RELAÇÃO ENTRE O MICROBIOMA ORAL-INTESTINAL E A DOENÇA DE PARKINSON

RELATIONSHIP BETWEEN THE ORAL–GUT MICROBIOME AND PARKINSON'S DISEASE

Caren Leite Spindola Vilela[1], Fabiano Luiz Heggendorn[1], Walter Barreiro Cravo Junior[2], Camilla Andrade de Souza Nascimento Romão[1], Luana Thamires da Rocha dos Santos[1], Dayane de Almeida Gonçalves Pereira[*3].

1. Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Afya Universidade UNIGRANRIO, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.

2. Pesquisador do Laboratório de Biocorrosão, Instituto Nacional de Tecnologia (INT), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

3. Acadêmico de Graduação em Odontologia, Afya Universidade UNIGRANRIO, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.
*Bolsista CNPQ

Email: dayane.goncalves@unigranrio.br

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva e multifatorial caracterizada por tremores, rigidez, lentidão motora e alterações cognitivas, decorrente do acúmulo anormal da proteína α-sinucleína nos neurônios. Fatores genéticos, ambientais e comportamentais estão associados ao aumento do risco da doença, enquanto o papel do microbioma dos indivíduos permancece ainda pouco explorado. Este estudo investiga a relação entre o microbioma oral e intestinal e a DP, buscando identificar biomarcadores microbianos que auxiliem no seu diagnóstico precoce. Os participantes, encaminhados pela Odontoclínica Unigranrio Afya e pela equipe de neurologia e geriatria da PDC Saúde Unigranrio Afya (Duque de Caxias e Barra da Tijuca), foram divididos em quatro grupos: G.DP1 (1–2 anos de diagnóstico), G.DP2 (5–6 anos), G.DP3 (mais de 10 anos) e G.Control (indivíduos saudáveis). Foram incluídos apenas pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico confirmado há pelo menos um ano e sem uso recente de antibióticos. Para a avaliação do microbioma, foram coletadas amostras de saliva e fezes em frascos estéreis, em que uma parte foi inoculada em meio generalista TSA (Triptona de Soja) e Postgate E, seletivo para Bactérias Redutoras de Sulfato (BRS). A outra parte foi armazenada a -20ºC em tampão fosfato, para análises moleculares. Os resultados preliminares do cultivo possibilitou o isolamento de 50 isolados microbianos obtidos a partir da incubação em meio TSA em aerobiose e anaerobiose. Ainda, foi possível obter 1 amostra positiva de BRS das fezes de um paciente, enquanto as amostras orais ainda não demonstraram a presença desse tipo bacteriano. A análise do microbioma de pacientes com DP poderá contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na progressão da doença, permitindo a identificação de padrões associados ao seu desenvolvimento. Além disso, esses achados podem favorecer a descoberta de biomarcadores microbianos e auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas para a DP.

Palavras-chave: Microbioma; Doença de Parkinson (DP); Biomarcadores microbianos; Diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive and multifactorial neurodegenerative condition characterized by tremor, rigidity, bradykinesia, and cognitive impairment, resulting from the abnormal accumulation of the α-synuclein protein in neurons. Genetic, environmental, and behavioral factors have been associated with an increased risk of the disease, whereas the role of the microbiome in affected individuals remains poorly understood. This study investigates the relationship between the oral and intestinal microbiomes and PD, aiming to identify microbial biomarkers that may contribute to its early diagnosis. Participants referred by the Odontoclínica Unigranrio Afya and by the neurology and geriatrics teams at PDC Saúde Unigranrio Afya (Duque de Caxias and Barra da Tijuca) were divided into four groups: G.PD1 (1–2 years since diagnosis), G.PD2 (5–6 years), G.PD3 (more than 10 years),

and G.Control (healthy individuals). Only participants over 18 years of age, with a confirmed diagnosis for at least one year and no recent antibiotic use, were included. For microbiome assessment, saliva and stool samples were collected in sterile containers. A portion of each sample was inoculated onto general-purpose TSA (Tryptic Soy Agar) and Postgate E medium, which is selective for sulfate-reducing bacteria (SRB). The remaining material was stored at −20°C in phosphate buffer for molecular analyses. Preliminary culture results enabled the isolation of 50 microbial isolates from samples incubated on TSA under aerobic and anaerobic conditions. In addition, one positive SRB sample was obtained from the stool of a patient, whereas the oral samples have not yet demonstrated the presence of this bacterial group. Characterization of the microbiome of patients with PD may contribute to a better understanding of the mechanisms involved in disease progression and enable the identification of microbial patterns associated with its development. Furthermore, these findings may support the discovery of microbial biomarkers and contribute to the development of new diagnostic and therapeutic strategies for PD.

