

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
CURSO DE ODONTOLOGIA**

**GUILHERME BATISTA DA SILVA
RODOLFO EMANUEL DUARTE**

**INTER-RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇA DE
ALZHEIMER: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**CRICIÚMA
2024**

**GUILHERME BATISTA DA SILVA
RODOLFO EMANUEL DUARTE**

**INTER-RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇA DE
ALZHEIMER: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Projeto de pesquisa do Curso de Odontologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC submetido para aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Orientador: Profº Me. Ricardo S. Bortoluzzi Souza

**CRICIÚMA
2024**

RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória associada a um biofilme dental disbiótico que estimula a perda progressiva dos tecidos de suporte dos dentes e que está associada com várias desordens sistêmicas. A doença de Alzheimer, por sua vez, é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que resulta em perda de memória e habilidades cognitivas. Estudos sugerem uma possível associação entre essas duas doenças, indicando que a condição inflamatória e infecciosa da doença periodontal pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da doença de Alzheimer, possivelmente pela disseminação de bactérias periodontais e/ou a resposta inflamatória sistêmica. Embora haja E ter tem um hjthj h h o promissoras, são necessárias mais pesquisas para compreender a natureza dessa relação e seus mecanismos. Este projeto tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a Doença de Alzheimer, a Periodontite e sua inter-relação.

Palavras-Chave: Doença periodontal, Periodontite, Doença de Alzheimer.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
1.1. Problema de Pesquisa.....	7
1.2. Hipótese.....	7
1.3. Justificativa.....	8
2. OBJETIVO.....	8
2.1. Objetivo Geral.....	8
2.2. Objetivos específicos.....	8
3. MÉTODO.....	9
4. REVISÃO LITERATURA.....	9
4.1. Periodontite.....	9
4.2. Doença de Alzheimer.....	11
4.3. Inter-Relação da Periodontite e Doença de Alzheimer.....	12
5. CRONOGRAMA.....	13
7. ORÇAMENTO.....	13
REFERÊNCIAS.....	14

1. INTRODUÇÃO

A finalidade desta pesquisa de revisão bibliográfica é identificar a associação entre a Periodontite e a Doença de Alzheimer, destacando informações do papel da periodontite no declínio cognitivo.

A Periodontite é uma condição inflamatória que envolve disbiose oral e perda progressiva dos tecidos que suportam os dentes, e é associada com inúmeras desordens sistêmicas (RYDER, 2019).

As doenças periodontais são estimuladas pela presença do biofilme dental, um complexo bacteriano bem organizado aderido aos dentes, que quando não removido/desorganizado, através da higiene adequada, leva a uma inflamação gengival (gingivite), e quando há resposta imuno inflamatória na presença fatores predisponentes sistêmicos pode estimular a perda progressiva das estruturas de sustentação dos dentes (periodontite) (NEWMAN et al., 2016).

A Doença de Alzheimer, causa mais comum de demência, é uma condição neurodegenerativa caracterizada pela diminuição progressiva de numerosas funções cognitivas e pelo comprometimento da autonomia do indivíduo. A neuroinflamação tornou-se um importante fator que contribui para o seu desenvolvimento (JUNGBAUER et al., 2022)

A Doença de Alzheimer, juntamente com outros tipos de demência, representa uma preocupação de saúde pública global - atualmente, são mais de 50 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo. Com o envelhecimento da população, espera-se um aumento significativo no número de pessoas vivendo com algum prejuízo cognitivo (MARRUGANTI et al., 2022).

O primeiro estudo conduzido por Alois Alzheimer, há mais de um século, descreveu sintomas como falha na memória recente e mudanças comportamentais, associados a alterações cerebrais como placas senis e emaranhados neurofibrilares. Progressivamente, esses sintomas afetam as funções cognitivas, destacando a importância de abordagens terapêuticas mais eficazes, além da busca contínua pela compreensão da fisiopatologia da D.A. (DE FALCO et al., 2016; SHEPPARD et al., 2020).

Existe, então, uma crescente corrente científica de que a periodontite pode estar associada à demência. Os mecanismos biológicos para esta associação ainda não estão claros. Explicações inflamatórias e microbiológicas têm sido propostas na literatura (HOLMER et al., 2022).

1.1. Problema de Pesquisa

Os problemas de pesquisa propostos são os seguintes:

Qual a inter-relação entre Periodontite e Doença de Alzheimer?

Quais as concordâncias e divergências literárias desta inter-relação?

1.2. Hipótese

Existe inter-relação entre Periodontite e Doença de Alzheimer, porém não há um consenso sobre esta associação.

1.3. Justificativa

A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência e representa uma preocupação de saúde pública global. Até o momento não existe uma forma de tratamento que modifique esta condição.

A prevenção primária, entendida como atrasar ou prevenir o início da doença, é normalmente a intervenção de escolha. Nos últimos anos, inúmeros trabalhos de pesquisa vêm sendo realizados na abordagem multifatorial para a prevenção primária da demência (modificação dos fatores de risco).

Em razão de a Periodontite e a doença de Alzheimer, possivelmente, compartilharem uma etiopatogenia bacteriana e inflamatória, aquela vem sendo evidenciada como um potencial fator modificador da Doença de Alzheimer.

Considerando a falta de tratamento efetivo da Doença de Alzheimer, esta revisão de literatura se justifica por não haver um consenso na sua inter-relação com a Periodontite.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

O propósito desta revisão bibliográfica é identificar a associação entre Periodontite e Doença de Alzheimer.

2.2. Objetivos específicos

- a) Explicar o conceito da Periodontite e da Doença de Alzheimer;
- b) Avaliar as conclusões sobre a inter-relação entre elas;
- c) Identificar as concordâncias e divergências existentes relacionadas às condições da inter-relação da Periodontite e Doença de Alzheimer.

3. MÉTODO

O presente trabalho caracteriza-se por uma revisão da literatura com abordagem qualitativa, descritiva, do tipo revisão integrativa de literatura.

A pesquisa será realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Serão identificados artigos publicados entre os anos 2014 e 2024, que obedecerem aos critérios de inclusão, quais sejam: apresentar as palavras-chave “Doença periodontal”, “Periodontite”, “Doença de Alzheimer”, ser publicado entre 2014 e 2024 e ter disponível texto na íntegra em português e/ou inglês.

4. REVISÃO LITERATURA

4.1. Periodontite

A periodontite é uma doença inflamatória multifatorial associada com o acúmulo de biofilme dental e é caracterizada pela destruição progressiva do aparelho de suporte dos dentes, incluindo ligamento periodontal e processo alveolar. A doença envolve interações complexas e dinâmicas entre patógenos bacterianos específicos, resposta imune destrutiva do hospedeiro e fatores ambientais como o fumo. As características comuns da periodontite incluem inflamação gengival, perda de inserção clínica, evidência radiográfica de perda do processo alveolar, sítios com profundidade de sondagem alterada, mobilidade, sangramento à sondagem e migração patológica de dentes (KWON et al. 2021).

Do ponto de vista global, aproximadamente 50% da população adulta seria afetada pela periodontite, sendo que 11% da população mundial apresentaria a forma severa da doença. Além disso, a literatura identificou uma potencial associação entre periodontite e determinadas doenças crônicas não comunicáveis. Além do mais, a perda de suporte periodontal foi associada a uma significativa redução na performance mastigatória. Portanto, a periodontite e suas consequências clínicas, incluindo a perda dentária, poderiam ter um efeito negativo importante na saúde oral relacionado à qualidade de vida, enquanto um tratamento exitoso da periodontite poderia evitar tais consequências e proporcionar saúde ao paciente (JUNGBAUER et al., 2022).

Para um hospedeiro suscetível, infecção bacteriana no biofilme subgengival por patógenos periodontais, em particular um grupo específico de bactérias anaeróbicas gram-negativas chamado de complexo vermelho, resulta em inflamação crônica. Este complexo vermelho inclui *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, que são predominantemente achadas em bolsas periodontais profundas de pacientes com periodontite. Lipopolissacarídeos, com outros fatores de virulência destes patógenos periodontais, macrófagos e outras células inflamatórias, levam a uma produção de uma variedade de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL) e

prostaglandina E2 (PGE2). A presença destas citocinas pró-inflamatórias e fatores de virulência estimulam a produção de metaloproteinases (MMPs) por macrófagos, fibroblastos, células do epitélio juncional e neutrófilos. Estas MMPs estimulam a destruição de fibras colágenas, especialmente ligamento periodontal. Citocinas pró-inflamatórias induzem osteoblastos e células T helper a interagir com o receptor ativador do fator nuclear Kappa B (RANK) nos osteoclastos, os quais irão mediar a destruição do processo alveolar (NEWMAN, et al., 2019; KWON, et al., 2021).

O histórico médico do paciente deveria ser obtido antes da avaliação periodontal. Isto proporciona a identificação de fatores de risco sistêmicos, como o diabetes e o fumo. Uma avaliação periodontal abrange uma série de parâmetros clínicos: índice de biofilme, profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, recessão gengival, envolvimento de furca, mobilidade dentária e trauma oclusal (BELIBASAKIS, et al., 2023; NEWMAN, et al., 2023; LINDHE, et al., 2021).

De acordo com a classificação mais recente das doenças e condições periodontais e peri-implantares (2018), uma nova classificação de periodontite foi estabelecida baseada num sistema multidimensional de estágio e grau. O estágio é determinado pela gravidade inicial da doença e complexidade de tratamento. O grau é usado como um indicador de risco para a progressão da periodontite, que é determinado pela história e pela presença de fatores de risco (NEWMAN, et al., 2023; LINDHE, et al., 2021).

É importante ressaltar que a doença periodontal é uma condição que pode ser prevenida com práticas de higiene bucal adequadas, incluindo escovação regular dos dentes, uso de fio dental e visitas regulares ao dentista para limpeza profissional e avaliação odontológica. Além disso, é essencial que os indivíduos estejam cientes dos fatores de risco associados à doença periodontal, como tabagismo, diabetes e histórico familiar, tendo medidas preventivas para reduzir esses riscos. (TELLES et al, 2021; NEWMAN, et al., 2019; BELIBASAKIS, et al., 2023).

