

MICROBIOMA HUMANO E DOENÇA DE PARKINSON: POSSÍVEIS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA NEUROINFLAMAÇÃO E PROGRESSÃO DA DOENÇA

HUMAN MICROBIOME AND PARKINSON'S DISEASE: POTENTIAL MECHANISMS INVOLVED IN NEUROINFLAMMATION AND DISEASE PROGRESSION

Caren Leite Spindola Vilela¹, Fabiano Luiz Heggendorn¹, Matheus Pires Esteves², João Arthur Alves Vasconcelos Monteiro², *Dayane de Almeida Gonçalves Pereira³.

1. Docente do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Afya Universidade UNIGRANRIO, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.
2. Acadêmico de Graduação em Medicina, Afya Universidade UNIGRANRIO, Rio de Janeiro, Brasil.
3. Acadêmico de Graduação em Odontologia, Afya Universidade UNIGRANRIO, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.

*Este trabalho contou com o fomento CNPq, por meio do edital 2025/2026, processo nº. 112671/2025-0

Email: dayane.goncalves@unigranrio.br

Eixo Temático: Saúde.

RESUMO

Introdução: A Doença de Parkinson (DP) é uma condição multifatorial associada à neuroinflamação progressiva e ao acúmulo patológico de alfa-sinucleína. Recentemente, alterações nas microbiotas intestinal e oral têm sido propostas como elementos críticos na patogênese e evolução clínica da doença. Este artigo teve como objetivo revisar a literatura científica para identificar e analisar a relação entre as microbiotas oral e intestinal e a DP, explorando seus possíveis impactos na patogênese, progressão e manifestações clínicas da doença. **Metodologia:** A revisão da literatura foi baseada em buscas nas bases de dados PubMed, SciELO e Web of Science por artigos revisados por pares, publicados nos idiomas português e inglês entre os anos de 2009 e 2025. **Resultados:** Os estudos indicam uma forte associação da bactéria redutora de sulfato (BRS) *Desulfovibrio* spp. com a DP. Estudos clínicos revelaram que pacientes com a patologia apresentam uma prevalência significativamente maior e abundância celular mais elevada de *Desulfovibrio* nas fezes em comparação a indivíduos saudáveis. Além disso, ensaios experimentais com *Caenorhabditis elegans* alimentados com esse tipo de BRS isolados de pacientes com DP, demonstraram acúmulo substancial de agregados de alfa-sinucleína na região cefálica e aumento na taxa de mortalidade. Paralelamente, a mudança na comunidade microbiana se estende à cavidade oral, caracterizada pelo aumento do filo Gram-negativo Bacteroidetes e do gênero *Prevotella*, que servem como fonte contínua de lipopolissacarídeos inflamatórios. **Conclusão:** Os achados sugerem que a microbiota intestinal, especialmente *Desulfovibrio*, pode contribuir para a neurodegeneração na DP, através da produção de H₂S, que pode favorecer a agregação de alfa-sinucleína e a formação de corpos de Lewy. Esses mecanismos podem representar novos alvos para a descoberta de biomarcadores microbianos e estratégias terapêuticas inovadoras para o diagnóstico precoce da DP.

Palavras-chave: Microbioma. Doença de Parkinson. Doenças neurodegenerativas. Biomarcadores microbianos.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a multifactorial condition associated with progressive neuroinflammation and the pathological accumulation of alpha-synuclein. Recently, alterations in the gut and oral microbiota have been proposed as critical factors in the pathogenesis and clinical progression of the disease. This study aimed to review the scientific literature to identify and analyze the relationship between the oral and gut microbiota and PD, exploring their potential impacts on the pathogenesis, progression, and clinical manifestations of the disease. **Methodology:** A literature review was conducted based on searches of the PubMed, SciELO, and Web of Science databases for peer-reviewed articles published in Portuguese and English between 2009 and 2025. **Results:** Studies indicate a strong association between the

sulfate-reducing bacterium (SRB) *Desulfovibrio* spp. and PD. Clinical studies have shown that patients with PD exhibit a significantly higher prevalence and greater cellular abundance of *Desulfovibrio* in fecal samples compared with healthy individuals. In addition, experimental assays using *Caenorhabditis elegans* fed with this type of SRB isolated from patients with PD demonstrated substantial accumulation of alpha-synuclein aggregates in the cephalic region and an increased mortality rate. In parallel, alterations in the microbial community also extend to the oral cavity, characterized by an increased abundance of the Gram-negative phylum Bacteroidetes and the genus *Prevotella*, which may serve as a continuous source of inflammatory lipopolysaccharides. **Conclusion:** The findings suggest that the gut microbiota, particularly *Desulfovibrio*, may contribute to neurodegeneration in PD through the production of H₂S, which may promote alpha-synuclein aggregation and Lewy body formation. These mechanisms may represent novel targets for the discovery of microbial biomarkers and innovative therapeutic strategies for the early diagnosis of PD.

