

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

MARX ANTHONY DA SILVA LIMA
MATEUS MORAES COSTA GUIMARÃES

**INFLAMAÇÃO BUCAL E NEURODEGENERAÇÃO: EXPLORANDO A
RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E A DOENÇA DE ALZHEIMER**



MACEIÓ-AL
2024.2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

MARX ANTHONY DA SILVA LIMA
MATEUS MORAES COSTA GUIMARÃES

**INFLAMAÇÃO BUCAL E NEURODEGENERAÇÃO: EXPLORANDO A
RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E A DOENÇA DE ALZHEIMER**



Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para conclusão do curso de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Laís Christina Pontes Espíndola

Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz Alexandre Moura Penteado

MACEIÓ-AL

2024.2

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

- L732i Lima, Marx Anthony da Silva.
 Inflamação bucal e neurodegeneração : explorando a relação entre
 periodontite e a doença de Alzheimer / Marx Anthony da Silva Lima,
 Mateus Moraes Costa Guimarães. – 2024.
 38 f. : il.
- Orientadora: Laís Christina Pontes Espíndola.
 Co-orientador: Luiz Alexandre Moura Penteado.
 Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia) –
 Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Odontologia. Maceió,
 2024.
- Bibliografia: f. 35-38.
1. Periodontite. 2. Doença de Alzheimer. 3. *Porphyromonas gingivalis*.
 4. Inflamação sistêmica. I. Guimarães, Mateus Moraes Costa. II. Título.

CDU: 616.314-031.63



FOLHA DE APROVAÇÃO

MARX ANTHONY DA SILVA LIMA

MATEUS MORAES COSTA GUIMARÃES

INFLAMAÇÃO BUCAL E NEURODEGENERAÇÃO: EXPLORANDO A RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E A DOENÇA DE ALZHEIMER

BANCA EXAMINADORA:

Documento assinado digitalmente



LAIS CHRISTINA PONTES ESPINDOLA

Data: 20/05/2025 16:37:48-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

PROFA. DRA. LAÍS CHRISTINA PONTES ESPÍNDOLA – ORIENTADORA

Documento assinado digitalmente



NARA SANTOS ARAUJO

Data: 20/05/2025 16:54:10-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

—

PROFA. DRA. NARA SANTOS ARAÚJO - EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente



LEOPOLDO COSME SILVA

Data: 20/05/2025 18:03:54-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

PROF. DR. LEOPOLDO COSME SILVA - EXAMINADOR

APROVADA EM: 14 / 05 / 2025

Coordenação dos Trabalhos de Conclusão de Curso da FOUFAL

AGRADECIMENTOS DO TCC

Por Mateus Moraes Costa Guimarães

Primeiramente agradeço a Deus, não posso deixar de reconhecer a importância de meus pais João Lima Guimarães Neto e Marisa Moraes Costa Guimarães, por sempre estarem ao meu lado durante todo o curso e apoio aos mais diversos projetos em todos esses anos; Também agradeço a meus irmãos Mariana Moraes Costa Guimarães e Gabriel Moraes Costa Guimarães pelo companheirismo por todo esse tempo; Agradeço a minha avó Juraci Rocha Moraes pela companhia, paciência e vivência nesses anos; Agradeço à minha namorada Maria Eduarda Santos Moraes Maia, por todo o carinho, cumplicidade, compreensão e apoio mútuo em todos os momentos durante esses anos. Agradeço a minha dupla Marx Anthony da Silva Lima neste TCC e por toda a faculdade, pelo apoio e aprendizado durante esses anos de graduação. Agradeço a meus amigos de companhia praticamente diária que fiz ao longo da universidade, destacando, Caroline Carnaúba, Ellen Bandeira, Gabriel Frassy, Gabriela Torres, Renata Elteque. Não posso deixar de agradecer à minha orientadora, Laís Christina Pontes Espíndola pela confiança, paciência e a oportunidade de realizar este projeto e também ao meu co-orientador Luiz Alexandre Moura Penteado por também embarcar neste projeto depositando sua confiança e pelas a oportunidades proporcionadas.

Por Marx Anthony da Silva Lima

Agradeço primeiramente a Deus, Senhor da vida, por ter sido minha força durante todo este percurso na graduação. À Santíssima Virgem Mãe de Deus e a São José, por toda intercessão nesta árdua caminhada; Agradeço ao meu pai Marcos Antônio de Lima por todo o incentivo e exemplo. Também à minha mãe Cleia da Silva Lima que, além de exemplo, foi quem deu todo suporte para que eu chegasse até aqui. Sem ela, nada disso teria acontecido; Agradeço aos meus irmãos Anderlly Anthonelly da Silva Lima e Marcos Arthur Santos de Lima pelo carinho de sempre. Sou grato também à minha noiva Laura Augusta Alves Cavalcante por seu amor e por sempre ter me apoiado e ter sido minha incentivadora. Também ao meu padrasto José Oliveira Silva, que sempre me ajudou e me deu apoio. Aos meus grandes amigos Antônio Rodrigues da Costa Neto, Marcus Aristides Alves Cavalcante e Rafaelly Galgany Santos Silva por todo o carinho; e minha dupla de TCC e de toda a jornada na faculdade Mateus Moraes Costa Guimarães pela paciência, aprendizado e simplicidade; Agradeço aos meus amigos e companheiros de caminhada, de noites sem dormir estudando, de atendimentos clínicos e de muitas histórias Carlos Eduardo Mota Batista, Eduardo Caetano Gonçalves, José Alex da Silva e Andrey dos Santos Albuquerque.

Não posso deixar de mencionar nossa orientadora Laís Christina Pontes Espíndola e ao nosso Co-orientador Luiz Alexandre Moura Penteado por ter confiado no nosso trabalho e por todo aprendizado, esforço e amor ao dever de professores. A vocês, meu eterno obrigado.

RESUMO

Introdução: A periodontite é uma inflamação crônica dos tecidos periodontais, com repercussões sistêmicas amplamente documentadas. Evidências crescentes indicam associação com a Doença de Alzheimer (DA), enfermidade neurodegenerativa prevalente no envelhecimento. Esta revisão objetiva analisar os mecanismos que vinculam ambas as condições, com foco em processos inflamatórios e infecciosos. **Objetivo:** Investigar, por meio de uma revisão integrativa, a inter-relação entre periodontite e DA, explorando vias e mecanismos de influência mútua, visando compreender o impacto da periodontite na progressão da DA. **Metodologia:** Foram selecionados estudos nas bases PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Utilizaram-se os descritores “Alzheimer disease”, “Periodontitis”, “Periodontal disease”, “Periodontal microbiota”, “Systemic inflammation” e “Porphyromonas gingivalis”, combinados por operadores booleanos “AND” e “OR”, conforme a base. A coleta ocorreu entre abril e outubro de 2024. **Resultados:** Dos 98 artigos identificados, 8 foram incluídos. Os achados sustentam que a periodontite, ao induzir inflamação sistêmica contínua, contribui para a progressão da DA. Microrganismos periodontais, como *P. gingivalis*, potencializam a neurodegeneração. **Conclusão:** A periodontite é um fator de risco modificável, e sua prevenção e controle clínico são estratégias relevantes na abordagem integrada da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Periodontite; Alzheimer; Porphyromonas gingivalis, Inflamação sistêmica

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is a chronic inflammation of the periodontal tissues, with widely documented systemic repercussions. Growing evidence suggests an association with Alzheimer's disease (AD), a prevalent neurodegenerative condition in aging populations. This review aims to analyze the mechanisms linking both conditions, focusing on inflammatory and infectious processes.

Objective: To investigate, through an integrative review, the interrelationship between periodontitis and AD, exploring pathways and mechanisms of mutual influence in order to understand the impact of periodontitis on the progression of AD.

Methodology: Studies were selected from the PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), and Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) databases. The descriptors used were "Alzheimer disease," "Periodontitis," "Periodontal disease," "Periodontal microbiota," "Systemic inflammation," and "Porphyromonas gingivalis," combined with the Boolean operators "AND" and "OR," according to each database. Data collection occurred between April and October 2024. **Results:** Of the 98 articles initially identified, 8 met the inclusion criteria. Findings support that periodontitis, by inducing chronic systemic inflammation, contributes to the progression of AD. Periodontal pathogens, such as *P. gingivalis*, appear to exacerbate neurodegeneration. **Conclusion:** Periodontitis is a modifiable risk factor, and its prevention and clinical management are relevant strategies in the integrated approach to Alzheimer's disease.

