

**UNIVERSIDADE PAULISTA**

**RAFAELA GONÇALVES SILVA**

**ASPECTOS BIOMOLECULARES DA RELAÇÃO DE DOENÇA DE ALZHEIMER E  
PERIODONTITE:  
revisão de literatura**

**SOROCABA  
2025**

**RAFAELA GONÇALVES SILVA**

**ASPECTOS BIOMOLECULARES DA RELAÇÃO DE DOENÇA DE ALZHEIMER E  
PERIODONTITE:**  
revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso para  
obtenção do título de graduação em  
Odontologia apresentado à Universidade  
Paulista - UNIP

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.a Patrícia F. R. Bertolini

Co-orientação: Prof. M.e Oswaldo Biondi Filho

**SOROCABA  
2025**

CIP - Catalogação na Publicação

Gonçalves, Rafaela Silva

Aspectos biomoleculares da relação de Doença de Alzheimer e Periodontite: revisão de literatura / Rafaela Silva Gonçalves. - 2025.  
0033 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) apresentado ao Instituto de Ciência da Saúde da Universidade Paulista, Sorocaba, 2025.

Área de Concentração: Periodontia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Patrícia Fernanda Roesler Bertolini.

Coorientador: Prof. Me. Oswaldo Biondi Filho.

1. Doença de Alzheimer. 2. Periodontite. 3. Doenças Neuroinflamatórias. 4. Biomarcadores. 5. Neurologia. I. Bertolini, Patrícia Fernanda Roesler (orientadora). II. Biondi Filho, Oswaldo (coorientador). III. Título.

**RAFAELA GONÇALVES SILVA**

**ASPECTOS BIOMOLECULARES DA RELAÇÃO DE DOENÇA DE ALZHEIMER E  
PERIODONTITE:**  
revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso para  
obtenção do título de graduação em  
Odontologia apresentado à  
Universidade Paulista – UNIP.


Aprovado com nota: 10,0 (DEZ)

**BANCA EXAMINADORA**



03, 12, 25

Prof. M.e Fábio Henrique Lozano Monteiro  
Universidade Paulista - UNIP



03, 12, 25

Prof. M.e Oswaldo Biondi Filho  
Universidade Paulista – UNIP



03, 12, 25

Prof.<sup>a</sup> Dr.a Patrícia Fernanda Roesler Bertolini  
Universidade Paulista - UNIP

## DEDICATÓRIA

A Deus, por me conceder força, sabedoria e serenidade em todos os momentos desta caminhada. Por estar comigo nas dificuldades, me sustentando com fé e me guiando para que eu nunca desistisse dos meus sonhos.

Aos meus pais, José Wilson Silva e Rosemary Gonçalves Silva, exemplos de amor, dedicação e coragem, por todo o apoio e incentivo incondicional ao longo da minha vida. Ao meu irmão, Raphael Gonçalves Silva, pela amizade, companheirismo e por acreditar sempre em mim.

À minha família e aos meus amigos, pela presença constante, pelas palavras de carinho e por me ajudarem a seguir firme mesmo diante das dificuldades.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste sonho, deixo aqui a minha mais profunda gratidão. Sem cada um de vocês, esta conquista não seria possível.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder sabedoria, força e serenidade durante toda esta caminhada. Foi Ele quem me sustentou e esteve comigo em todos os momentos — dos mais felizes aos mais desafiadores. Sua presença constante e Seu amor infinito nunca me faltaram, sendo meu refúgio e minha motivação diária.

Aos meus pais, José Wilson Silva e Rosemary Gonçalves Silva, minha eterna gratidão por todo o amor, apoio e incentivo incondicional. Obrigada por acreditarem em mim, por me ampararem nos momentos de cansaço, por compreenderem minhas ausências e por compartilharem comigo cada conquista. Vocês foram e sempre serão a base que me sustenta.

Ao meu irmão, Raphael Gonçalves Silva, agradeço pelos conselhos, pelo companheirismo e por estar sempre ao meu lado durante todos esses anos de faculdade. Amo vocês eternamente.

Aos meus avós, Elizabeth Santos Almeida Silva e Antônio Carlos Silva, agradeço de coração por todo o carinho, pela ajuda e por estarem sempre presentes — até mesmo nos pequenos gestos, como os almoços e o apoio nas horas mais corridas. À minha tia Daniele Cristina Silva, obrigada pelas caronas, pela paciência e por acompanhar de perto toda esta trajetória acadêmica.

À minha dupla de trabalho, Magali Higino Cardoso, deixo um agradecimento especial por todo o companheirismo, apoio e aprendizado compartilhado. Obrigada por estar comigo em todos os momentos e por todos os conselhos que me ajudaram a crescer pessoal e profissionalmente.

Agradeço também à minha orientadora, Dra. Patrícia Bertolini, por toda a paciência, orientação e dedicação durante o desenvolvimento deste trabalho. Ao meu coorientador, Prof. Osvaldo Biondi Filho, e ao Prof. Fábio Monteiro, bem como a todos os meus professores, agradeço pelo conhecimento transmitido, incentivo e apoio ao longo desta jornada acadêmica.

“Entrega o teu caminho ao Senhor, confia  
nele, e o mais ele fará.”

— *Salmos 37:5*

## RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva caracterizada por declínio cognitivo, acúmulo de placas beta-amiloides e emaranhados neurofibrilares. A Periodontite, por sua vez, é uma doença inflamatória crônica dos tecidos de suporte dentário, desencadeada pela ação de microrganismos periodontopatogênicos e pela resposta imune do hospedeiro. Evidências recentes indicam uma estreita correlação entre ambas as patologias, mediada por mecanismos inflamatórios e biomoleculares comuns. A presença de bactérias como *Porphyromonas gingivalis* e seus lipopolissacarídeos pode induzir resposta sistêmica exacerbada, ultrapassando a barreira hematoencefálica e promovendo neuroinflamação, disfunção sináptica e acúmulo de proteínas tóxicas características da DA. Além disso, a ativação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , favorece o estresse oxidativo e a apoptose neuronal. Estudos clínicos e experimentais sugerem que a periodontite atua como fator de risco modificável para a Doença de Alzheimer, reforçando a importância da saúde periodontal como componente preventivo de doenças neurodegenerativas. A compreensão desses aspectos biomoleculares contribui para novas estratégias diagnósticas e terapêuticas integradas entre Odontologia e Neurologia.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Periodontite. Doenças Neuroinflamatórias. Biomarcadores. Neurologia.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by cognitive decline, beta-amyloid plaque accumulation, and neurofibrillary tangles. Periodontitis, in turn, is a chronic inflammatory disease of the tooth-supporting tissues, triggered by the action of periodontopathogenic microorganisms and the host's immune response. Recent evidence indicates a close correlation between both pathologies, mediated by shared inflammatory and biomolecular mechanisms. The presence of bacteria such as *Porphyromonas gingivalis* and their lipopolysaccharides can induce an exacerbated systemic immune response, crossing the blood–brain barrier and promoting neuroinflammation, synaptic dysfunction, and accumulation of toxic proteins characteristic of AD. Furthermore, the activation of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  favors oxidative stress and neuronal apoptosis. Clinical and experimental studies suggest that periodontitis acts as a modifiable risk factor for Alzheimer's disease, reinforcing the importance of periodontal health as a preventive component of neurodegenerative disorders. Understanding these biomolecular aspects contributes to new diagnostic and therapeutic strategies integrating dentistry and neurology.