Keywords: Microbiome. Parkinson's disease. Neurodegenerative diseases. Microbial biomarkers.

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são condições progressivas que levam à perda estrutural e funcional de neurônios em áreas específicas do sistema nervoso central. Geralmente, esses distúrbios envolvem o acúmulo de proteínas mal dobradas e ativação contínua de processos neuroinflamatórios e degenerativos. Clinicamente, manifestam-se por declínio motor, cognitivo e comportamental, variando conforme a região cerebral afetada, como córtex cerebral, hipocampo, substância negra ou córtex motor¹.

A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada como uma condição multifatorial, resultante da complexa interação entre diferentes sistemas do organismo, incluindo o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso entérico (SNE), o sistema nervoso autônomo, o sistema imunológico adaptativo e o trato gastrointestinal². Indivíduos que desenvolvem a DP também tem um alto índice de comprometimento cognitivo, o que afeta a qualidade de vida dos pacientes desde os estágios iniciais da doença³. Embora a DP seja mais frequente em indivíduos com idade mais avançada, ela também pode afetar pessoas em idade produtiva. O início precoce, caracterizado pelo surgimento dos sintomas antes dos 50 anos, apresenta uma incidência estimada de 1,3 novos casos por 100.000 pessoas, sendo mais frequente entre os homens. Paralelamente, a incidência e a prevalência da DP vêm aumentando globalmente desde a década de 1990, com projeções indicando a continuidade do crescimento do número de casos nas próximas décadas⁴.

A literatura demonstra que o aumento da expectativa de vida e da sobrevida até idades mais avançadas tem contribuído para o crescimento do número de pessoas vivendo com Doença de Parkinson. Entre 1990 e 2016, a prevalência bruta da doença aumentou aproximadamente 74%. Entretanto, quando ajustada para as mudanças demográficas e o envelhecimento populacional, esse

aumento foi menos expressivo, correspondendo a aproximadamente 22%. Esse cenário pode ser explicado, em parte, pela maior expectativa de vida e pela redução da mortalidade decorrente de outras condições, como as doenças cardiovasculares, permitindo que indivíduos diagnosticados com DP vivam por mais tempo com a doença e, conseqüentemente, contribuindo para o aumento de sua prevalência⁵.

Nas últimas décadas, pesquisas correlacionam mudanças na comunidade microbiana e alguns grupos específicos de micro-organismos associados com diversas doenças sistêmicas. Alterações na microbiota oral têm sido associadas à Doença de Parkinson (DP) e podem contribuir para mecanismos relacionados à sua fisiopatologia, incluindo a agregação anormal da α -sinucleína (α -SYN). O acúmulo dessa proteína, um dos principais componentes dos corpos de Lewy, está relacionado à degeneração de neurônios dopaminérgicos e à ativação de processos associados ao estresse oxidativo e à resposta inflamatória⁶.

Ainda, estudos envolvendo pacientes diagnosticados com DP e grupo o grupo controle saudável demonstram maior abundância da bactéria *Desulfovibrio* spp. no microbioma intestinal de pacientes com DP, em comparação com indivíduos não portadores da doença. Isso sugere uma possível associação entre a presença e níveis elevados da bactéria redutora de sulfato e o processo de neuroinflamação, que também pode influenciar na gravidade das manifestações clínicas da doença^{7,8}.

Outras pesquisas indicaram que a bactéria *Desulfovibrio* pode causar bacteremia, sendo identificada em pacientes com condições graves como gangrena de Fournier e múltiplos abscessos, além de ser isolada da saliva humana, com níveis elevados associados a um risco maior de câncer colorretal. A presença de *Desulfovibrio desulfuricans* na cavidade oral levanta questionamentos para a odontologia principalmente devido à sua associação com doenças periodontais, formação de biofilme e biocorrosão de materiais dentários^{9,10}, podendo prejudicar o sucesso de tratamentos odontológicos.

