

Associação entre Doença de Alzheimer e Periodontite: Uma Revisão Narrativa

Association between Alzheimer's Disease and Periodontitis: A Narrative Review

Ângela DE MEIRA SARAIVA NUNES ORCID®: <https://orcid.org/0009-0003-2126-7804> Afiliação: Universidade do Extremo Sul Catarinense, Área de Ciências da Saúde, Curso de Odontologia. Criciúma, Santa Catarina, Brasil. E-mail: angelanunes@unesc.net

Luciane MANENTI ORCID®: <https://orcid.org/0009-0004-2104-7358> Afiliação: Universidade do Extremo Sul Catarinense, Área de Ciências da Saúde, Curso de Odontologia. Criciúma, Santa Catarina, Brasil. E-mail: lumanenti@unesc.net

Autor para Correspondência:

Ângela de Meira Saraiva Nunes Universidade do Extremo Sul Catarinense, Curso de Odontologia. Av. Universitária, 1105, Universitário, 88860-000, Criciúma, SC, Brasil.

Contribuição dos Autores:

Ângela DE MEIRA SARAIVA NUNES: Conceitualização, Metodologia, Pesquisa, Redação – rascunho original.

Luciane MANENTI: Conceitualização, Supervisão, Validação, Redação – revisão e edição.

RESUMO

A Doença de Alzheimer é a forma de demência mais comum, enquanto a periodontite é uma das doenças inflamatórias crônicas mais prevalentes. Evidências crescentes sugerem uma possível associação entre a periodontite, especialmente aquela ligada ao patógeno-chave *Porphyromonas gingivalis*, e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Embora esta ligação seja de grande relevância para a saúde pública, é crucial ressaltar que a etiologia da Doença de Alzheimer é multifatorial, envolvendo complexos fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. O objetivo desta revisão narrativa é investigar esta relação, analisando e discutindo as evidências científicas sobre os mecanismos fisiopatológicos compartilhados que conectam a inflamação oral à neurodegeneração. A metodologia consistiu em uma revisão de natureza qualitativa e descritiva da literatura recente. Os resultados encontrados indicam que a periodontite atua como um foco infeccioso crônico que contribui para a Doença de Alzheimer por múltiplas vias. A principal é a inflamação sistêmica, onde citocinas pró-inflamatórias e produtos bacterianos, como o Lipopolissacarídeo, comprometem a barreira hematoencefálica e ativam a neuroinflamação. Adicionalmente, evidências apontam para a invasão direta do sistema nervoso central pela *P. gingivalis* e seus fatores de virulência, como as gingipaínas. Conclui-se que a associação é robusta e provavelmente bidirecional, posicionando a periodontite como um fator de risco modificável para a Doença de Alzheimer, o que reforça o impacto da saúde oral na prática clínica e na saúde pública. **Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Periodontite; Neuroinflamação; *Porphyromonas gingivalis*; Fatores de Risco.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease is the most common form of dementia, while periodontitis is one of the most prevalent chronic inflammatory diseases. Growing evidence suggests a possible association between periodontitis, especially that linked to the keystone pathogen *Porphyromonas gingivalis*, and the development of Alzheimer's Disease. Although this link is of great public health relevance, it is crucial to emphasize that the etiology of Alzheimer's Disease is multifactorial, involving complex genetic, environmental, and lifestyle factors. The objective of this narrative review is to investigate this relationship, analyzing and discussing the scientific evidence on the shared pathophysiological mechanisms connecting oral inflammation to neurodegeneration. The methodology consisted of a qualitative and descriptive review of recent literature. The findings indicate that periodontitis acts as a chronic infectious focus that contributes to Alzheimer's Disease through multiple pathways. The main one is systemic inflammation, where pro-inflammatory cytokines and bacterial products, such as Lipopolysaccharide, compromise the blood-brain barrier and activate neuroinflammation. Additionally, evidence points to the direct invasion of the central nervous system by *P. gingivalis* and its virulence factors, such as gingipains. It is concluded that the association is robust and likely bidirectional, positioning periodontitis as a modifiable risk factor for Alzheimer's Disease, which reinforces the impact of oral health on clinical practice and public health. **Keywords:** Alzheimer Disease; Periodontitis; Neuroinflammation; *Porphyromonas gingivalis*; Risk Factors.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- A β – Beta-amiloide
- APP – Proteína precursora amiloide (Amyloid Precursor Protein)
- APOE ϵ 4 – Alelo ϵ 4 da apolipoproteína E
- BHE – Barreira hematoencefálica
- BMVs – Vesículas de membrana bacteriana (Bacterial Membrane Vesicles)
- COR388 – Inibidor das gingipaínas da *Porphyromonas gingivalis*
- CRP – Proteína C-reativa (C-Reactive Protein)
- DA – Doença de Alzheimer
- DeCS – Descritores em Ciências da Saúde
- DIAD – Doença de Alzheimer de início precoce (Dominantly Inherited Alzheimer's Disease)
- DIAT – Doença de Alzheimer de início tardio
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- IB – Carga de infecção (Infection Burden)
- IL-1 α – Interleucina 1 alfa
- IL-1 β – Interleucina 1 beta
- IL-6 – Interleucina 6
- LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- LPS – Lipopolissacarídeo
- MMPs – Metaloproteinases de matriz
- NFTs – Emaranhados neurofibrilares (Neurofibrillary Tangles)
- OMVs – Vesículas de membrana externa (Outer Membrane Vesicles)
- Pg – *Porphyromonas gingivalis*
- PubMed – U.S. National Library of Medicine Database
- RAGE – Receptor para produtos finais de glicação avançada (Receptor for Advanced Glycation End-products)
- RCT – Ensaio clínico randomizado (Randomized Controlled Trial)
- SciELO – Scientific Electronic Library Online
- SNC – Sistema nervoso central
- TLRs – Receptores Toll-like (Toll-like Receptors)
- TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor Alpha)