Keywords: Periodontitis; Alzheimer Disease; Porphyromonas gingivalis; Systemic Inflammation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Etiopatogenia da periodontite.....	16
Figura 2: Progressão da proteína beta amiloide (A β) e proteína tau na Doença de Alzheimer.....	19
Figura 3: Fluxograma dos artigos incluídos nesta revisão integrativa.....	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Artigos selecionados para a revisão integrativa...	26
Quadro 2: Estudos incluídos de acordo com sua categoria...	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(A β)	Proteína Beta Amilóide
Aa	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
DA	Doença de Alzheimer
DAF	Doença de Alzheimer Familiar
DAIT	Doença de Alzheimer de Início Tardio
ENF	Emaranhados Neurofibrilares
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IPC	Índice Periodontal Comunitário
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LPS	Lipopolissacarídeo
MMP	Metaloproteinases
MMP-8	Metaloproteinase de matriz-8
MMP-9	Metaloproteinase de matriz-9
NETs	Armadilhas Extracelulares dos Neutrófilos
OPG	Osteoprotegerina
P	Periodontite
PART	Tauopatia primária relacionada à idade
PCR	Proteína C reativa
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
Pg	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PS	Placas Senis
RANK	Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B
RANKL	Ligante de RANK
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
Td	<i>Treponema denticola</i>
Tf	<i>Tannerella forsythia</i>
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO INTEGRATIVA	13
2.1. PERIODONTITE	13
2.2 DOENÇA DE ALZHEIMER	17
3. METODOLOGIA	21
4. RESULTADOS	22
5. DISCUSSÃO	33
6. CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

A periodontite consiste em uma doença crônica resultante da perda da relação homeostática entre o hospedeiro e o biofilme dentário, ou seja, causada por uma alteração significativa da microbiota subgengival, na qual há o estabelecimento de um quadro inflamatório que resulta em destruição do tecido periodontal de suporte dos dentes de indivíduos suscetíveis. A suscetibilidade a periodontite é mediada tanto por fatores de risco modificáveis, como o tabagismo, quanto por não modificáveis, como os fatores genéticos, cujo desfecho final pode resultar na perda dentária ou mesmo no edentulismo total (Lamont *et al.*, 2015; Kinane *et al.*, 2017; Papanou *et al.*, 2017).

Ao longo do tempo, a periodontite foi associada com várias doenças sistêmicas, como patologias no sistema gastrointestinal, cardiovascular, endócrino, respiratório, sistema nervoso central, e até mesmo o câncer. As infecções periodontais e seus subprodutos, como citocinas inflamatórias interleucina (IL) IL-1, IL-6, IL-17, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), produção de prostaglandina E2, que podem influenciar na resposta imune fora da cavidade oral, desse modo contribuindo para o desenvolvimento de doenças ou agravos sistêmicos. O periodonto também pode causar outras repercussões não-orais, tanto de forma direta como indireta (Bhuyan *et al.*, 2022).

Já a doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa caracterizada pelo comprometimento cognitivo, perda de memória, distúrbios de linguagem e psico-comportamentais, resultando em uma deficiência progressiva e incapacitação. A DA é responsável por 50% a 60% do total de casos de demências. No período compreendido entre 2015-2030, estima-se que haverá um aumento de mais de 40% nos casos de mortalidade decorrentes da DA mundialmente (de Figueiredo *et al.*, 2023).

Para explicar a possível correlação entre a periodontite e a DA, estudos recentes apontam que diversos fatores relacionados ao estilo de vida podem aumentar ou reduzir o risco de um indivíduo desenvolver Alzheimer, pois fatores de risco como hipertensão, doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus*, alcoolismo, tabagismo, obesidade, depressão, isolamento social e hábitos alimentares possuem relação significativa com os riscos de desenvolvimento da DA (Livingston *et al.*, 2020; Assunção *et al.*, 2022).

Pesquisadores descobriram que após um período de 6 meses de análise, pacientes com DA portadores de periodontite tiveram um significativo aumento nas citocinas pró-inflamatórias e uma diminuição nas anti-inflamatórias, como o aumento das citocinas pró-inflamatórias e a prevalência de anticorpos IgG contra a *Porphyromonas gingivalis* (Pg) foram

descritos, sendo este um patógeno periodontal importante na etiologia da periodontite (Ide *et al.*, 2016).

Ratificando as descobertas em humanos, um estudo experimental com modelo animal (em ratos) com infecção por *Pg*, foi observada uma colonização do cérebro deste patógeno e um aumento na produção da proteína beta amiloide(A β). Esta colonização pode acontecer por diversas vias no cérebro, ocasionando danos, o que afeta as funções cognitivas (Dominy *et al.*, 2019).

A partir das validações clínicas entre a correlação do processo inflamatório e a DA, a periodontite em seu processo fisiopatológico gera subprodutos derivados da resposta imunológica e bacteriana como a proteína C reativa, TNF- α e a IL-6, que estão associadas com a baixa cognição, declínio cognitivo e demência. De acordo com Holmes e colaboradores (2009), o somatório das inflamações mais a magnitude da resposta do hospedeiro frente a infecção/inflamação são essenciais para o entendimento da fisiopatologia da DA (Holmes *et al.*, 2009; Kamer *et al.*, 2016).

Diante do exposto, este presente estudo através de uma revisão integrativa, tem como objetivo de investigar a inter-relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer por meio das possíveis vias e mecanismos em que elas possam se influenciar e/ou potencializar, buscando determinar o impacto da periodontite no agravo da DA.

2.REVISÃO INTEGRATIVA

2.1 PERIODONTITE

A periodontite (P) constitui um problema de saúde pública sendo considerada a segunda maior causa de patologia dentária, uma vez que afeta cerca de 20% a 50% da população mundial em algum estágio e grau (Nazir, 2017). No Brasil, dados recentemente divulgados do último levantamento epidemiológico de Saúde Bucal (SB Brasil 2023) acerca das condições periodontais (gengivite e periodontite) avaliados através do índice periodontal comunitário (IPC) mostraram-se preocupantes, sendo observada um aumento na prevalência das doenças periodontais com a idade. Na faixa etária de 12 anos foi observada algum tipo de alteração periodontal em 36,25% dos indivíduos, aumentando esse índice para aproximadamente 49% nos indivíduos dos 15 aos 19 anos, 66,45% para os adultos (35 a 44 anos) e 94,6% em idosos (65 a 74 anos). A periodontite em sua maior severidade é significativa nos adultos (35 aos 44 anos), em que se observa uma prevalência de 16,5%, sendo respectivamente 13,36% referente a bolsas periodontais rasas e 3,51% a bolsas profundas. Nos idosos, foi observada uma prevalência de periodontite de 15,5%, esse baixo percentual está relacionado a alta prevalência dos sextantes excluídos (dentes perdidos) (Ministério da Saúde, 2024).

A alta prevalência dessa condição relaciona-se com diversos fatores de risco, que incluem o acúmulo de biofilme dentário, cálculo dentário, tabagismo, hereditariedade, estresse, alterações associadas a doenças sistêmicas, distúrbios nutricionais, hormonais, como o *diabetes mellitus*, cardiovasculares, desordens imunológicas e até mesmo fatores psicossomáticos (Mana *et al.*, 2013; Spezzia, 2021).

A mesma consiste em uma doença resultante de uma disbiose significativa da microbiota subgengival, que ocasiona um quadro inflamatório crônico com destruição do tecido periodontal de suporte. Existe um acúmulo de biofilme nos tecidos mais profundos, causando uma perda de inserção por destruição do tecido conjuntivo e reabsorção óssea (Hajishengallis & Lamont,

2012; Bartold & Van Dyke, 2013; Kinane *et al.*, 2017). As periodontites são categorizadas em diferentes estágios e graus. Em relação à gravidade e complexidade de manejo do paciente, podem ser categorizadas em Estágio I (periodontite inicial), Estágio II (periodontite moderada), Estágio III (periodontite avançada com potencial para perda dentária) e Estágio IV (periodontite avançada com potencial para a perda da dentição), que ainda podem ser classificadas pela extensão em localizadas (quando envolvem menos de 30% dos dentes afetados), generalizadas (> 30% dos dentes afetados), ou ainda no padrão incisivo/molar. Já em relação à progressão e resposta terapêutica, podem ser graduadas em grau A (perda de progressão lenta), grau B (perda de progressão moderada) e grau C (perda de progressão avançada) de acordo com a classificação periodontal vigente (Caton *et al.*, 2018). As doenças periodontais são de difícil classificação, especialmente a periodontite, devido à grande variabilidade na apresentação clínica, assim como em sua extensão e gravidade em todas as faixas etárias. Com tudo isso, o diagnóstico da doença ainda permanece sendo clínico (Papapanou *et al.*, 2018).