Keywords: Microbiome; Parkinson's disease (PD); Microbial biomarkers; Early diagnosis.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo descrito por James Parkinson em 1817 caracterizado pela morte progressiva de neurônios dopaminérgicos da substância negra. A perda de neurônios e a degeneração neuronal leva à formação de corpos de Lewy, compostos por agregados de α-sinucleína, que acarreta prejuízos motores, cognitivos e comportamentais no indivíduo, impactando na suaqualidade de vida[1,2]. As doenças neurodegenerativas possuem origem multifatorial, influenciadas por fatores genéticos, ambientais, inflamatórios e infeciosos, e compartilham mecanismos como acúmulo de proteínas mal dobradas, estresse oxidativo e neuroinflamação crônica[1].A OMS prevê que até 2030 até 3% da população possa ser diagnosticada com a DP, incluindo um aumento do número de casos em pessoas mais jovens, com menos de 60 anos[3].

Entre os micro-organismos associados à DP, as Bactérias Redutoras de Sulfato (BRS) têm se destacado devido seu potencial de estar associada com a fisiopatologia da doença. A BRS, *Desulfovibrio desulfuricans* é uma espécie geralmente presente na microbiota intestinal e oral, que produz sulfeto de hidrogênio (H_2S) e magnetita, capazes de induzir agregação da α-sinucleína e respostas inflamatórias no sistema nervoso, o que favorece a disfunção da barreira intestinal e a ativação do eixo intestino-cérebro, que são mecanismos relacionados à neuroinflamação[4]. A hipótese da "via do eixo intestino-cérebro" tem ganhado força, apontando que alterações na microbiota intestinal podem contribuir para o início da doença, possivelmente através da produção de metabólitos neurotóxicos, como lipopolissacarídeos (LPS), amônia e sulfeto de hidrogênio (H_2S), que atravessam a barreira hematoencefálica e induzem neuroinflamação[5].

Estudos recentes demonstram alterações na microbiota intestinal de pacientes com DP comparado a indivíduos saudáveis, evidenciam aumento de bactérias pró-inflamatórias, como

Akkermansia, Desulfovibrio e membros do filo Proteobacteria, que estão associadas com a redução de micro-organismos benéficos produtores de ácidos graxos de cadeia curta, como *Faecalibacterium*, *Roseburia* e *Prevotella*. Em indivíduos saudáveis apresentam uma diversidade microbiana maior e com função anti-inflamatória[6]. Diante desse contexto, o presente trabalho propõe uma abordagem interdisciplinar, integrando Odontologia, Microbiologia e Neurologia, para investigar a relação entre os microbiomas oral e intestinal e a Doença de Parkinson, com ênfase nas bactérias redutoras de sulfato. Busca-se identificar potenciais biomarcadores microbianos associados à doença, contribuindo para o avanço de estratégias de diagnóstico precoce e para a investigação de novas abordagens terapêuticas.

MÉTODO

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 85370624.9.0000.5283). Atualmente, estão sendo realizadas coletas de amostras de saliva, urina e fezes de pacientes do grupo controle, seguido de coleta de amostras de pacientes diagnosticados com DP, os quais estão sendo organizados em quatro grupos experimentais: G.DP1 (1–2 anos de diagnóstico), G.DP2 (5–6 anos), G.DP3 (mais de 10 anos) e G. Controle (indivíduos saudáveis). Os critérios de inclusão foram participantes maiores de 18 anos, com diagnóstico estabelecido há pelo menos um ano, excluindo-se aqueles que fizeram uso de antibióticos nos últimos 30 dias.