4.2. Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer é uma das principais causas de demência no mundo, caracterizada pela destruição progressiva e incapacitante de neurônios. Estima-se que até 2030 o número de casos triplique, tornando-se um desafio global de saúde.

Apesar de sua prevalência, o subdiagnóstico no Brasil indica a necessidade de aprimoramento na coleta de dados sobre sua incidência (DE FALCO et al., 2016; ZHANG, 2023).

O primeiro estudo sobre a Doença de Alzheimer foi conduzido há mais de um século por Alois Alzheimer, que descreveu sintomas como falhas na memória recente e comportamentais, acompanhadas por mudanças no cérebro, incluindo placas senis e emaranhados neurofibrilares. Esses sintomas afetam progressivamente as funções cognitivas dos pacientes, como memória, linguagem e julgamento, contribuindo para o comprometimento geral da qualidade de vida (BREIJYEH et al., 2020; DE FALCO et al., 2016).

Atualmente, a Doença de Alzheimer é categorizada em duas formas: de início tardio e familiar, ambas envolvendo alterações patológicas semelhantes, como atrofia cortical difusa e presença de placas senis e neurofibrilares. Apesar dos avanços no diagnóstico precoce, o tratamento permanece predominantemente sintomático, focado em melhorar a memória e o estado de alerta (DE FALCO et al., 2016; SHEPPARD et al., 2020).

À medida que surgem novos estudos, o foco na compreensão da fisiopatologia da Doença de Alzheimer se intensifica, impulsionando esforços para intervenções mais eficazes e, potencialmente, a busca pela cura. A pesquisa contínua é crucial não apenas para preencher as lacunas de conhecimento, mas também para orientar abordagens promissoras na prevenção e tratamento dessa doença neurodegenerativa. Nesse contexto, novos dados e direcionamentos terapêuticos são fundamentais para enfrentar o impacto significativo, tanto social quanto econômico, que a DA representa atualmente (BREIJYEH et al., 2020; DE FALCO et al., 2016; SHEPPARD et al., 2020).

4.3. Inter-Relação da Periodontite e Doença de Alzheimer

Periodontite, uma doença multifatorial oral, tem sido associada a fatores modificadores para várias doenças sistêmicas, e estudos recentes a têm associado à Doença de Alzheimer (RYDER, 2020).

A etiologia da Periodontite está na presença de um biofilme disbiótico, na interação hospedeiro-biofilme e na predisposição do hospedeiro. A Periodontite

pode, portanto, atuar como um fator para uma resposta imune crônica. A disseminação de bactérias e elevadas citocinas inflamatórias sistêmicas podem ser um fator de risco para o início ou progressão de doenças crônicas, como a Doença de Alzheimer (JUNGBAUER et al., 2022).

A neuroinflamação tornou-se um fator importante no desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Isto inclui eventos inflamatórios multifatoriais do sistema nervoso central frente às condições patológicas. A inflamação crônica altera a depuração de proteínas Tau agregadas através da influência celular e molecular. Esta alteração anormal de neuroproteínas leva à disfunção na sinapse, o que eventualmente resulta na ocorrência e progressão da Doença de Alzheimer. Neste processo, a ativação da Microglia é um elemento chave da neuroinflamação. A Microglia é um conjunto de células imunológicas do cérebro que, entre as principais funções, inspeciona o microambiente local e responde às lesões pela liberação de moléculas pró-inflamatórias (JUNGBAUER et al., 2022).

Estudos em humanos têm demonstrado a presença da bactéria *Porphyromonas Gingivalis* em cérebros relacionados à Doença de Alzheimer. A presença de gingipains, importantes proteinases relacionadas a este microrganismo, são capazes de ativar ou inativar proteínas bioativas, alterando os mecanismos de defesa do hospedeiro. *Porphyromonas Gingivalis* é considerado o principal agente causador da periodontite (MARRUGANTI et al., 2023).

Em idosos e, em particular, pacientes com deficiência cognitiva, a terapia periodontal é de extrema importância para melhorar sua qualidade de vida. O efeito da terapia periodontal no microbioma oral e na resposta do hospedeiro relacionada aos parâmetros cognitivos é fundamental para entender as relações causais com a Doença de Alzheimer (HOLMER et al., 2018).

5. CRONOGRAMA

ATIVIDADES	2024										
	Fe v	Ma r	Ab r	Ma i	Ju n	Ju l	Ag o	Se t	Ou t	No v	De z
Revisão bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Seleção dos artigos		X	X	X							
Elaboração do artigo						x	x	X	x		
Apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso										x	
Submissão do artigo para revista										X	

7. ORÇAMENTO

Todas as despesas serão de responsabilidade dos autores do estudo e da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

REFERÊNCIAS

ANDREASEN, Jo. Effect of extra-alveolar period and storage media upon periodontal and pulpar healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Int J Oral Surg*, v. 10, n. 1, p.43-53, 1981.

BELIBASAKIS, Georgios N., et al. Periodontal microbiology and microbial etiology of periodontal diseases: Historical concepts and contemporary perspectives. *Periodontol* 2000. Jan 20. doi: 10.1111/prd.12473. Epub ahead of print. PMID: 36661184. 2023.

BREIJYEH, Zeinab, et al. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*.; 25(24):5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>. 2020.

DE FALCO, Anna, et al. Doença De Alzheimer: Hipóteses Etiológicas E Perspectivas De Tratamento. *Química Nova*, 39(1), 63–80. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>. 2016.

HOLMER, J. et al. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol*. Nov;45(11):1287-1298. 2018.

HOLMER, Jacob, et al. Periodontal conditions and incident dementia: A nationwide Swedish cohort study. *J Periodontol*. Sep;93(9):1378-1386. doi: 10.1002/JPER.21-0518. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35099831.2022.

JUNGBAUER, Gert, et al. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease - A causative relationship?.*Periodontol* 2000. Jun;89(1):59-82.2022.

KWON, TaeHyun, et al. Current Concepts in the Management of Periodontitis, *International Dental Journal*, Volume 71, Issue 6,, pg. 462-476, ISSN 0020-6539, <https://doi.org/10.1111/idj.12630>.2021.

LINDHE, Jan, LANG, Niklaus Peter. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

MARRUGANTI, Crystal, et al. Periodontitis and low cognitive performance: A population-based study. *J Clin Periodontol*. Apr;50(4):418-429.2023.

NEWMAN, Michael G. (Ed.) et al. *Carranza periodontia clínica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RYDER, Mark I., Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies;.J Periodontol. Oct;91 Suppl 1(Suppl 1): S45-S49. 2020.

SHEPPARD, Olivia et al., Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. In: Huang X, editor. Alzheimer's Disease: Drug Discovery [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; Dec 18. Chapter 1. PMID: 33400468.2020.

TELLES, Ingrid Paula., et al. Ciência Atual - Revista Científica Multidisciplinar da UniSãoJosé., v. 15, n. 1 2020.

ZHANG, Can. Etiology of Alzheimer's Disease. Discovery Medicine, v. 35, n. 178, p. 757-776, out. 2023. doi: 10.24976/Descov.Med.202335178.71. PMID: 37811614.

**INTER-RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇA DE ALZHEIMER:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA¹**

*INTERRELATION BETWEEN PERIODONTITIS AND ALZHEIMER'S DISEASE:
LITERATURE REVIEW*

Rodolfo Emanuel Duarte²
Guilherme Batista da Silva³

RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória associada a um biofilme dental disbiótico que estimula a perda progressiva dos tecidos de suporte dos dentes e que está associada com várias desordens sistêmicas. A Periodontite é conhecida por provocar uma inflamação sistêmica de baixo grau pela liberação de citocinas pró-inflamatórias na circulação. Já a Doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que resulta em perda de memória e habilidades cognitivas. A exata etiologia e os mecanismos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer ainda não são totalmente entendidos. Essa condição é caracterizada por um processo inflamatório, com ativação da microglia e aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias nas regiões afetadas. Estudos sugerem uma possível associação entre essas duas doenças, indicando que a condição inflamatória e infecciosa da doença periodontal poderia contribuir para o desenvolvimento e progressão da Doença de Alzheimer, possivelmente pela disseminação de bactérias periodontais e/ou a resposta inflamatória sistêmica. Se comprovada essa ligação, a Periodontite poderia ser um fator de risco modificável relacionado à Doença de Alzheimer, tendo em vista a existência de tratamento já conhecido para aquela. Esta pesquisa busca, através de uma revisão bibliográfica da literatura, compreender melhor essa ligação e verificar a plausibilidade de a Periodontite funcionar como um indicador de risco para a Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença periodontal; Periodontite; Doença de Alzheimer.

ABSTRACT

Periodontitis is an inflammatory disease associated with a dysbiotic dental biofilm that stimulates the progressive loss of the supporting tissues of the teeth and is linked to several systemic disorders. Periodontitis is known to cause low-grade systemic inflammation through the release of pro-inflammatory cytokines into the circulation. Alzheimer's disease, on the other hand, is a progressive neurodegenerative condition that results in memory loss and cognitive decline. The

¹ Trabalho de Conclusão de Curso realizado sob a orientação do Professor Me. Ricardo S. Bortoluzzi Souza. E-mail: ricardobortoluzzi@unesc.net.

² Acadêmico do Curso de Odontologia na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). E-mail: rodolfo.ed93@gmail.com.

³ Acadêmico do Curso de Odontologia na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). E-mail: gb20022@gmail.com.

exact etiology and pathophysiological mechanisms of Alzheimer's disease are still not fully understood. This condition is characterized by an inflammatory process, with microglial activation and increased levels of pro-inflammatory cytokines in the affected regions. Studies suggest a possible association between these two diseases, indicating that the inflammatory and infectious condition of periodontal disease could contribute to the development and progression of Alzheimer's disease, possibly through the dissemination of periodontal bacteria and/or the systemic inflammatory response. If this link is confirmed, periodontitis could be a modifiable risk factor related to Alzheimer's disease, given the existence of known treatments for the former. This research aims, through a literature review, to better understand this connection and verify the plausibility of periodontitis serving as a risk indicator for Alzheimer's disease.

Keywords: Periodontal disease; Periodontitis; Alzheimer's disease.