Keywords: Alzheimer's disease. Periodontitis. Neuroinflammatory Diseases. Biomarkers. Neurology.

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>   | 9  |
| <b>2 DESENVOLVIMENTO</b>  | 11 |
| <b>2.1 Metodologia</b>  | 11 |
| <b>2.2 Revisão de Literatura</b>  | 12 |
| 2.2.1 Caracterização da doença periodontal como um processo infeccioso local com possibilidades de manifestações sistêmicas | 12 |
| 2.2.2 Marcadores biomoleculares associados com a doença periodontal   | 17 |
| 2.2.3 Alterações Neuroinflamatórias relacionadas com a DA   | 19 |
| 2.2.4 Bactérias periodontais relacionadas com a DA  | 21 |
| 2.2.5 Caracterização das vias hematogênica inflamatória para explicar a interrelação da doença periodontal com a DA         | 25 |
| <b>3 DISCUSSÃO</b>  | 27 |
| <b>4 CONCLUSÃO</b>  | 29 |
| <b>REFERÊNCIAS</b>  | 30 |

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que compromete a memória, a cognição e o comportamento, representando uma das principais causas de demência no mundo, projeções da Organização Mundial da Saúde apontam que o número de pessoas afetadas por demência poderá atingir cerca de 139 milhões até o ano de 2050, tornando a Doença de Alzheimer um problema de saúde pública cada vez mais preocupante e desafiador. (Silva et al., 2025).

Seu desenvolvimento é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e inflamatórios que resultam na degeneração neuronal e no acúmulo de proteínas anormais no cérebro, como a beta-amiloide e a tau hiperfosforilada. Nos últimos anos, pesquisas têm sugerido que processos infecciosos e inflamatórios crônicos originados em outros tecidos, como os da cavidade oral, podem estar relacionados à fisiopatologia da DA (Parra-Torres et al., 2023).

A doença periodontal (DP) é uma condição inflamatória crônica que afeta os tecidos de sustentação dos dentes, causada principalmente por bactérias patogênicas do biofilme subgengival. Sua evolução está associada a uma resposta imune exacerbada, resultando na destruição dos tecidos periodontais e, em casos avançados, na perda dentária (Tardelli et al., 2025).

Além de seus efeitos locais, há evidências crescentes de que a DP pode influenciar a saúde sistêmica, por meio da disseminação de mediadores inflamatórios e de microrganismos para a circulação sanguínea, favorecendo o desenvolvimento ou agravamento de diversas doenças crônicas, como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (Almeida 2006; Lima et al., 2022; Parisi et al., 2023).

Estudos longitudinais e revisões de literatura têm mostrado que a infecção periodontal persistente pode atuar como um fator contribuinte para o surgimento ou a progressão de patologias sistêmicas, reforçando a importância da saúde bucal na manutenção do equilíbrio do organismo (Alexandre et al., 2023).

No contexto da Doença de Alzheimer, bactérias periodontopatogênicas, como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*, têm sido detectadas em tecidos cerebrais, sugerindo uma possível via de disseminação

hematogênica ou neural que conecta a inflamação oral à neuroinflamação central (Parra-Torres et al., 2023).

Dessa forma, a compreensão dos aspectos biomoleculares que interligam a periodontite e a Doença de Alzheimer é essencial para ampliar o entendimento da fisiopatologia dessas condições e para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes. Investigar essa relação permite não apenas reconhecer a cavidade oral como um potencial foco de disseminação de agentes patogênicos e mediadores inflamatórios, mas também reforçar a importância da abordagem interdisciplinar entre odontologia e medicina na promoção da saúde sistêmica (Almeida 2006; Lima et al., 2022).

Este trabalho revisou a literatura para caracterizar a relação entre a periodontite e a Doença de Alzheimer apresentando seus aspectos biomoleculares.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 Metodologia**

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura narrativa, realizada com o objetivo de identificar e reunir informações sobre a possível relação entre a Doença Periodontal (DP) e a Doença de Alzheimer (DA), com ênfase em aspectos biomoleculares que sustentam essa correlação.

A busca de dados foi realizada em bases científicas eletrônicas como Revistas, SciELO, Biblioteca virtual em saúde e Google Acadêmico. Foram utilizados descritores em português e inglês, incluindo palavras-chave: Doença de Alzheimer, Periodontite, Doenças Neuroinflamatórias, Biomarcadores, Estresse oxidativo.

Foram incluídos artigos publicados entre 2006 a 2025, que abordaram a relação entre DP e DA, totalizando 31 artigos.

## 2.2 Revisão de Literatura

### 2.2.1 Caracterização da doença periodontal como um processo infeccioso local com possibilidades de manifestações sistêmicas

A Doença Periodontal (DP) é uma doença inflamatória e infecciosa que afeta o periodonto, pela má higiene bucal, com isso pode ocorrer o acúmulo de biofilme. Trata-se de uma condição, caracterizada por períodos de remissão e exacerbação, resultante da resposta inflamatória e imune do hospedeiro frente à presença de bactérias. Sua progressão depende tanto da virulência microbiana quanto da susceptibilidade individual, influenciada por fatores biológicos e comportamentais (Almeida et al., 2006).

Inicialmente, a progressão das doenças periodontal depende da presença de um biofilme específico associado às respostas imunológicas e inflamatórias do hospedeiro e na presença de bactérias mais relevantes associadas à disbiose durante a periodontite são *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Filifactor alocis*.

Diferentes estudos demonstram virulência, imunogenicidade e patogenicidade tanto da *Actinomycetemcomitans* quanto da *P. gingivalis*, mostram que existem sorotipos associados à doença sistêmica. (Parra-torres et al., 2023)

Do ponto de vista biomoléculas suas toxinas estimulam neutrófilos, fibroblastos, células epiteliais e monócitos. Os neutrófilos libertam as metaloproteinases (MPM) que levam à destruição do colagêneo. As restantes células envolvidas promovem a libertação de prostaglandinas (Pg), especialmente PgE2, que por sua vez induzem a libertação de citocinas, entre as quais interleucina 1 (Il1), interleucina 6 (Il6) e factor de necrose tumoral (TNF), que conduzem à reabsorção óssea através da estimulação dos osteoclastos.

Estas células, ainda que indiretamente, levam também à lise do colágeno por estimulação das MPM. Em termos gerais, podemos diferenciar duas entidades distintas de Doença Periodontal, dependendo da gravidade dela, a Gengivite e a Periodontite. (Almeida et al., 2006).

Define-se como uma inflamação na gengiva, na qual contém ausência de perda de inserção ou nível de inserção estável em um periodonto reduzido, podendo ter reversibilidade da doença pela remoção do fator etiológico. Suas características

clínicas são aumento de contorno gengival edema ou fibrose, mudança de cor, elevada temperatura sulcular, sangramento espontâneo ou estimulado, aumento de fluido gengival. (Almeida et al., 2006).