A etiopatogênese está relacionada a um processo infecto-inflamatório progressivo e destrutivo que afeta o periodonto de inserção, sendo desencadeada pela presença de um biofilme disbiótico no ambiente subgengival (Mana *et al.*, 2013). A infecção é caracterizada pela presença de microrganismos Gram-negativos anaeróbicos, que liberam endotoxinas e fatores de virulência, contribuindo para o desenvolvimento da doença por meio da ativação da resposta imunológica do hospedeiro. Em decorrência desse microambiente inflamatório, o organismo inicia uma resposta imunológica que envolve a migração de neutrófilos para a área afetada e a liberação de mediadores químicos, que são fundamentais para a manifestação dos sinais clínicos da periodontite (Mana *et al.*, 2013; Costa *et al.*, 2018).

A resposta primária mais importante do hospedeiro para lidar com a infecção periodontal consiste no efluxo dos patógenos por neutrófilos no fluido crevicular gengival, que fagocitam os patógenos, assim, mitigando a disseminação da infecção (Goodson, 2003). As Armadilhas Extracelulares dos

Neutrófilos (NETs) aprisionam bactérias e impedem a dispersão das mesmas dentro do sulco desempenhando um papel importante no efluxo crevicular (Vitkov *et al.*, 2009). Além disso, ao examinar o exsudato purulento de pacientes com periodontite constatou-se que as bactérias presentes nas amostras se encontravam aprisionadas às NETs (Vitkov *et al.*, 2010). A produção excessiva de NETs pode ocasionar danos aos tecidos periodontais devido a possível presença de neutrófilos hiper-ativos/hiper-reativos na periodontite, bem como de enzimas destrutivas e componentes auto-antigênicos, o que desencadeia uma resposta inflamatória crônica localizada provocando destruição tecidual (Matthews *et al.*, 2007; Palmer *et al.*, 2012).

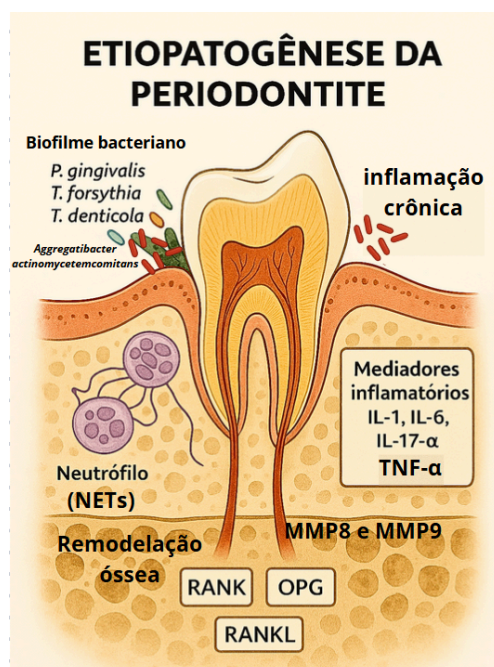
Os neutrófilos, que representam a primeira linha de defesa do organismo contra agentes agressores, expressam dois tipos de metaloproteinases (MMP), em especial a MMP-8 e MMP-9, que são enzimas proteolíticas com o maior potencial para agir como mediadoras da destruição tecidual, como o colágeno tipo IV e V (Ingman *et al.*, 1994; Figueiredo *et al.*, 2003).

Dentre os periodontopatógenos envolvidos na periodontite, destaca-se a presença dos microrganismos do complexo vermelho de Socransky (*Porphyromonas gingivalis* (*Pg*), *Tannerella forsythia* (*Tf*), *Treponema denticola* (*Td*), bem como o patógeno *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*), sendo o clone JP2 altamente leucotóxico associado às formas de maior progressão e padrão incisivo-molar (Kilian *et al.*, 2006; Armitage, 2010; Henderson *et al.*, 2010; Caton *et al.*, 2018). A virulência da *Pg* está relacionada a sua atividade proteolítica, e a cisteína proteinase gingipaina, que consiste em uma enzima capaz de desempenhar uma ação proteolítica em diversas moléculas do hospedeiro associadas ao sistema imune, adesão celular e permeabilidade vascular (Lopes *et al.*, 2012). Além disso, sua atividade proteolítica favorece a maturação de proteínas de superfície, importante para o microrganismo se estabelecer, reproduzir, invadir o periodonto e se aderir às células epiteliais (Olsen & Progulske-Fox, 2015; Bhuyan *et al.*, 2022).

O processo inflamatório é mediado por diversos fatores, entre os quais se destaca o lipopolissacarídeo (LPS), um importante fator de virulência das bactérias Gram-negativas que desencadeia a ativação de macrófagos, que, em um primeiro momento, pode ser benéfica para o controle da inflamação

(Bhuyan *et al.*, 2022). No entanto, com a cronicidade e a severidade da inflamação, ocorre um desequilíbrio na microbiota subgengival e na resposta inflamatória, estimulando a produção de citocinas inflamatórias, como as interleucinas (IL-1, IL-6, IL-17 e TNF- α), que em níveis elevados estão diretamente associados à perda óssea alveolar, afetando os mecanismos de absorção óssea, como Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B (RANK), Ligante de RANK (RANKL) e Osteoprotegerina (OPG), que são cruciais para a remodelação óssea, conforme observado na **Figura 1**.

Figura 1. Etiopatogenia da periodontite.



Fonte: Autoria própria utilizando o Biorender®

Estudos têm sugerido que determinadas patologias podem influenciar a velocidade de progressão da periodontite, assim como a doença pode repercutir e ocasionar alterações sistêmicas (Mana *et al.*, 2013; Scannapieco, 2013; Spezzia, 2021; Bhuyan *et al.*, 2022; Macedo, 2022). Aliado a isso, sabe-se que a elevação sistêmica contínua e prolongada dos produtos inflamatórios periodontais geram impactos por todo organismo e podem estar

relacionados ou contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, doença renal crônica, *diabetes mellitus*, obesidade, bem como da Doença de Alzheimer (Mana *et al.*, 2013; Costa *et al.*, 2018). Infecções periodontais podem estar envolvidas no aparecimento de diversas formas de demência. Os mecanismos de plausibilidade biológica propostos podem consistir em três vias possíveis: 1) as citocinas pró-inflamatórias periféricas, incluindo PCR, IL-1, IL-6 e TNF- α geradas na inflamação sistêmica induzida pela periodontite podem atingir o cérebro por vias neurais, humorais e celulares; 2) periodontopatógenos ou seus produtos metabólicos podem invadir diretamente o tecido cerebral via corrente sanguínea ou nervos cranianos; e 3) as leptomeninges podem ser um local de comunicação entre os patógenos periodontais e a microglia residente no cérebro (Gaur *et al.*, 2015 ; Aragon *et al.*, 2018).

2.2 DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) foi identificada pelo médico psiquiatra Alois Alzheimer em 1906, quando ele observou uma forma de demência em uma paciente de 51 anos. A mesma apresentava comprometimento da memória, desorientação topográfica, dificuldades em tarefas do cotidiano, alucinações, levando ao seu falecimento alguns anos após as consultas iniciais (Nitrini, 2023). Durante a autópsia do cérebro foram encontrados acúmulos de placas amilóides ou placas senis (PS) no espaço extracelular e emaranhados neurofibrilares (ENF) dentro dos neurônios em várias áreas do córtex cerebral, que são características distintivas da doença (de Sá Cavalcanti e Engelhardt, 2012)

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), cerca de 2 milhões de pessoas no Brasil vivem com demência, das quais 40% a 60% são diagnosticadas com a DA. A demência consiste em uma síndrome progressiva, evolutiva e crônica, que pode ser resultante de diversas patologias, incluindo demências vasculares, demência frontotemporal e demência com corpos de Lewy. A Doença de Alzheimer representa a maioria

dos casos identificados, afetando principalmente os idosos (Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2019; IBGE, 2022). Atualmente, existem cerca de 50 milhões de pacientes diagnosticados com DA mundialmente e estudos de projeção estimam que esse irá dobrar a cada 50 anos, afetando 152 milhões de pacientes em 2050 (Breijyeh & Karaman, 2020).