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória multifatorial associada com o acúmulo de biofilme dental; é caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de suporte dos dentes, cuja composição se dá pelo cemento, ligamento periodontal e processo alveolar. A doença envolve interações complexas e dinâmicas entre patógenos bacterianos específicos e resposta imuno-inflamatória destrutiva do hospedeiro associada a fatores genéticos, sistêmicos e ambientais. As características comuns da periodontite incluem inflamação gengival, perda de inserção clínica, evidência radiográfica de perda do processo alveolar, sítios com profundidade de sondagem alterada, mobilidade, sangramento à sondagem e migração patológica de dentes [1].

Do ponto de vista global, aproximadamente 50% da população adulta seria afetada pela periodontite, sendo que 11% da população mundial apresentaria a forma severa da doença. Além disso, a literatura identificou uma potencial associação entre periodontite e determinadas doenças crônicas não comunicáveis. Outrossim, a perda de suporte periodontal foi associada a uma significativa redução na função mastigatória. Portanto, a periodontite e suas consequências clínicas, incluindo a perda dentária, poderiam ter um efeito negativo importante na saúde oral relacionado à qualidade de vida, enquanto seu tratamento traria diversos benefícios, poderia evitar tais consequências e proporcionar saúde ao paciente [2].

A obtenção do histórico médico do paciente antes da avaliação periodontal proporciona a identificação de fatores de risco sistêmicos, como o diabetes e o

fumo. Uma avaliação periodontal abrange uma série de parâmetros clínicos como índice de biofilme, profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, nível de inserção clínica, envolvimento de furca, mobilidade dentária e trauma oclusal [3-5].

De acordo com a classificação mais recente das doenças e condições periodontais e peri-implantares (2018), uma nova classificação de periodontite foi estabelecida baseada num sistema mu

ltidimensional de estágio e grau. O estágio é determinado pela gravidade inicial da doença e complexidade de tratamento. O grau é usado como um indicador de risco para a progressão da periodontite, que é determinado pela história e pela presença dos fatores modificadores da doença [4-5].

Para um hospedeiro suscetível, a mudança no perfil bacteriano do biofilme subgengival por patógenos periodontais, em particular um grupo específico de bactérias anaeróbicas gram-negativas chamado de complexo vermelho, resulta em inflamação crônica. Este complexo vermelho inclui *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, que são predominantemente achadas em bolsas periodontais profundas de pacientes com periodontite. Lipopolissacarídeos (LPS) e outros fatores de virulência dos patógenos periodontais, macrófagos e outras células inflamatórias, levam à produção de uma variedade de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL) e prostaglandina E2 (PGE2). A presença destas e outras citocinas pró-inflamatórias e fatores de virulência estimulam a produção de enzimas, metaloproteinases da matriz (MMPs), por macrófagos, fibroblastos, células do epitélio juncional e neutrófilos e outras células. Estas enzimas estimulam a destruição de fibras colágenas gengivais e do ligamento periodontal. Citocinas pró-inflamatórias induzem osteoblastos e células *T helper* a interagir com o receptor ativador do fator nuclear Kappa B (*Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa B*) nos osteoclastos, os quais irão mediar a destruição do processo alveolar [1,4].

É importante ressaltar que a periodontite é uma condição que pode ser prevenida com práticas de higiene oral adequadas, incluindo escovação regular dos dentes, uso de fio dental e visitas regulares ao dentista para limpeza profissional e avaliação odontológica. Além disso, é essencial que os indivíduos estejam cientes

dos fatores de risco associados a ela, como tabagismo, diabetes e histórico familiar [1,4,6].

Já a Doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de demência no mundo; é caracterizada pela destruição progressiva e incapacitante de neurônios. Estima-se que até 2030 o número de casos triplique, tornando-se uma importante questão de saúde mundial. Apesar de sua prevalência, o subdiagnóstico no Brasil indica a necessidade de aprimoramento na coleta de dados sobre sua incidência [7-8].

O primeiro estudo sobre a Doença de Alzheimer foi conduzido há mais de um século por Alois Alzheimer, que descreveu sintomas como falhas na memória recente e comportamentais, acompanhadas por mudanças no cérebro, incluindo placas senis e emaranhados neurofibrilares. Esses sintomas afetam progressivamente as funções cognitivas dos pacientes, como memória, linguagem e julgamento, contribuindo para o comprometimento geral da qualidade de vida [7,9].

Atualmente, a Doença de Alzheimer é categorizada em duas formas: de início tardio e familiar, ambas envolvendo alterações patológicas semelhantes, como atrofia cortical difusa e presença de placas senis e neurofibrilares. Apesar dos avanços no diagnóstico precoce, o tratamento permanece predominantemente sintomático, focado em melhorar a memória e o estado de alerta [7,10].

À medida que surgem novos estudos, o foco na compreensão da fisiopatologia da Doença de Alzheimer se intensifica, impulsionando esforços para intervenções mais eficazes e, potencialmente, a busca pela cura. A pesquisa contínua é crucial não apenas para preencher as lacunas de conhecimento, mas também para orientar abordagens promissoras na prevenção e tratamento dessa doença neurodegenerativa. Nesse contexto, novos dados e direcionamentos terapêuticos são fundamentais para enfrentar o impacto significativo, tanto social quanto econômico, que a DA representa atualmente [7,9,10].

Justifica-se esta revisão de literatura em razão de a Periodontite e a Doença de Alzheimer possivelmente compartilharem uma etiopatogenia bacteriana e inflamatória, sendo a periodontite evidenciada como um potencial fator modificador da Doença de Alzheimer. Considera-se também a falta de tratamento efetivo da Doença de Alzheimer.

2 METODOLOGIA

O estudo empregará o método de abordagem qualitativo e descritivo, do tipo revisão integrativa de literatura. Foram selecionados artigos acadêmicos, mediante consulta às bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Como critério de seleção, os materiais apresentavam as palavras-chave “Doença periodontal”, “Periodontite”, “Doença de Alzheimer” e “Inter-relação entre a Periodontite e a Doença de Alzheimer” publicados entre os anos 2014 e 2024, e estavam disponíveis na íntegra em português e/ou inglês.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Conceituando Periodontite

As doenças periodontais, que incluem a gengivite e a periodontite, são condições crônicas de origem bacteriana, caracterizadas pela formação de um biofilme sobre as superfícies dentárias, envolvendo uma patogênese inflamatória. A gengivite, que é induzida pelo biofilme dentário, possui alta prevalência na população em geral e consiste em uma inflamação restrita à gengiva, resultante da interação entre o biofilme da placa bacteriana e a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro. Este processo inflamatório é confinado à gengiva e reversível mediante a eliminação da causa, ou seja, do nível de placa dentária próxima à gengiva [11].

A periodontite, por sua vez, é uma doença inflamatória destrutiva e progressiva que afeta os tecidos de suporte dos dentes como o cemento, o ligamento periodontal e o processo alveolar. Esta condição resulta de uma resposta inflamatória crônica multifatorial dos tecidos periodontais aos patógenos periodontais e está associada a fatores genéticos, ambientais e comportamentais, que influenciam o desenvolvimento e a progressão da doença [12].

Especialmente em suas formas leves e moderadas, a periodontite é altamente prevalente em populações adultas ao redor do mundo, com taxas de prevalência em torno de 50%. Enquanto isso, sua forma severa aumenta especialmente entre a terceira e quarta décadas de vida, com a prevalência global

ficando em torno de 10%. Características demográficas, como idade, gênero, etnia e status socioeconômico, influenciam a prevalência da doença. Outros fatores que contribuem fortemente para o seu desenvolvimento incluem o tabagismo, diabetes mellitus e obesidade. Desses, dois merecem destaque por terem o potencial de expor adolescentes e jovens adultos à forma severa da periodontite e consequente perda dentária precoce: a diabetes e o tabagismo [14].

A periodontite severa, principal causa de perda dentária em adultos, é tipicamente complicada pelo deslocamento e hiper mobilidade dos dentes, resultando em perda da função mastigatória, afetando a qualidade de vida do indivíduo. Além disso, está associada a uma variedade de doenças crônicas e condições que afetam a saúde geral [14].

Dentro da estrutura periodontal, o epitélio juncional da gengiva desempenha um papel crucial ao controlar a presença constante de bactérias na base do sulco gengival - uma área vulnerável ao acúmulo de biofilme bacteriano [15].

A patogênese da periodontite está diretamente relacionada à interação entre os mecanismos de defesa do hospedeiro e os biofilmes microbianos presentes na cavidade oral. Entre os principais patógenos envolvidos, destacam-se *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. Embora muitos indivíduos sejam portadores dessas bactérias sem manifestar a doença, o desenvolvimento da periodontite ocorre quando o equilíbrio entre a microbiota e o sistema imunológico é rompido. Essa condição pode ser provocada por fatores ambientais que favorecem o crescimento microbiano ou enfraquecem as defesas do hospedeiro, ou por uma combinação de ambos [14].

O biofilme dentário é composto por mais de 700 espécies bacterianas e é determinante para a saúde periodontal. O acúmulo de placa bacteriana altera sua composição, aumentando a proporção de bactérias anaeróbicas Gram-negativas - como as mencionadas anteriormente - que desempenham papel central na progressão da periodontite. A resposta inflamatória do hospedeiro ao acúmulo de placa, inicialmente destinada a eliminar os patógenos, pode se tornar crônica, com o recrutamento de células imunológicas como granulócitos, macrófagos e linfócitos. Essas células produzem citocinas pró-inflamatórias, resultando na destruição do tecido periodontal devido à remodelação tecidual [16].

Durante a gengivite, o sistema de defesa do hospedeiro geralmente consegue controlar a população microbiana subgengival, mantendo a inflamação sob controle. No entanto, na periodontite, esse equilíbrio é perturbado, resultando em uma inflamação descontrolada caracterizada por altos níveis de mediadores inflamatórios, como IL-1 (Interleucina), IL-6, IL-17 e TNF- α , e baixos níveis de IL-10 nos tecidos periodontais. Essa desregulação imunológica não apenas contribui para a destruição dos tecidos de suporte dos dentes, mas também pode ter implicações sistêmicas, sendo considerada um fator de risco para várias doenças inflamatórias, como doenças cardiovasculares, infecções respiratórias, diabetes e doenças renais [14,18].