É notadamente que a maioria das gengivites não evoluirá para a periodontite, a sua progressão não é linear, portanto, o exame clínico e a história médica do paciente deve ser minucioso, como orientação de higiene, em alguns casos pode acontecer de ter que realizar a instrumentação periodontal sub ou supra gengival por conta das pseudobolsa. (Tardelli et al., 2025)

A Periodontite corresponde a uma situação de inflamação com destruição do periodonto, conteúdo formação de bolsa periodontal, localização apical do epitélio juncional em relação a junção cimento esmalte, perda de fibras colágenas subjacentes ao epitélio da bolsa, pode haver reabsorção óssea. Contém aumento de leucócitos polimorfonucleares no epitélio juncional e área da bolsa, infiltrado inflamatório com plasmócitos, linfócitos e macrófagos.

Suas características clínicas são inflamação gengival, sangramento a sondagem, perda de inserção clínica, bolsas periodontais, retração gengival, reabsorção óssea, aumento da mobilidade, porém a periodontite pode variar de paciente para paciente o seu surto, suas características podem ser diferencias como por exemplo em pacientes fumantes nos quais a vasoconstrição provocada pelo tabaco simula ausência de inflamação. (Almeida et al., 2006).

A periodontite agressiva acontece em pacientes saudáveis, com rápida perda de inserção e destruição óssea, possuindo características hereditárias. Já na periodontite crônica, muito mais comum, geralmente está relacionada aos fatores etiológicos locais (biofilme e cálculo) e de lenta progressão e sua forma mais grave ocorre em alguns dentes em uma proporção relativamente pequena de pessoas em qualquer faixa etária (Tardelli et al., 2025).

O sistema imunológico é o componente fundamental para essa linha de defesa, visto que as doenças sistêmicas e as diversas respostas do hospedeiro influenciam a gravidade da doença periodontal que podem constituir para indicadores de risco sistêmico. Esses fatores podem alterar a resposta inflamatória e imunológica do indivíduo, exacerbando a destruição dos tecidos periodontais e dificultando o controle da infecção oral. (Alexandre et al., 2023).

Nesse sentido, de forma bidirecional, os fatores de risco como o tabaco, Diabetes Mellitus (DM), obesidade, doenças cardiovasculares, doença

neurodegenerativas como doença de Alzheimer (DA), estão presentes no desencadear da doença periodontal”. Assim, cumpre ressaltar como algumas dessas doenças podem se relacionar com a saúde bucal. (Parisi et al., 2023).

O tabagismo é considerado um dos principais fatores responsáveis por alterações nos tecidos periodontais. Apesar da existência de diversos elementos que contribuem para o surgimento da doença periodontal, o cigarro se mantém como o mais relevante (Parisi et al., 2023).

Na revisão de literatura realizada por Parisi et al. (2023), indivíduos fumantes apresentam um risco de desenvolvimento da doença periodontal até 2, 5 ou 6 vezes maior em comparação aos não fumantes. Essa maior suscetibilidade se deve ao aumento de fagócitos mononucleares circulantes no sangue periférico, os quais demonstram menor eficiência funcional.

Como consequência, a atividade fagocitária inadequada compromete a eliminação de microrganismos patogênicos presentes na cavidade oral, favorecendo o estabelecimento da periodontite (Parisi et al., 2023).

É importante salientar que o tabagismo, isoladamente, não é capaz de provocar a doença periodontal, sendo necessário considerar fatores genéticos. Assim, a presença de predisposição hereditária pode determinar se o hábito de fumar resultará ou não em periodontite crônica em determinados indivíduos (Parisi et al., 2023).

A literatura evidencia uma estreita associação entre Doença Periodontal (DP) e Diabetes Mellitus (DM). Pacientes diabéticos flora bucal alterada pela hiperglicemia, que favorece a proliferação de microrganismos patogênicos, além de induzir modificações no metabolismo dos tecidos periodontais, reduzindo a capacidade de remodelação e dificultando a cicatrização (Parisi et al., 2023; Lima et al., 2022).

Estudos demonstram que indivíduos com diabetes, tanto tipo 1 quanto tipo 2, exibem diferenças na microbiota subgengival e maior suscetibilidade à perda dentária quando comparados a não diabéticos (Parisi et al., 2023; Lima et al., 2022).

Entre os principais mecanismos que explicam essa relação estão a formação de produtos de glicação avançada (AGEs), alterações bioquímicas, hiperglicemia intracelular, produção aumentada de citocinas inflamatórias, disfunção imunológica e fatores genéticos que potencializam a resposta inflamatória periodontal (Parisi et al., 2023; Lima et al., 2022).

Dados epidemiológicos reforçam a magnitude do problema, já que o DM é uma doença de alta prevalência mundial, com crescimento contínuo previsto pela OMS, e

diretamente associada à maior frequência e severidade da periodontite (Parisi et al., 2023; Lima et al., 2022).

Portanto, fica evidente que a interação bidirecional entre DP e DM agrava o quadro clínico de ambos, sendo essencial que pacientes diabéticos mantenham acompanhamento odontológico regular, de modo a prevenir complicações e garantir um tratamento adequado (Parisi et al., 2023; Lima et al., 2022).

A relação entre a obesidade e a Doença Periodontal (DP) tem sido alvo de diversos estudos, uma vez que o excesso de peso está associado a maior prevalência da periodontite, sendo está 1,8 vezes mais frequente em obesos e 1,3 vezes em indivíduos com sobrepeso, quando comparados a pessoas com peso adequado (Parisi et al., 2023; Lima et al., 2022).

Essa associação pode ser explicada pela liberação de citocinas e proteínas semelhantes a hormônios a partir do tecido adiposo, que desencadeiam respostas hiperinflamatórias capazes de favorecer a destruição dos tecidos periodontais.

O mecanismo biológico subjacente está relacionado ao estado inflamatório sistêmico característico da obesidade, no qual há maior produção de mediadores pró-inflamatórios, como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , além de adipocinas (leptina, adiponectina, resistina e PAI-1) e outras substâncias bioativas, incluindo espécies reativas de oxigênio, secretadas pelo tecido adiposo (Parisi et al., 2023; Lima et al., 2022).

Estudos apontam ainda que a obesidade pode influenciar tanto a resposta imunológica do hospedeiro quanto a composição da microbiota bucal, sugerindo uma possível relação bidirecional. Alterações microbiológicas poderiam impactar a eficiência metabólica ao longo do trato gastrointestinal, promovendo maior acúmulo de gordura, enquanto substâncias derivadas do metabolismo bacteriano poderiam até induzir aumento do apetite (Parisi et al., 2023; Lima et al., 2022).

Apesar dessas evidências, ainda não há consenso definitivo sobre os mecanismos que conectam obesidade e doença periodontal, tornando necessários novos estudos para esclarecer de forma mais aprofundada essa associação.

