2012). Assim, a redução da atividade do complexo I observada na DP, resultará num aumento da produção de ROS, podendo levar a uma situação de *stress oxidativo*, a qual, tal como referido anteriormente, agravará a disfunção mitocondrial, gerando-se assim um ciclo vicioso.

2.2.2. O stress oxidativo e a depleção de Glutatião

O glutatião (GSH) é um tripeptídeo composto por glutamato, cisteína e glicina e é um dos principais antioxidantes celulares. O GSH atua como um *scavenger* de radicais livres, é um co-substrato da enzima GPx, a qual catalisa a redução de peróxidos, e é responsável pela

manutenção dos grupos tiólicos em proteínas no estado reduzido. No cérebro, o GSH é produzido pelos neurónios e glia. Os níveis de cisteína extracelular, aminoácido limitante da síntese do GSH, são baixos devido à sua rápida oxidação a cistina. Os neurónios não conseguem utilizar a cistina para a síntese do GSH mas os astrócitos libertam GSH para o espaço extracelular onde este é metabolizado, sendo os compostos resultantes captados pelos neurónios e utilizados para sintetizar GSH (Muyderman, Nilsson e Sims, 2004; Martin e Teismann, 2009). A maior parte do GSH celular localiza-se no citosol e apenas 10% se localiza na mitocôndria. A síntese de GSH ocorre no citosol, sendo este, posteriormente, transportado para a mitocôndria (Griffith e Meister, 1985; Lash, 2006).

Tem sido consistentemente observado que os níveis de GSH se encontram reduzidos na SNpc dos cérebros de doentes parkinsonianos, comparativamente com indivíduos controlo (Hauser e Hastings, 2013). Esta redução assume particular relevância se considerarmos que esta parece ser a alteração bioquímica que mais cedo é possível observar na DP, ocorrendo, inclusive, antes da alteração dos níveis de dopamina (Dexter *et al.*, 1994). Neste contexto, é importante realçar que uma depleção de GSH nas células neuronais é responsável por uma inibição específica do complexo I mitocondrial (Jha *et al.*, 2000; Hsu *et al.*, 2005; Nunes *et al.*, 2011). Além do mais, estimula a atividade da sintase do óxido nítrico neuronal (nNOS) (Heales, Bolaños e Clark, 1996) levando a um aumento da produção de $\cdot\text{NO}$ que ao reagir com O_2^- resulta na produção de ONOO^- (Reação 1). Assim, uma depleção de GSH poderá levar a uma situação de *stress* oxidativo e a disfunção da mitocôndria. Além do mais, atendendo ao facto da síntese de GSH necessitar de ATP, a disfunção mitocondrial e o consequente comprometimento da síntese de ATP poderá ser responsável por uma diminuição da síntese de GSH, levando a uma importante depleção deste antioxidante não apenas no citosol mas também na mitocôndria. Esta depleção de GSH contribuirá para um aumento da concentração de ROS/RNS, nomeadamente na mitocôndria, cuja produção já se encontra aumentada na disfunção mitocondrial, agravando o dano mitocondrial, gerando-se assim um ciclo vicioso que acentua a disfunção da mitocôndria (Hsu *et al.*, 2005; Martin e Teismann, 2009).

2.2.3. O *stress* oxidativo e o conteúdo de ferro na substância nigra

Vários estudos evidenciam níveis superiores de ferro na SNpc dos cérebros de doentes parkinsonianos em comparação com indivíduos controlo (Dexter *et al.*, 1989).

A interação do ferro ferroso (Fe^{2+}) com o H_2O_2 gera $\text{HO}\cdot$ (Reação 4), altamente tóxico dada a sua elevada capacidade oxidante (Sian-Hülsmann *et al.*, 2011).



Um possível mecanismo subjacente ao aumento dos níveis de ferro na SNpc pode envolver o transporte disfuncional de ferro para a mitocôndria nos neurónios dopaminérgicos (Mastroberardino *et al.*, 2009). A proteína transportadora de ferro, transferrina, demonstrou encontrar-se aumentada em células dopaminérgicas da SNpc do cérebro de doentes parkinsonianos e em ratos e macacos que receberam rotenona (Hauser e Hastings, 2013).

2.2.4. O stress oxidativo e a dopamina

Para além da inibição do complexo I, do decréscimo dos níveis de antioxidantes e do aumento dos níveis de ferro, a própria dopamina poderá ser uma fonte de stress oxidativo nos neurónios dopaminérgicos na SNpc (Hauser e Hastings, 2013).

A desaminação oxidativa da dopamina pela enzima monoamina oxidase (MAO), localizada na membrana externa mitocondrial, leva não só à produção de 3,4-dihidroxifenilacetaldeído (DOPAL), mas também de H_2O_2 . Além do mais, a dopamina pode sofrer auto-oxidação, principalmente na presença de iões metálicos, em condições aeróbias, levando à formação de quinonas, semi-quinonas e ROS como o $O_2^{\bullet-}$ e o H_2O_2 . As quinonas e semi-quinonas podem reagir rapidamente não só com o GSH, levando à sua depleção catastrófica, mas também com cisteína livre e resíduos de cisteína em proteínas, incluindo proteínas mitocondriais e α -sin alterando a sua funcionalidade (Segura-Aguilar *et al.*, 2014).

Dependendo do ambiente celular, a Neuromelanina (NM), um pigmento resultante da auto-oxidação da dopamina, poderá desempenhar uma função neurotóxica ou neuroprotetora. A NM poderá ter um papel protetor ao atuar como agente quelante, sequestrando metais, como o ferro, e em particular Fe^{3+} . No entanto, quando liga um excesso de Fe^{3+} , a NM parece reduzir o Fe^{3+} a Fe^{2+} , ocorrendo a libertação de Fe^{2+} dada a sua menor afinidade para este ião. O Fe^{2+} , tal como referido anteriormente, pode levar à produção de HO^{\bullet} . Além do mais, a libertação de NM a partir de neurónios em fase de morte parece ativar a microglia, que por sua vez produz uma elevada concentração de citocinas pró-inflamatórias e ROS/RNS, tal como será discutido no subcapítulo 2.4.1. (Segura-Aguilar *et al.*, 2014).

2.3. α -sinucleína

Vários estudos atribuem à α -sin um importante papel na neurodegenerescência associada a ambos os tipos de DP, familiar e idiopática.

A α -sin é uma proteína com 140 aminoácidos que se localiza principalmente nos terminais pré-sinácticos, encontrando-se, também, no núcleo e na mitocôndria.

Embora a conformação nativa da α -sin não seja consensual entre os investigadores, esta parece poder existir no seu estado nativo como um monómero desenrolado (*unfolded*) ou como um tetrâmero enrolado helicamente (Dehay *et al.*, 2015). Modificações estruturais da α -sin, incluindo fosforilação, oxidação e nitração (Souza *et al.*, 2000), mutações específicas e uma acumulação anormal desta proteína (Dehay *et al.*, 2015; Lawand *et al.*, 2015) podem acelerar ou facilitar a sua agregação em diferentes oligómeros solúveis e posteriormente em fibrilhas insolúveis semelhantes a filamentos, as quais, agregam e precipitam formando os CL. A α -sin alterada torna-se resistente à degradação pelo sistema ubiquitina-proteosoma e pode inclusivamente inibir este sistema, o que leva à acumulação não só de α -sin, como também de outras proteínas alteradas, com consequências extremamente nefastas para a célula (McNaught, 2007).

Vários estudos têm atribuído propriedades tóxicas, principalmente, aos oligómeros (Bengoa-Vergniory *et al.*, 2017). Os oligómeros ligam-se aos lípidos e aumentam a permeabilidade da membrana mitocondrial, lisossomal e vesicular. O aumento da permeabilidade membranar leva ao influxo de cálcio, perturbação da homeostase iónica e morte celular (Dehay *et al.*, 2015).

Adicionalmente, os oligómeros mostraram interagir com a ATP sintase e inibir o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial (Ludtmann *et al.*, 2018), levando assim a disfunção mitocondrial e *stress* oxidativo. Estudos *in vitro* demonstram que a interação entre a α -sin e a mitocôndria leva à libertação do citocromo c e à modificação oxidativa dos componentes mitocondriais (Parihar *et al.*, 2008).

Adicionalmente, as formas tóxicas de α -sin, tal como será discutido abaixo, ativam a microglia, levando a neuroinflamação e *stress* oxidativo (Zhang *et al.*, 2017).