A remoção do biofilme patogênico e a eliminação da inflamação periodontal são fundamentais não apenas para preservar a saúde bucal, mas também para minimizar os riscos associados a outras patologias sistêmicas. A abordagem terapêutica da periodontite deve ser ampla, considerando tanto a eliminação do biofilme quanto o controle dos fatores de risco sistêmicos e comportamentais associados [1,14].

O equilíbrio entre o biofilme oral e o hospedeiro é promovido por células imunológicas presentes no sítio gengival mesmo durante o estado de saúde gengival. Essa relação mantém a resposta imunológica ativa, formando uma interação recíproca, sinérgica e dinâmica entre os envolvidos. A resposta imunológica ativada no periodonto durante uma disbiose é, inicialmente, inata, não específica, assim como qualquer resposta anti inflamatória em fase inicial, que ocorre em qualquer parte do corpo. À medida que a infecção evolui, e não cessa, a resposta específica adaptativa é ativada [14,15].

A proporção de espécies proteolíticas e anaeróbicas obrigatórias no periodonto aumenta em decorrência do acúmulo excessivo de placa bacteriana junto à margem gengival, desencadeando um processo inflamatório e, conseqüentemente, tornando-se o local ideal para o desenvolvimento dessas espécies, que iniciam uma resposta inflamatória do tecido gengival. Caso não haja tratamento, a cronicidade da inflamação pode ter conseqüência severas para o periodonto de indivíduos suscetíveis, já que as interações entre os componentes e atividades metabólicas da microbiota oral com o hospedeiro deixam de estar em homeostase e passam para a fase de disbiose oral [4,15]

O crescimento de patógenos associados à periodontite é controlado por comensais associados à saúde periodontal que influenciam diretamente na proteção e no equilíbrio do sítio periodontal [15].

3.1.1 Biofilmes Patogênicos

Biofilmes dentários são formados e maturados nas superfícies dos dentes através de interações entre diferentes grupos bacterianos, criando comunidades diversificadas tanto supra quanto subgengivalmente. Entre as espécies presentes, *Fusobacterium nucleatum* desempenha um papel fundamental ao conectar biofilmes em maturação, permitindo a colonização de bactérias tardias e virulentas. A maturação gradual e a mudança na composição microbiana aumentam a patogenicidade dos biofilmes subgengivais, facilitando a interação entre microrganismos especializados. Além de sua capacidade adesiva, *F. nucleatum* é uma bactéria virulenta, que influencia na ativação e na progressão de doenças periodontais. Este patógeno anaeróbico induz a hipóxia no biofilme, favorecendo a colonização de outros patógenos anaeróbios e estimulando inflamação e angiogênese em células endoteliais [1,3,15].

Espécies anaeróbias gram-negativas possuem lipopolissacarídeos (LPS) em sua parede celular, que são biologicamente ativos e, quando presentes em biofilmes subgengivais, contribuem para a destruição periodontal em indivíduos suscetíveis. Comparações de placas subgengivais de pacientes com e sem periodontite revelam diferenças significativas, especialmente na presença do complexo vermelho, fortemente associado à periodontite. Entre as bactérias já mencionadas que compõem esse complexo, a *P. gingivalis* destaca-se como o principal patógeno, desencadeando a interação perturbada entre o biofilme subgengival e a resposta imunológica do hospedeiro, sendo frequentemente encontrada em bolsas periodontais profundas devido à sua natureza anaeróbia e proteolítica. Em contraste, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, um cocobacilo gram-negativo capnofílico, é menos frequente e não relacionada à idade, mas está associada às formas mais agressivas de periodontite [15,16].

A *P. gingivalis* é bastante rara em crianças e adolescentes, fazendo-se presente, de forma significativa, em adultos acima dos 60 anos de idade.

Ressalta-se, ainda, que a *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *F. nucleatum*, bem como outros agregados polimicrobianos associados à periodontite, possuem capacidade para invadirem tecidos periodontais, transpassando mecanismos de defesa do hospedeiro, o que faz com que a inflamação persista e a destruição periodontal ganhe progressão. Mas, para que a periodontite ocorra, não basta a presença de um único patógeno específico no local de ativação; necessitar-se-á, ainda, da interação entre o biofilme subgengival e a resposta do hospedeiro. O biofilme disbiótico possui abundância de patógenos periodontais, todavia, ao mesmo tempo, há o efeito inibitório das bactérias comensais, o que resulta em uma resposta inflamatória aumentada que, no tecido gengival, pode iniciar a formação de bolsas periodontais e perda de inserção que, somadas a um ambiente anaeróbico, condições inflamatórias e grande quantidade de substratos originários da destruição tecidual, contribuem para o desenvolvimento de patógenos periodontais patogênicos [13,15].

A fim de se ter mais informações a respeito das bactérias associadas à periodontite, bem como aos anticorpos que a combatem, e sobre a relação desses com outras doenças sistêmicas, muitas atividades de pesquisas foram direcionadas a esses eventos. Verificou-se que os principais patógenos periodontais aumentam tanto as respostas locais quanto as sistêmicas dos anticorpos. Além disso, foi demonstrado que o princípio determinante dessas respostas dos anticorpos às bactérias *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis* é a presença do próprio patógeno. Já o grau e a presença da doença periodontal tem um efeito modificador modesto [13].

Bactérias subgengivais, incluindo *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans*, também foram associadas à prevalência de pré-diabetes em jovens adultos livres de diabetes, além de haver evidências crescentes sobre o papel de *P. gingivalis* na artrite reumatoide. Um estudo prospectivo sobre a associação entre câncer de pâncreas e o microbioma oral revelou que a presença de *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans* é um risco subsequente para esse tipo de câncer altamente letal. Sabe-se, também, do papel de *F. nucleatum* como organismo chave em biofilmes dentários e seu envolvimento em infecções polimicrobianas orais e extra-orais, já havendo pesquisas recentes mostrando seu significativo potencial carcinogênico, diante da sua capacidade de tolerar oxigênio, criar hipóxia e induzir

um ambiente inflamatório, o que pode explicar seu papel no desenvolvimento e progressão do adenocarcinoma colorretal [14,15].

3.1.2 Processo Inflamatório e Destruição do Tecido Periodontal

Entre a superfície radicular e a gengiva, existe uma vedação única e importante formada pelo epitélio juncional⁴. Sua principal função é a proteção dos tecidos subjacentes da exposição demasiada a microrganismos orais e seus subprodutos. Se exposto a fatores de virulência bacteriana com inflamação gengival desregulada e prolongada, o epitélio juncional pode migrar na direção apical da superfície radicular, ativando a destruição do colágeno, o que poderá levar à formação de bolsas periodontais. Durante a formação dessas bolsas, a nova formação de tecido - pelos queratinócitos, fibroblastos, osteoblastos - é suprimida, enquanto a degradação do tecido - por neutrófilos, macrófagos e osteoclastos - é estimulada, interrompendo, assim, o equilíbrio entre a remoção e a regeneração do tecido. Vale ressaltar que apesar de a inflamação gengival ser um fator de ativação para uma possível periodontite, além de um fator relevante para a evolução desta, nem toda a inflamação gengival inicial (gengivite) evolui para periodontite [15].

Após a infecção, citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, IL-23 e TNF- α , juntamente com quimiocinas como IL-8 e peptídeos antimicrobianos de queratinócitos, fibroblastos e células dendríticas, formam gradientes quimiotáticos que atraem neutrófilos para os tecidos inflamados, promovendo a migração de macrófagos, linfócitos, células plasmáticas e mastócitos. As células fagocíticas eliminam os patógenos invasores por meio da secreção de agentes antimicrobianos, espécies reativas de oxigênio e enzimas. Entretanto, a alta concentração de metaloproteinases de matriz (MMPs), como colagenase e elastase, nos tecidos pode degradar o colágeno tipo I, afetando o tecido conjuntivo e o ligamento periodontal. Na doença periodontal, a MMP-8 é a principal colagenase envolvida nessa degradação [3,15].

A ativação dos osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, é regulada por citocinas inflamatórias e MMPs. As citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α são essenciais na osteoclastogênese, pois aumentam a expressão do RANKL (Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa B) e inibem a diferenciação dos osteoblastos,

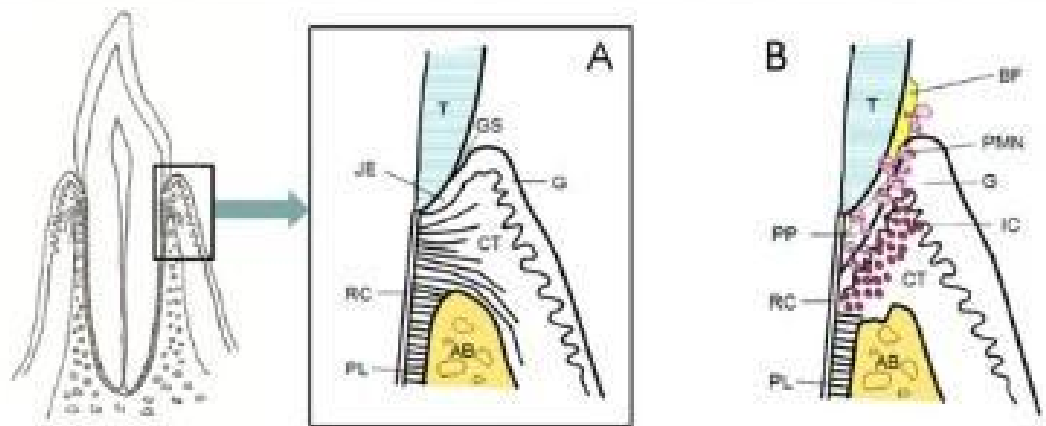
⁴ Consoante Figura 1, colacionada na página 12.

reduzindo a produção de osteocalcina e a formação de novo osso. A regulação positiva do RANKL e a regulação negativa da osteoprotegerina permitem a progressão da degradação óssea. MMP-1, 8 e 13 degradam o colágeno tipo I, principal no periodonto, enquanto MMP-2 e 9 degradam o colágeno desnaturado. Além disso, MMP-9 facilita a migração dos osteoclastos, e MMP-13 ativa os osteoclastos, promovendo a degradação do colágeno tipo I [3,15].