INTRODUÇÃO

A periodontite é reconhecida como uma das doenças inflamatórias crônicas mais comuns em todo o mundo, com uma prevalência que afeta entre 20% e 50% da população global [1]. É formalmente definida como uma doença infecciosa inflamatória, de natureza crônica, que resulta na destruição progressiva dos tecidos de suporte dos dentes, incluindo o osso alveolar e o ligamento periodontal [2,3]. Suas manifestações clínicas mais evidentes são gengivas edemaciadas, sangramento, reabsorção óssea e, nos casos mais severos, a perda dentária [3].

A importância da periodontite, no entanto, transcende a cavidade oral, sendo cada vez mais compreendida como uma doença com significativas implicações sistêmicas [4]. A inflamação crônica nos tecidos periodontais e a bacteremia frequente permitem que patógenos e seus produtos virulentos, como o LPS, acessem a corrente sanguínea, contribuindo para um estado de inflamação sistêmica de baixo grau [5,6]. Esse fenômeno estabelece uma conexão plausível entre a periodontite e uma variedade de condições crônicas, incluindo aterosclerose, artrite reumatoide, diabetes e, notavelmente, a Doença de Alzheimer [3].

A Doença de Alzheimer (DA) é classificada como uma neurodegeneropatia progressiva, sendo a forma mais comum de demência e uma das principais causas de morte em todo o mundo, ocupando a 7ª posição no ranking global [5,7]. A sua base neuropatológica é inequivocamente definida pela presença de duas lesões cerebrais características: placas extracelulares formadas pelo acúmulo da proteína amiloide- β ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares (NFTs) intraneuronais, compostos pela proteína tau hiperfosforilada [5,8].

Esses processos patológicos culminam em danos neuronais generalizados, disfunção sináptica e atrofia cerebral, que se manifestam clinicamente como uma perda progressiva e incapacitante da memória e de outras funções cognitivas [7]. Embora a causa exata da forma mais comum da DA, a esporádica, ainda não seja totalmente compreendida, sabe-se que sua etiologia é multifatorial e complexa [5].

A relevância de estudar a relação entre a periodontite e a Doença de Alzheimer é sustentada pela crescente evidência de que ambas as condições compartilham a

inflamação crônica como um componente patogênico central [1]. Além disso, existe uma sobreposição na suscetibilidade genética à inflamação, onde polimorfismos em genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 α , IL-1 β e IL-6, são identificados como fatores de risco para ambas as doenças [5].