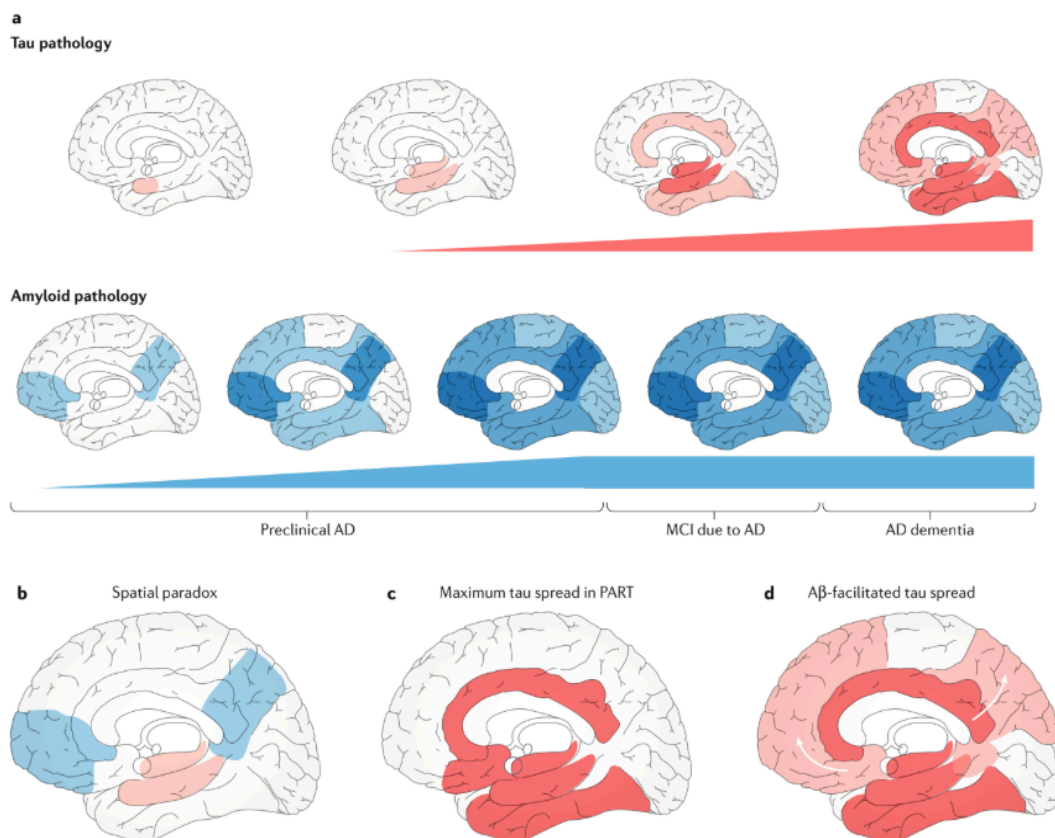
Atualmente, a Doença de Alzheimer (DA) classifica-se em duas formas distintas: a DA de início tardio (DAIT) e a DA familiar (DAF). A DAF é caracterizada por seu surgimento precoce, antes dos 60 anos, e é frequentemente referida como DA de início precoce, sendo esta forma associada a um forte componente genético, com transmissão mendeliana autossômica dominante, e representa entre 1% e 6% de todos os casos de DA. Por outro lado, a DAIT, é a forma mais comum da doença, manifesta-se após os 60 anos e possui um perfil muito mais complexo. Ambas as formas compartilham características patológicas semelhantes, destacando-se principalmente pela diminuição das funções cognitivas, que afetam especialmente a memória recente, a linguagem, a capacidade de julgamento, a atenção e as funções executivas (Falco *et al.*, 2016).

A DA é classificada em quatro estágios clínicos, cada um com características específicas. No estágio 1 (forma inicial), a doença caracteriza-se com sintomas sutis, em que problemas moderados de memória podem passar despercebidos. O indivíduo pode enfrentar dificuldades em manter a atenção e apresentar desorientação espacial. No estágio 2 (forma moderada), o indivíduo requer cuidados e supervisão para algumas atividades diárias, com uma perda de funcionalidade e dificuldades em recordar eventos recentes, enquanto as memórias de acontecimentos passados ainda permanecem intactas. A interpretação de estímulos sensoriais (tato, paladar, visão, audição) é prejudicada, e problemas de sono, como a confusão entre dia e noite, podem surgir. Além disso, o indivíduo pode ter dificuldades motoras e de fala, acompanhadas de mudanças bruscas de humor, tornando-se mais agressivo e repetitivo. Já no estágio 3 (forma grave), as capacidades cognitivas estão quase completamente comprometidas, resultando em total dependência de

cuidados. A capacidade psicomotora é severamente afetada, e pode ocorrer incontinência urinária e fecal. Por fim, no estágio 4 (terminal), o indivíduo torna-se restrito ao leito, apresentando mutismo e dificuldades de deglutição, além de ser suscetível a infecções. Esses estágios são fundamentais para compreender a progressão da doença e a necessidade de cuidados adequados em cada fase (Bitencourt *et al.*, 2019).

A fisiopatologia do processo degenerativo na DA é desencadeado pela hiperprodução e/ou diminuição do efluxo e consequente acúmulo do peptídeo beta-amilóide (A β) nos tecidos cerebrais acometidos, bem como de emaranhados neurofibrilares (ENFs) da proteína tau, acompanhados por alterações homeostáticas que levam ao colapso do citoesqueleto neuronal. Outros mecanismos fisiopatológicos incluem disfunção sináptica, depleção de neurotransmissores (principalmente acetilcolina) e neurotrofinas, disfunção mitocondrial e das vias de sinalização da insulina, estresse oxidativo, inflamação, alterações vasculares e do metabolismo do colesterol (Falco *et al.*, 2016; da Silva e Silva *et al.*, 2024), como visto na **Figura 2**.

Figura 2. Progressão da proteína A β e proteína tau na DA **A)** Estudos de PET e análises neuropatológicas mostram que A β e tau têm padrões espaço-temporais distintos na doença de Alzheimer (DA). A proteína tau aparece primeiro no córtex entorrinal e depois se espalha para áreas límbicas e neocorticais com a progressão da doença. Já a A β surge inicialmente nos córtices de associação, espalhando-se do neocórtex para o allocórtex, com pouca mudança após o início dos sintomas. A presença precoce e difusa de A β apoia a hipótese da cascata amiloide, onde A β impulsiona a progressão da tau. **B)** Se A β impulsionasse a tau diretamente, ambas deveriam surgir nas mesmas regiões, ainda que em tempos diferentes. No entanto, como se desenvolvem inicialmente em áreas distintas, isso gera o "paradoxo espacial", desafiando a hipótese da cascata amiloide tradicional. **C)** A patologia tau isolada pode ser observada em idosos A β -negativos, caracterizando a tauopatia primária relacionada à idade (PART). Nessa condição, a tau geralmente permanece restrita ao sistema límbico e não se espalha para o neocórtex. **D)** Diferente da PART, na DA a patologia tau se dissemina amplamente para o neocórtex, fenômeno não visto em indivíduos A β -negativos. Assim, a doença de Alzheimer é descrita como uma "patologia tau facilitada por A β ", sugerindo que, embora a formação inicial da tau seja independente, sua propagação para o neocórtex depende da presença de A β .



Fonte: van der Kant, et al. 2020.

Possível correlação entre a DA e a periodontite vem sendo investigada nas pesquisas científicas. O microbioma oral de pacientes portadores da DA parece ser sensível e associado às alterações cognitivas, sendo detectado periodontopatógenos, como a *P. gingivalis*, no fluido gengival de pacientes diagnosticados com DA, e níveis expressivos de anticorpos para patógenos periodontais pode explicar uma possível associação das doenças (Kamer *et al.*, 2009; Sparks Stein *et al.*, 2012; Noble *et al.*, 2014; Laugisch *et al.*, 2018; Guo *et al.*, 2021). Além disso, a maior carga de *P. gingivalis* foi associada ao comprometimento cognitivo em pacientes com DA e periodontite, sendo o comprometimento cognitivo seis vezes maior nestes pacientes, comparados a pacientes com DA sem periodontite (Ide *et al.*, 2016).

3. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste estudo, uma estratégia de busca foi utilizada para identificar artigos que abordassem a relação entre a periodontite e a DA. Foram utilizados os artigos das bases de dados científicas: *Medline/PubMed*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: “*Alzheimer’s disease*”, “*Periodontitis*”, “*Periodontal disease*”, “*Periodontal microbiota*”, “*Systemic inflammation*”, “*Porphyromonas gingivalis*”, em que todos os descritores foram combinados utilizando operadores booleanos “AND”, “OR” e adaptados para as diferentes bases de dados, sendo a coleta de dados realizada no período de junho de 2014 a outubro de 2024.