Estudos sugerem uma forte associação entre a Doença Periodontal (DP) e as doenças cardiovasculares, especialmente o infarto agudo do miocárdio. Demonstraram maior prevalência de DP em pacientes infartados quando comparados a controles, e pesquisas posteriores reforçam que a inflamação periodontal pode contribuir para a aterosclerose, caracterizada pelo acúmulo de lipídios, cálcio e resíduos celulares nas artérias, cujas rupturas podem gerar eventos trombóticos.

A ativação de citocinas inflamatórias e a presença de bactérias periodonto patogênicas parecem desempenhar papel central nessa relação, embora fatores genéticos e ambientais também possam estar envolvidos, o que torna necessária a realização de estudos mais aprofundados (Parisi et al., 2023).

Diversos estudos apontam que espécies bacterianas associadas à disbiose durante a periodontite, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Filifactor alocis*, apresentam alta virulência, imunogenicidade e patogenicidade.

Pesquisas têm demonstrado que tanto *A. actinomycetemcomitans* quanto *P. gingivalis* podem estar envolvidos no processo inflamatório, sendo identificados sorotipos relacionados tanto à saúde quanto à doença periodontal (Parra-torres et al., 2023).

Estudos experimentais recentes têm evidenciado a associação entre periodontite e processos de neurodegeneração, foi possível detectar a presença de bactérias orais no tecido cerebral. Entretanto, ainda não está totalmente esclarecido se essa presença está diretamente relacionada à periodontite ou se pode ocorrer independentemente dela (Parra-torres et al., 2023).

Embora já possua evidências de que bactérias intestinais alcancem o cérebro em condições de disbiose, os mecanismos desse processo são mais bem descritos do que aqueles relacionados à microbiota oral. Assim, ainda não há consenso sobre como bactérias orais conseguem transpor barreiras fisiológicas e se estabelecer no tecido cerebral (Parra-torres et al., 2023).

Nesse cenário, torna-se fundamental compreender se a presença dessas bactérias ocorre exclusivamente em situações de disbiose oral ou se também pode ser detectada na ausência dela.

Dessa forma, esta revisão literatura tem como objetivo analisar qualitativamente as evidências disponíveis sobre a presença de bactérias associadas à disbiose da microbiota oral no cérebro, bem como investigar seu possível papel no início e na progressão da doença de Alzheimer (Parra-torres et al., 2023).

### 2.2.2 Marcadores biomoleculares associados com a doença periodontal.

O estudo de biomarcadores surgiu como uma alternativa promissora para o diagnóstico precoce e mais preciso de doenças sistêmicas relacionados a doença periodontal.

A saliva contém diversos biomarcadores que refletem diretamente o estado de saúde do indivíduo e apresentam alterações significativas em presença de doenças, o que possibilita sua utilização como indicadores de patologias, incluindo a Doença Periodontal (Lima et al., 2019).

Esses componentes salivares permitem não apenas determinar a atividade da doença, mas também viabilizam uma triagem rápida e fornecem informações precisas, oferecendo uma avaliação confiável da condição periodontal do paciente (Lima et al., 2019).

Diversos biomarcadores têm sido associados à Doença Periodontal (DP), refletindo os estágios da inflamação, degradação tecidual e reabsorção óssea. Entre eles, a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) destaca-se como um importante indicador inflamatório, enquanto as metaloproteinases, especialmente a MMP-8 liberada por neutrófilos, apresentam grande potencial como marcadores da degradação da matriz extracelular, sendo encontradas em níveis significativamente mais elevados em indivíduos com periodontite (Lima et al., 2019).

Além disso, a imunoglobulina A (IgA) salivar, relacionada à defesa contra microrganismos periodonto patogênicos, também tem sido observada em concentrações aumentadas em pacientes com a doença, em comparação a indivíduos saudáveis, o que a torna outro possível marcador de risco (Lima et al., 2019).

Citocinas pró-inflamatórias interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que participam da degradação tecidual e da reabsorção óssea alveolar. Mediadores inflamatórios prostaglandina E2 (PGE2) e metaloproteinases da matriz (MMP-8 e MMP-9), associadas à destruição do colágeno e dos tecidos periodontais de suporte.

Marcadores de estresse oxidativo espécies reativas de oxigênio (EROs) e produtos de peroxidação lipídica, que intensificam o dano tecidual (Sachelarie et al., 2025; Relvas et al., 2024).

Proteínas da fase aguda proteína C-reativa (PCR) é frequentemente detectada em níveis elevados em pacientes com periodontite, sugerindo sua associação com inflamação sistêmica.

Biomarcadores salivares lactoferrina, mieloperoxidase, óxido nítrico e derivados de colágeno têm sido identificados como potenciais indicadores não invasivos para monitoramento da doença. Marcadores genéticos polimorfismos nos genes da IL-1 e TNF- $\alpha$  estão relacionados a maior suscetibilidade e severidade da periodontite (Sachelarie et al., 2025; Relvas et al., 2024).

A análise desses marcadores, seja em fluido gengival crevicular, saliva ou sangue periférico, tem se mostrado promissora para compreender os mecanismos patogênicos da doença periodontal e para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e prognósticas mais precisas (Sachelarie et al., 2025; Relvas et al., 2024).

Apesar dos avanços significativos nas tecnologias diagnósticas, sua implementação em países como o Brasil ainda é limitada por fatores como elevados custos e restrições de acesso. Nesse contexto, torna-se fundamental o desenvolvimento de biomarcadores que sejam não apenas mais acessíveis, mas também menos invasivos, possibilitando a detecção precoce e o monitoramento da progressão de doenças sistêmicas como a doença de Alzheimer (DA) (Oliveira et al., 2025).

O desenvolvimento de biomarcadores não invasivos, como testes sanguíneos, surge como uma estratégia promissora para superar barreiras diagnósticas e ampliar o acesso ao cuidado dos pacientes.

Entretanto, a detecção precoce e o manejo eficaz da DA dependem de esforços integrados entre pesquisadores, profissionais de saúde e formuladores de políticas públicas, visando articular ciência, prática clínica e estratégias governamentais para enfrentar os desafios associados à doença (Leite et al., 2025).

Atualmente, os métodos de detecção da DA baseados em biomarcadores, como PET de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) e níveis de proteína tau fosforilada 181 (P-tau181) no líquido cefalorraquidiano (LCR), apresentam limitações devido aos custos elevados e à natureza invasiva, respectivamente.

Ensaio de detecção plasmática de  $A\beta_{42/40}$  têm demonstrado grande potencial na determinação da positividade de  $A\beta$  em todos os estágios do continuum da DA (Leite et al., 2025).

Paralelamente, a detecção sanguínea de P-tau181 surge como alternativa mais acessível e menos invasiva, com níveis plasmáticos que aumentam conforme a progressão da doença, possibilitando a previsão do desenvolvimento da DA (Leite et al., 2025).

Estudos também indicam que a dosagem de P-tau217 e P-tau181 no plasma distingue a DA de outros distúrbios neurológicos com alta precisão e está associada *in vivo* às alterações amiloides e tau observados por PET. Dessa forma, a identificação precoce de biomarcadores torna-se uma ferramenta essencial não apenas para o diagnóstico e monitoramento da Doença de Alzheimer (DA), mas também para reforçar a importância da prevenção e do cuidado em saúde bucal (Leite et al., 2025).