A metodologia consiste em coletar amostras de saliva, biofilme periodontal, fezes e urina em frascos estéreis específicos para cada amostra. As amostras de saliva foram coletadas em frascos para a realização da sialometria, para avaliação quantitativa da taxa de fluxo salivar. Em seguida, uma parte das amostras foi diluída em série em salina 0,85% e processadas para análises de cultivo microbiano por métodos de inoculação por plaqueamento em meio generalista TSA em aerobiose e anaerobiose. Ainda, 1 ml da saliva foi inoculada com o auxílio de uma seringa estéril em meio de cultura líquido Postgate E. As amostras também foram armazenas em criotubos e congeladas a -20ºC para caracterização da comunidade microbiana por métodos moleculares. As fezes e urina dos pacientes foram coletadas pelos próprios (com o auxílio de seu responsável, quando necessário), em frasco estéril, e foram separadas para processamento em técnicas de cultivo microbiano e outra parte das amostras foram congeladas imediatamente após a coleta para análise molecular.

Para uma avaliação mais completa do microbioma da cavidade oral, foram coletadas amostras de biofilme periodontal, selecionadas a partir de sítios periodontais de elementos dentários definidos a partir de exame periodontal (periograma, avaliação de índice de placa visível, profundidade de bolsa, sangramento espontâneo e sangramento à sondagem). Os sítios de elementos dentários foram padronizados em molares e incisivos inferiores, considerando maior acúmulo de cálculo nesses sítios. A coleta de biofilme foi realizada por meio de sondas periodontal Gracey e McCall, sendo uma sonda para cada sítio. Adicionalmente, foi coletado biofilme com cones de papel em cada sítio. As amostras foram adicionadas à 500µl de salina 0,85% em microtubos de 1,5 estéreis e após a coleta foram armazenadas no gelo até o seu processamento nos meios TSA e Postgate E. Da mesma forma, as amostras para as análises moleculares foram armazenas a -20 ºC, em tampão fosfato. As placas e frascos inoculados com todas as amostras foram incubados a 37 °C, até que se observasse crescimento. Após, foram realizadas técnicas para o isolamento microbiano, como o esgotamento em superfície, com o objetivo de se obter a cultura pura de micro-organismos associados a essas amostras e montar um biobanco de isolados microbianos humanos da Afya Universidade UNIGRANRIO.

RESULTADOS

Até o presente momento, foram coletadas e processadas amostras de saliva, periodontais, fezes e urina de 5 pacientes controle (sem a DP), o que resultou na obtenção de 50 isolados microbianos morfologicamente distintos, obtidos a partir da incubação em aerobiose e anaerobiose. Os resultados preliminares demonstraram que a diluição ideal para a visualização morfológica, contagem de colônias, e posterior isolamento microbiano de todas as amostras em meio TSA foram as diluições 10^{-2}, 10^{-3} e 10^{-4}, ficando incontáveis as diluições menores. A detecção de BRS no meio Postgate E foi positivo em um paciente coletado até então, nas amostras de fezes após duas semanas de incubação, caracterizado pela presença de precipitado negro no meio de cultura. Até o momento, os inóculos contendo biofilme e cones de papel de sítios periodontais não positivaram em meio específico para BRS.

DISCUSSÃO

A Doença de Parkinson possui a tendência de se tornar mais prevalente ao longo dos anos, devido ao aumento da expectativa de vida globalmente[6]. Recentes avanços na área de microbiologia e biologia molecular têm permitido o desenvolvimento de terapias baseadas em imunoterapia contra α-sinucleína, agentes antioxidantes e modulação da neuroinflamação[7].

Ainda, o microbioma dos pacientes com Parkison pode ser o elemento-chave para a descoberta de biomarcadores da doença. Por exemplo, os produtos metabólicos da BRS podem atravessar a barreira hematoencefálica e induzir a neuroinflamação, o que se relaciona com o acúmulo de alfa-sinucleína e a degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra[8]. A presença de endotoxinas bacterianas e mediadores inflamatórios são uma das primeiras manifestações não motoras na DP, que podem auxiliar no diagnóstico precoce dos indivíduos[9].