A destruição periodontal é considerada irreversível quando o conglomerado de células inflamatórias, com conteúdo predominantemente de células plasmáticas, atinge pontos mais profundos do tecido conjuntivo, danificando o ligamento periodontal e o osso alveolar, que sofre reabsorção - principal característica patológica da periodontite. O desenvolvimento da doença varia entre os indivíduos e entre os sítios periodontais afetados; e pode sofrer progressão rápida ou lenta e até períodos de estabilidade [1].

O diagnóstico da periodontite é baseado em informações clínicas e radiográficas que indicam a perda da inserção periodontal e do processo alveolar. No sistema de classificação atual de 2018, o estágio da doença reflete sua gravidade, enquanto o grau estima a taxa de progressão, considerando fatores de risco conhecidos. Na fase inicial da periodontite, os sinais clínicos podem estar ausentes ou serem sutis. À medida que a destruição do tecido periodontal avança, o aprofundamento das bolsas periodontais e a perda do processo alveolar levam à mobilidade dentária, à migração, inclinação e, eventualmente, à perda do dente afetado. Em casos avançados, com múltiplos dentes envolvidos, essas alterações comprometem a função mastigatória [1,15].

Figura 1 - Estrutura anatômica do periodonto em estado saudável (A) e em periodontite (B). Abreviações: osso alveolar (AB), biofilme bacteriano (BF), tecido conjuntivo (CT), gengiva (G), sulco gengival (GS), células inflamatórias (IC), epitélio juncional (JE), neutrófilos polimorfonucleares (PMN), ligamento periodontal (PL), bolsa periodontal (PP), cemento radicular (RC) e dente (T).



Fonte: [15].

3.1.3 Tratamento Periodontal

O principal objetivo do tratamento periodontal é a remoção da causa, reduzindo os processos infeccioso e inflamatório e conseqüentemente interrompendo a destruição óssea/tecidual. Contudo, os tecidos que já haviam sido perdidos têm recuperação limitada; sendo essa recuperação dependente de fatores como a forma dos defeitos sofridos, o estado de saúde sistêmica do indivíduo e sua idade. O tratamento anti-infeccioso/não cirúrgico, em sua fase ativa, poderá ou não ser combinado com cirurgia local - visando a eliminação de bolsas periodontais residuais - com ou sem associação de antimicrobianos sistêmicos adjuntos, a fim de reduzir a carga patogênica e melhorar a ecologia nos locais afetados [15].

Mesmo com a eficiência desta abordagem - que reduz de forma significativa a contagem de bactérias e as porções de patógenos periodontais -, muitas espécies podem retornar com o passar do tempo. Assim, além do tratamento relacionado à causa, é de extrema importância que haja o comprometimento do paciente na gestão da higiene oral, bem como o acompanhamento do profissional, com terapia periodontal de suporte, visando a manutenção do resultado e o fortalecimento do sucesso do tratamento [1].

3.2 Conceituando Doença de Alzheimer

Com o aumento da expectativa de vida, o envelhecimento populacional tornou-se uma realidade global, trazendo consigo um aumento das patologias

associadas à idade avançada. Entre essas doenças, a Doença de Alzheimer se destaca como a principal causa de demência, com sua prevalência aumentando significativamente à medida que a idade avança, em conjunto com fatores genéticos e ambientais. Estima-se que mais de 37 milhões de pessoas em todo o mundo já são acometidas por essa condição, com maior incidência em idosos com 65 anos ou mais. A projeção é de que até 2050, com o aumento da expectativa de vida e as mudanças no estilo de vida, uma em cada 85 pessoas poderá ser afetada pela doença [8, 10, 19].

Em 2018, a *Alzheimer's Disease International* estimou que aproximadamente 50 milhões de pessoas já viviam com demência no mundo - número que pode triplicar até 2050. Destes, cerca de dois terços residem em países de baixa e média renda. Na Europa, a prevalência de demência está prevista para dobrar até 2050. Embora as evidências sugiram uma diminuição na incidência de demência em países de alta renda - os dados sobre a redução ainda são inconclusivos e geram debate entre os especialistas [19-20].

Registrada por Alois Alzheimer em 1906, a doença se instala de forma lenta e progressiva, e sua principal característica é o declínio cognitivo e falhas na memória do indivíduo; a de curto prazo é a primeira a ser afetada. Conforme a evolução da doença, com 8 a 10 anos de evolução, os sintomas são potencializados. Classificada como uma patologia neurodegenerativa responsável pela degeneração primária da função cognitiva, a Doença de Alzheimer leva, em estágios mais avançados, à completa incapacidade motora, intelectual e funcional do indivíduo, conduzindo-o à morte [10, 19-20].

O diagnóstico da Doença de Alzheimer era restrito ao estágio de demência, caracterizado pelo comprometimento cognitivo progressivo e significativo que afeta múltiplos domínios cognitivos ou neurocomportamentais, prejudicando a funcionalidade diária do indivíduo. Posteriormente, passou por uma significativa evolução, partindo de uma abordagem puramente patológica, como observado por Alois Alzheimer, até chegar a um método clínico de exclusão em 1984. Naquele período, os critérios diagnósticos foram estabelecidos pelo Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Acidente Vascular Cerebral, em conjunto com a Associação de Doenças de Alzheimer e Distúrbios Relacionados. Essa abordagem foi posteriormente complementada por uma perspectiva clínica e biológica, liderada pelos grupos de trabalho do Instituto Nacional de Envelhecimento

e da Associação de Alzheimer. A incorporação de biomarcadores permitiu a categorização biológica da doença, ampliando o diagnóstico [7,10].

Com o avanço no uso de biomarcadores, foi proposto o modelo ATN (Amiloide, Tau, Neurodegeneração), que agrupa os biomarcadores em três categorias: A (amiloide), T (tau fosforilado) e N (neurodegeneração, medida por tau total, quando aplicável). No contexto deste modelo, o diagnóstico de Alzheimer é definido pela presença de amiloide β e tau fosforilado. A detecção de amiloide β , mesmo na ausência de tau fosforilado e neurodegeneração, já é suficiente para indicar a alteração patológica da Doença de Alzheimer, reforçando o papel dos biomarcadores no diagnóstico [21].

O modelo ATN, que agrupa biomarcadores em três categorias (amiloide, tau fosforilado e neurodegeneração), tem sido amplamente adotado em estudos sobre Alzheimer. Contudo, ele tem sido criticado por não incluir outras causas de demência, como as doenças vasculares, que são frequentes em idosos [22]. Apesar disso, os defensores do modelo argumentam que a presença de amiloide β e tau fosforilado são fundamentais para a definição da Doença de Alzheimer, mesmo quando outras patologias coexistem [23].

Um dos principais desafios que o modelo ATN enfrenta é a padronização dos pontos de corte para os biomarcadores, o que dificulta a sua aplicação clínica [24]. Apesar dessas dificuldades, o modelo tem permitido o diagnóstico precoce de Alzheimer, possibilitando um perfil de risco mais individualizado para pacientes com comprometimento cognitivo leve [25].

No entanto, há uma relutância por parte de muitos médicos em compartilhar prognósticos detalhados com pacientes em estágios iniciais, como o declínio cognitivo subjetivo, em razão da incerteza do progresso da doença [27]. Ainda assim, os pacientes e seus familiares frequentemente expressam o desejo de receber informações mais detalhadas sobre seu prognóstico, mesmo que a precisão do diagnóstico ainda seja limitada. Esse cenário destaca a importância de desenvolver estratégias que facilitem a comunicação entre médicos e pacientes, especialmente em casos de Alzheimer precoce [28].

3.2.1 Fatores de Risco para Demência e Doença de Alzheimer

Conforme já mencionado anteriormente, a idade igual ou superior a 65 anos é um dos principais fatores de risco para a Doença de Alzheimer. Contudo, outro fator que é fortemente ligado à doença é a presença de, pelo menos, um alelo APOEε4⁵ (Apolipoproteína E). Em relação ao sexo, mulheres possuem mais probabilidade de desenvolver a patologia do que os homens, principalmente após os 80 anos de idade. As mulheres possuem, ainda, maior chances de terem uma carga maior de proteína tau; em contrapartida, possuem carga semelhante à amiloide β. Outros fatores que são considerados de risco e são relacionados à demência são problemas cardiovasculares e estilo não saudável. A Comissão *Lancet* sobre Prevenção de Demência estimou que 12 fatores de risco modificáveis juntos representam cerca de 40% do risco mundial de qualquer tipo de demência. Essas estimativas ilustram que a prevenção intervindo em fatores de risco modificáveis é de grande relevância, mesmo que a maior parte da carga de demência não pode ser evitada por meio de uma abordagem de intervenção no estilo de vida [29-30].

Quando se trata da genética envolvida na Doença de Alzheimer, estima-se que entre 60% e 80% dos casos possuem algum componente hereditário, sendo o alelo APOE ε4 amplamente estudado devido à sua associação com o aumento do risco da doença. No entanto, a presença desse alelo por si só não é suficiente para explicar completamente a herdabilidade da doença [31].

Em estudos que investigaram a relação de diversos alelos com a Doença de Alzheimer, foram analisadas cerca de 150.000 pessoas diagnosticadas com Alzheimer e mais de 300.000 indivíduos divididos entre grupos de controle. Esses estudos revelaram mais de 40 alelos associados à doença, embora o APOE ε4 continue sendo o mais significativo, aumentando o risco em até 3 a 4 vezes [32]. Em comparação, os outros alelos demonstraram contribuições menos expressivas para o risco total de desenvolvimento da doença [31].

Com base nesses achados, é possível determinar um índice de risco poligênico com uma precisão de 75% a 85% na classificação de pacientes e controles, sendo essa precisão atribuída principalmente à presença do alelo APOEε4 [31].

⁵ ApoE ε4 (Apolipoproteína E ε4) é uma variante genética da apolipoproteína E, uma lipoproteína que tem um papel crucial no metabolismo de lipídeos. Esta variante está diretamente relacionada à patogênese da Doença de Alzheimer, pois facilita a deposição de placas de beta-amiloide no cérebro. A ApoE ε4 age influenciando a produção, o transporte e a deposição dessas proteínas amiloides, que são características das placas senis observadas em pacientes com Alzheimer [17].