2.4. Neuroinflamação

Apesar da neuroinflamação não ser específica da DP, tem sido evidenciado de forma consistente que a neuroinflamação associada a uma ativação exagerada e descontrolada da microglia desempenha um papel importante na degeneração dopaminérgica (Kaur *et al.*, 2017).

2.4.1. Ativação da Microglia

As células da microglia são células imunitárias do sistema nervoso central (SNC) e, em condições normais, desempenham um papel fundamental na defesa contra estímulos nocivos, tais como inflamação, infeção e trauma, sendo, portanto, fundamentais para o estabelecimento e manutenção da homeostasia cerebral. Quando a microglia é ativada, ocorre uma alteração da sua morfologia, a qual passa de um fenótipo ramificado para uma morfologia amebóide,

arredondada com prolongamentos menos numerosos e mais grossos a fim de iniciar a fagocitose (Troncoso-Escudero *et al.*, 2018).

A ativação da microglia no SNC é heterogênea e pode ser categorizada em dois diferentes fenótipos de ativação: fenótipo M1 (classicamente ativado) e o fenótipo M2 (alternativamente ativado). A microglia ativada M1 é responsável pela produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL- β , IL-6, IL-12), quimiocinas e ROS/RNS, nomeadamente de $O_2^{\bullet -}$ e $\cdot NO$.

A ativação da microglia no fenótipo M1 visa, normalmente, neutralizar o estímulo nocivo e defender o tecido cerebral. Em condições normais, após o início da ativação clássica, é iniciada rapidamente uma fase anti-inflamatória e reparadora com a ativação da microglia no estado M2, essencial para a homeostase cerebral. A microglia ativada M2 produz fatores neurotróficos que promovem a sobrevivência neuronal e citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e a IL-4, antagonizando as respostas inflamatórias promovidas pelo fenótipo M1 (Kaur *et al.*, 2017)[Figura 2].

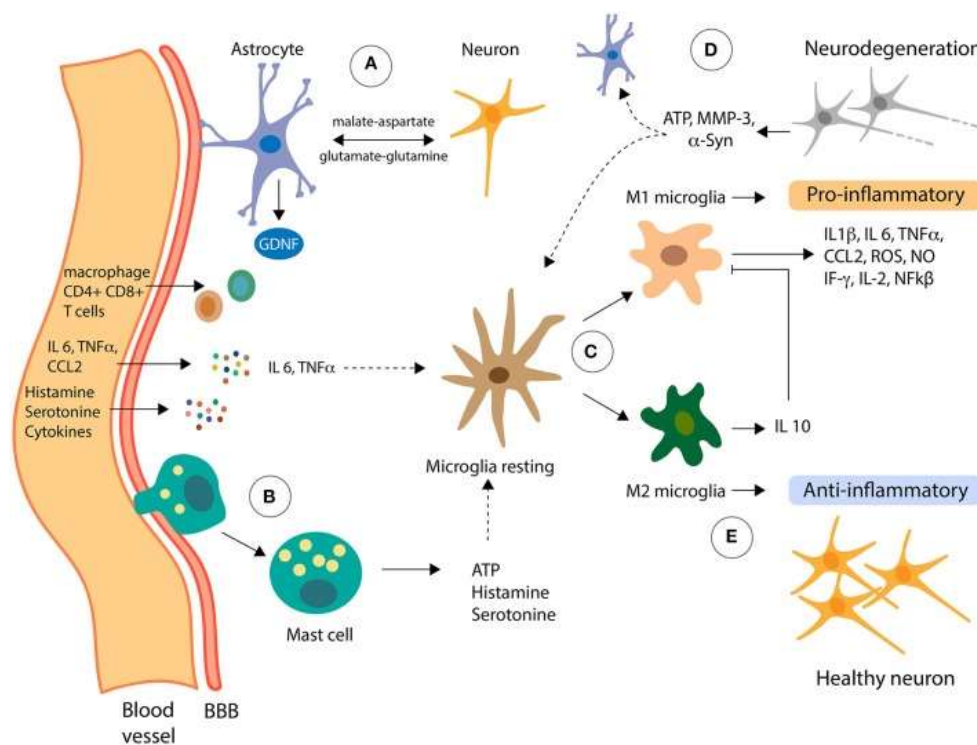


Figura 2. O papel da microglia ativada no desenvolvimento da neuroinflamação (Retirado de Troncoso-Escudero *et al.*, 2018).

Os neurónios dopaminérgicos são particularmente influenciados pela microglia, pois, a substância *nigra* contém cerca de 4.5 vezes mais células microgliais do que qualquer outra área cerebral (Kim *et al.*, 2000; Qian, Flood e Hong, 2010). Além do mais, na DP, parece ocorrer uma ativação exacerbada e persistente da microglia no fenótipo M1, a qual ao levar a

inflamação, *stress* oxidativo e disfunção mitocondrial, poderá desempenhar um importante papel na degeneração e morte dos neurónios dopaminérgicos (Brown e Neher, 2010; Zhang *et al.*, 2011).

Efetivamente, vários estudos demonstram de forma consistente uma ativação exacerbada da microglia na SN dos doentes parkinsonianos, a qual se encontra associada aos agregados de α -sin (Zhang *et al.*, 2005; Austin *et al.*, 2006; Hoenen *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2017). Esta ativação aumentada ocorre paralelamente com a degeneração dopaminérgica (Kaur *et al.*, 2017). Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- α e a IL-6, as quais se encontram associadas à ativação da microglia no estado MI, têm sido detetados no soro e no fluido cerebrospinal dos doentes com DP. Além do mais, estudos com modelos experimentais da DP evidenciam uma forte ativação da microglia no estado MI (Brown e Neher, 2010).

2.4.2. Os Recetores *Toll-like* e a ativação da microglia

Os recetores *Toll-like* (TLRs) constituem a primeira linha de defesa do sistema imunitário contra microorganismos invasores, reconhecendo a sua presença através de estruturas moleculares conservadas – Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs), sendo, também, ativados por moléculas endógenas resultantes de danos tecidulares – Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs).

Até ao momento, foram identificados em humanos 10 TLRs (TLR1-TLR10), os quais se encontram amplamente distribuídos por todo o organismo. No SNC são expressos em vários tipos de células, tais como neurónios e astrócitos, mas principalmente na microglia (Caputi e Giron, 2018).

A α -sin “mal enrolada” e agregada parece funcionar como um DAMP, ativando TLRs, em particular os TLR2 e os TLR4, na microglia, o que resulta na ativação de vias de sinalização inflamatórias, nomeadamente, na via do Fator Nuclear kappa B (NF- κ B), e na consequente produção de TNF- α , IL-1 β e ROS/RNS que poderão provocar dano neuronal. A expressão aumentada de TLR2 na microglia e nos neurónios dopaminérgicos na SN é comum nos doentes com DP, havendo uma correlação robusta entre a imunoreatividade destes recetores e a sinucleinopatia (Dzamko *et al.*, 2017). De notar que, a ativação destes recetores na DP, embora possa ser essencial na remoção da α -sin tóxica, tendo assim um papel neuroprotetor, poderá igualmente despoletar neurotoxicidade ao promover a inflamação e o *stress* oxidativo (Caputi e Giron, 2018).

3. O papel do eixo microbiota-intestino-cérebro na Doença de Parkinson

O conceito de eixo microbiota-intestino-cérebro veio evidenciar uma comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino, a qual é ativamente modulada pelo microbiota, conjunto de microorganismos que residem no intestino. Uma alteração da composição do microbiota, disbiose, resulta conseqüentemente, numa alteração desta comunicação dinâmica, podendo levar a disfunção quer ao nível do trato GI quer do SNC (Borre *et al.*, 2014).

Neste contexto, existem atualmente, fortes evidências de que uma disfunção do eixo microbiota-intestino-cérebro poderá desempenhar um importante papel na patogénese da DP.

Efetivamente, apesar da DP se caracterizar essencialmente pelo aparecimento de sintomas motores, os doentes com DP apresentam igualmente importantes sintomas não motores. Os sintomas GI são os sintomas não motores mais comuns, com uma prevalência de 70-80% (Chaudhuri *et al.*, 2010), sendo a obstipação o sintoma mais proeminente, precedendo, normalmente, os sintomas motores por mais de uma década (Fasano *et al.*, 2015; Pfeiffer, 2011). Além do mais, os doentes com DP apresentam disbiose, permeabilidade intestinal aumentada e níveis intestinais elevados de α -sin.

Recentemente, Sampson e colaboradores, usando um modelo animal de DP, demonstrou pela primeira vez que o microbiota intestinal é fundamental para a ativação da microglia e aparecimento dos sintomas motores característicos da DP (Sampson *et al.*, 2016).