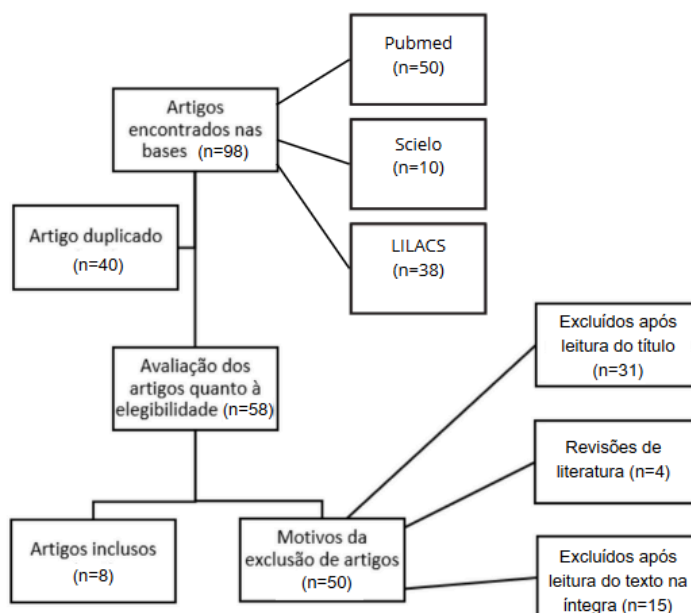
Os artigos identificados em mais de uma base de dados foram considerados duplicados e excluídos utilizando um gerenciador de referências bibliográficas (Rayyan®). Dentre os critérios de inclusão adotados para realização do estudo foram selecionados casos controle baseados em estudos de coorte ou transversais e estudos com animais, nos últimos dez anos, em que foi pesquisada a inter-relação da periodontite e doença alzheimer e textos disponíveis na íntegra nas bases de dados publicados na língua inglesa e portuguesa. E os critérios de exclusão adotados foram revisões de literatura e integrativa.

Foram extraídos dos artigos selecionados as seguintes informações: autor, ano, local, objetivos, parâmetros de diagnóstico de periodontite e da DA, bem como os resultados dos estudos científicos.

4. RESULTADOS

A busca com os descritores resultou em 98 artigos encontrados, dos quais 40 eram artigos duplicados, resultando em 58 artigos elegíveis. Destes, 8 artigos foram incluídos e 50 foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão adotados no estudo, como observado na **Figura 3**. Houve 15 estudos que, embora inicialmente selecionados com base em seus títulos e resumos, foram posteriormente excluídos após a leitura completa por não atenderem aos critérios específicos desta revisão. Em particular, observou-se que tais publicações apresentavam escopo metodológico limitado, com evidências pouco robustas, e não abordavam de forma direta ou substancial a inter-relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer. Em vez disso, focalizavam aspectos paralelos ou tangenciais à temática central deste trabalho, o que comprometeria a coesão e a relevância da análise proposta. Os artigos incluídos no estudo estão descritos no **Quadro 1**, enquanto a divisão por categorias de estudo está no **Quadro 2**.

Figura 3: Fluxograma dos artigos incluídos nesta revisão integrativa.



FONTE: Autoria própria

No estudo conduzido por Jiangyue Lu e colaboradores (2022), foi investigada a influência da microbiota salivar associada à periodontite sobre a

Doença de Alzheimer (DA), com ênfase na interação eixo intestino-cérebro em uma amostra de 53 camundongos transgênicos, 27 destes diagnosticados com periodontite avançada (estágio III ou IV) e 26 no grupo controle (saudáveis) através da coleta de saliva não estimulada. Testes comportamentais para mensurar níveis de ansiedade e déficits cognitivos foram correlacionados com a microbiota salivar e verificou-se que a exposição contínua à microbiota de camundongos com periodontite agravou significativamente o comportamento ansioso, bem como a disfunção cognitiva. Já para investigar alterações neuropatológicas associadas à DA, foram analisadas a deposição de beta-amiloide (A β) e a presença de neuroinflamação. Os achados revelaram maior acúmulo de placas A β no grupo P (grupo caso - com periodontite) em comparação ao grupo H (grupo controle - sem periodontite). Além disso, os níveis de oligômeros tóxicos de A β foram aumentados no córtex cerebral dos camundongos do grupo caso. A análise por ELISA também apontou um aumento significativo das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1 α nesse grupo (Jiangyue Lu *et al.*, 2022).

No ano seguinte, Salhi *et al.* (2023) avaliaram a correlação entre a periodontite e a DA, investigando os efeitos da inflamação e da presença de patógenos periodontais sobre a inflamação sistêmica, danos teciduais cerebrais e prejuízos cognitivos. Neste estudo, a periodontite foi induzida por injeções de *Pg* na gengiva dos animais, sendo a análise da avaliação cognitiva realizada através de testes comportamentais diversos. Foi evidenciada um aumento na resposta inflamatória sistêmica decorrente da inoculação de *Pg*, em especial, citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e IL-8, além de perda óssea mandibular e da tibia, correlacionando-se com déficit de memória. Adicionalmente, observou-se que a periodontite elevou marcadores específicos e inespecíficos relacionados à DA.

Já em relação à neuroinflamação, foi identificado aumento da atividade microglial e astrocítica no hipocampo, acompanhado por elevação na expressão de citocinas inflamatórias. Notou-se também uma associação significativa entre a presença de citocinas induzidas pela periodontite e a hiperfosforilação da proteína tau. Houve ainda expressiva presença de

receptores RAGE em neurônios de camundongos infectados com *Pg*, corroborando o papel da infecção periodontal na lesão neuronal. Destaca-se, por fim, que a exposição crônica a *Pg* comprometeu a integridade da barreira hematoencefálica (BHE), favorecendo a amiloidogênese e aumentando a permeabilidade vascular cerebral (Salhi *et al.*, 2023).

Complementando essas evidências, Wang e colaboradores (2023) investigaram o impacto da periodontite sobre a expressão de citocinas e fosforilação da proteína tau em camundongos fêmeas transgênicos 3×Tg-AD de 6 meses, além de camundongos não transgênicos (nTg). A periodontite foi induzida por *Pg*, sendo observada nos animais idosos perda óssea no periodonto, aumento de resposta inflamatória sistêmica e modulação negativa das funções cognitivas. A análise revelou elevação da fosforilação da proteína tau (p-Tau) e aumento de imunorreatividade nos animais expostos a *Pg* em relação aos controles. Houve também uma intensificação da resposta neuroimune, especialmente no hipocampo, com repercussões negativas na memória de longo prazo.

Em relação a estudos clínicos em humanos, Ide e colaboradores (2016) avaliaram em seu estudo clínico 60 pacientes diagnosticados com demência leve a moderada, não fumantes e com no mínimo 10 dentes. Exames laboratoriais revelaram que a presença de periodontite se associou à redução nos níveis séricos de IL-10 e ao aumento de TNF- α . O grupo de pesquisadores observaram que pacientes com DA e periodontite apresentaram maior expressão da proteína precursora amiloide (A β) e que anticorpos contra a microbiota periodontal ou perda dentária poderiam preceder o surgimento da DA. Evidenciou-se também um estado inflamatório crônico mais pronunciado, com níveis elevados de PCR e TNF- α , associados a maior declínio cognitivo ao longo de seis meses.

Sochocka *et al.* (2017), para compreender a correlação entre saúde periodontal, estado cognitivo e inflamação sistêmica, conduziram um estudo com 128 indivíduos (83 mulheres e 45 homens, entre 55 e 90 anos). A análise dos níveis de citocinas, tanto em neutrófilos estimulados e não estimulados, indicou que a periodontite, embora não seja um fator causal

direto da DA, exacerba a inflamação sistêmica e contribuiu para o agravamento de lesões neurodegenerativas. No estudo também foi observado um aumento de anticorpos contra bactérias periodontopatogênicas e elevação de TNF- α e PCR em pacientes com DA e periodontite. Corroborando ainda com esses achados, Mateus (2022), investigou os aspectos clínico epidemiológicos da DA e da periodontite em 223 indivíduos de ambos os gêneros, com idade média de aproximadamente 59 anos, sendo evidenciado uma alta prevalência de periodontite (60,4%) nos pacientes com DA, em contraste com 27,5% no grupo controle (saúde periodontal).