Manter hábitos adequados de higiene oral pode reduzir significativamente a incidência de periodontite, a perda dentária e a carga bacteriana anaeróbica, fatores que estão associados ao risco aumentado de desenvolver manifestações clínicas da DA em estágios mais avançados da vida. Assim, a integração entre o monitoramento de biomarcadores e estratégias de promoção da saúde bucal representa um caminho promissor para minimizar os impactos da doença (Sansores-España et al., 2022).

### 2.2.3 Alterações Neuroinflamatórias relacionadas com a DA

A neuroinflamação tem emergido como um dos eixos centrais na fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA), integrando respostas imunes inata e adaptativa que contribuem para a progressão neurodegenerativa.

Estudos experimentais recentes demonstram que estímulos periféricos crônicos, incluindo infecções orais e periodontite, podem ativar respostas inflamatórias sistêmicas que transmitem sinais pró-inflamatórios ao sistema nervoso central (SNC), modulando a microglia e os astrócitos e favorecendo acúmulo de peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) e disfunção sináptica (Kong et al., 2025).

Evidências mecanísticas a periodontite induzida por *Porphyromonas gingivalis* elevou expressão de genes e proteínas do eixo interferon/IFITM3 no cérebro, ativou microglia e astrócitos, e resultou em maior deposição de  $A\beta$  e declínio cognitivo, sugerindo um mecanismo pelo qual estímulos periféricos intensificam a produção e/ou processamento de  $A\beta$  via vias de imunidade inata. Esses achados experimentais reforçam a plausibilidade biológica de que inflamação periférica sustentada pode acelerar processos neurodegenerativos característicos da DA (Kong et al., 2025).

Revisões e estudos clínicos apontam para um quadro de correlação entre marcadores inflamatórios sistêmicos elevados e pior desfecho cognitivo em indivíduos com DA.

Pacientes com DA frequentemente apresentam saúde bucal precária e índices séricos aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , e proteína C reativa, sugerindo que a periodontite pode contribuir para um estado pró-inflamatório crônico que impacta negativamente o SNC (Pereira et al., 2023; Rosa et al., 2024).

explicam a cascata inflamatória no SNC agregados de A $\beta$  e tau hiperfosforilada ativam microglia que, ao adotar fenótipo pró-inflamatório (M1), liberam citocinas, óxido nítrico e espécies reativas que perpetuam estresse oxidativo, dano sináptico e morte neuronal (Machado et al., 2020).

A interação entre sinais periféricos (citocinas e produtos bacterianos) e barreira hematoencefálica comprometida facilita o trânsito de mediadores inflamatórios para o cérebro, amplificando a neuroinflamação e o ciclo degenerativo (Machado et al., 2020).

O tratamento periodontal pode reduzir níveis circulantes de citocinas inflamatórias em alguns estudos, o que levanta a hipótese de que controle da inflamação oral poderia modular o risco ou a velocidade de progressão da DA. Porém, houve heterogeneidade metodológica dos estudos clínicos, e há necessidade de ensaios randomizados com desfechos cognitivos para avaliar causalidade e impacto clínico (Borsa et al., 2021).

Do ponto de vista mecanístico, há três vias interrelacionadas, que ligam inflamação periférica à neuroinflamação, que consistem na disseminação direta de patógenos ou seus produtos, como LPS e gingipains, ao SNC, ativação sistêmica sustentada pela elevação de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR que modifica o microambiente cerebral, modulação da microglia e vias inatas, onde interferons, IFITM3 e sinalização TLR alteram processamento de A $\beta$  e homeostase neuronal.

Revisões clínicas demonstram suporte à via por meio de correlações entre marcadores sistêmicos e declínio cognitivo (Kong et al., 2025; Pereira et al., 2023; Machado et al., 2020).

Limitações metodológicas são recorrentes, pois, muitos estudos são transversais, heterogêneos em critérios diagnósticos tanto para periodontite quanto para DA, e carecem de seguimento longitudinal robusto, e de intervenções

controladas que testam diretamente se o tratamento periodontal altera trajetória cognitiva.

Assim, os artigos revisados convergem na recomendação de conduzir estudos prospectivos, ensaios clínicos randomizados e análises de biomarcadores sanguíneos e salivares integrados às medidas neurobiológicas, como imagens, marcadores de A $\beta$ /tau, para estabelecer relações causais e mecanismos precisos (Pereira et al., 2023; Borsa et al., 2021; Rosa et al., 2024).

Ainda falando sobre a relação das duas doenças, estudos mostram que a *Porphyromonas gingivalis*, que é uma das principais bactérias presentes na Doença Periodontal, é a principal possível responsável pela causa da Doença de Alzheimer, isto porque essa bactéria tem em sua composição uma enzima que se chama Lisina-Gingipain (KGP), essa bactéria foi encontrada no cérebro de pacientes com DA e começaram a ser analisadas por esses cientistas.

Nesse estudo foram provocadas infecções orais em cobaias com essa toxina, com isso foi observado um aumento significativo de  $\beta$ -amiloide, uma proteína ligada a Doença de Alzheimer, além de outras substâncias cerebrais ligadas ao distúrbio neural (Telles et al., 2020).

Mediados por respostas imunes inata e sistêmica, e potencialmente catalisadas por estímulos periféricos como a periodontite, desempenham papel relevante na fisiopatologia da DA. Evidências experimentais elucidam mecanismos moleculares promissores, como IFITM3-A $\beta$ , enquanto, estudos clínicos e revisões reforçam a relação entre inflamação sistêmica, pior saúde bucal e declínio cognitivo (Kong et al., 2025; Pereira et al., 2023; Rosa et al., 2024; Machado et al., 2020; Borsa et al., 2021).

Ainda assim, para traduzir essa associação em recomendações clínicas e políticas de saúde, são necessários estudos longitudinais e intervenções controladas que avaliem se o controle da inflamação oral pode retardar, ou modificar o curso da DA.

#### 2.2.4 Bactérias periodontais relacionadas com a DA

A hipótese de que bactérias periodontais contribuam para a patogênese e progressão da Doença de Alzheimer (DA) tem ganhado evidência por meio de estudos epidemiológicos, microbiológicos e experimentais.

Estudos clínicos mostram maior prevalência e severidade de periodontite em pacientes com DA, bem como associações entre marcadores clínicos periodontais (pockets profundos, perda de inserção) e declínio cognitivo, o que sugere uma possível conexão entre o estado inflamatório oral e alterações cerebrais (Araújo et al., 2021).

Microbiologicamente, a atenção recaiu especialmente sobre *Porphyromonas gingivalis* (Pg), considerada patógeno-chave da periodontite. Evidências post-mortem detectaram DNA de Pg e suas proteases (gingipains) em tecido cerebral de pacientes com DA, além de estudos experimentais que demonstraram que infecção oral crônica por Pg em modelos animais induz deposição de  $\beta$ -amilóide, neuroinflamação e prejuízo cognitivo — resultados que apontam para uma relação biológica plausível entre colonização oral e lesões cerebrais típicas da DA (Kong et al., 2025).