A anotação funcional desses locais de risco indica que, além do metabolismo do β -amiloide, a modulação da resposta imune, o colesterol, a disfunção lipídica, a endocitose e os fatores vasculares desempenham um papel no desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Técnicas de sequenciamento de última geração mostraram variantes raras que danificam proteínas nos genes SORL1 (*Sortilin-Related Receptor 1*), ABCA7 (*ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 7*) e TREM2 (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2*). Essas descobertas sugerem que os produtos proteicos intactos desses genes são essenciais para manter a saúde do cérebro [33].

Outrossim, em se tratando da fisiopatologia, os cientistas descrevem a fase pré-clínica da Doença de Alzheimer como a fase celular, que é caracterizada por alterações em neurônios, microglia e astrogliia, as quais impulsionam a progressão lenta da doença antes que os sintomas cognitivos se manifestem [34]. A neuroinflamação, o envelhecimento, as alterações vasculares e a disfunção do sistema linfático desempenham um papel importante nesse estágio, atuando de forma paralela ou anterior ao acúmulo de β -amiloide [35]. Este, por sua vez, provoca a disseminação da patologia tau, associada à necroptose de neurônios em degeneração granulovacuolar [34]. Estudos recentes sobre o transcriptoma celular revelaram a resposta da microglia, influenciada por genes de risco para Alzheimer, como APOE e TREM2. ApoE se liga às placas de β -amiloide, e variantes genéticas de TREM2 (Arg47His, Arg62His, Asp87Asn) afetam essa ligação. Outros genes de risco, como SHIP1 (*Src Homology 2 Domain-Containing Inositol 5-Phosphatase 1*), CD2AP (*CD2-Associated Protein*), BIN1 (*Bridging Integrator 1*) e PLCG2 (*Phospholipase C Gamma 2*), modulam a atividade da microglia através de ApoE e TREM2, enquanto CD33 age (*Cluster of Differentiation 33*) em oposição a TREM2, e MS4A4A (*Membrane-Spanning 4-Domains Subfamily A Member 4A*) regula a secreção da versão solúvel de TREM2 [36]

A convergência de vários genes de risco da doença nas vias da microglia destaca seu papel central na patogênese do Alzheimer — embora mais estudos sejam necessários para entender se a microglia responde apenas às placas de β -amiloide ou também à toxicidade da patologia tau, ou ainda se exerce um efeito protetor contra tau [34]. O papel do β -amiloide na progressão da doença deve ser analisado em conjunto com os conceitos de resiliência e suscetibilidade, considerando que a resposta celular de neurônios, microglia, astrogliia, pericitos e

células endoteliais — determinada pela genética individual — influencia por quanto tempo o cérebro resistir à patologia amiloide [35]. Quando a homeostase cerebral se quebra, a Doença de Alzheimer se manifesta clinicamente, e o tau desempenha um papel crítico nesse processo, não ficando claro, ainda, como isso ocorre [37].

Além da amiloide e tau, e da resposta da microglia, outros fatores, como a vascularização cerebral, a barreira hematoencefálica, o sistema linfático, o sistema imunológico periférico e o microbioma intestinal, influenciam o desenvolvimento da doença. Em especial, a patologia vascular compromete a integridade da barreira hematoencefálica; e seu rompimento pode causar demência, independentemente da presença de β -amiloide e tau, especialmente em portadores do gene APOE ϵ 4 [37].

3.3 Possível ligação entre Periodontite e Doença de Alzheimer

O Alzheimer é caracterizado por sintomas iniciais de perda de memória, seguidos por dificuldades espaciais e perceptivas, evoluindo para delírios e alucinações [38]. Histologicamente, a doença é marcada pela presença de emaranhados neurofibrilares e placas amiloides no córtex cerebral [39]. Fatores de risco incluem idade e hereditariedade, com mutações genéticas nas proteínas precursoras de amiloide (APP) e presenilinas aumentando o risco de desenvolvimento [40]. A hipótese mais aceita sugere que a deposição de β -amiloide, resultante de alterações no metabolismo da APP, é um fator-chave na etiologia [41], embora os mecanismos da morte celular permaneçam incertos [42].

3.3.1 Teoria Inflamatória

Além da teoria clássica, também existe uma teoria alternativa que afirma que a precipitação de β -amiloide pode ser causada por processos inflamatórios [43]. Essa precipitação tem sido associada tanto a contextos sub inflamatórios locais no SNC (Sistema Nervoso Central) quanto a contextos inflamatórios periféricos, especialmente quando estimulados por bactérias Gram-negativas, como aquelas que representam os fatores etiológicos da periodontite [44-45].

A base da teoria inflamatória relacionada à Doença de Alzheimer é representada por um processo inflamatório crônico auto desencadeado no sistema nervoso central, induzindo a neurodegeneração [46]. Os fatores que causam e

sustentam a inflamação ao longo do curso da Doença de Alzheimer são desconhecidos, mas algumas pistas são dadas por estudos conduzidos em placas senis e emaranhados neurofibrilares [43]. De fato, diferentes fatores foram descobertos, como A β 42 dentro de placas e P-Tau encontrado em emaranhados neurofibrilares, que, juntamente com componentes de células neuronais em degeneração apoptótica, possuem capacidade de induzir a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e a produção de proteína C reativa (PCR) [43].

Além de sustentarem o processo inflamatório, esses fatores também são capazes de induzir neurodegeneração e ativar a cadeia do complemento, o que amplifica as condições predisponentes à neurodegeneração [43]. Essas hipóteses estão sendo confirmadas por meio de estudos *in vitro*, clínicos e epidemiológicos, que confirmaram alguns pontos, como o fato de TNF- α , IL-1 β e IL-6 induzirem a síntese e fosforilação de A β 42 (Beta-amiloide) e P-Tau, que, por sua vez, induzem a liberação de citocinas pró-inflamatórias [43]. Alguns estudos clínicos encontraram um aumento dos níveis de PCR no soro e outros marcadores inflamatórios em pacientes que desenvolveram progressivamente a Doença de Alzheimer [48].

Outros estudos destacaram um aumento de IL-6, IL-1 β e TNF- α associado a uma maior incidência de perda da capacidade intelectual em pacientes idosos [49,50]. Efetivamente, o papel das citocinas pró-inflamatórias como fatores preditivos para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer é discutido na literatura científica, pois esses fatores estão implicados em outras doenças inflamatórias sistêmicas [43,51]. Portanto, há uma associação, mas certamente não há especificidade na predição do início da Doença de Alzheimer.

Estudos genéticos sobre citocinas, especificamente IL-1 α , mostraram seu notável polimorfismo genético e descobriram que pacientes que expressam o gene IL-1 α têm um risco maior de desenvolver a Doença de Alzheimer [51]. Além disso, deve-se notar que a presença deste gene está associada a um risco maior de desenvolver periodontite [45]. Este achado pode apontar para outras relações entre a Doença de Alzheimer e a periodontite.

Intermediários pró-inflamatórios como TNF- α , IL-1 β e IL-6 têm acesso limitado ao SNC, pois são moléculas de grande tamanho. Há evidências mostrando que essas moléculas alcançam ou influenciam o SNC por meio da circulação sistêmica ou vias neuronais. Para atingir o SNC, as citocinas inflamatórias precisam

cruzar a barreira hematoencefálica, o que pode ocorrer de diferentes maneiras, como modificando sua permeabilidade ou utilizando transportadores específicos [52].

Uma vez que atingem o SNC, as citocinas inflamatórias podem ativar células endoteliais e perivasculares localizadas no cérebro, induzindo a síntese de moléculas sinalizadoras que, por sua vez, ativam células gliais. Se o processo de neurodegeneração já tiver começado, essas citocinas representam um gatilho adicional, amplificando a inflamação e favorecendo a formação de alterações patológicas [43].

Células inflamatórias ativadas (linfócitos B e T e macrófagos) podem contribuir para o pool cerebral inflamatório interagindo com o SNC por meio de vias neuronais, interferindo nas fibras nervosas periféricas (induzindo-as a sintetizar citocinas pró-inflamatórias) ou passando por essas vias para acessar o SNC. Isso levanta a possibilidade de que a inflamação periférica possa induzir um aumento na síntese de citocinas dentro do SNC sem um aumento sistêmico [50].

Produtos bacterianos podem aumentar os níveis de citocinas cerebrais. Um exemplo é o lipopolissacarídeo bacteriano, capaz de ativar o sistema imunológico inato e induzir a expressão de CD14 nas membranas celulares [44]. Além disso, o lipopolissacarídeo bacteriano pode aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo a passagem de componentes moleculares e celulares para o cérebro [52]. Este mecanismo foi confirmado por um estudo realizado em camundongos transgênicos que receberam lipopolissacarídeo bacteriano, o que levou a um aumento no nível de APP [43].

A patogênese da Doença de Alzheimer envolve diferentes espécies bacterianas, como *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* e espiroquetas [51]. Essas bactérias foram encontradas em diferentes seções anatômicas do SNC, mas seu papel etiológico primário no início da Doença de Alzheimer ainda está sendo discutido, mesmo que mais evidências sobre sua capacidade de invadir o SNC e interferir nos mecanismos básicos da doença estejam surgindo [51].

3.3.2 Diferentes autores e suas teorias

As condições infecciosas, como a periodontite, têm sido amplamente associadas à Doença de Alzheimer (DA). A presença de patógenos periodontais

como *Porphyromonas gingivalis* e espécies de *Treponema* foi identificada em cérebros de pacientes com DA após óbito, corroborando a crescente relação entre essas infecções e a neurodegeneração [44]. Estudos em modelos animais também sugerem que a periodontite contribui para a neuroinflamação e a produção de proteínas amiloides, transportando patógenos e seus componentes ao sistema nervoso central (SNC) [53]. Essa hipótese é fortalecida pela evidência de que microrganismos periodontais estão envolvidos na deposição de β -amiloide, hiperfosforilação da proteína tau, inflamação e ativação de células gliais [54]. Foi demonstrado que o uso de inibidores de *gingipains* — proteases produzidas por *P. gingivalis* — reduziu a infecção cerebral em camundongos, prevenindo a neurodegeneração e a formação de placas amiloides, sugerindo que o controle das infecções periodontais pode retardar o desenvolvimento da DA [44]. Da mesma forma, nisina, uma bacteriocina probiótica, mostrou atenuar a disbiose do microbioma cerebral e a neuroinflamação associada à periodontite, típicas da DA [54].