Por sua vez, Leira *et al.* (2017) reforçaram a associação entre DA e periodontite, em que foi identificada uma maior gravidade de periodontite em pacientes com DA (20,7%) em comparação aos controles (6,7%). Esse aumento na prevalência da periodontite em indivíduos diagnosticados com DA é justificada pela inflamação subjacente à periodontite que contribui para a neuroinflamação através da liberação de citocinas como IL-1 α , IL-6, PCR e TNF- α , que podem intensificar o metabolismo amiloide e interagir com células gliais, promovendo a progressão da DA. Ainda foi evidenciado através deste estudo que indivíduos com periodontite avançada apresentaram um risco quase três vezes maior de desenvolver DA.

Em contraponto, Elwishahy *et al.* (2021) apresentaram resultados divergentes, não sendo evidenciada uma correlação significativa entre níveis de anticorpos contra *Pg* e o desenvolvimento da DA. No entanto, o estudo sugeriu que cérebros já comprometidos pela DA podem estar mais suscetíveis à infecção secundária, como *Pg*, por exemplo. Além disso, postulam que alterações na BHE, induzidas por processos inflamatórios sistêmicos, permitem a entrada de fatores de virulência de *Pg* no sistema nervoso central, o que desencadeia a formação de placas amiloides como mecanismo de defesa.

Quadro 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa.

Autor/ Ano/ Local	Objetivos do estudo	Parâmetros de diagnóstico de Periodontite	Parâmetros de diagnóstico de Doença de Alzheimer	Resultados
Mark Ide <i>et al.</i> / 2016 / Reino Unido	Determinar se a periodontite na DA está associada ao aumento da gravidade da demência e ao declínio cognitivo, bem como ao estado pró-inflamatório sistêmico aumentado.	Número de dentes ausentes e parâmetros clínicos periodontais: IP, PS e SAS em 6 sítios por dente.	Testes cognitivos utilizando ADAS- cog, como o resultado cognitivo primário e o sMMMSE, como um resultado cognitivo secundário.	A presença de periodontite foi associada a um aumento de seis vezes na taxa de declínio cognitivo, conforme avaliado pelo ADAS-cog ao longo de um período de acompanhamento de seis meses.

Leira <i>et al.</i> / 2017 / Espanha	O objetivo desta revisão sistemática foi investigar a correlação entre a P e a DA.	A periodontite foi definida através NIC > 3mm e PS $\geq$ 4 mm de acordo com Armitage <i>et al.</i>, 1999.	O diagnóstico da DA foi baseado principalmente nos critérios do NINCDS-ADRDA, embora um estudo tenha usado os critérios do DSM-IV. A gravidade da demência foi medida usando o MMSE.	Os resultados mostraram uma forte associação entre a P e DA. Apesar do baixo número de estudos incluídos, os resultados para cada gravidade (OR 1,69, IC 95% 1,21–2,35) e para formas graves foram estatisticamente significativos (OR 2,98, IC 95% 1,58–5,62).
---	---	---	---	--

Sochocka <i>et al.</i> / 2017 / Polônia	Determinar se o estado de saúde periodontal e as habilidades cognitivas estão correlacionados com as mudanças relativas nas medidas sistêmicas de citocinas pró e anti-inflamatórias como um reflexo da inflamação sistêmica.	Exame clínico periodontal com auxílio da sonda periodontal Carolina do Norte (UNC-15) da boca completa. Foi avaliado os parâmetros periodontais: PS, NIC, SAS e IG. O diagnóstico clínico de periodontite foi baseado na classificação de Page & Eke (2007 - 2012).	Exames psiquiátricos e neurológicos, bem como testes laboratoriais, EEG e TC ou estudos estruturais de RM. O MEEM foi usado para a triagem de demência.	Resultados confirmam que a presença de declínio cognitivo e a fonte adicional de mediadores pró inflamatórios, como alterações da saúde periodontal, agravam a inflamação sistêmica.
---	---	---	---	--

Elwishahy <i>et al.</i> / 2021 / Alemanha	Objetivo de revisar sistematicamente a literatura sobre a associação entre <i>P. gingivalis</i> e DA e identificar a homogeneidade dos métodos usados entre os estudos para mensurar o envolvimento de <i>P. gingivalis</i> na DA.	-	-	Nessa revisão sistemática foi evidenciado que a <i>P. gingivalis</i> desempenha um papel no processo de inflamação sistêmica que leva à inflamação do fluido cerebrospinal e indiretamente causa a aceleração do início e progressão da DA.
Mateus / 2022 / Brasil	O objetivo desse estudo caso-controle foi avaliar a aspectos clínicos e epidemiológicos da associação entre a P, DA e Doença de Parkinson, bem como a influência de diversos fatores de risco envolvidos nessa associação.	Foram realizados exames periodontais completos, avaliando os parâmetros clínicos periodontais: IP,PS, NIC e SAS.	Foi determinada por grupos de neurologistas do centro dos estudos de acordo com as diretrizes propostas pelos grupos de trabalho da <i>National Institute on Aging Alzheimer's Association</i> .	Este estudo demonstrou uma forte associação de risco entre as doenças Alzheimer, Parkinson e a periodontite

Jiangyue Lu <i>et al.</i> / 2022 / China	Investigar o impacto da microbiota salivar relacionada à periodontite na DA por gavagem da microbiota salivar de camundongos modelo APPswe/PS1 Δ E9 (PAP) com periodontite e sem periodontite.	Grupo teste diagnosticados com periodontite estágio III ou IV (avançada), de acordo com a classificação vigente (Caton <i>et al.</i> , 2018)	-	Foi evidenciado nesse estudo que a microbiota salivar relacionada à periodontite pode exacerbar as lesões de DA, particularmente as respostas imunopatológicas nos cérebros de camundongos PAP.
Salhi <i>et al.</i> / 2023 / Bélgica	Esta revisão sistemática teve como objetivo reunir o conhecimento atual dos mecanismos fisiopatológicos que ligam a periodontite à DA.	A periodontite foi estabelecida usando modelos experimentais de infecção oral ou por injeção sistêmica de bactérias periodontais ou seus subprodutos.	Testes de função cognitiva avaliando o estado neuroinflamatório através da medição da concentração de peptídeos A (ou seus precursores) em diferentes amostras: soro, tecidos cerebrais (hipocampo, córtex cerebral e área periventricular) e líquido cefalorraquidiano. Níveis cerebrais de proteína tau (hiperfosforilação de tau) foram quantificados para definir a patologia	A exposição oral/ sistêmica a periodontopatógenos ou seus subprodutos é responsável por manifestações cerebrais <i>in situ</i> e efeitos sistêmicos. Taxas elevadas significativas de citocinas e peptídeos amiloides e produtos derivados foram encontrados no soro e no cérebro. Além disso, em animais infectados, foram observadas hiperfosforilação da proteína tau, microgliose hipocampal e morte neuronal. A exposição à

			da DA.	infecção periodontal prejudica negativamente o comportamento cognitivo, levando ao declínio da memória.
Wang <i>et al.</i> / 2023 / China	Delinear os papéis das citocinas na patogênese da DA e P, bem como examinar o impacto da periodontite no início e na progressão da DA.	A periodontite foi induzida usando dois modelos experimentais diferentes: periodontite induzida por bactérias mortas pelo calor e periodontite induzida por ligadura.	Camundongos fêmeas foram usados neste estudo, pois várias linhas de evidência sugerem que o fenótipo de camundongos fêmeas 3xTg-AD é consistente e mostra uma associação próxima com o observado em pacientes com DA.	Duas das citocinas mais importantes e precoces reguladas positivamente (IL-1 e TNF- α) foram observadas após infecção periodontal no estudo. A regulação positiva sistêmica dessas duas citocinas promoveu um ambiente pró inflamatório contribuindo para o desenvolvimento de patologia semelhante à DA e disfunção cognitiva.

Legenda: -, parâmetro não avaliado; ADAS-cog, Escala de avaliação da Doença Alzheimer ou Alzheimer's Disease Assessment Scale; sMMMSE, Mini-exame do Estado Mental padronizado ou Standardized Mini-Mental State Examination; DA, Doença Alzheimer; DSM-IV, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais ou Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders; EEG, Exames encefalográficos ou Electroencephalographic Examinations; IP, Índice de placa visível; NIC, Nível de inserção clínica; NINCDS-ADRDA, Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Derrame e Associação de Doença Alzheimer e Distúrbios Relacionados ou National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; P, Periodontite; PS, Profundidade de Sondagem; SAS, Sangramento à sondagem; TC, Tomografia Computadorizada; UNC-15, Universidade da Carolina do Norte ou University of North Carolina (nomenclatura utilizada para definir uma sonda periodontal específica);

Fonte: Autoria própria

Quadro 2: Estudos incluídos de acordo com sua categoria.