Dessa forma, compreender a relação entre o microbioma e a DP torna-se fundamental para ampliar a compreensão da doença para além dos mecanismos neurológicos¹¹. A investigação integrada das microbiotas oral e intestinal pode contribuir para elucidar possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatologia e progressão da DP, além de permitir a identificação de padrões microbianos associados à doença e de potenciais biomarcadores para seu diagnóstico precoce. Nesse contexto, a Odontologia assume papel relevante ao integrar a investigação da saúde oral à perspectiva sistêmica da doença. Diante disso, este artigo tem como objetivo revisar a literatura científica sobre a relação entre as microbiotas oral e intestinal e a DP, explorando suas possíveis associações com a patogênese, progressão e manifestações clínicas da doença.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura científica sobre a possível associação entre *Desulfovibrio desulfuricans* e a Doença de Parkinson (DP), com enfoque em seus mecanismos patogênicos e possíveis repercussões na saúde bucal e sistêmica. Foram realizadas buscas nas bases PubMed, SciELO e Web of Science, utilizando artigos revisados por pares, publicados entre 2009 e 2025, nos idiomas português e inglês. As estratégias de busca combinaram, por meio do operador booleano “AND”, os seguintes descritores: Biomarcadores. Corpos de Lewy. Doença de Parkinson. Doenças neurodegenerativas. Microbiota oral. Foram incluídos estudos relacionados à microbiota e à DP, e excluídos aqueles sem correlação direta com doenças neurodegenerativas ou que não abordassem os micro-organismos associados à DP.

RESULTADOS

Um estudo pioneiro investigou a associação entre o gênero *Desulfovibrio* e a doença de Parkinson (DP). Foram incluídos 20 pacientes diagnosticados com DP e 20 pacientes no grupo controle, no qual amostras fecais foram analisadas por PCR e sequenciamento do gene 16S rRNA. Um total de 16 pacientes com DP (80%) foram positivos para a presença de *Desulfovibrio* spp., e 8 pacientes saudáveis (40%) também apresentaram a presença desse gênero microbiano. Os pacientes com DP apresentaram quantidades significativamente maiores de *Desulfovibrio* nas amostras fecais, em comparação aos controles saudáveis ($P = 0,044$; teste de Mann-Whitney U). Embora a maioria dos pacientes com DP apresentasse concentrações baixas de *Desulfovibrio* ($< 10^5$ bactérias/g de fezes), a carga celular máxima nesse grupo atingiu $3,3 \times 10^7$ bactérias/g, enquanto, no grupo de controle saudável, o valor máximo foi de aproximadamente $1,9 \times 10^6$ bactérias/g⁷.

Dando continuidade a essa investigação, outro estudo buscou aprofundar a possível relação entre *Desulfovibrio* e a DP, em que foram incluídos 10 pacientes diagnosticados com DP e 10 saudáveis, analisando amostras fecais por extração de DNA e amplificação do gene 16S rRNA, além de ensaios experimentais com *Caenorhabditis elegans* alimentados com cepas de *Desulfovibrio*. Os vermes alimentados com *Desulfovibrio* isoladas de pacientes com DP apresentaram maior carga bacteriana, aumento da agregação de alfa-sinucleína e maior taxa de mortalidade em comparação aos controles. O acúmulo de agregados de alfa-sinucleína apresentou níveis substancialmente elevados na região cefálica dos vermes, com a obtenção de uma mediana de 76,5 agregados, valor significativamente superior àqueles expostos a cepas de indivíduos saudáveis

(mediana de 12 agregados). A taxa de mortalidade no grupo alimentado com isolados de *Desulfovibrio* de pacientes com DP foi significativamente maior em comparação ao controle negativo¹².

Em um estudo sobre a microbiota oral de pacientes com DP e indivíduos saudáveis, os autores selecionaram 59 pacientes com DP e 108 controles. As amostras dos grupos DP e controle foram submetidas à caracterização molecular por meio do sequenciamento do gene 16S rRNA. Observou-se uma diferença entre a comunidade microbiana oral entre cada grupo estudado, em que os indivíduos com DP apresentaram um aumento significativo de bactérias dos gêneros *Prevotella*, *Streptobacillus*, *Megasphaera* e *Lactobacillus*. Pacientes com DP apresentam um aumento acentuado do filo Gram-negativo *Bacteroidetes* (27% vs. 16%) e do gênero inflamatório *Prevotella*. A presença dessas bactérias Gram-negativas na cavidade oral estabelece uma fonte contínua de lipopolissacarídeo. A dieta dos pacientes com DP pode ter relação com a sua comunidade microbiana. Alterações nos hábitos alimentares também podem estar relacionadas às mudanças observadas na microbiota de indivíduos com DP.