Outros microrganismos periodontais também foram implicados espiroquetas do gênero *Treponema* (por ex. *T. denticola*), *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e espécies como *Prevotella intermedia* aparecem em estudos comparativos com maior abundância nos perfis microbiológicos de pacientes com comprometimento cognitivo (Borsa et al., 2021).

Revisões nacionais e integrativas essas bactérias podem atuar por vias complementares — disseminação hematogênica, trânsito neural (via nervo trigêmeo), ou pela produção de moléculas pró-inflamatórias e toxinas (LPS, proteases) que estimulam respostas sistêmicas e ativam microglia no SNC — culminando em um estado crônico de neuroinflamação (Athayde, 2021; Pereira, 2023).

Os artigos revisados destacam três vias interligadas invasão direta — migração ou presença de DNA/proteínas bacterianas no tecido cerebral (evidenciado por detecção de Pg e gingipains em amostras post-mortem); inflamação sistêmica de baixo grau — periodontite crônica eleva citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR) que podem atravessar ou modular a barreira hematoencefálica e ativar células gliais e modulação da imunidade inata — estímulos bacterianos ativam receptores tipo TLR e vias de interferon que influenciam o processamento de APP e deposição de A $\beta$  (Kong et al., 2025; Santos et al., 2025).

Estudos longitudinais e prospectivos adicionam relevância clínica alguns relatos indicam que a presença de periodontite está associada a maior velocidade de declínio cognitivo (por exemplo, maior mudança de escores cognitivos em períodos relativamente curtos) e maior risco subsequente de desenvolvimento de demência, o

que sustenta a hipótese de que exposição crônica a infecção/inflamação oral pode ser um cofator modificável no curso da DA (Borsa et al., 2021; Pereira, 2023).

Entretanto, as limitações metodológicas são recorrentes nas publicações analisadas: heterogeneidade de desenhos (transversal, caso-controle, coorte), critérios diversos para diagnóstico de periodontite e de DA, amostras frequentemente pequenas e controle insuficiente de fatores de confusão (idade, comorbidades, status socioeconômico, cuidados de higiene oral).

Essas restrições dificultam inferir causalidade, reforçando a necessidade de ensaios clínicos randomizados que testem se intervenções periodontais (tratamento e redução da carga bacteriana) podem impactar marcadores biológicos centrais ( $A\beta$ /tau, imagens) ou desfechos cognitivos a longo prazo (Araújo et al., 2021; Santos et al., 2025).

Do ponto de vista translacional, os achados sugerem implicações práticas: avaliação e manutenção da saúde periodontal como parte das estratégias preventivas em populações idosas; investigação de biomarcadores microbiológicos (detecção de Pg, gingipains, DNA bacteriano) em estudos que integrem análises microbiota-cérebro; e desenvolvimento de terapias direcionadas (inibidores de gingipains, vacinas, modulação da microbiota) cuja eficácia sobre desfechos neurodegenerativos precisa ser avaliada em ensaios clínicos adequados (Kong et al., 2025; Santos et al., 2025).

Segundo microrganismos periodontopatogênicos, como *Porphyromonas gingivalis*, podem alcançar o sistema nervoso central por via hematogênica ou neural, liberando toxinas como lipopolissacarídeos (LPS) e proteases que estimulam respostas pró-inflamatórias crônicas.

Esse processo favorece a deposição de  $\beta$ -amiloide e a ativação da microglia, desencadeando um estado de neuroinflamação sustentada. Embora os dados atuais reforcem a plausibilidade biológica dessa relação, os autores ressaltam a necessidade de mais estudos longitudinais e ensaios clínicos para estabelecer a causalidade entre infecção periodontal e o desenvolvimento da DA.

De acordo com (Oliveira et al., 2024), pacientes com periodontite demonstraram desempenho inferior em testes de aprendizagem quando comparados a indivíduos sem inflamação periodontal, o que reforça a hipótese de que infecções orais crônicas podem afetar diretamente funções cognitivas.

Esse achado reforça a plausibilidade de que a presença persistente de bactérias periodontais e seus produtos — como lipopolissacarídeos (LPS) e proteases — não se restringem ao ambiente local periodontal, mas podem desencadear processos sistêmicos e neuroinflamatórios, promovendo disfunção sináptica e favorecendo o acúmulo de proteínas patológicas associadas à DA.

Dessa forma, a correlação clínica observada por (Oliveira et al., 2024) aproxima a evidência epidemiológica da hipótese biológica de que bactérias periodontais podem ser fatores contributivos no percurso patogênico da Doença de Alzheimer.

Plausível entre bactérias periodontais (com destaque para *Porphyromonas gingivalis* e espiroquetas) e DA, sustentada por evidência molecular, experimental e epidemiológica.

De acordo com (Figueiredo et al. 2024), indivíduos com periodontite apresentam maior predisposição ao desenvolvimento de demência e comprometimento cognitivo relacionados à Doença de Alzheimer (DA) em comparação àqueles sem a doença periodontal. Essa associação pode estar relacionada à presença de microrganismos periodontopatogênicos capazes de alcançar o sistema nervoso central e induzir processos inflamatórios.

Embora ainda não existam evidências suficientes para confirmar uma relação causal direta, os mediadores inflamatórios liberados durante a periodontite podem contribuir para a aceleração da neurodegeneração observada na DA. Além disso, os autores destacam que a DA de início precoce e a de início tardio apresentam etiologias distintas, devendo ser analisadas separadamente.

Nesse sentido, o tratamento da doença periodontal pode representar uma estratégia promissora para a prevenção e o manejo da Doença de Alzheimer.

#### 2.2.5 Caracterização das vias hematogênica inflamatória para explicar a interrelação da doença periodontal com a DA

A doença periodontal (DP) é uma patologia infecto-inflamatória crônica causada por microrganismos presentes no biofilme dental (Conceição et al., 2023).

A inflamação crônica local que caracteriza a DP está diretamente ligada à progressão da DA por meio de um mecanismo de disseminação sistêmica (Leite et al., 2024).

Os estudos apontam para uma relação bidirecional entre as duas patologias, fundamentada em um perfil inflamatório sistêmico semelhante (Leite et al., 2024)

A ligação pode ser explicada pela "disseminação de agentes infecciosos ou inflamatórios que migram da cavidade oral para o cérebro" (Leite et al., 2024).

Disseminação de Agentes Inflamatórios a disbiose no microbioma bucal, gerada pela periodontite, induz uma resposta inflamatória sistêmica (Sansores et al.,2021).

As citocinas e os produtos inflamatórios pró-inflamatórios produzidos localmente na bolsa periodontal ulcerada podem se espalhar para a circulação sistêmica (Sansores et al.,2021).

Ação dos Patógenos os resultados de estudos demonstram associações entre as duas condições, com a presença de patógenos periodontais no cérebro de pacientes com Alzheimer (Fontes et al.,2024).