Atualmente, reconhece-se que a doença periodontal tem uma relação bidirecional com doenças sistêmicas, possivelmente incluindo a DA [55]. Gurav [12] sugeriu que a periodontite pode levar à progressão da DA por dois mecanismos principais: primeiro, a inflamação sistêmica decorrente da periodontite eleva os níveis de citocinas inflamatórias na circulação, que podem atravessar a barreira hematoencefálica e ativar células microgliais, causando danos neurais; segundo, bactérias e vírus do biofilme periodontal podem invadir o cérebro por meio da corrente sanguínea ou de nervos periféricos [56].

A disbiose do microbioma oral, especialmente com a proliferação de *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e espiroquetas, permite que esses patógenos alcancem o cérebro, onde contribuem para a produção de moléculas pró-inflamatórias e ativação microglial. Esse ambiente neurotóxico e neurodegenerativo favorece a progressão da DA [56]. A resposta imunoinflamatória desregulada, comum na periodontite, facilita a disseminação sistêmica de bactérias e citocinas pró-inflamatórias, aumentando o risco de doenças crônicas como a DA [57]. Estudos demonstraram que idosos com periodontite severa apresentam níveis plasmáticos mais elevados de proteína C-reativa (PCR), um marcador inflamatório, do que aqueles com formas mais leves da doença [49]. Um estudo retrospectivo com 262.349 participantes na Coreia do Sul indicou um risco maior de demência

entre indivíduos com periodontite crônica, bem como um aumento no risco de DA entre pacientes com periodontite por mais de 10 anos. Esses pacientes também apresentaram maior prevalência de hiperlipidemia, depressão e lesão cerebral traumática.

Contudo, os dados sobre o microbioma oral em pacientes com DA ainda são inconsistentes. Um estudo analisou como o consumo elevado de álcool impacta o microbioma oral e sua relação com a DA. Encontrou que gêneros bacterianos como *Dialister*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Shigella*, *Salmonella* e *Fusobacteria* foram associados à DA, e as espécies *Porphyromonas* spp. e *Neisseria* spp. foram detectadas em pacientes com DA e alcoólatras, destacando a necessidade de estudos mais rigorosos sobre a disbiose microbiana em doenças crônicas [58].

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre 5% e 20% dos idosos (≥ 65 anos) sofrem de periodontite severa, enquanto a DA é uma das principais causas de demência globalmente [59]. A relação bidirecional entre periodontite crônica e DA pode ser explicada pela má higiene bucal em pacientes com Alzheimer, devido à perda de destreza manual ou incapacidade de comparecer ao dentista, levando à periodontite crônica e perda dentária (59). Singhrao et al. [60] mostrou que múltiplos aspectos epidemiológicos clínicos e moleculares associam a periodontite ao risco de demência, especialmente por meio da liberação de citocinas em resposta à infecção. *P. gingivalis* parece escapar da vigilância imunológica, colonizando e se disseminando para outros órgãos, como o cérebro. Eles concluíram que cepas de *P. gingivalis* podem acessar o SNC em indivíduos saudáveis, mas apenas aqueles com suscetibilidade inflamatória desenvolvem inflamação progressiva, levando à DA.

Dominy et al. [44] demonstraram que a infecção oral por *P. gingivalis*, mas não por outras bactérias orais, resultou em infecção cerebral e ativação do sistema complemento. Detectaram lipopolissacarídeo (LPS) de *P. gingivalis* no cérebro de pacientes com DA, sugerindo que essa bactéria é um patógeno central na periodontite crônica e desempenha um papel importante na patogênese da DA. De forma semelhante, Bui et al. [54] destacaram a crescente evidência que vincula periodontite a doenças sistêmicas como câncer, doenças cardiovasculares, gastrointestinais, diabetes e doenças respiratórias, incluindo DA.

Sandramelo et al. [57] apontaram que a ligação entre periodontite e DA envolve mecanismos como a translocação de agentes patogênicos via nervo trigêmeo, evasão para a corrente sanguínea por meio de tecidos inflamados, inflamação sistêmica crônica de baixo grau e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Estudos em modelos animais e em tecido cerebral humano pós-morte indicaram a presença de *P. gingivalis* e seu subproduto *gingipain* no cérebro.

Entretanto, nem todos os estudos corroboram essa associação. Ide et al. [61], em um estudo observacional de seis meses com 60 pacientes com DA leve a moderada, não encontrou uma associação significativa entre os níveis de anticorpos contra *P. gingivalis* e o declínio cognitivo, sugerindo que a relação entre a gravidade da demência e da periodontite não é clara. Essas divergências sublinham a necessidade de mais pesquisas para elucidar os mecanismos dessa possível relação causal, considerando fatores como higiene bucal, comorbidades e respostas imuno inflamatórias.

Poole et al. [62] analisaram a relação entre doença periodontal e DA, demonstrando que a periodontite, por ser uma doença crônica, pode exacerbar a inflamação sistêmica e agravar a DA. Verificaram que o tratamento eficaz da periodontite melhora a cognição. A infecção crônica por *P. gingivalis* em camundongos com a mutação APOE (apolipoproteína E) resultou em inflamação periférica e intracerebral, comprometendo a barreira hematoencefálica, fator comum em várias doenças neurológicas.

A inflamação sistêmica provocada por patógenos como *P. gingivalis* e *Streptococcus sanguinis* pode levar à disfunção endotelial e doenças vasculares, elucidando o papel da periodontite no agravamento da DA. Embora o modelo de mediador ofereça *insights* sobre essa relação, investigações mais detalhadas são necessárias [62].

Maldonado et al. [63] conduziram uma meta-análise que revelou que os parâmetros periodontais são significativamente piores em pacientes com demência do que em indivíduos sem declínio cognitivo. Sugerem que a disseminação de bactérias periodontais e mediadores inflamatórios pode danificar o sistema vascular e contribuir para a demência.

Revisões recentes de Di Puglia et al. [64] examinaram como a periodontite pode influenciar a progressão da DA por meio de inflamação periférica. Ressaltaram

que, apesar das evidências sugerirem uma possível relação, ainda faltam dados conclusivos que estabeleçam a periodontite como fator de risco definitivo para a DA. Da mesma forma, Sansores et al. [65] analisaram o estado periodontal, carga de *P. gingivalis* e a presença de apolipoproteína E (ApoE) em pacientes com DA, confirmando que 80% desses pacientes apresentavam periodontite severa e alta carga bacteriana.

Embora a etiopatogenia de doenças neurodegenerativas como a DA seja complexa, muitos estudos indicam que a inflamação e a presença de bactérias periodontais podem estar associadas à doença. O mecanismo inflamatório envolve a síntese de moléculas inflamatórias como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α e PCR, que podem induzir inflamação sistêmica e atingir o SNC via circulação sanguínea, favorecendo a progressão da DA [53]. Além disso, patógenos como *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* e *F. nucleatum* são conhecidos por invadir o SNC, desencadeando doenças neurodegenerativas [60]. Embora os mecanismos exatos de translocação bacteriana ainda sejam pouco claros, estudos sugerem que essas bactérias podem alcançar o SNC via circulação sistêmica ou nervos periféricos [57].

Em suma, embora ainda não haja uma evidência clínica direta e definitiva de que a periodontite cause DA, as evidências indiretas e os achados experimentais apontam uma associação relevante [44, 64].

3.3.3 Principais Teorias e Autores

A fim de identificar as principais hipóteses associativas entre a Periodontite e a Doença de Alzheimer, bem como otimizar as informações colhidas no decorrer da presente pesquisa bibliográfica, elaborou-se um quadro contendo as principais informações e teorias e seus respectivos autores, conforme tabela que segue:

Tabela 1 - Comparação entre as teorias dos autores quanto às hipóteses associativas entre a Periodontite e a Doença de Alzheimer

TEORIA	AUTORES	PRINCIPAIS PONTOS
Teoria da Inflamação Sistêmica e Periodontite	Gurav [12], Kamer et al. [55]	A inflamação sistêmica da periodontite contribui para a

		neurodegeneração ativando células microgliais no SNC.
Disbiose do Microbioma Oral e Neurodegeneração	Cambon [56], Bui et al. [54]	Patógenos periodontais no cérebro causam neuroinflamação e produção de moléculas pró-inflamatórias.
Translocação Bacteriana e Neuroinflamação	Dominy et al. [2019], Sandramelo [57]	Bactérias periodontais invadem o SNC via circulação sanguínea e nervos periféricos, aumentando a inflamação.
Impacto do LPS de P. gingivalis na DA	Poole et al. [62]	LPS de P. gingivalis induz inflamação cerebral e produção de β -amiloide, agravando a neurodegeneração.
Impacto do Tratamento da Periodontite na DA	Poole et al. [62], Maldonado et al. [63]	O tratamento da periodontite melhora a cognição e pode retardar a progressão da DA.
Evidências Inconsistentes	Ide et al. [61]	Alguns estudos não encontraram associação clara entre a gravidade da periodontite e a progressão da demência.

Fonte: Autoria própria.

4 CONCLUSÃO

O problema de pesquisa proposto consistiu em verificar, com base em bibliografia existente, cuja busca foi realizada em plataformas amplamente conhecidas, como Scielo, Google Acadêmico e PubMed, a possibilidade de a periodontite ser um fator causal da Doença de Alzheimer.

A hipótese inicial sugeria que a periodontite poderia assumir esse papel, porém, não se sabia ainda de que forma.

Com base nos dados obtidos na revisão bibliográfica, constatou-se que, embora ainda não haja indícios de que a periodontite tenha uma relação de causa e efeito para com a Doença de Alzheimer, há evidências consistentes de uma associação entre as duas condições, principalmente devido ao impacto inflamatório e à presença de patógenos periodontais no sistema nervoso central.