Ainda, a pesquisa identificou diferenças significativas nas preferências alimentares entre pacientes com DP e indivíduos saudáveis, incluindo maior consumo de carne vermelha, além de alterações na composição da microbiota oral. Os autores observaram ainda associações entre determinados alimentos e a abundância relativa de grupos bacterianos específicos, reforçando a possível influência dos hábitos alimentares sobre a composição do microbioma oral na DP. Nesse contexto, os hábitos alimentares podem constituir um importante fator capaz de modular a disponibilidade de substratos para determinados grupos microbianos. Dietas com maior consumo de proteínas e produtos de origem animal podem fornecer compostos sulfurados, como cisteína e taurina, que podem ser utilizados por bactérias redutoras de sulfato, incluindo espécies do gênero *Desulfovibrio*, durante seu metabolismo. A atividade dessas bactérias resulta na produção de sulfeto de hidrogênio (H₂S), metabólito que tem sido investigado por seu possível envolvimento em mecanismos relacionados à Doença de Parkinson¹³.

CONCLUSÃO

Os achados em literatura reforçam a importância de uma compreensão mais profunda das interações entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central, identificando o que pode influenciar a patogênese da Doença de Parkinson (DP). A produção de H₂S por *Desulfovibrio* demonstra um papel importante na exacerbação dos processos neurodegenerativos, contribuindo para a formação dos corpos de Lewy, definido por agregados anormais de alfa-sinucleína que são uma característica patológica da DP. Em suma, a exploração do papel do microbioma oral e intestinal na

DP é relevante para a descoberta de biomarcadores microbianos, como uma estratégia terapêutica inovadora, oferecendo uma nova perspectiva para o diagnóstico precoce da doença.

REFERÊNCIAS

1. Koszła O, Sołek P. Misfolding and aggregation in neurodegenerative diseases: protein quality control machinery as potential therapeutic clearance pathways. *Cell Commun Signal*. 2024 Aug 30;22.
2. Nunes Costa H, et al. Parkinson's disease: a multisystem disorder. *Neurosci Bull*. 2022 Feb 6.
3. AARSLAND, D. et al. Comprometimento cognitivo associado à doença de Parkinson. 2019.
4. Hickman J, et al. Early-onset Parkinson's disease: unique features and management approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2025 Dec 18;26(1).
5. Ben-Shlomo Y, et al. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*. 2024 Jan 1;403(10423):283-292.
6. Boulos C, Yaghi N, El Hajj A, Salameh P. Nutritional risk factors, microbiota and Parkinson's disease: what is the current evidence? *Nutrients*. 2019;11(8):1896. doi:10.3390/nu11081896.
7. Murros KE, Huynh VA, Takala TM, Mäkinen E, Lehtinen M, Voutilainen MH, et al. *Desulfovibrio* bacteria are associated with Parkinson's disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:652617. doi:10.3389/fcimb.2021.652617.
8. Li Z, Liang H, Hu Y, Lu L, Zheng C, Fan Y, et al. Gut bacterial profiles in Parkinson's disease: a systematic review. *CNS Neurosci Ther*. 2023;29(1):140-157. doi:10.1111/cns.13990.
9. Heggendorn, F. L., Fraga, A. G. M., de Carvalho Ferreira, D., Gonçalves, L. S., de Oliveira Freitas Lione, V., & Lutterbach, M. T. S. (2018). Sulfate-reducing bacteria: Biofilm formation and corrosive activity in endodontic files. *International Journal of Dentistry*, 2018. Doi.org/10.1155/2018/8303450
10. Heggendorn F, Teixeira Pinto L, Goncalves L, Freitas Lione V, Cravo Junior W, Soares Lutterbach M. Biocorrosive behavior of sulphate-reducing bacteria in Kerr endodontic files: determination of the corrosion. *J Conserv Dent*. 2020;23(2):196-200. doi:10.4103/JCD.JCD_64_19.
11. Singh SB, Carroll-Portillo A, Lin HC. *Desulfovibrio* in the gut: the enemy within? *Microorganisms*. 2023;11(7):1772. doi:10.3390/microorganisms11071772.
12. HUYNH, V. A. et al. *Desulfovibrio* bacteria enhance alpha-synuclein aggregation in a *Caenorhabditis elegans* model of Parkinson's disease. v. 13, 1 maio 2023.
13. ZAPAŁA, B. et al. O papel da dieta ocidental e da microbiota oral na doença de Parkinson. *Nutrients*, jan. 2022.