

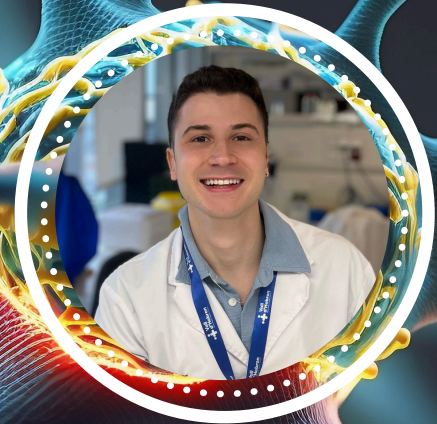


DO INTESTINO À INOVAÇÃO

biomarcadores que reescrevem o roteiro do Parkinson

Arthur Cardoso Souto*

Mestre em Neurociências pela Universidade de Coimbra e Universidade de Bordeaux



De sinais precoces a alvos terapêuticos, os biomarcadores intestinais ganhando protagonismo na luta contra a neurodegeneração.

Você já parou para pensar que a saúde do seu intestino pode estar diretamente ligada ao bem-estar do seu cérebro? Parece inusitado, mas a ciência tem revelado uma conexão profunda e fascinante entre esses dois órgãos, o chamado eixo intestino-cérebro. Essa relação, que antes era subestimada, hoje se mostra crucial para entendermos diversas condições, incluindo doenças neurodegenerativas como o Parkinson.

Imagine que seu intestino não é apenas um sistema digestivo, mas um verdadeiro segundo cérebro, repleto de trilhões de microrganismos que formam a microbiota intestinal. Esse universo microscópico desempenha um papel vital em nossa saúde geral, influenciando desde a digestão até o nosso humor. No entanto, quando o equilíbrio dessa comunidade é perturbado, as consequências podem ir muito além de um simples desconforto intestinal.

No contexto do Parkinson, essa conexão se torna ainda mais intrigante. Embora a doença seja amplamente reconhecida por seus sintomas motores, como tremores e rigidez, sinais de alerta podem surgir anos antes, e, surpreendentemente, no intestino. A constipação

crônica, por exemplo, é um sintoma não motor muito prevalente em pacientes com Parkinson que pode preceder as dificuldades de movimento em até duas décadas. Para além da constipação, alterações na composição da microbiota intestinal também têm sido encontradas em pacientes com Parkinson, possivelmente contribuindo com a progressão da doença por meio de processos inflamatórios que se iniciam no intestino e se estendem ao cérebro. Isso sugere que o intestino pode ser o ponto de partida para o desenvolvimento da doença, atuando como um indicador precoce de um processo neurodegenerativo em curso.

Especificamente, quando ocorre disbiose — caracterizada pela predominância de bactérias patogênicas sobre as benéficas — o desequilíbrio da microbiota intestinal pode desencadear uma inflamação local que compromete a integridade da barreira epitelial, aumentando a permeabilidade intestinal. Isso facilita a translocação de bactérias e de seus produtos tóxicos, como endotoxinas e metabólitos, para a corrente sanguínea, permitindo que essas substâncias atinjam o cérebro ao atravessar a barreira

*Endereço para correspondência: arthurcsouto98@gmail.com

hematoencefálica. Esse processo pode contribuir para a ativação de respostas neuroinflamatórias, morte neuronal e progressão da neurodegeneração. Localmente, esses compostos na lâmina própria intestinal podem promover uma inflamação crônica de baixo grau — um fator de risco bem estabelecido para doenças neurodegenerativas. Além disso, vias neurais como o nervo vago e os neurônios do sistema nervoso entérico podem atuar como rotas adicionais de comunicação direta entre o intestino e o sistema nervoso central (SNC), permitindo a propagação de sinais inflamatórios de forma independente da via sistêmica.

É crucial destacar que os sintomas motores da doença de Parkinson só se tornam evidentes após a degeneração de aproximadamente 50 a 60% dos neurônios dopaminérgicos em áreas cerebrais envolvidas no controle do movimento voluntário. Considerando a limitada capacidade de regeneração neuronal em adultos, a pesquisa também tem se concentrado na detecção precoce da doença, com ênfase na identificação de biomarcadores que permitam intervenções antes do aparecimento dos primeiros sinais clínicos. Nesse contexto, biomarcadores inflamatórios, metabólicos e biológicos associados à disbiose da microbiota intestinal em pacientes na fase prodrômica (pré-sintomática) têm emergido como alvos promissores. Esses biomarcadores refletem alterações na saúde intestinal e na permeabilidade da barreira epitelial, podendo ser detectados em diversas matrizes biológicas, como plasma, soro, fezes, biópsias intestinais e líquido. Assim, esforços significativos vêm sendo direcionados ao desenvolvimento e à padronização de biomarcadores gastrointestinais sensíveis e confiáveis, com o objetivo de possibilitar o diagnóstico precoce de doenças neurodegenerativas, como o Parkinson, e melhorar o prognóstico dos pacientes.