3.1. O microbiota intestinal

O microbiota intestinal é composto por mais de 1000 espécies diferentes (Rajilić-Stojanović, Smidt, Vos, De, 2007), distribuídas principalmente pelos filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* (género *Bifidobacterium*) e *Proteobacteria*, sendo os dois primeiros os mais abundantes. Do filo *Firmicutes* fazem parte os géneros *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bacillus* e *Enterococcus*, enquanto que no filo *Bacteroidetes* predominam os géneros *Bacteroides* e *Prevotella* (Unger *et al.*, 2016).

Enquanto que o hospedeiro propicia ao microbiota um ambiente protegido e rico em nutrientes, o microbiota contribui para a defesa contra bactérias patogénicas e auxilia a função do trato GI, ao produzir vitaminas e ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) e metabolizar hidratos de carbono complexos (Johnson, Stringer e Bobrovskaya, 2018).

O microbiota intestinal é também uma fonte de neurotransmissores. A título de exemplo poder-se-á referir a produção de triptofano, um precursor da serotonina, pela bactéria *Bifidobacterium infantis* (Desbonnet *et al.*, 2010), a produção de ácido γ -aminobutírico (GABA) por bactérias do género *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Barrett *et al.*, 2012) e a

produção de dopamina e/ou noradrenalina por membros do género *Escherichia*, *Bacillus* e *Saccharomyces*. O microbiota parece, também, modular a atividade de enzimas envolvidas na síntese de dopamina (Nair *et al.*, 2018).

Além do mais, o microbiota pode influenciar de forma significativa a resposta inflamatória. Efetivamente, enquanto que algumas bactérias como a *Bacteroides fragilis* induzem a produção de citocinas anti-inflamatórias, tais como, IL-10 e IL-13, outras bactérias, incluindo a *Salmonella typhimurium* e a *Clostridium difficile* produzem citocinas inflamatórias promovendo um estado inflamatório (Lombardi *et al.*, 2018).

3.2. A disbiose e a Doença de Parkinson

Nos doentes com DP observa-se frequentemente disbiose. Uma das alterações do microbiota que tem sido consistentemente observada nestes doentes é uma diminuição de *Prevotellaceae* nas amostras fecais (Scheperjans *et al.*, 2015). Também um aumento relativo de *Enterobacteriaceae* tem sido observado na DP, sendo que este tem sido correlacionado positivamente com a severidade da instabilidade postural e dificuldade na marcha (Scheperjans *et al.*, 2015).

Acrescenta-se a esta disbiose a propensão para infeção por *Helicobacter pylori* (Felice *et al.*, 2016) também de elevada prevalência nos doentes parkinsonianos (Sun e Shen, 2018). A sua erradicação melhora os sintomas, permitindo uma melhor absorção de L-dopa, dado que há uma melhoria da biodisponibilidade do fármaco (Mulak e Bonaz, 2015).

O decréscimo de *Prevotellaceae* tem sido associado a uma diminuição dos níveis de grelina observada na DP (Unger *et al.*, 2011). A grelina é uma hormona intestinal que, entre outras funções, está envolvida na regulação da função da dopamina no sistema nigroestriatal (Andrews *et al.*, 2009). Além do mais, o decréscimo de *Prevotellaceae* resulta numa diminuição dos níveis de AGCC (Arumugam *et al.*, 2011), em particular de acetato, propionato e butirato, e afeta a síntese de mucina, estando associado a um aumento da permeabilidade intestinal (Forsyth *et al.*, 2011). Neste contexto, importa referir que os doentes parkinsonianos apresentam, normalmente, uma permeabilidade intestinal aumentada, a qual se parece correlacionar com a acumulação de α -sin [Figura 3].

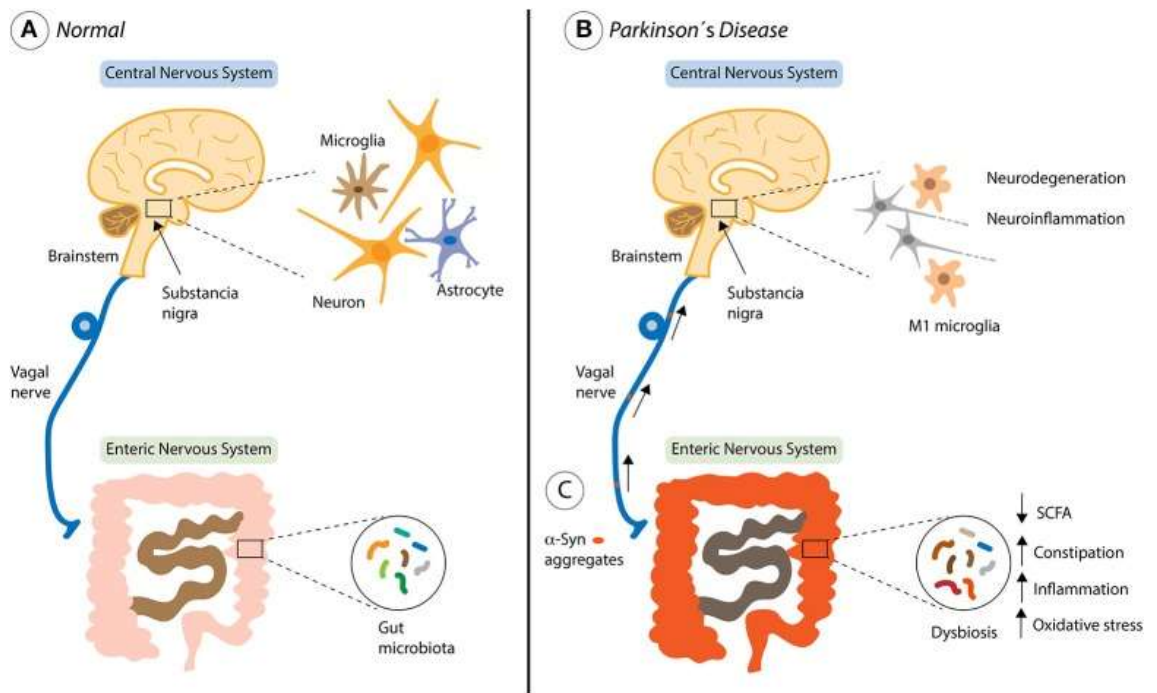


Figura 3. Papel do microbiota intestinal na progressão da Doença de Parkinson (Retirado de Troncoso-Escudero *et al.*, 2018).

Como consequência do aumento da permeabilidade da barreira intestinal, ocorre a translocação de bactérias e/ou de produtos bacterianos como o lipopolissacarídeo (LPS), uma endotoxina componente (Forsyth *et al.*, 2011) da membrana externa das bactérias Gram-negativas, para a mucosa intestinal e lâmina própria. Aí, interagem, nomeadamente através da ligação a TRLs, com células envolvidas na resposta imune, tais como, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, culminando ultimamente na ativação de vias inflamatórias, nomeadamente da via do NF- κ B. A ativação destas cascatas inflamatórias resulta na produção de mediadores inflamatórios, tais como, ROS/RNS, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, os quais, por sua vez, recrutam mais células imunes, levando, desta forma, ao estabelecimento de um estado inflamatório, que se se tornar persistente, poderá, não só, causar injúria intestinal como, também, ter um forte impacto no SNC.

3.3. O impacto da inflamação intestinal na homeostasia cerebral

O estabelecimento de um estado inflamatório no intestino associado a disbiose e a uma barreira intestinal comprometida poderá, através de vários mecanismos, alguns ainda pouco esclarecidos, ter um forte impacto na homeostase cerebral.

A inflamação intestinal poderá resultar em importantes alterações estruturais da α -sin no Sistema Nervoso Entérico (SNE), levando à sua acumulação e agregação. Neste contexto, estudos clínicos revelam que os doentes parkinsonícos apresentam uma acumulação de α -sin

no SNE (Braak *et al.*, 2006; Sánchez-Ferro *et al.*, 2015) e que esta acumulação está associada a danos nos neurónios entéricos, podendo desempenhar um papel crucial na disfunção GI (Beach *et al.*, 2010). Importantemente, estes agregados de α -sin aparecem no SNE antes de surgirem no cérebro (Pouclet *et al.*, 2012; Corbillé, Neunlist e Derkinderen, 2016).