Fundamentalmente, a principal justificativa para esta revisão é o reconhecimento da periodontite como um potencial fator de risco modificável para o desenvolvimento da DA [5,6]. A inflamação crônica e sistêmica gerada pela doença periodontal pode afetar adversamente o sistema nervoso central (SNC), e como a periodontite é uma condição passível de prevenção e tratamento, sua gestão pode representar uma estratégia promissora na mitigação do risco ou na gestão da progressão da DA [5,6].

O objetivo desta revisão é apresentar e discutir as evidências científicas acumuladas sobre a associação entre as doenças periodontais e a Doença de Alzheimer [9]. A análise buscará explorar a plausibilidade da periodontite como um fator de risco, detalhar os mecanismos fisiopatológicos que conectam a inflamação oral à neurodegeneração e discutir o potencial impacto do tratamento periodontal na saúde cognitiva, com base na literatura recente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo e descritivo, que analisou a relação fisiopatológica entre as doenças periodontais e a Doença de Alzheimer (DA). O estudo baseou-se no levantamento bibliográfico e interpretação crítica dos achados, reforçando seu caráter narrativo e não de um protocolo sistemático rigoroso.

As buscas foram realizadas nas bases SciELO, PubMed e LILACS. Foram utilizados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), nos idiomas português e inglês: "doença de Alzheimer" (Alzheimer disease), "demência" (dementia), "doença periodontal" (periodontal disease), "periodontite" (periodontitis) e "Porphyromonas gingivalis", combinados com os operadores booleanos AND e OR.

Os filtros de seleção estabelecidos foram: recorte temporal entre 2020 e 2025 e artigos de acesso livre.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos originais, revisões de literatura, estudos de caso e ensaios clínicos que abordassem a inter-relação entre as doenças, contendo ao menos dois dos descritores. Foram excluídos artigos sem relação direta com a temática, publicações repetidas (duplicatas), editoriais, cartas ao editor e estudos com metodologia não descrita.

A busca inicial identificou um total de 44 artigos (42 na base PubMed e 2 na LILACS), além dos resultados da SciELO. Após a aplicação dos critérios de seleção, leitura de títulos e resumos, e exclusão de duplicatas, 19 artigos foram selecionados para leitura integral e efetivamente incluídos nesta revisão por sua relevância direta ao tema.

A análise e síntese dos dados foram narrativas, agrupando os resultados em eixos temáticos: mecanismos inflamatórios, ação microbiana, resposta imunológica e evidências clínicas da correlação entre periodontite e Alzheimer.

Por se tratar de um estudo de revisão narrativa da literatura, não foi necessária a submissão por Comitê de Ética em Pesquisa.

REVISÃO DE LITERATURA

A etiologia da doença está fundamentalmente ligada a um desequilíbrio na microbiota oral, conhecido como disbiose, que substitui um biofilme bacteriano homeostático por um patológico e destrutivo [4]. Esse processo é induzido por patobiontes, como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*, que conseguem subverter a resposta imune do hospedeiro [5]. A progressão é então sustentada por um ciclo vicioso de inflamação e degradação tecidual, impulsionado por moléculas endógenas de perigo (DAMPs), lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) e metaloproteinases de matriz (MMPs) [4,5].

Em resposta à disbiose, o sistema imune do hospedeiro ativa uma resposta inflamatória que, em indivíduos suscetíveis, falha em eliminar os patógenos e se torna desregulada e crônica [1]. A progressão da destruição tecidual é mediada pela própria

resposta do hospedeiro, por meio da liberação de moléculas como padrões moleculares associados a danos (DAMPs), lipopolissacarídeos (LPS) e metaloproteinases de matriz (MMPs), que promovem a degradação do colágeno e a reabsorção óssea [4].

Este processo estabelece um ciclo vicioso. A inflamação inicial cria um ambiente local propício — como as bolsas periodontais, ricas em nutrientes e pobres em oxigênio — para a proliferação de patógenos anaeróbios [5]. A presença aumentada desses microrganismos, por sua vez, intensifica e perpetua a resposta inflamatória, resultando em destruição tecidual contínua se não houver tratamento [9].