Entre os autores pesquisados, identificaram-se seis principais teorias sobre a inter-relação entre a periodontite e a Doença de Alzheimer, conforme detalhado no quadro descritivo do subtítulo anterior.

Nesse contexto, a ligação entre a periodontite e a Doença de Alzheimer parece estar fortemente associada à resposta inflamatória que essas condições compartilham. A inflamação sistêmica provocada pela periodontite contribui para a neurodegeneração ao ativar células microgliciais no sistema nervoso central (SNC). Além disso, patógenos periodontais que chegam ao cérebro pela circulação sanguínea e nervos periféricos desencadeiam neuroinflamação e a produção de moléculas pró-inflamatórias, exacerbando o processo degenerativo. Especificamente, o lipopolissacarídeo (LPS) da bactéria *Porphyromonas gingivalis* induz inflamação cerebral e a produção de β -amiloide, uma proteína diretamente associada à progressão da Doença de Alzheimer. Esses fatores indicam que a presença de bactérias periodontais no SNC potencializa a inflamação e pode agravar o desenvolvimento da doença, sugerindo uma ligação significativa entre a periodontite e a neurodegeneração característica da Doença de Alzheimer.

Assim, a hipótese foi parcialmente confirmada, uma vez que as teorias analisadas demonstram a existência de uma inter-relação, mas não a de uma relação causal direta.

REFERÊNCIAS

[1] Kwon TH, et al. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J*. 2021;71(6):462-76. doi: 10.1111/idj.12630.

[2] Jungbauer G, et al. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease - A causative relationship?. *Periodontol 2000*. 2022 Jun;89(1):59-82.

[3] Belibasakis GN, et al. Periodontal microbiology and microbial etiology of periodontal diseases: historical concepts and contemporary perspectives. *Periodontol 2000*. 2023;89:1-16.

- [4] Newman MG, et al. *Periodontia clínica de Carranza*. 13^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.
- [5] Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Tratado de periodontia clínica e implantodontia*. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015.
- [6] Telles IP, et al. 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 Rev Cient Multidiscip*. 2020;15(1).
- [7] De Falco A, et al. Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. *Química Nova*, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.
- [8] Zhang C. Etiology of Alzheimer's Disease. *Discov Ment*. 2023;35(178):757-776. doi: 10.24976/Discov.Med.202335178.71.
- [9] Breijyeh Z, et al. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789.
- [10] Sheppard O, et al. Alzheimer's disease: etiology, neuropathology and pathogenesis. In: Huang X, editor. *Alzheimer's disease: drug discovery* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2020 Dec 18. Chapter 1. PMID: 33400468.
- [11] Chapple ILC, et al. Periodontal health and gingival diseases: consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(20). doi: 10.1111/jcpe.12940.
- [12] Gurav AN. Periodontitis and insulin resistance: causal or causal relationship? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2014;8(3):200-3. doi: 10.1016/j.dsx.2014.04.002.
- [13] Teixeira FB, et al. The role of periodontal bacteria in systemic inflammation and cardiovascular diseases: a comprehensive review. *J Clin Periodontol*. 2017;44(3):1-15. doi: 10.1111/jcpe.12654.
- [14] Dioguardi M, et al. The association between periodontitis and systemic diseases: a review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):1-22. doi: 10.3390/ijerph17228400.
- [15] Kononen E, et al. Oral biofilms: the role of periodontal pathogens in health and disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:436. doi: 10.3389/fcimb.2019.00436.
- [16] Colombo APV, et al. Impact of periodontal pathogens on the subgingival biofilm in health and disease. *Periodontol 2000*. 2015;67(1):42-7. doi: 10.1111/prd.12079.
- [17] Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):106-18. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.263.

- [18] Basto da Silva GS. O impacto da resposta imune na periodontite e suas implicações sistêmicas. *Rev Bras Odontol.* 2020;77(3):120-30.
- [19] Sensever, et al. 2018 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's Disease International. 2018. Available from: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2018/>.
- [20] Conceição CJS, et al. A relação entre a doença periodontal e os portadores de Alzheimer. *Nat Online.* 2022.
- [21] Rostagno A. Advances in biomarkers for Alzheimer's disease: the ATN framework. *J Alzheimers Dis.* 2022;85(4):1-15. doi: 10.3233/JAD-215432.
- [22] Nitrini R, Bottino CMC. Doença de Alzheimer no Brasil: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2016;38(3):242-50.
- [23] Gasparini L, Netto M. Diagnóstico precoce da doença de Alzheimer: a importância dos biomarcadores. *Rev Neuropsiquiatr.* 2020;56(1):32-45.
- [24] Nitrini R, et al. Avanços no diagnóstico da doença de Alzheimer: modelos e biomarcadores. *Rev Bras Neurol.* 2017;32(1):123-30.
- [25] Amaral FG, et al. Biomarcadores para doença de Alzheimer: um estudo clínico. *Rev Bras Neurol.* 2017;53(2):223-30.
- [27] Bottino CMC, et al. Biomarcadores e declínio cognitivo subjetivo: desafios na comunicação clínica. *J Bras Psiquiatr.* 2017;66(4):15-22.
- [28] Mattos P, Oliveira M. Comunicação em clínicas de memória: desafios e progresso. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2018;21(4):555-67.
- [29] Livingston G, et al. Prevenção, intervenção e cuidados com a demência: relatório de 2020 da Comissão Lancet. *Lancet.* 2020;396(10248):413-46.
- [30] Rostagno A. Advances in biomarkers for Alzheimer's disease: the ATN framework. *J Alzheimers Dis.* 2022;85(4):1-15. doi: 10.3233/JAD-215432.
- [31] Jansen IE, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nat Genet.* 2019;51(3):404-13. doi: 10.1038/s41588-018-0311-9.
- [32] Kunkle BW, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019;51(3):414-30. doi: 10.1038/s41588-019-0358-2.
- [33] Gerritsen RJ, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies novel loci involved in Alzheimer's disease risk. *Nat Commun.* 2020;11(1):1-10. doi: 10.1038/s41467-020-15428-4.

- [34] Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol.* 2018;217(2):459-72. doi: 10.1083/jcb.201709069.
- [35] Iturria-Medina Y, et al. Brain tissue molecular susceptibility to neurodegeneration: APOE and TREM2 patterns across Alzheimer's disease stages. *Neurobiol Aging.* 2017;63:120-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.002.
- [36] Ulland TK, Colonna M. TREM2 - a key player in microglial biology and Alzheimer's disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(12):759-770. doi: 10.1038/s41577-018-0053-5.
- [37] Serrano-Pozo A, Lage C, Gómez-Isla T. Alzheimer's disease: A neurovascular disease with focus on tau pathology. *Acta Neuropathol.* 2017;134(3):441-458. DOI: 10.1007/s00401-017-1763-1.
- [38] Scheltens P, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016;388(10043):505-17. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
- [39] Masters CL, et al. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15056. doi: 10.1038/nrdp.2015.56.
- [40] Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):640-51. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.024.
- [41] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016;8(6):595-608. doi: 10.15252/emmm.201606210.
- [42] De Strooper B, Karran E. The cellular phase of Alzheimer's disease. *Cell.* 2016;164(4):603-15. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.056.
- [43] Heneka MT, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388-405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
- [44] Dominy SS, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019;5(1) doi: 10.1126/sciadv.aau3333.
- [45] Ferrazzano GF, et al. Periodontal disease and Alzheimer's disease: a review. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(5). doi: 10.4317/jced.52800.
- [46] Heppner FL. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(6):358-72.
- [48] Bettcher BM, et al. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer's disease: the role of cytokines and chemokines. *Neurobiol Aging.* 2014;35(10):2401-12. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.024.
- [49] Lopes KO, et al. The role of inflammation in Alzheimer's disease: a critical review. *J Alzheimers Dis.* 2016;54(2):403-17. doi: 10.3233/JAD-160600.

- [50] Perry VH, Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:217-24. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.38.
- [51] Silva MVF, et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(2):817-31. doi: 10.3233/JAD-170322.
- [52] Varatharaj A, Gosslink R. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun*. 2017;60:1-12.
- [53] Harding A, et al. Chronic Porphyromonas gingivalis infection accelerates amyloid accumulation, inflammation, and gut leakage in humanized APOE ϵ 4 mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-12.
- [54] Bui FQ, et al. Nisin inhibits bacterial lipopolysaccharide-induced TNF- α in macrophages. *PLoS One*. 2019;14(11). doi: 10.1371/journal.pone.0224391.
- [55] Kamer AR, et al. Alzheimer's disease and periodontitis: reconsidering the association based on inflammation mechanisms. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):108. doi: 10.1186/s12974-016-0607-6.
- [56] Cambon N, et al. Periodontal diseases as risk factors for Alzheimer's disease: a review. *J Clin Periodontol*. 2020;47(4):467-74. doi: 10.1111/jcpe.13233.
- [57] Sandramelo K. Periodontite e doença de Alzheimer: uma revisão de literatura. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2020;23(2):1-10.
- [58] Yussouf NZ, et al. Influence of alcohol consumption on the oral microbiome and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2019;3(1):1-10.
- [59] Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and periodontitis: is there a link? A systematic review. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(4):391-404. doi: 10.1111/ggi.12343.
- [60] Singhrao SK, et al. Chronic periodontitis and Alzheimer's disease: a putative disease mechanism. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):71. doi: 10.1186/s13195-015-0147-7.
et al. (2015)
- [61] Ide M, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. 2016;11(3). doi: 10.1371/journal.pone.0151081.
- [62] Poole S, et al. Periodontal therapy and its effect on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(1):275-84.
- [63] Maldonado GP, et al. Periodontal health in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dent Hyg*. 2018;16(4):343-50. doi: 10.1111/idh.12343.

[64] Di Puglia M, et al. Periodontal disease and its role in Alzheimer's disease progression: a review. *J Alzheimers Dis Rep.* 2020;4(1):567-578. DOI: 10.3233/ADR-200205.

[65] Sansores MG, et al. Periodontal status, *Porphyromonas gingivalis*, and apolipoprotein E genotype in Alzheimer's disease patients. *J Periodontol.* 2021;92(3):314-21. doi: 10.1002/JPER.20-0512.