Isso demonstra a possibilidade da ação direta e indireta dos patógenos nos tecidos nervosos (Fontes et al.,2024).

Resposta Neuroinflamatória a presença desses agentes no cérebro gera uma resposta inflamatória que, se cronicada, se exacerba e é neurotóxica. Isso leva à formação de placas de peptídeo amiloide e emaranhados neurofibrilares intraneuronais (NFTs) (Sansores et al.,2021).

Essa resposta ativa as células gliais, o que, por sua vez, aumenta significativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias nas regiões afetadas do cérebro (Facchini & Bona, 2024).

Essa cascata inflamatória contribui para a perda de sinapses neuronais e a neurodegeneração, acelerando a progressão da doença de Alzheimer (Facchini & Bona, 2024).

A literatura revisada conclui que, embora a causalidade não seja inferida, a abordagem periodontal emerge como uma possível estratégia de prevenção e controle do Alzheimer, especialmente em casos periodontais graves (Fontes et al.,2024).

Além disso, a associação entre o Mal de Alzheimer e a Doença Periodontal é demonstrada no impacto das limitações cognitivas na prática da higiene oral, o que, sob a perspectiva odontológica, pode potencializar a chance de complicações periodontais (Leite et al., 2024)

As pesquisas envolvendo biomarcadores em fluidos biológicos têm ganhado destaque crescente, uma vez que as análises de dados e os estudos clínicos se mostram métodos eficazes para um diagnóstico mais preciso e seguro. Essas abordagens permitem oferecer ao paciente um acompanhamento adequado e estratégias terapêuticas voltadas para o alívio dos sintomas cognitivos. (Oliveira et al., 2023).

### 3. DISCUSSÃO

A literatura científica tem apontado evidências crescentes que sugerem uma interconexão entre a Doença Periodontal (DP) e a Doença de Alzheimer (DA), especialmente no que se refere aos mecanismos inflamatórios e infecciosos sistêmicos. De acordo com Facchini e Bona (2024), há uma associação microbiológica plausível entre as duas patologias, na qual a presença de microrganismos periodontopatogênicos, como *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, pode contribuir para o desencadeamento de processos neurodegenerativos. Esses autores destacam que os mediadores inflamatórios derivados da resposta imune local da periodontite podem atingir o sistema nervoso central, favorecendo a deposição de proteínas  $\beta$ -amiloide e tau hiperfosforilada, características marcantes da DA.

Parra-Torres et al. (2023) corroboram esse ponto de vista ao identificarem DNA de bactérias periodontais no tecido cerebral de indivíduos com Alzheimer, o que sugere a possibilidade de disseminação hematogênica ou neural desses patógenos. Contudo, os autores ressaltam que, embora existam fortes indícios dessa correlação, ainda não há evidências suficientes para se estabelecer uma relação causal direta entre as duas doenças, uma vez que fatores genéticos, metabólicos e ambientais também participam da fisiopatologia da DA.

Por outro lado, Figueiredo et al. (2024) argumentam que a associação entre DP e DA não se limita apenas à presença de microrganismos, mas envolve principalmente a cascata inflamatória sistêmica que resulta da infecção periodontal crônica. Segundo esses autores, a liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , pode ultrapassar a barreira hematoencefálica e amplificar processos de neuroinflamação, acelerando a degeneração neuronal. Essa visão reforça o papel central da resposta imunológica exacerbada como elo entre as duas patologias, em concordância com o que também foi descrito por Borsa et al. (2021), que destacam a inflamação sistêmica como o principal mecanismo de ligação entre condições orais e neurodegenerativas.

Já Lima et al. (2022) e Parisi et al. (2023) enfatizam a importância de compreender a DP como uma doença de natureza multifatorial, na qual fatores metabólicos e imunológicos influenciam diretamente o equilíbrio da microbiota oral. Esses autores reconhecem a possibilidade de uma influência recíproca entre DP e

DA, mas consideram que os estudos atuais ainda carecem de padronização metodológica e de acompanhamento longitudinal, o que limita a comprovação de causalidade. Assim, diferentemente de Facchini & Bona (2024), que sugerem a DP como um potencial fator de risco modificável para o Alzheimer, Lima e Parisi defendem uma postura mais cautelosa, considerando a correlação existente como ainda inconclusiva.

Outro ponto de divergência entre os autores diz respeito à interpretação dos aspectos biomoleculares. Tardelli et al. (2025) destacam que o papel das metaloproteinases (MMPs) e dos mediadores inflamatórios locais, como a IL-1 $\beta$  e a IL-6, é fundamental na destruição tecidual periodontal e possivelmente na amplificação de respostas neuroinflamatórias. Essa observação se alinha aos achados de Relvas et al. (2024), que identificaram esses mesmos biomarcadores salivares como indicadores da gravidade da periodontite. Em contraste, Facchini e Bona (2024) não apontam diretamente os biomarcadores moleculares como marcadores diagnósticos, mas os descrevem como componentes secundários dentro da resposta inflamatória geral.

De modo geral, as evidências analisadas neste estudo reforçam que a inflamação desempenha um papel fundamental tanto na fisiopatologia da Doença Periodontal (DP) quanto na Doença de Alzheimer (DA). Considerando que a periodontite é uma condição evitável e tratável, é essencial que indivíduos diagnosticados recebam acompanhamento e intervenções adequadas, a fim de reduzir o desafio microbiano e a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias. Essas medidas podem contribuir para a melhoria da qualidade de vida, especialmente durante o envelhecimento. Apesar dos avanços científicos e da existência de estudos clínicos que indicam uma possível comorbidade entre periodontite e Alzheimer, bem como a detecção de anticorpos séricos contra patógenos periodontais em pacientes com DA, ainda não há evidências conclusivas que comprovem uma relação causal direta entre as duas doenças. (Siqueira et al., 2021).

#### **4 CONCLUSÃO**

Há uma estreita relação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer, destacando como processos inflamatórios crônicos e a presença de patógenos periodontais podem contribuir para alterações neurodegenerativas. A literatura revisada aponta que a disseminação de bactérias e produtos bacterianos, como lipopolissacarídeos, para a circulação sistêmica, pode desencadear respostas imunes que favorecem a neuroinflamação, potencializando a progressão da doença de Alzheimer. Além disso, biomarcadores e mecanismos moleculares têm se mostrado promissores na compreensão dessa interação, oferecendo possibilidades para estratégias preventivas e terapêuticas futuras. Assim, a prevenção e o controle da periodontite não se limitam à saúde bucal, mas representam uma abordagem relevante na manutenção da saúde sistêmica e na redução de fatores de risco para doenças neurodegenerativas

## REFERÊNCIAS

Alexandre CV, Nunes AMM, Lopes FF, Pereira AFV. Condição sistêmica de pacientes em tratamento periodontal: avaliação de 5 anos. *RSBO*. 2023;20(1):69-78.

Almeida RF. Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Rev Port Med Geral Fam*. 2006;22(3):157-63.

Araújo RO, Villoria GEM, Luiz RR, Esteves JC, Leão ATT, Feres-Filho EJ. Association between periodontitis and Alzheimer's disease and its impact on the self-perceived oral health status: a case-control study. *Clin Oral Investig*. 2021;25:555-62.