Localmente, a periodontite manifesta-se por sinais clínicos de inflamação e destruição, incluindo gengivas edemaciadas com sangramento, formação de bolsas periodontais e destruição progressiva do ligamento periodontal e do osso alveolar [3]. Em estágios avançados, essa perda de suporte estrutural resulta em mobilidade dentária e, eventualmente, na perda dos dentes [9].

O epitélio ulcerado das bolsas periodontais funciona como porta de entrada para a circulação sistêmica. Através dessa barreira comprometida, bactérias, seus fatores de virulência e mediadores inflamatórios acessam a corrente sanguínea, fenômeno conhecido como bacteremia [6], que ocorre não apenas em procedimentos odontológicos, mas em atividades diárias como mastigação e escovação.

Essa constante disseminação de estímulos inflamatórios a partir da cavidade oral eleva a carga inflamatória sistêmica, resultando em um estado crônico de baixo grau. Tal estado evidencia-se pelo aumento de marcadores séricos como a proteína C-reativa (CRP), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) [10]. Conseqüentemente, a periodontite associa-se a um risco aumentado para diversas doenças sistêmicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, artrite reumatoide e, de forma cada vez mais clara, doenças neurodegenerativas [4,3].

Dentre os microrganismos do biofilme disbiótico, a *Porphyromonas gingivalis* (Pg) aponta-se consistentemente como um patógeno-chave (keystone pathogen) na etiologia da periodontite [2]. Sua importância reside na capacidade de, mesmo em baixas concentrações, orquestrar a disbiose e manipular a resposta imune, criando

um ambiente inflamatório que favorece sua própria sobrevivência e a de outras bactérias patogênicas [3].

Sua elevada patogenicidade atribui-se a um sofisticado arsenal de fatores de virulência, como o lipopolissacarídeo (LPS), que desencadeia uma forte resposta inflamatória ao ativar o sistema imune inato, especialmente via receptores como os TLRs[11,5]. Destacam-se, de forma particular, as gingipaínas, enzimas proteolíticas cruciais para a virulência da *P. gingivalis*[12]. Essas enzimas possuem múltiplas funções: degradam proteínas do hospedeiro para obter nutrientes, desregulam a resposta imune clivando componentes do sistema complemento e contribuem para a inflamação. A detecção de gingipaínas no cérebro de pacientes com DA reforça seu papel como elo mecanicista direto entre a infecção oral e a neurodegeneração [5,12].

Com base nessa compreensão dos mecanismos moleculares, novas estratégias terapêuticas foram propostas. O desenvolvimento de pequenas moléculas inibidoras das gingipaínas (como o composto COR388) é um exemplo paradigmático, visando neutralizar um fator de virulência chave da bactéria. Estudos pré-clínicos e ensaios clínicos de fase inicial com esses inibidores têm mostrado resultados promissores na redução da carga bacteriana cerebral e da neuroinflamação em modelos animais, representando uma fronteira terapêutica promissora que atua na intersecção entre a periodontite e a DA [12].

A fisiopatologia da DA descreve-se classicamente pela hipótese da cascata amiloide, que sustenta como evento central o processamento anormal da Proteína Precursora Amiloide (APP) [7]. Essa clivagem gera peptídeos beta-amiloide ($A\beta$), que se agregam progressivamente, formando desde oligômeros neurotóxicos até as placas senis extracelulares, uma das marcas histopatológicas da doença [1]. Teorias recentes sugerem que a deposição de $A\beta$ pode ser, em sua origem, uma resposta antimicrobiana do cérebro a infecções [4].

A segunda marca patológica da DA envolve a proteína tau. Em neurônios saudáveis, a tau estabiliza os microtúbulos, essenciais ao transporte axonal [8]. Na DA, a tau sofre hiperfosforilação, desprende-se dos microtúbulos e agrega-se no interior dos neurônios, formando os emaranhados neurofibrilares (NFTs). Esse

processo leva ao colapso do citoesqueleto, interrompendo o transporte axonal e contribuindo para a disfunção sináptica e a morte celular [7].