O gênero de BRS, *Desulfovibrio* possui em seu mecanismo uma importante característica de redução dissimilatória de sulfato, o que faz utilizar sulfato como aceptor de elétrons para respiração, e como seu subproduto o sulfeto de hidrogênio (H2S)[10]. A produção de sulfeto de hidrogênio (H_2S) no trato instestinal tem sido apontado como um possível fator para a DP. As bactérias redutoras de sulfato participam do grupo bacteriano responsável pela síntese desse metabólito (H^2S), entre os gêneros prevalentes incluem-se *Desulfovibrio, Desulfobacter* e *Desulfobulbus*, que utilizam substratos diferentes, como hidrogênio, lactato, acetato e propionato para produzir H_2S. As estirpes *Helicobacter pylori* e *Desulfovibrio desulfuricans* têm sido associadas à DP, sugerindo que o aumento da produção de H_2S pode contribuir para mecanismos inflamatórios, estresse oxidativo e agregação de α-sinucleína, o que contribui para a progressão da DP[11].

Nesse contexto, técnicas microbiológicas de cultivo microbiano e moleculares surgem como uma abordagem promissora para auxiliar na detecção da DP e no seu diagnóstico precoce, através da identificação de biomarcadores microbianos e/ou moleculares que podem ser cruciais para o avanço científico nessa área[12].

CONCLUSÃO

A investigação integrada dos microbiomas oral e intestinal na Doença de Parkinson, particularmente das Bactérias Redutoras de Sulfato (BRS), constitui uma abordagem promissora para ampliar a compreensão dos mecanismos microbianos associados à doença. Essas bactérias apresentam características metabólicas capazes de gerar compostos potencialmente neurotóxicos e de influenciar processos inflamatórios, levantando a hipótese de que possam participar de mecanismos relacionados à neurodegeneração. A identificação de alterações na presença, abundância ou atividade dessas bactérias poderá revelar potenciais biomarcadores microbianos associados à Doença de Parkinson, contribuindo para o diagnóstico

precoce e para a compreensão da doença sob uma perspectiva sistêmica. Esses achados poderão ainda subsidiar futuras estratégias terapêuticas personalizadas direcionadas à modulação do microbioma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvalho LFC, Kostic V, Rodrigues FAA. Doenças neurodegenerativas associadas com as fases da vida. Contrib Cienc Soc. 2023;16(7):6741-9.
2. Gomes GF, Galvão SL, Santos JCC. Sintomas pré-motores, não motores e motores da doença de Parkinson: um novo estado da arte clínica. Rev Interdiscip Saúde Educ. 2023;4(3):22-6.
3. Acácio BLS, Maués CR, Magalhães AA, Queiroz JHL, Nascimento LV, Silva PHR. Perfil clínico e epidemiológico de pacientes com doença de Parkinson atendidos em um ambulatório de neurogeriatria. Braz J Health Rev. 2024;7(1):5915-25.
4. Mainardo L, et al. Fatores de risco ligados à doença de Parkinson: uma revisão bibliográfica. Recima21. 2024;5(2):e524906.
5. Romano S, Wirbel J, Ansorge R, Schudoma C, Ducarmon QR, Narbad A, et al. Machine learning-based meta-analysis reveals gut microbiome alterations associated with Parkinson's disease. Nat Commun. 2025;16(1).
6. Wang S, Jiang Y, Yang A, Meng F, Zhang J. The expanding burden of neurodegenerative diseases: an unmet medical and social need. Aging Dis. 2024.
7. Rodger A, AlNasser MN, Carter WG. Are therapies that target α-synuclein effective at halting Parkinson's disease progression? A systematic review. Int J Mol Sci. 2023;24(13):11022.
8. Munteanu C, Onose G, Rotariu M, Poștaru M, Turnea M, Galaction AI. Role of microbiota-derived hydrogen sulfide (H2S) in modulating the gut-brain axis: implications for Alzheimer's and Parkinson's disease pathogenesis. Biomedicines. 2024;12(12):2670.
9. Clasen F, et al. Microbiome signatures of virulence in the oral-gut-brain axis influence Parkinson's disease and cognitive decline pathophysiology. Gut Microbes. 2025;17(1).
10. Murros KE, Huynh VA, Takala TM, Saris PEJ. Desulfovibrio bacteria are associated with Parkinson's disease. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11.
11. Murros KE. Hydrogen sulfide produced by gut bacteria may induce Parkinson's disease. Cells. 2022;11(6):978.
12. Qian Y, Xu S, He X, Lai Y, Zhang Y, Mo C, et al. Gut ecosystem dysfunction in Parkinson's disease: deciphering faecal metabolome-metagenome links for novel diagnostic panels. NPJ Parkinsons Dis. 2026.