Tipo de estudo	Autor
Estudo clínico	Ide <i>et al.</i> (2016); Sochocka <i>et al.</i> (2017); Leira <i>et al.</i> (2017); Elwishahy <i>et al.</i> (2021); Mateus (2022)
Estudo em animais	Lu <i>et al.</i> (2022); Salhi <i>et al.</i> (2023); Wang <i>et al.</i> (2023)

Fonte: Autoria própria

5. DISCUSSÃO

A associação entre periodontite e doença de Alzheimer tem sido amplamente investigada em múltiplos estudos, sugerindo que a inflamação crônica desencadeada por patógenos periodontais pode representar um fator de risco significativo para a neurodegeneração. O estudo de Jiangyue Lu *et al.* (2022) reforça essa hipótese ao demonstrar que a introdução da microbiota salivar de pacientes com periodontite em camundongos transgênicos intensifica comportamentos de ansiedade e prejuízos cognitivos, além de promover aumento da deposição de A β e da resposta inflamatória no cérebro.

Esses achados corroboram os resultados de Wang e colaboradores (2023), que também observaram que a infecção por *Porphyromonas gingivalis* resultou em perda óssea periodontal e aumento na fosforilação da proteína tau, além de exacerbação das respostas neuroimunes, culminando em déficits cognitivos. A presença de *Pg* ativa vias inflamatórias que não apenas atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), mas também influenciam diretamente os processos neuropatológicos da DA por meio da ativação de células gliais e da liberação de citocinas como TNF- α e IL-6 (Leira *et al.*, 2017; Salhi *et al.*, 2023).

Os dados comportamentais relatados por Lu *et al.* (2022) revelam-se semelhantes às observadas em estudos com injeção direta de patógenos periodontais, como realizado por Salhi *et al.* (2023), em que a indução de periodontite levou à ativação microglial e astrogliar significativa, destruição da integridade da BHE e à acentuação da fosforilação da tau. A hipótese central reside na ideia de que as infecções periodontais crônicas promovem uma inflamação sistêmica que afeta diretamente o sistema nervoso central, favorecendo alterações cognitivas e estruturais típicas da DA (Ide *et al.*, 2016; Sochocka *et al.*, 2017).

Além das alterações inflamatórias, a elevação dos níveis de oligômeros A β observada por Lu *et al.* (2022) representa um marcador precoce de toxicidade sináptica e progressão da DA. A literatura mostra que citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 α , podem potencializar a deposição de A β

e agravar os mecanismos de apoptose neuronal (Leira *et al.*, 2017; Mateus, 2022). A perpetuação desse estado inflamatório iniciada na cavidade oral demonstra o impacto sistêmico da periodontite, com influência além da esfera local, atingindo o eixo intestino-cérebro e promovendo disfunções cognitivas.

Contudo, há ainda divergências na literatura. Elwishahy *et al.* (2021), por exemplo, não encontraram relação direta entre os níveis de anticorpos contra *P. gingivalis* e a presença de DA, sugerindo que o cérebro afetado pela neurodegeneração pode ser mais susceptível a infecções oportunistas. No entanto, mesmo nesse contexto, os autores apontam que a permeabilidade alterada da BHE facilita a entrada de fatores de virulência, o que pode iniciar ou agravar o processo amiloidogênico e a neuroinflamação.

Em termos clínicos e epidemiológicos, o trabalho de Mateus (2022) observou que indivíduos com DA apresentaram uma prevalência significativamente maior de periodontite quando comparados a controles saudáveis. Embora a maioria dos casos de periodontite tenha sido classificada como moderada, a associação entre DA e periodontite mostrou-se expressiva, visto que essa correlação pode ser mediada por processos inflamatórios sistêmicos que comprometem a integridade da BHE, facilitando a entrada de células inflamatórias e ativando microglias, além de promover a liberação de espécies reativas de oxigênio e citocinas inflamatórias. Essa constatação reforça o papel da inflamação sistêmica crônica como elo entre as duas patologias. Tal inflamação promove não apenas dano tecidual local, mas altera também o estado imunológico sistêmico, com repercussões cerebrais. Sochocka *et al.* (2017) identificaram níveis elevados de TNF- α em indivíduos com DA e P, corroborando a existência de uma ligação inflamatória mensurável.

Finalmente, Ide e colaboradores (2016) observaram que a periodontite em pacientes com demência leve a moderada estava associada a uma redução dos níveis de IL-10, citocina anti-inflamatória, ao passo que TNF- α aumentava. Esse desequilíbrio pró-inflamatório agrava o declínio cognitivo e favorece a progressão da DA. Portanto, o conjunto de evidências acumuladas aponta para uma interação complexa entre a microbiota oral, a integridade da BHE, a

resposta inflamatória sistêmica e as alterações neuropatológicas da DA. A periodontite, neste contexto, surge como um potencial fator modificável, cuja intervenção precoce pode não apenas preservar a saúde bucal, mas também contribuir para a prevenção ou retardo da progressão da doença de Alzheimer.

Sendo assim, a relevância desses dados impulsiona a prática odontológica a assumir uma dimensão terapêutica mais ampla, justificando o acompanhamento odontológico regular de pacientes com Alzheimer, com vistas à mitigação dos efeitos sistêmicos da inflamação oral crônica. Dessa forma, o tratamento periodontal e a manutenção da higiene oral transcendem sua função tradicional, tornando-se medidas estratégicas no contexto do cuidado global à pessoa com Alzheimer.

6. CONCLUSÃO

Os achados deste estudo reforçam a hipótese de que a periodontite, ao promover inflamação sistêmica crônica, contribui para a progressão da Doença de Alzheimer (DA), com evidências demonstrando que patógenos como *Porphyromonas gingivalis* agravam características neuropatológicas da DA, como deposição de beta-amiloide, fosforilação da proteína tau, ativação glial e ruptura da barreira hematoencefálica. Modelos animais mostram que a disbiose oral induzida pela periodontite causa déficits cognitivos e aumento da neuroinflamação, enquanto estudos clínicos apontam maior prevalência da doença periodontal em pacientes com DA. Apesar de divergências na literatura, os dados indicam que a periodontite pode ser um fator de risco modificável, e sua prevenção e tratamento eficazes podem ajudar a mitigar o risco e a progressão da DA, ressaltando a importância da integração entre saúde bucal e sistêmica no envelhecimento.

Referências Bibliográficas:

1. ARAGÓN, F. et al. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clinical Oral Investigations*, v. 22, 1 dez. 2018.
2. ARMITAGE, G.C. Comparison of the microbiological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000.*, 53, 70–88, 2010.
3. ASSUNÇÃO PEP, et al. Atividades físicas e a boa alimentação: uma relação estreita com o tratamento e a prevenção da doença de Alzheimer. *Research, Society and Development*, 2022.
4. BARTOLD, P. M.; VAN DYKE, T. E. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts. Periodontology 2000*, v. 62, n. 1, p. 203–217, jun. 2013.
5. BHUYAN, R. et al. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. *Biomedicines*, v. 10, n. 10, 21 out. 2022.
6. BITENCOURT EMB, KUERTEN CMX, BUDNY J, TUON T. Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. *Inova Saúde.*, v. 8, n. 2, jul. 2018
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Saúde da Família. SB Brasil 2023: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal : projeto técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Saúde da Família. – Brasília : Ministério da Saúde, 2024.
8. BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 25, n. 24, 8 dez. 2020.
9. CATON, J. G. et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of clinical periodontology*, v. 45 Suppl 20, p. S1–S8, jun. 2018.
10. CAVALCANTI, J. L. DE S.; ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. 2012. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:146609640>. Acesso em 22 fev. 2025
11. COSTA, I. A. et al. Inter-relação entre a Doença Periodontal e a Doença Renal Crônica: Revisão de literatura. In: *Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica*, 4., 2018, Quixadá. Anais. Quixadá: Unicatólica, 2018.
12. DA SILVA E SILVA, T.; DA SILVA AVELAR, L.; SIMON R MARTINEZ , B.; ABDON RAZONI, F.; DE SOUZA ALVES SANTOS , E.; CARNEIRO BORGES , A.; COELHO FERNANDO, S. M.; BARROS DE OLIVEIRA, I.; SANTOS LIMA FILHO, S.; RIBEIRO MORAIS, P.; ALBUQUERQUE GADELHA, A. J. D.; SOUZA PESQUEIRA DA CUNHA , T. O.; SOUZA MELO, V. M.; SILVA CUNHA GUIMARÃES , A. L.; CARDOSO OLIVEIRA SILVA, J. A.; CABRAL MIRANDA SARAIVA, C. M.; SANTOS, M. P. dos. Os Aspectos da doença de alzheimer no Brasil: um estudo epidemiológico. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences* , [S. l.], v. 6, n. 11, p. 1559–1572, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n11p1559-1572. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/4292>. Acesso em: 20 fev. 2025.
13. DE FIGUEIREDO, Aline Lage Santoro Soares et al. A RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER – REVISÃO DA LITERATURA. *REVISTA FLUMINENSE DE ODONTOLOGIA*, [s. l.], v. 2, ed. 64, p. 8-18, 28 dez. 2023.