A neuroinflamação é hoje o terceiro pilar da patogênese da DA, atuando como elemento central que conecta as patologias de A β e tau [13]. A presença de placas de A β e detritos neuronais ativa cronicamente a micróglia e os astrócitos, que liberam mediadores pró-inflamatórios, criando um ambiente neurotóxico que exacerba as patologias primárias e perpetua o ciclo de neurodegeneração [7,1].

O conceito de "inflammaging" é relevante nesse contexto, pois descreve um estado de inflamação crônica de baixo grau associado ao envelhecimento [7]. Esse estado predispõe o cérebro a uma resposta imune exagerada diante de um "segundo gatilho", como uma infecção periférica tal qual a periodontite, o que pode acelerar a neurodegeneração [7].

A DA pode ser dividida em dois tipos principais: a de início precoce (DIAD), uma forma rara diretamente ligada a mutações genéticas, e a de início tardio (DIAT), que corresponde à grande maioria dos casos [7]. A DIAT é influenciada por uma complexa interação de fatores de risco genéticos e ambientais [5]. Entre os fatores de risco mais significativos estão a idade avançada e a suscetibilidade genética, com destaque para a presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (APOE4) [7].

Os fatores de risco para a DA são heterogêneos. Os fatores não modificáveis são aqueles sobre os quais não se pode intervir, sendo a idade o mais significativo de todos [5]. No campo genético, a presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (APOE $\epsilon 4$) é o mais forte e bem estabelecido fator de risco genético para o desenvolvimento da DA de início tardio [7,4]. Por outro lado, estima-se que 54% do risco de desenvolver DA seja atribuído a fatores modificáveis, como hipertensão, obesidade, tabagismo e baixo nível educacional [14,1]. A inflamação crônica e as infecções persistentes, como a doença periodontal, emergem nesta categoria como fatores de risco importantes, reconhecidos por sua capacidade de contribuir para a carga inflamatória sistêmica [6,5].

A DA impõe um declínio cognitivo e funcional progressivo. A doença tipicamente começa com falhas de memória e avança para o comprometimento severo

da linguagem e do raciocínio, culminando na perda total da autonomia [7]. Este declínio tem impacto direto na saúde oral. O conceito de "fragilidade oral" (oral frailty) descreve a diminuição da função bucal paralela ao declínio geral [15]. Pacientes com DA frequentemente desenvolvem dificuldades motoras e apatia, o que torna a higiene bucal adequada uma tarefa desafiadora e eleva o risco de doença periodontal [1].

Cria-se, assim, um ciclo vicioso: a neurodegeneração leva à deterioração da saúde oral, e esta, por sua vez, contribui para um declínio físico e nutricional ainda maior. A má saúde bucal compromete a mastigação, levando a desnutrição e sarcopenia, o que exacerba a fragilidade geral do paciente [15].

O mecanismo mais bem estabelecido que conecta a periodontite à DA é a inflamação sistêmica. A periodontite funciona como um foco crônico que libera mediadores pró-inflamatórios (IL-1 β , IL-6, TNF- α) e produtos bacterianos (LPS) na corrente sanguínea [10,1]. Essa carga inflamatória compromete a integridade da barreira hematoencefálica (BHE) [4]. Com a BHE permeável, esses componentes adentram o parágrafo cerebral e ativam a micróglia e os astrócitos, desencadeando uma neuroinflamação crônica e neurotóxica [13].

Além da via indireta, evidências apontam para a migração direta de patógenos para o cérebro. Detecta-se DNA, LPS e gingipainas da *P. gingivalis* em amostras cerebrais de pacientes com DA, confirmando sua presença no SNC [12,5]. As rotas de invasão incluem a via hematogênica e a disseminação direta por nervos cranianos, como o trigêmeo e o olfatório [4]. Um conceito crucial nesta migração é o das vesículas de membrana bacteriana (BMVs), nanoestruturas que atravessam a BHE com mais facilidade que a bactéria inteira, funcionando como "cavalos de Troia" que entregam uma carga neurotóxica diretamente no cérebro [13,5].