Além do mais, a α -sin parece comportar-se como uma proteína priónica durante a patogénese da DP, ou seja, a α -sin “mal enrolada” funciona como um agente infeccioso que propaga a patologia de célula para célula, induzindo um enrolamento defeituoso das moléculas de α -sin nas proximidades, tornando-as patogénicas (Visanji *et al.*, 2014). Assim, Braak colocou a hipótese de que a sinucleinopatia se inicia no SNE, por ação de uma resposta inflamatória desencadeada por fatores ambientais que poderão incluir uma alteração do microbiota intestinal, microorganismos patogénicos ou toxinas, e que a α -sin “mal-enrolada” se propaga prionicamente, através do nervo vago, em direção ao SNC (Braak *et al.*, 2003), onde, tal como discutido anteriormente, poderá contribuir para a ativação da microglia e, conseqüentemente, para o desenvolvimento da neuroinflamação e degeneração dos neurónios dopaminérgicos. Esta hipótese tem sido apoiada por vários estudos. Por exemplo, num estudo em que se procedeu à injeção de oligómeros de α -sin na parede intestinal de ratos, observou-se a propagação da proteína através do nervo vago até ao tronco cerebral (Holmqvist *et al.*, 2014). Além do mais, Hansen e colaboradores observaram que ao transplantar neurónios de ratos “wild-type” no estriado de ratos que sobreexpressam a α -sin humana, os neurónios transplantados incorporaram a α -sin humana, demonstrando que a α -sin pode ser transmitida a partir do tecido do estriado do hospedeiro para neurónios dopaminérgicos transplantados (Hansen *et al.*, 2011). Adicionalmente, a execução de vagotomia truncal completa tem sido associada a um menor risco de desenvolvimento de DP, o que vem corroborar a teoria de que o nervo vago serve de via de propagação da DP do intestino para o cérebro (Svensson *et al.*, 2015).

Em adição, os mediadores inflamatórios podem, através da circulação sistémica, influenciar a homeostase cerebral. Efetivamente, citocinas inflamatórias, tais como, o TNF- α e algumas ILs, são capazes de provocar uma disfunção da Barreira Hemato-Encefálica (BHE) associada a um aumento da sua permeabilidade, o que por sua vez, permite a passagem de células imunes periféricas para o parênquima cerebral, onde vão ativar as células microgliais.

Em suma, a inflamação intestinal associada a disbiose e a uma permeabilidade aumentada da barreira intestinal poderá desempenhar um papel chave na patogénese da DP.

4. Terapias inovadoras baseadas na modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro

Atualmente a DP não tem cura. É, pois, urgente o desenvolvimento de novas estratégias capazes de prevenir e/ou travar a neurodegeneração que ocorre nesta doença.

Neste contexto, considerando o potencial papel do microbiota no desenvolvimento da DP, acima discutido, intervenções baseadas na utilização de compostos capazes de modular a composição do microbiota e assim, influenciar o eixo microbiota-intestino-cérebro poderão proporcionar, uma janela de oportunidade para complementar as terapias clássicas (Cryan e Dinan, 2012; Perez-Pardo *et al.*, 2017). De seguida, será discutido o potencial efeito benéfico da utilização de probióticos, prebióticos e polifenóis na DP.

4.1. Probióticos

Probióticos são preparações de bactérias ou leveduras vivas ou atenuadas. Têm como objetivo melhorar a imunidade, inibir competitivamente o crescimento de bactérias patogénicas e fornecer vitaminas essenciais e cofatores, não endógenos, necessários ao organismo humano (Lombardi *et al.*, 2018).

Os probióticos mais comuns utilizados são representativos de *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Bifidobacteria* e leveduras (Varankovich, Nickerson e Korber, 2015).

Estudos em modelos animais demonstram que a toma de *Bifidobacterium infantis* durante 14 dias diminui significativamente os níveis de TNF- α e IL-6 no córtex frontal (Desbonnet *et al.*, 2008).

Vários estudos demonstram que os probióticos melhoram a integridade do epitélio intestinal, impedindo a rutura da barreira, estimulando a homeostase da mucosa do sistema imunitário e suprimindo o crescimento de bactérias patogénicas (Sartor, 2005; Patel *et al.*, 2012). Adicionalmente, diferentes estirpes de probióticos estimulam a motilidade intestinal e reduzem a disfunção GI ao aumentar as evacuações (Zaharoni *et al.*, 2011). Nomeadamente, num ensaio clínico randomizado, duplamente cego, placebo controlado, a suplementação com *Lactobacillus reuteri* melhorou a frequência das evacuações em adultos com obstipação funcional crónica (Ojetti *et al.*, 2014).

Na DP, ainda existem muito poucos estudos relacionados com o uso de probióticos para fim terapêutico. No entanto, um estudo realizado em doentes parkinsonianos que sofrem de obstipação crónica, em que estes receberam, durante cinco semanas, *Lactobacillus casei* Shirota obtiveram uma melhoria da consistência das fezes assim como uma diminuição da dor e inchaço abdominal (Cassani *et al.*, 2011) [Figura 4].

Assim, os probióticos demonstram ser eficazes na alteração da disbiose associada à DP, melhorando a função GI, consequentemente reduzindo o vazamento intestinal, a translocação bacteriana, a neuroinflamação associada ao SNE e aumentando a absorção de levodopa (Perez-Pardo *et al.*, 2017).

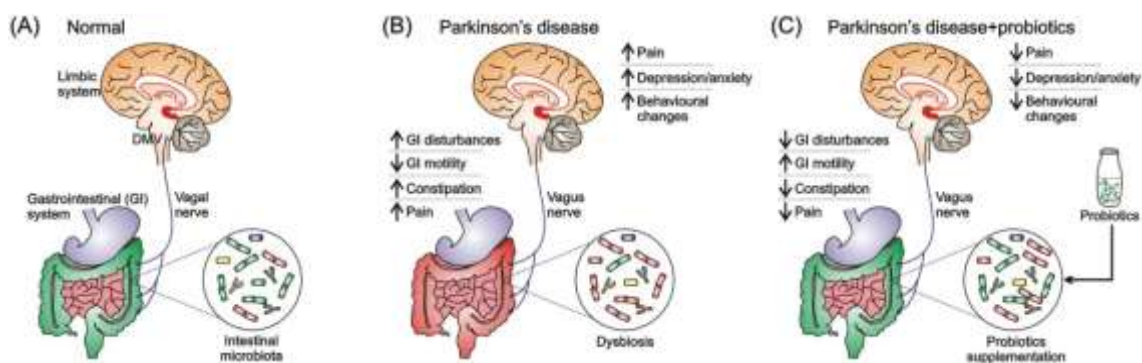


Figura 4. Esquema representativo do eixo microbiota-intestino-cérebro numa situação normal, na Doença de Parkinson e com a suplementação com probióticos (Retirado de Felice *et al.*, 2016).

4.2. Prebióticos

Os prebióticos são oligossacáridos que beneficiam o hospedeiro ao seletivamente estimular o crescimento e a atividade de bactérias no intestino (Gibson e Roberfroid, 1995).

Os galacto-oligossacáridos (GOS) e os fruto-oligossacáridos (FOS), dois dos prebióticos mais conhecidos, são metabolizados no cólon pela maioria das *Bifidobacteria*. Os AGCC produzidos por estas bactérias acidificam o cólon, impossibilitando a sobrevivência e proliferação das bactérias patogênicas (Kovács *et al.*, 2013). Estudos em modelos animais, demonstram que GOS e FOS aumentam os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo (Savignac *et al.*, 2013) e dado que os BDNF são importantes sinalizadores na sobrevivência neuronal (Numakawa *et al.*, 2010) a suplementação com ambos terá implicações na neuroproteção cerebral.

O arabinóxilano e a inulina, também prebióticos, estimulam o crescimento de bactérias produtoras de butirato (Abbeele, Van Den *et al.*, 2011).

Também as fibras prebióticas melhoram a função imunitária (Jeurink *et al.*, 2013) motilidade intestinal e obstipação (Meksawan *et al.*, 2016). Tal como já foi mencionado, os doentes parkinsonianos possuem uma baixa abundância de bactérias produtoras de butirato (Keshavarzian *et al.*, 2015; Unger *et al.*, 2016) que poderia ser corrigido com a toma de fibras prebióticas.

No entanto, apesar de todas estas evidências, o uso de prebióticos nunca foi investigado em doentes parkinsónicos e os detalhes do seu mecanismo de ação ainda estão por explorar.