Biomarcadores associados à integridade e permeabilidade do epitélio intestinal têm apresentado alterações relevantes em amostras de soro, plasma e fezes de pacientes com doença de Parkinson. Um exemplo notável é a Zonulina, proteína reguladora das junções epiteliais do tipo tight junctions, cuja concentração aumentada está relacionada à disfunção da barreira intestinal. Da mesma forma, lipopolissacarídeos (LPS) — endotoxinas presentes na membrana externa de bactérias gram-negativas — tal como LBP (a proteína que se liga ao LPS) também são encontrados em níveis elevados nesses pacientes. Além de poder refletir aumento da permeabilidade intestinal, o LPS tem potencial de ativar o sistema

imune inato, contribuindo para um estado pró-inflamatório sistêmico. Outro biomarcador que tem ganhado destaque é a Calprotectina, proteína abundante nos grânulos de neutrófilos, cuja presença em fezes e soro pode indicar recrutamento dessas células para sítios inflamatórios na lâmina própria, adjacente ao epitélio intestinal. Assim, tanto marcadores de integridade da barreira quanto de inflamação local oferecem informações valiosas sobre alterações gastrointestinais precoces no Parkinson, reforçando seu potencial diagnóstico e prognóstico.

Considerando o perfil inflamatório frequentemente elevado em pacientes com doença de Parkinson, diversas moléculas sinalizadoras, como citocinas e quimiocinas, têm se destacado como potenciais biomarcadores de inflamação e ativação do sistema imune. Essas moléculas podem ser detectadas principalmente em amostras de sangue, biópsias do trato gastrointestinal e fezes. Entre os mediadores inflamatórios mais investigados estão IL-4, IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-2, CCL2, CX3CL1, CXCL12, interferon-gama (IFN- γ) e a proteína C reativa (PCR), entre outros. De modo geral, observa-se um desbalanço na expressão dessas proteínas, com predominância de citocinas pró-inflamatórias em relação às anti-inflamatórias, o que pode refletir um estado de inflamação crônica subclínica. Essas alterações inflamatórias também têm sido associadas à disbiose da microbiota intestinal, a qual impacta diretamente a produção de metabólitos microbianos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Esses AGCC exercem funções fundamentais, como a manutenção da integridade da barreira intestinal, modulação do metabolismo energético e regulação de respostas imunes. Além disso, possuem efeitos sistêmicos, incluindo a promoção da integridade da barreira hematoencefálica e a modulação da neuroinflamação. Estudos já reportaram variações na concentração de diferentes AGCC, tanto em amostras de plasma quanto de fezes, em pacientes com Parkinson em comparação a indivíduos com microbiota saudável, reforçando seu potencial como biomarcadores relevantes na fase prodrômica da doença.

Ao desvendar a complexa relação entre o intestino e o cérebro, abrimos novas fronteiras para a compreensão e o manejo de doenças como o Parkinson.

Além dos biomarcadores metabólicos e inflamatórios, há um crescente interesse em proteínas diretamente associadas à fisiopatologia da doença de Parkinson, como a α -sinucleína. Essa pequena proteína está presente tanto no SNC quanto no sistema nervoso periférico (SNP), desempenhando papéis essenciais na manutenção da homeostase sináptica e na liberação de neurotransmissores. No entanto, no contexto patológico, a α -sinucleína pode sofrer modificações conformacionais e formar agregados proteicos, tanto com outras moléculas quanto com ela mesma, originando os corpos de Lewy — principal marcador histopatológico da doença. Esses agregados se acumulam progressivamente, levando à disfunção sináptica e morte neuronal, especialmente dos neurônios dopaminérgicos importantes para o controle motor mencionados anteriormente. Devido à sua relevância biológica e patológica, a α -sinucleína tem sido amplamente investigada como biomarcador, tanto em sua forma monomérica quanto agregada, em amostras como sangue, fezes e líquido, oferecendo uma via promissora para a detecção precoce e o monitoramento da progressão da doença.

Acredito firmemente que a chave para um futuro onde o Parkinson seja mais prevenível do que tratável reside na compreensão aprofundada do eixo intestino-cérebro.