Disponível em: <https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/59526>. Acesso em: 17 fev. 2025

14. DOMINY, S. S. et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, v. 5, n. 1, 2019.
15. ELWISHAHY, A. et al. Porphyromonas Gingivalis as a Risk Factor to Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's disease reports*, v. 5, n. 1, p. 721–732, 2021.
16. FALCO, A. D. et al. DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. *Química Nova*, v. 39, 2016.
17. FIGUEREDO, C. M. da S.; CRISPINO, A. F.; TINOCO, E. M. B. Níveis elevados de metaloproteinase da matriz-9 em sítios com destruição tecidual de pacientes com periodontite crônica generalizada. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 40–47, 2003. DOI: 10.9771/cmbio.v2i1.4164. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4164>. Acesso em: 17 abr. 2025.
18. GAUR, S.; AGNIHOTRI, R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatrics & gerontology international*, v. 15, n. 4, p. 391–404, abr. 2015.
19. GOODSON, J. M. Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000*, v. 31, p. 43–54, 2003.
20. GUO, H. et al. Profiling the oral microbiomes in patients with Alzheimer's disease. *Oral diseases*, v. 29, n. 3, p. 1341–1355, abr. 2023.
21. HAJISHENGALLIS, G.; LAMONT, R. J. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology*, v. 27, n. 6, p. 409–419, dez. 2012.
22. HENDERSON, B.; WARD, J. M.; READY, D. Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans: a triple A* periodontopathogen? *Periodontology 2000*, v. 54, n. 1, p. 78–105, out. 2010.
23. HOLMES, C. et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, v. 73, n. 10, p. 768–774, 8 set. 2009.
24. IBGE – Censo 2022 pessoas com 65 anos ou mais de idade cresceu, disponível em <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/38186-censo-2022-numero-de-pessoas-com-65-anos-ou-mais-de-idade-cresceu-57-4-em-12-anos>, último acesso em 02/02/2025
25. IDE, M. et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PloS one*, v. 11, n. 3, p. e0151081, 2016.
26. INGMAN, T. et al. Salivary collagenase, elastase- and trypsin-like proteases as biochemical markers of periodontal tissue destruction in adult and localized juvenile periodontitis. *Oral microbiology and immunology*, v. 8, n. 5, p. 298–305, out. 1993
27. KAMER, A. R. et al. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, v. 2, p. 49–57, 2016.
28. KAMER, A. R. et al. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *Journal of*

- neuroimmunology, v. 216, n. 1–2, p. 92–97, 30 nov. 2009.
29. KILIAN, M. et al. The etiology of periodontal disease revisited by population genetic analysis. *Periodontology* 2000, v. 42, p. 158–179, 2006.
 30. KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases. *Nature reviews. Disease primers*, v. 3, p. 17038, 22 jun. 2017.
 31. LAMONT, R. J.; HAJISHENGALLIS, G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends in molecular medicine*, v. 21, n. 3, p. 172–183, mar. 2015.
 32. LAUGISCH, O. et al. Periodontal Pathogens and Associated Intrathecal Antibodies in Early Stages of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, v. 66, n. 1, p. 105–114, 2018.
 33. LEIRA, Y. et al. Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, v. 48, n. 1–2, p. 21–31, 2017.
 34. LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet (London, England)*, v. 396, n. 10248, p. 413–446, 8 ago. 2020.
 35. LOPES, P. C.; BARROS, M.; CORREIA, M. J. Gingipains as a virulence factor in the oral cavity. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, v. 53, n. 4, p. 240–245, out. 2012.
 36. LU, J. et al. Periodontitis-related salivary microbiota aggravates Alzheimer's disease via gut-brain axis crosstalk. *Gut Microbes*, v. 14, n. 1, p. 2126272, 2022.
 37. MACEDO, LÍLIAN DE OLIVEIRA SILVA. RELAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COM DOENÇAS SISTÊMICAS E ALTERAÇÕES BUCAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Facere Scientia*, [s. l.], v. 2, 2 dez. 2022. Disponível em: <https://facerescientia.com.br/wp-content/uploads/2023/01/RELACAO-DA-DOENCA-PERIODONTAL-COM-DOENCAS-SISTEMICAS-E-ALTERACOES-BUCAIS.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2024.
 38. MANA, T.C. T. et al. Conhecimento e conduta dos nefrologistas frente à relação bidirecional entre a doença periodontal e a doença renal crônica. *Revista de Periodontia.*, v. 23, n. 01, p. 56 – 60, 2013.
 39. MATEUS, Augusto Paixão Moraes. Associação e fatores de risco entre as doença de Alzheimer, doença de Parkinson e periodontite: um estudo caso-controle. In: MATEUS, Augusto Paixão Moraes. Associação e fatores de risco entre as doença de Alzheimer, doença de Parkinson e periodontite: um estudo caso-controle. 2022. Dissertação (Mestre em Odontologia) - Universidade Federal de Minas Gerais, [S. l.], 2022. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/54689> . Acesso em: 10 ago. 2024
 40. MATTHEWS, J. B. et al. Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis. *Clinical and experimental immunology*, v. 147, n. 2, p. 255–264, fev. 2007.
 41. NITRINI, R.. The past, present and future of Alzheimer's disease – part 1: the past. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 81, n. 12, p. 1070–1076, dez. 2023.
 42. NOBLE, J. M. et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PloS one*, v. 9, n. 12, p. e114959, 2014.

43. OLSEN, I.; PROGULSKE-FOX, A. Invasion of *Porphyromonas gingivalis* strains into vascular cells and tissue. *Journal of oral microbiology*, v. 7, p. 28788, 2015.
44. PALMER, L. J. et al. Extracellular deoxyribonuclease production by periodontal bacteria. *Journal of periodontal research*, v. 47, n. 4, p. 439–445, ago. 2012.
45. PAPAPANOU, P. N. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, v. 89 Suppl 1, p. S173–S182, jun. 2018.
46. SALHI, L. et al. How Periodontitis or Periodontal Bacteria Can Influence Alzheimer's Disease Features? A Systematic Review of Pre-Clinical Studies. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, v. 96, n. 3, p. 979–1010, 2023.
47. SCANNAPIECO, F. The oral microbiome: Its role in health and in oral and systemic infections. *Clinical Microbiology Newsletter*, v. 35, p. 163–169, out. 2013.
48. SOCHOCKA, M. et al. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Current Alzheimer research*, v. 14, n. 9, p. 978–990, 2017.
49. SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. Em Dia Mundial do Alzheimer, dados ainda são subestimados, apesar de avanços no diagnóstico e tratamento da doença. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://sbgg.org.br/em-dia-mundial-do-alzheimer-dados--ainda-sao-subestimados-apesar-de-avancos-no-diagnostico-e-tratamento-da-doenca/>
50. SPARKS STEIN, P. et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, v. 8, n. 3, p. 196–203, maio 2012.
51. SPEZZIA, S. Doença Renal Crônica e Doenças Periodontais. *Odonto*, v. 29, p. 1–8, jun. 2021.
52. VAN DER KANT, R.; GOLDSTEIN, L. S. B.; OSSENKOPPELE, R. Amyloid- β -independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neuroscience*, v. 21, n. 1, p. 21–35, jan. 2020.
53. VITKOV, L. et al. Extracellular neutrophil traps in periodontitis. *Journal of periodontal research*, v. 44, n. 5, p. 664–672, out. 2009.
54. VITKOV, L. et al. Neutrophil fate in gingival crevicular fluid. *Ultrastructural pathology*, v. 34, n. 1, p. 25–30, fev. 2010.
55. WANG, R. P.-H. et al. IL-1 β and TNF- α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, v. 20, n. 1, p. 71, 13 mar. 2023.