4.3. Polifenóis da dieta

Os polifenóis são metabolitos secundários das plantas que devido à sua capacidade de modular vias de sinalização celular e a expressão de genes, nomeadamente ao nível do intestino e cérebro (Nunes *et al.*, 2013; Nunes *et al.*, 2016; Martorana, 2019), poderão prevenir a ativação exacerbada da microglia (Haslberger *et al.*, 2019), evitar a disfunção mitocondrial (Geed *et al.*, 2014) e o *stress* oxidativo (Reglodi *et al.*, 2017), mecanismos moleculares que desempenham um importante papel na DP. Para além disso, os polifenóis podem proteger a barreira intestinal (Nunes *et al.*, 2019) e ter um efeito benéfico no microbiota, agindo como prebióticos (Kawabata, Yoshioka e Terao, 2019). Efetivamente, a análise de amostras fecais de indivíduos que ingeriram vinho tinto, durante 20 dias, contendo antocianinas, flavonóis e ácidos fenólicos, mostrou um aumento da proporção dos filos *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (Queipo-Ortuño *et al.*, 2012). De notar também que o ácido gálico, a quercetina e catequinas derivadas do chá são capazes de inibir a *H.pylori* (Ankolekar *et al.*, 2011).

Conclusão

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum afetando de forma extremamente negativa a qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares. Apesar da investigação que tem vindo a ser desenvolvida ao longo dos anos, não se conhecem ainda as causas específicas da doença. Além do mais, a terapia farmacológica atualmente utilizada revela-se claramente ineficaz, pois além de não limitar a neurodegeneração, apresenta ainda importantes efeitos adversos num elevado número de doentes.

Recentemente, vários estudos têm evidenciado que uma disfunção do eixo microbiota-intestino-cérebro poderá desempenhar um importante papel no desenvolvimento dos mecanismos subjacentes à neurodegeneração que ocorre na DP, tais como modificações estruturais da α -sin, disfunção mitocondrial, *stress* oxidativo e neuroinflamação.

Estes estudos vieram abrir de forma importante uma nova janela de investigação no contexto da DP, levando à exploração de novos mecanismos de disfunção associados a esta doença, bem como à pesquisa de novas abordagens terapêuticas capazes de efetivamente prevenir e/ou limitar a neurodegeneração.

Neste contexto, é de referir que compostos como probióticos, prebióticos e polifenóis da dieta, devido à sua capacidade de modular o microbiota intestinal, entre outros mecanismos, poderão ser úteis no desenvolvimento de novas estratégias capazes de prevenir a degeneração e morte dos neurónios dopaminérgicos. Efetivamente, os estudos citados neste documento sugerem fortemente que estes compostos podem melhorar os sintomas motores e não motores.

Em suma, a investigação recente acerca do potencial papel do microbiota intestinal na patogénese da DP é altamente promissora, devendo ser aprofundada de modo a que novos mecanismos moleculares associados à doença sejam elucidados e no futuro se desenvolvam terapias inovadoras e eficazes capazes de prevenir e/ou tratar esta doença neurodegenerativa.

Referências Bibliográficas

ABBEELE, P.; GÉRARD, P.; RABOT, S.; BRUNEAU, A.; EL AIDY, S.; DERRIEN, M.; KLEEREBEZEM, M.; ZOETENDAL, E.; SMIDT, H.; VERSTRAETE, W.; WIELE, T.; POSSEMIERS, S. - Arabinoxylans and inulin differentially modulate the mucosal and luminal gut microbiota and mucin-degradation in humanized rats. **Environmental Microbiology**. ISSN 14622912. 13:10 (2011) 2667–2680.

ANDREWS, Z.; ERION, D.; BEILER, R.; LIU, Z.; ABIZAID, A.; ZIGMAN, J.; ELSWORTH, J.; SAVITT, J.; DIMARCHI, R.; TSCHOEP, M.; ROTH, R.; GAO, X.; HORVATH, T. - Ghrelin promotes and protects nigrostriatal dopamine function via a UCP2-dependent mitochondrial mechanism. **Journal of Neuroscience**. ISSN 02706474. 29:45 (2009) 14057–14065.

ANKOLEKAR, C.; JOHNSON, D.; PINTO, M.; JOHNSON, K.; LABBE, R.; SHETTY, K. - Inhibitory Potential of Tea Polyphenolics and Influence of Extraction Time Against *Helicobacter pylori* and Lack of Inhibition of Beneficial Lactic Acid Bacteria. **Journal of Medicinal Food**. ISSN 1096-620X. 14:11 (2011) 1321–1329.

ARUMUGAM, M.; RAES, J.; PELLETIER, E.; LE PASLIER, D.; YAMADA, T.; MENDE, D.; FERNANDES, G.; TAP, J.; BRULS, T.; BATTO, J.; BERTALAN, M.; BORRUEL, N.; CASELLAS, F.; FERNANDEZ, L.; GAUTIER, L.; HANSEN, T.; HATTORI, M.; HAYASHI, T.; KLEEREBEZEM, M.; KUROKAWA, K.; LECLERC, M.; LEVENEZ, F.; MANICHANH, C.; NIELSEN, H.; NIELSEN, T.; PONS, N.; POULAIN, J.; QIN, J.; SICHERITZ-PONTEN, T.; TIMS, S.; TORRENTS, D.; UGARTE, E.; ZOETENDAL, E.; WANG, J.; GUARNER, F.; PEDERSEN, O.; DE VOS, W.; BRUNAK, S.; DORÉ, J.; WEISSENBACH, J.; EHRLICH, S.; BORK, P. - Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**. ISSN 14764687. 473:7346 (2011) 174–180.

AUSTIN, S.; FLODEN, A.; MURPHY, E.; COMBS, C. - α -synuclein expression modulates microglial activation phenotype. **Journal of Neuroscience**. ISSN 02706474. 26:41 (2006) 10558–10563.

BARRETT, E.; FITZGERALD, P.; DINAN, T.; CRYAN, J.; ROSS, R.; QUIGLEY, E.; SHANAHAN, F.; KIELY, B.; FITZGERALD, G.; O'TOOLE, P.; STANTON, C. - Bifidobacterium breve with α -Linolenic Acid and Linoleic Acid Alters Fatty Acid Metabolism in the Maternal Separation Model of Irritable Bowel Syndrome. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 7:11 (2012) e48159.

BEACH, T.; ADLER, C.; SUE, L.; VEDDERS, L.; LUE, L.; WHITE, C.; AKIYAMA, H.; CAVINESS, J.; SHILL, H.; SABBAGH, M.; WALKER, D. - Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. **Acta Neuropathologica**. ISSN 00016322. 119:6 (2010) 689–702.

BENGOA-VERGNIORY, N.; ROBERTS, R.; WADE-MARTINS, R.; ALEGRE-ABARRATEGUI, J. - Alpha-synuclein oligomers: a new hope. **Acta Neuropathologica**. ISSN 14320533. 134:6 (2017) 819–838.

BORRE, Y.; MOLONEY, R.; CLARKE, G.; DINAN, T.; CRYAN, T. - The impact of microbiota on brain and behavior: Mechanisms & therapeutic potential. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. ISSN 22148019. 817 (2014) 373–403.

BORUTAITE, V.; MORKUNIENE, R.; BROWN, G. - Nitric oxide donors, nitrosothiols and mitochondrial respiration inhibitors induce caspase activation by different mechanisms. **FEBS Letters**. ISSN 00145793. 467:2–3 (2000) 155–159.

BRAAK, H.; RUB, U.; GAI, U.; DEL TREDICI, K. - Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. **Journal of Neural Transmission**. ISSN 03009564. 110:5 (2003) 517–536.

BRAAK, H.; DE VOS, R.; BOHL, J.; DEL TREDICI, K. - Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. **Neuroscience Letters**. ISSN 03043940. 396:1 (2006) 67–72.

BROWN, G.; NEHER, J. - Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons. **Molecular Neurobiology**. ISSN 08937648. 41:2-3 (2010) 242–247.

CAPUTI, V.; GIRON, M. - Molecular Sciences Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**. 19 (2018) 1689.

CASSANI, E.; PRIVITERA, G.; PEZZOLI, G.; PUSANI, C.; MADIO, C.; IORIO, L.; BARICHELLA, M. - Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. **Minerva Gastroenterologica e Dietologica**. ISSN 00264776. 57:2 (2011) 117–121.

CERRI, S.; MUS, L.; BLANDINI, F. - Parkinson's Disease in Women and Men: What's the

Difference? **Journal of Parkinson's Disease**. ISSN 1877718X. 9:3 (2019) 501–515.