Mais recentemente, vesículas extracelulares derivadas de bactérias intestinais têm ganhado destaque como potenciais mediadoras da comunicação ao longo do eixo intestino-cérebro. Essas vesículas são capazes de transportar diversos componentes bioativos, como proteínas, miRNAs, enzimas e endotoxinas, que podem atravessar barreiras biológicas e alcançar o SNC, potencialmente influenciando a viabilidade e a atividade neuronal, principalmente em um contexto de disbiose. Particularmente, esse é um tema de grande interesse em minha pesquisa atual, que integra meu projeto de doutorado. Nela, estamos tentando isolar e caracterizar essas vesículas extracelulares partir de amostras de plasma e fezes de pacientes com doença de Parkinson. O objetivo inicial é compreender como essas estruturas podem estar envolvidas na patogênese da doença e como afetam diferentes tipos celulares ao longo do eixo cérebro-intestino. Para isso, utilizo tanto linhas celulares *in vitro* quanto modelos *in vivo* da doença de Parkinson. A longo prazo, buscamos

avaliar o potencial dessas vesículas como novos biomarcadores ou até como vetores para novos tratamentos, não apenas para o Parkinson, mas também para outras doenças neurodegenerativas.

Ao desvendar a complexa relação entre o intestino e o cérebro, abrimos novas fronteiras para a compreensão e o manejo de doenças como o Parkinson. No futuro, cuidar do nosso sistema digestivo pode se tornar uma das principais estratégias para proteger a saúde cerebral, e a ciência está cada vez mais próxima de comprovar essa intrigante e vital conexão. Essa mudança de perspectiva é, a meu ver, um dos avanços mais empolgantes na neurociência moderna. Por muito tempo, a medicina se concentrou em tratar paliativamente os sintomas do Parkinson, que só se manifestam quando a doença já está em um estágio avançado. É como tentar apagar um incêndio quando a casa já está em chamas. Mas e se pudéssemos detectar os primeiros sinais de fumaça? E se o nosso próprio intestino, esse órgão tão subestimado, fosse o alarme precoce que tanto buscamos?

Acredito firmemente que a chave para um futuro onde o Parkinson seja mais prevenível do que tratável reside na compreensão aprofundada do eixo intestino-cérebro. A pesquisa atual não se limita a observar a correlação entre a disbiose e a doença; ela busca ativamente entender os mecanismos pelos quais as alterações na microbiota intestinal podem desencadear ou acelerar a neurodegeneração. Isso inclui o estudo de biomarcadores inflamatórios, metabólicos e até mesmo genéticos que podem ser identificados no intestino muito antes que qualquer tremor comece a aparecer.

É fascinante pensar que a composição de nossas bactérias intestinais pode nos dar pistas valiosas sobre a saúde do nosso cérebro. Se conseguirmos identificar padrões de disbiose ou a presença de determinados marcadores bacterianos que sinalizam um risco aumentado para o Parkinson, teremos uma janela de oportunidade sem precedentes para intervir. Isso não significa uma cura imediata, mas sim a possibilidade de retardar o avanço da doença, ou até mesmo impedir que ela se manifeste em sua forma mais devastadora.

Para mim, a mensagem é clara: precisamos olhar para o intestino com a mesma atenção que dedicamos ao cérebro. A prevenção, nesse contexto, passa por estratégias que promovam um microbioma intestinal saudável. Isso inclui, mas não se limita a, uma alimentação rica em fibras e alimentos fermentados, a redução do consumo de alimentos ultraprocessados e

o uso consciente de probióticos e de atividade física, afinal estamos falando sobre doenças complexas e multifatoriais tal como o Parkinson. São passos simples, mas que, à luz das novas descobertas, ganham um peso imenso na proteção da nossa saúde neurológica.

Em última análise, a ciência nos convida a uma reflexão mais profunda sobre a interconexão do nosso corpo. Seria possível prevenir ou retardar o Parkinson ao focar na saúde intestinal? O intestino, antes visto como um mero processador de alimentos, emerge como um guardião da saúde cerebral, um verdadeiro aliado na luta contra doenças neurodegenerativas. É uma perspectiva que me enche de otimismo e que, espero, inspire mais pessoas a cuidarem do seu 'segundo cérebro' com o carinho e a atenção que ele merece.

FINANCIAMENTO

The project that gave rise to these results received the support of a fellowship from the "la Caixa" Foundation (ID 100010434). The fellowship code is B006394.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

O autor deste artigo, Arthur Cardoso Souto, declara não possuir conflitos de interesse de ordem pessoal, financeira, comercial, política ou acadêmica, relacionados a produção e elaboração dos conteúdos e pesquisas de sua autoria, aqui apresentados.

*Artigo revisado e aceito
em 09 de setembro de
2025.*