Athayde VHF, Araújo DLM, Júnior FSM, Mariano JLP, Brandão GVD, Marçal GF, Ribeiro MG, Casagrande MEC, Faria TAV. Possível contribuição da doença periodontal para o desenvolvimento do Alzheimer: revisão bibliográfica. *Rev Eletrônica Acerv Científico*. 2021;26:e7613. doi:10.25248/reac.e7613.2021.

Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis of the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):9312.

Conceição GS, Silva Júnior JF, Oliveira AK, et al. A relação entre a doença periodontal e os portadores de Alzheimer. *Rev Natureza Online*. 2023;17(1):1-10.

Facchini GL, Bona VS. Relação entre Doença Periodontal e Alzheimer: uma revisão de literatura. *Res Soc Dev*. 2024;13(6):e11113646109. doi:10.33448/rsd-v13i6.46109.

Fontes GME, Oliveira AKA, Dias KSPA, Leite SO, Batista GF, Magalhães VB, Martins CM, Oliveira FJ, Faria TAV. Explorando a conexão entre a Doença de Alzheimer e a Doença Periodontal: uma revisão integrativa. *Rev Saúde.Com*. 2024;20(3):3439-47. doi:10.22481/rsc.v20i3.14472.

Figueiredo ALS, Machado CA, Rosalem GP, Carvalho PA. Relação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer: revisão da literatura. *Rev Flum Odontol.* 2024;2(64):8-18. doi:10.22409/ijosd.v2i64.59526.

Kong L, Li J, Gao L, Zhao Y, Chen W, Wang X, et al. Periodontitis-induced neuroinflammation triggers IFITM3-A $\beta$  axis to cause Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Alzheimers Res Ther.* 2025;17:166.

Leite JRS. Fisiopatologia da doença de Alzheimer e o uso dos principais biomarcadores para o diagnóstico precoce. *Cad Ped.* 2025;11(1):13153.

Leite SO, Batista GF, Magalhães VB, Oliveira AKA, Dias KSPA. Interrelação entre a doença periodontal e do Alzheimer: revisão integrativa. *Rev Foco.* 2024;17(5):077.

Lima HKC, Oliveira LPR Jr, Silva BRA, Cunha Jr IF, Seixas ZA. Relação entre periodontite e alterações sistêmicas: uma revisão integrativa. *Cad Grad Ciênc Biol Saúde UNIT-PE.* 2022;5(1):61.

Lima MP, Mendes JL, Azevedo JKN, Araújo MC, Araújo AMP. Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *Rev Salusvita (Online).* 2019;38(3):811-20.

Machado APR, Carvalho IO, Rocha Sobrinho HM. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Rev Bras Mil Ciênc.* 2020;6(14):30-8. doi:10.36414/rbmc.v6i14.33.

Oliveira BCB, Rabi LT. Métodos de diagnóstico precoce e estratégias de contenção do avanço da doença de Alzheimer. *Revista Tópicos.* 2023 Nov 28. registro doi: 10.5281/zenodo.10350113.

Oliveira EG, Cruz LMBS, Melo MKS, Espíndola LCP, Monteiro NR, Sales PHH. Correlação entre Doença de Alzheimer e Periodontite: revisão de literatura. *Braz J Health Rev.* 2024;7(2):e68932. doi:10.34119/bjhrv7n2-384.

Oliveira TG, Silva R, Costa M, et al. Biomarcadores na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática sobre os caminhos para o diagnóstico precoce. *Rev Neurociênc.* 2025;33(2):123-35.

Parisi KKS, Azevedo SMA, Limeira FIR. Doenças sistêmicas crônicas relacionadas à doença periodontal. *Rev Multidiscip Nordeste Mineiro.* 2023;12(1). doi:10.61164/rmnm.v12i1.1791.

Parra-Torres V, Carrillo-Ávila A, Melgar-Rodríguez S, Díaz-Zúñiga J, Martínez-Aguilar V. Periodontal bacteria in the brain—Implication for Alzheimer's disease: A systematic review. *Oral Dis.* 2023;29(5):1221-33. doi:10.1111/odi.14054.

Pereira FL, Facchini LG, Fontes GM, Rinaldi L. Doença periodontal e doença de Alzheimer: considerações atuais. *Res Soc Dev.* 2023;12(5):e11012541537. doi:10.33448/rsd-v12i5.41537.

Relvas M, Mendes-Frias A, Gonçalves M, Salazar F, López-Jarana P, Silvestre R, Viana da Costa A. Salivary IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-10 are key biomarkers of periodontitis severity. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8401. doi:10.3390/ijms25158401.

Rosa GB, Silva Júnior GF. Associação entre a doença periodontal e doença de Alzheimer: revisão de literatura. *Cad Odontol UNIFESO.* 2024;6(1):1-19. doi:10.29327/2442440.6.1-19.

Sachelarie L, Stefanescu CL, Murineanu RM, Grigorian M, Zaharia A, Scrobota I, Hurjui LL. Role of salivary biomarkers IL-1 $\beta$  and MMP-8 in early detection and staging of periodontal disease. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(4):760.

Sansores-España D, Carrillo-Ávila A, Melgar-Rodríguez S, Díaz-Zúñiga J, Martínez-Aguilar V. Periodontitis and Alzheimer's disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021 Jan 1;26(1):e43-8. Doi:10.4317/medoral.23940.

Sansores-España J, Rodríguez-González A, Martínez-Aguilar V, et al. Gingival crevicular fluid as biomarker's source for Alzheimer's disease. *ODOVTOS Int J Dent Sci.* 2022;24(1):156-76.

Santos PGS, Silva LB, Duarte MG, Travassos RMC, Marques Filho EQ, Ataíde Filho AC, et al. Relação entre a doença de Alzheimer e doenças bucais: ênfase em periodontite e infecções endodônticas. *Braz J Implantol Health Sci.* 2025;7(3):2703-21.

Siqueira BI, Tostes PST, Gusman DJR, Siqueira IB. Relação entre a periodontite e doença de Alzheimer: Uma revisão integrativa de literatura. *Brazilian Journal of Health Review.* 2021;4(6):26740-26752. doi:10.34119/bjhrv4n6-248.

Silva ECS, Frutuoso KM, Oliveira LAM, Magalhães TS, Souza AS, Pedroso AL. Implicações dos fatores de virulência de *Porphyromonas gingivalis* na patogênese da Doença de Alzheimer em contexto de periodontite crônica: uma revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences.* 2025;7(5):1380-1390. doi:10.36557/2674-8169.2025v7n5p1380-1390.

Tardelli JPB, Melo ATG, Neto FF, Silva ESC, Farias NO. Pathogenesis of periodontal disease: literature review. *Res Soc Dev.* 2025;14(2):e2714248204. doi:10.33448/rsd-v14i2.48204.

Telles IP, Silva JM, Vidal PP. Associação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer e a importância da atuação do cirurgião-dentista no paciente portador dessas condições. *Ciênc Atual.* 2020;1(1):1-10.