CHAUDHURI, K.; PRIETO-JURCYNKA, C.; NAIDU, Y.; MITRA, T.; FRADES-PAYO, B.; TLUK, S.; RUESSMANN, A.; ODIN, P.; MACPHEE, G.; STOCCHI, F.; ONDO, W.; SETHI, K.; SCHAPIRA, A.; CASTRILLO, J.; MARTINEZ-MARTIN, P. - The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. **Movement Disorders**. ISSN 08853185. 25:6 (2010) 704–709.

CORBILLÉ, A.; NEUNLIST, M.; DERKINDEREN, P. - Cross-linking for the analysis of α -synuclein in the enteric nervous system. **Journal of Neurochemistry**. ISSN 00223042. 139:5 (2016) 839–847.

CRYAN, J.; DINAN, T. - Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**. ISSN 1471003X. 13:10 (2012) 701–712.

DEHAY, B.; BOURDENX, M.; GORRY, P.; PRZEDBORSKI, S.; VILA, M.; HUNOT, S.; SINGLETON, A.; OLANOW, C.; MERCHANT, K.; BEZARD, E.; PETSKO, G.; MEISSNER, W. - Targeting α -synuclein for treating Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. **Lancet Neurology**. 14:8 (2015) 855–866.

DESBONNET, L.; GARRETT, L.; CLARKE, G.; KIELY, B.; CRYAN, J.; DINAN, T. - Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. **Neuroscience**. ISSN 03064522. 170:4 (2010) 1179–1188.

DESBONNET, L.; GARRETT, L.; CLARKE, G.; BIENENSTOCK, J.; DINAN, T. - The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. **Journal of Psychiatric Research**. ISSN 00223956. 43:2 (2008) 164–174.

DEXTER, D.; CARTER, C.; WELLS, F.; JAVOY-AGID, F.; AGID, Y.; LEES, A.; JENNER, P.; MARSDEN, C. - Basal Lipid Peroxidation in Substantia Nigra Is Increased in Parkinson's Disease. **Journal of Neurochemistry**. ISSN 0022-3042. 52:2 (1989) 381–389.

DEXTER, D.; SIAN, J.; ROSE, S.; HINDMARSH, J.; MANN, V.; COOPER, J.; WELLS, F.; DANIEL, S.; LEES, A.; SCHAPIRA, A.; JENNER, P.; MARSDEN, C. - Indices of oxidative stress and mitochondrial function in individuals with incidental Lewy body disease. **Annals of Neurology**. ISSN 0364-5134. 35:1 (1994) 38–44.

DUMONT, M.; FLINT BEAL, M. - Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer's disease. **Free Radical Biology and Medicine**. 3:4 (2013) 461–491.

DUTTA, S.; VERMA, S.; JAIN, V.; SURAPANENI, B.; VINAYEK, R.; PHILLIPS, L.; NAIR, P. - Parkinson's Disease: The Emerging Role of Gut Dysbiosis, Antibiotics, Probiotics, and Fecal Microbiota Transplantation. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**. ISSN 2093-0879. 25:3 (2019) 363–376.

DZAMKO, N.; GYSBERS, A.; PERERA, G.; BAHAR, A.; SHANKAR, A.; GAO, J.; FU, Y.; HALLIDAY, G.- Toll-like receptor 2 is increased in neurons in Parkinson's disease brain and may contribute to alpha-synuclein pathology. **Acta Neuropathologica**. 133:2 (2017) 303–319.

FASANO, A.; VISANJLI, N.; LIU, L.; LANG, A.; PHEIFFER, R. - Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744465. 14:6 (2015) 625–639.

FELICE, V.; QUIGLEY, E.; SULLIVAN, A.; O'KEEFE, G.; O'MAHONY, S. - Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. **Parkinsonism and Related Disorders**. 27 (2016) 1–8.

FORSYTH, C.; SHANNON, K.; KORDOWER, J.; VOIGT, R.; SHAIKH, M.; JAGLIN, J.; ESTES, J.; DODIYA, H.; KESHAVARZIAN, A. - Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 6:12 (2011) e28032.

GEED, M.; GARABADU, D.; AHMAD, A.; KRISHNAMURTHY, S. - Silibinin pretreatment attenuates biochemical and behavioral changes induced by intrastriatal MPP+ injection in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. ISSN 18735177. 117 (2014) 92–103.

GIBSON, G.; ROBERFROID, M. - Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. **The Journal of Nutrition**. ISSN 0022-3166. 125:6 (1995) 1401–1412.

GRIFFITH, O.; MEISTER, A. - Origin and turnover of mitochondrial glutathione. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 82:14 (1985) 4668–4672.

HANSEN, C.; ANGOT, E.; BERGSTROM, A.; STEINER, J.; PIERI, L.; PAUL, G.; OUTEIRO, T.; MELKI, R.; KALLUNKI, P.; FOG, K. - α -Synuclein propagates from mouse brain to grafted

dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. **The Journal of Clinical Investigation**. 121:2 (2011) 715–725.

HASLBERGER, A.; RUSSO, M.; JOSÉ PÉREZ-CANO F.; CHOI, D.; AZAM, S.; KIM, I.; KIM, J.; HAQUE M. - Regulation of Toll-Like Receptor (TLR) Signaling Pathway by Polyphenols in the Treatment of Age-Linked Neurodegenerative Diseases: Focus on TLR4 Signaling. **Frontiers in Immunology**. 10 (2019) 1000.

HATTORI, N.; MIZUNO, Y. - Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. **Nippon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine**. ISSN 00471852. 60:4 (2002) 406–411.

HAUSER, D.; HASTINGS, T. - Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. **Neurobiology of Disease**. ISSN 09699961. 51 (2013) 35–42.

HEALES, S.; BOLAÑOS, J.; CLARK, J. - Glutathione depletion is accompanied by increased neuronal nitric oxide synthase activity. **Neurochemical Research**. ISSN 03643190. 21:1 (1996) 35–39.

HOENEN, C.; GUSTIN, A.; BIRCK, C.; KIRCHMEYER, M.; BEAUME, N.; FELTEN, P.; GRANDBARBE, L.; HEUSCHLING, P.; HEURTAUX, T. - Alpha-synuclein proteins promote pro-inflammatory cascades in microglia: Stronger effects of the a53t mutant. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 11:9 (2016) e0162717.

HOLMQVIST, S.; CHUTNA, O.; BOUSSET, L.; ALDRIN-KIRK, P.; LI, W.; BJORKLUND, T.; WANG, Z.; ROYBON, L.; MELKI, R.; LI, J. - Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. **Acta Neuropathologica**. ISSN 14320533. 128:6 (2014) 805–820.

HSU, M.; SRINIVAS, B.; KUMAR, J.; SUBRAMANIAN, R.; ANDERSEN, J. - Glutathione depletion resulting in selective mitochondrial complex I inhibition in dopaminergic cells is via an NO-mediated pathway not involving peroxynitrite: implications for Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**. ISSN 00223042. 92:5 (2005) 1091–1103.

JEURINK, P., VAN ESCH, B., RIJNIERSE, A.; GARSSSEN, J.; KNIPPELS, L. - Mechanisms underlying immune effects of dietary oligosaccharides. **The American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 0002-9165. 98:2 (2013) 572S-577S.

JHA, N.; JURMA, O.; LALLI, G.; LIU, Y.; PETTUS, E.; GREENAMYRE J.; LIU R.; FORMAN H.;

ANDERSEN J. - Glutathione depletion in PC12 results in selective inhibition of mitochondrial complex I activity: Implications for Parkinson's disease. **Journal of Biological Chemistry**. ISSN 00219258. 275:34 (2000) 26096–26101.

JOHNSON, M.; STRINGER, A.; BOBROVSKAYA, L. - Rotenone induces gastrointestinal pathology and microbiota alterations in a rat model of Parkinson's disease. **NeuroToxicology**. ISSN 18729711. 65 (2018) 174–185.

KALIA, L.; LANG, A.; SHULMAN, G. - Parkinson's disease. **The Lancet**. . ISSN 0140-6736. 386 (2015) 896–912.

KAUR, K.; GILL J.; BANSAL, P.; DESHMUKH R. - Neuroinflammation - A major cause for striatal dopaminergic degeneration in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**. ISSN 18785883. 381 (2017) 308–314.

KAWABATA, K.; YOSHIOKA, Y.; TERAOKA, J. - Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols. **Molecules**. 24 (2019) 370.

KEENEY, P, XIE, J., CAPALDI, R, BENNETT, J. - Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled. **Journal of Neuroscience**. ISSN 02706474. 26:19 (2006) 5256–5264.

KESHAVARZIAN, A.; GREEN, S.; ENGEN, P.; VOIGT, R.; NAQIB, A.; FORSYTH, C.; MUTLU, E.; SHANNON, K. - Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. **Movement Disorders**. ISSN 08853185. 30:10 (2015) 1351–1360.

KIM, W.; MOHNEY, R.; WILSON, B.; JOHNSON, G.; LIU, B.; HONG, J. - Regional difference in susceptibility to lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in the rat brain: Role of microglia. **Journal of Neuroscience**. ISSN 02706474. 20:16 (2000) 6309–6316.

KOVÁCS, Z.; BENJAMINS, E.; GRAU, K.; UR REHMAN, A.; EBRAHIMI, M.; CZERMAK, P. - Recent developments in manufacturing oligosaccharides with prebiotic functions. **Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology**. ISSN 07246145. 143 (2013) 257–295.

LASH, L. - Mitochondrial glutathione transport: Physiological, pathological and toxicological implications. **Chemico-Biological Interactions**. ISSN 00092797. 163:1–2 (2006) 54–67.

LAWAND, N.; SAADE, N.; EL-AGNAF, O.; SAFIEH-GARABEDIAN, B. - Targeting α -synuclein as a therapeutic strategy for Parkinson's disease. **Expert Opinion on Therapeutic**

Targets. ISSN 17447631. 19:10 (2015) 1351–1360.

LILL, C. - Genetics of Parkinson's disease. **Molecular and Cellular Probes.** ISSN 10961194. 30:6 (2016) 386–396.

LOMBARDI, V.; DE MEIRLEIR, K.; SUBRAMANIAN, K.; NOURANI, S.; DAGDA, R.; DELANEY, S.; PALOTÁS, A. - Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. **The Journal of Nutritional Biochemistry.** ISSN 0955-2863. 61(2018) 1–16.

LUDTMANN, M.; ANGELOVA, P.; HORROCKS, M.; CHOI, M.; RODRIGUES, M.; BAEV A.; BEREZHNOV, A.; YAO, Z.; LITTLE, D.; BANUSHI, B.; AL-MENHALI, A.; RANASINGHE, R.; WHITEN, D.; YAPOM, R.; DOLT, K.; DEVINE, M.; GISSEN, P.; KUNATH, T.; JAGANJAC, M.; PAVLOV, E.; KLENERMAN, D.; ABRAMOV, A.; GANDHI, S. - α -synuclein oligomers interact with ATP synthase and open the permeability transition pore in Parkinson's disease. **Nature Communications.** ISSN 20411723. 9:1 (2018) 2293.

MARTIN, H.; TEISMANN, P. - Glutathione - A review on its role and significance in Parkinson's disease. **FASEB Journal.** ISSN 08926638. 23:10 (2009) 3263–3272.

MASTROBERARDINO, P.; HOFFMAN, E.; HOROWITZ, M.; BETARBET, R.; TAYLOR, G.; CHENG, D.; NA, H.; GUTEKUNST, C.; GEARING, M.; TROJANOWSKI, J.; ANDERSON, M.; CHU, C.; PENG, J.; GREENAMYRE, J. - A novel transferrin/TfR2-mediated mitochondrial iron transport system is disrupted in Parkinson's disease. **Neurobiology of Disease.** ISSN 09699961. 34:3 (2009) 417–431.

MCNAUGHT, K. - Protein-handling dysfunction in Parkinson's disease. **Handbook of Clinical Neurology.** ISSN 00729752. 83 (2007) 571–590.

MEKSAWAN, K.; CHAOTRAKUL, C.; LEEAPHORN, N.; GONLCHANVIT, S.; EIAM-ONG, S.; KANJANABUCH, T. - Effects of fructo-oligosaccharide supplementation on constipation in elderly continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. **Peritoneal Dialysis International.** ISSN 17184304. 36:1 (2016) 60–66.

MULAK, A.; BONAZ, B.- Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. **World journal of gastroenterology.** ISSN 2219-2840. 21:37 (2015) 10609–20.

MUYDERMAN, H.; NILSSON, M.; SIMS, N. - Neurobiology of Disease Highly Selective and Prolonged Depletion of Mitochondrial Glutathione in Astrocytes Markedly Increases

Sensitivity to Peroxynitrite. **Journal of Neuroscience**. 24:37 (2004) 8019–8028.

NAIR, A.; RAMACHANDRAN, V.; JOGHEE, N.; ANTONY, S.; RAMALINGAM, G. - Gut microbiota dysfunction as reliable non-invasive early diagnostic biomarkers in the pathophysiology of Parkinson's disease: A critical review. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**. ISSN 20930887. 24:1 (2018) 30–42.

NICHOLLS, D. - Mitochondrial function and dysfunction in the cell: Its relevance to aging and aging-related disease. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**. ISSN 13572725. 34:11 (2002) 1372–1381.

NICHOLLS, D. - Oxidative Stress and Energy Crises in Neuronal Dysfunction. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 00778923. 1147:1 (2008) 53–60.

NICKLAS, W.; VYAS, I.; HEIKKILA, E. - Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. **Life Sciences**. ISSN 00243205. 36:26 (1985) 2503–2508.

NUMAKAWA, T.; SUZUKI, S.; KUMAMARU, E.; ADACHI, N.; RICHARDS, M.; KUNUGI, H. - BDNF function and intracellular signaling in neurons. **Histology and Histopathology**. ISSN 02133911. 25:2 (2010) 237–258.

NUNES, C.; BARBOSA, R.; ALMEIDA, L.; LARANJINHA, J. - Nitric oxide and DOPAC-induced cell death: From GSH depletion to mitochondrial energy crisis. **Molecular and Cellular Neuroscience**. ISSN 10447431. 48:1 (2011) 94–103.

NUSSBAUM, R.; ELLIS, C. - Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 348:14 (2003) 1356–1364.

OJETTI, V.; IANIRO, G.; TORTORA, A.; D'ANGELO, G.; DI RIENZO, T.; BIBBÒ, S.; MIGNECO, A.; GASBARRINI, A. - The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in adults with chronic functional constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**. ISSN 18418724. 23:4 (2014) 387–391.

PARIHAR, M.; PARIHAR, A.; FUJITA, M.; HASHIMOTO, M.; GHAFOURIFAR, P. - Mitochondrial association of alpha-synuclein causes oxidative stress. **Cellular and Molecular Life Sciences**. ISSN 1420682X. 65:7–8 (2008) 1272–1284.

PARK, J.; DAVIS, R.; SUE, C. - Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New

Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. **Current Neurology and Neuroscience Reports**. ISSN 15346293. 18:5 (2018) 21.

PATEL, R.; MYERS, L.; KURUNDKAR, A.; NUSRAT, A.; LIN, P. - Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. **American Journal of Pathology**. ISSN 00029440. 180:2 (2012) 626–635.

PEREZ-PARDO, P.; KLIEST, T.; DODIYA, H.; BROERSEN, L.; GARSSSEN, J.; KESHAVARZIAN, A.; KRANEVELD, A. - The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. **European Journal of Pharmacology**. ISSN 0014-2999. 817 (2017) 86–95.

PFEIFFER, R. - Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**. ISSN 13538020. 17:1 (2011) 10–15.

POSTUMA, R.; AARSLAND, D.; BARONE, P.; BURN, D.; HAWKES, C.; OERTEL, W.; ZIEMSEN, T. - Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. **Movement Disorders**. ISSN 08853185. 27:5 (2012) 617–626.

POUCLET, H.; LÉBOUVIER, T.; CORON, E.; ROUAUD, T.; FLAMANT, M.; TOULGOAT, F.; ROY, M.; VAVASSEUR, F.; BRULEY DES VARANNES, S.; NEUNLIST, M.; DERKINDEREN, P. - Analysis of colonic alpha-synuclein pathology in multiple system atrophy. **Parkinsonism and Related Disorders**. ISSN 13538020. 18:7 (2012) 893–895.

QIAN, L.; FLOOD, P.; HONG, J. - Neuroinflammation is a key player in Parkinson's disease and a prime target for therapy. **Journal of neural transmission**. ISSN 1435-1463. 117:8 (2010) 971–9.

QUEIPO-ORTUÑO, M.; BOTO-ORDÓÑEZ, M.; MURRI, M.; GOMES-ZUMAQUERO, J.; CLEMENTE-POSTIGO, M.; ESTRUCH, R.; CARDONA DIAZ F.; ANDRÉS-LACUEVA, C.; TINAHONES, F. - Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. **The American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 0002-9165. 95:6 (2012) 1323–1334.

RAJILIĆ-STOJANOVIĆ, M.; SMIDT, H.; DE VOS, W. - Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. **Environmental Microbiology**. ISSN 1462-2912. 9:9 (2007) 2125–2136.

REGLODI, D.; RENAUD, J.; TAMAS, A.; TIZABI, Y.; SOCÍAS, S.; DEL-BEL, E.; RAISMAN-VOZARI, R. - Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: Role of antibiotics,

polyphenols and neuropeptides. **Progress in Neurobiology**. ISSN 18735118. 155 (2017) 120–148.

RICHARDSON, J.; QUAN, Y.; SHERER, T.; GREENAMYRE, J.; MILLER, G. - Paraquat Neurotoxicity is Distinct from that of MPTP and Rotenone. **Toxicological Sciences**. ISSN 1096-0929. 88:1 (2005) 193–201.

SAMPSON, T.; DEBELIUS, J.; THRON, T.; JANSSEN, S.; SHASTRI, G.; ILHAN, Z.; CHALLIS, C.; SCHRETTTER, C.; ROCHA, S.; GRADINARU, V.; CHESSELET, M.; KESHAVARZIAN, A.; SHANNON, K.; KRAJMALNIK-BROWN, R.; WITTUNG-STAFSHEDE, P.; KNIGHT, R.; MAZMANIAN, S. - Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. **Cell**. ISSN 0092-8674. 167:6 (2016) 1469-1480.e12.

SÁNCHEZ-FERRO, A.; RÁBANO, A.; CATALÁN, M.; RODRÍGUEZ-VALCÁRCCEL, F.; DÍEZ, S.; HERREROS-RODRÍGUEZ, J.; GARCÍA-COBOS, E.; ÁLVAREZ-SANTULLANO, M.; LÓPEZ-MANZANARES, L.; MOSQUEIRA, A.; DESOJO, L.; LÓPEZ-LOZANO, J.; LÓPEZ-VALDÉS, E.; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, R.; MOLINA-ARJONA, J. - In vivo gastric detection of α -synuclein inclusions in Parkinson's disease. **Movement Disorders**. ISSN 08853185. 30:4 (2015) 517–524.

SARTOR, R. - Probiotic therapy of intestinal inflammation and infections. **Current opinion in gastroenterology**. ISSN 0267-1379. 21:1 (2005) 44–50.

SAVIGNAC, H.; CORONA, G.; MILLS, H.; CHEN, L.; SPENCER, J.; TZORTZIS, G.; BURNET, P. - Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-d-aspartate receptor subunits and d-serine. **Neurochemistry International**. ISSN 01970186. 63:8 (2013) 756–764.

SCHAPIRA, A.; COOPER, J.; DEXTER, D.; CLARK, J.; JENNER, P.; MARSDEN, C. - Mitochondrial Complex I Deficiency in Parkinson's Disease. **Journal of Neurochemistry**. ISSN 0022-3042. 54:3 (1990) 823–827.

SCHEPERJANS, F.; AHO, V.; PEREIRA, P.; KOSKINEN, K.; PAULIN, L.; PEKKONEN, E.; HAAPANIEMI, E.; KAAKKOLA, S.; EEROLA-RAUTIO, J.; POHJA, M.; KINNUNEN, E.; MURROS, K.; AUVINEN, P. - Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. **Movement Disorders**. ISSN 0885-3185. 30:3 (2015) 350–358.

SEGURA-AGUILAR, J.; PARIS, I.; MUÑOZ, P.; FERRARI, E.; ZECCA, L.; ZUCCA, F. -

Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**. ISSN 14714159. 129:6 (2014) 898–915.

SHIBATA, N.; KOBAYASHI, M. - The role for oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Brain and Nerve**. ISSN 00068969. 60:2 (2008) 157–170.

SIAN-HÜLSMANN, J.; MANDEL, S.; YODIM, M.; RIEDERER, P. - The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**. ISSN 00223042. 118:6 (2011) 939–957.

SOUZA, J.; GIASSON, B.; CHEN, Q.; LEE, V.; ISCHIROPOULOS H. - Dityrosine cross-linking promotes formation of stable α -synuclein polymers: Implication of nitrative and oxidative stress in the pathogenesis of neurodegenerative synucleinopathies. **Journal of Biological Chemistry**. ISSN 00219258. 275:24 (2000) 18344–18349.

SPIELMAN, L.; GIBSON, D.; KLEGERIS, A.- Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. **Neurochemistry International**. ISSN 0197-0186. 120 (2018) 149–163.

STARKOV, A. - The role of mitochondria in reactive oxygen species metabolism and signaling. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 1147 (2008) 37–42.

SUN, M.; SHEN, Y. - Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. **Ageing Research Reviews**. ISSN 18729649. 45 (2018) 53–61.

SVENSSON, E.; HORVÁTH-PUHÓ, E.; THOMSEN, R.; DJURHUUS, J.; PEDERSEN, L.; BORGHAMMER, P.; SØRENSEN, H. - Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. **Annals of Neurology**. ISSN 03645134. 78:4 (2015) 522–529.

TANNER, C.; KAMEL, F.; ROSS, G.; HOPPIN, J.; GOLDMAN, S.; KORELL, M.; MARRAS, C.; BHUDHIKANOK, G.; KASTEN, M.; CHADE, A.; COMYNS, K.; RICHARDS, M.; MENG, C.; PRIESTLEY, B.; FERNANDEZ, H.; CAMBI, F.; UMBACH, D.; BLAIR, A.; SANDLER, D.; LANGSTON, J. - Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. **Environmental Health Perspectives**. ISSN 0091-6765. 119:6 (2011) 866–872.

TOULOUSE, A.; SULLIVAN, A. - Progress in Parkinson's disease-Where do we stand? **Progress in Neurobiology**. ISSN 03010082. 85:4 (2008) 376–392.

TRONCOSO-ESCUADERO, P.; PARRA, A.; NASSIF, M.; VIDAL, R. - Outside in: Unraveling

the role of neuroinflammation in the progression of Parkinson's disease. **Frontiers in Neurology**. ISSN 16642295. 9:OCT (2018) 860.

UNGER, M.; MOLLER, J.; MANKEL, K.; EGGERT, K.; BOHNE, K.; STIASNY-KOLSTER, K.; KANN, P.; MAYER, G.; TEBBE, J.; OERTEL, W. - Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: A peripheral biomarker for early Parkinson's disease? **Journal of Neurology**. ISSN 03405354. 258:6 (2011) 982–990.

UNGER, M.; SPIEGEL, J.; DILLMANN, K.; GRUNDMANN, D.; PHILIPPEIT, H.; BURMANN, J.; FAßBENDER, K.; SCHWIERTZ, A.; SCHAFER, K. - Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. **Parkinsonism and Related Disorders**. ISSN 18735126. 32 (2016) 66–72.

VARANKOVICH, N.; NICKERSON, M.; KORBER, D. - Probiotic-based strategies for therapeutic and prophylactic use against multiple gastrointestinal diseases. **Frontiers in Microbiology**. ISSN 1664302X. 6:JUL (2015) 685.

VISANJI, N.; BROOKS, P.; HAZRATI, L.; LANG, A. - The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. **Acta Neuropathologica Communications**. ISSN 20515960. 1:2 (2013) 1–12.

YAN, M.; WANG, X.; ZHU, X.- Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. **Free Radical Biology and Medicine**. 62 (2013) 90–101.

ZAHARONI, H.; RIMON, E.; VARDI, H.; FRIGER, M.; BOLOTIN, A.; SHAHAR, D. - Probiotics improve bowel movements in hospitalized elderly patients--the PROAGE study. **The journal of nutrition, health & aging**. ISSN 1760-4788. 15:3 (2011) 215–20.

ZHANG, Q.; HENG, Y.; YUAN, Y.; CHEN, N. - Pathological α -synuclein exacerbates the progression of Parkinson's disease through microglial activation. **Toxicology Letters**. ISSN 0378-4274. 265 (2017) 30–37.

ZHANG S.; WANG X.; TIAN L.; PAN J.; LU G.; ZHANG Y.; DING J.; CHEN S. - CD200-CD200R dysfunction exacerbates microglial activation and dopaminergic neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease. **Journal of Neuroinflammation**. ISSN 17422094. 8:1 (2011) 154.

ZHANG W.; WANG T.; PEI Z.; MILLER D.; WU X.; BLOCK M.; WILSON B.; ZHANG W.; ZHOU Y.; HONG J.; ZHANG J. - Aggregated α -synuclein activates microglia: A process leading to disease progression in Parkinson's disease. **FASEB Journal**. ISSN 08926638. 19:6 (2005) 533–542.