A conexão entre as doenças é reforçada por mediadores moleculares e vias genéticas compartilhadas. Citocinas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α são peças-chave em ambas as patologias [1]. Análises de bioinformática identificam genes-chave comuns (IL1B, IL6, TNF, TLR4) e vias de sinalização sobrepostas, como a via RAGE, fornecendo uma base metabólica para a comorbidade [16].

Estudos clínicos estabelecem uma forte associação entre a condição periodontal e os desfechos cognitivos. Revisões sistemáticas concluem que a periodontite grave aumenta o risco de distúrbios cognitivos [6] e acelera em seis vezes a taxa de declínio em pacientes com DA [9]. A evidência de causalidade é fortalecida por estudos em animais: a indução de periodontite em camundongos transgênicos para DA agrava a patologia cerebral, com maior deposição de A β , hiperfosforilação da tau e piora nos testes de memória [17,18]. Ainda mais contundente, a administração de componentes isolados da *P. gingivalis*, como LPS ou BMVs, em animais saudáveis é suficiente para induzir características da DA, como neuroinflamação e déficits cognitivos [7,8], fornecendo forte suporte à hipótese infecciosa.

DISCUSSÃO

A hipótese que conecta a periodontite à DA é fortemente sustentada por evidências experimentais [13,17]. Estudos em animais com periodontite induzida permitem observar diretamente a manifestação de patologias semelhantes à DA, como acúmulo de A β e declínio cognitivo [7,8], o que fortalece a tese de uma relação causal. Adicionalmente, estudos *in vitro* e análises moleculares aprofundam a compreensão dos mecanismos biológicos. A demonstração de que o LPS da *P. gingivalis* ativa a micróglia, ou que as BMVs atravessam barreiras celulares, elucidam as vias biológicas plausíveis que sustentam os achados clínicos e experimentais [11,13].

Apesar da força dessas evidências, a transposição direta para humanos exige cautela devido às limitações dos estudos clínicos [6]. A maioria das pesquisas em humanos é observacional, o que identifica associações, mas não estabelece causalidade de forma inequívoca [12]. A etiologia complexa da DA esporádica torna difícil isolar o efeito da periodontite de outros fatores de confusão, como genética, comorbidades e estilo de vida [1,9].

Outras fragilidades metodológicas incluem a falta de critérios de diagnóstico padronizados para a periodontite entre os estudos e o uso de amostras pequenas, que limitam o poder estatístico [6]. Análises de tecido cerebral post-mortem, embora valiosas, enfrentam o desafio da possível contaminação bacteriana após a morte, o

que pode questionar se a presença de patógenos orais representa o estado in vivo [7].

A controvérsia central na literatura é a da direcionalidade da relação: "qual veio primeiro?"[12]. A hipótese infecciosa postula que a periodontite atua como gatilho da neurodegeneração [5], enquanto a da "causalidade reversa" argumenta que o declínio cognitivo da DA compromete a higiene oral, causando a periodontite [9]. A visão mais contemporânea sugere uma relação bidirecional, com as duas doenças se retroalimentando em um ciclo vicioso [1].

Nesse sentido, o tratamento periodontal convencional ganha um novo e crucial papel. Terapias focadas no controle do biofilme e da inflamação demonstraram ser eficazes na redução de marcadores inflamatórios sistêmicos [10]. A hipótese central é que, ao diminuir essa carga inflamatória sistêmica, o tratamento periodontal possa mitigar um dos principais gatilhos periféricos da neuroinflamação.

A lacuna mais significativa no conhecimento é a ausência de ensaios clínicos randomizados (RCTs) de longo prazo em humanos [1]. Apenas estudos de intervenção poderão fornecer uma resposta definitiva sobre se o tratamento periodontal pode prevenir ou retardar a progressão da DA [10]. Outras lacunas incluem o desconhecimento sobre se sorotipos mais virulentos da *P. gingivalis* (K1, K2) conferem maior risco neurológico [19], e a compreensão do conceito de "carga de infecção" (IB) [14]. Finalmente, permanece a questão crítica sobre o papel das bactérias no cérebro: são elas "promotoras" ativas da doença ou meras "passageiras" oportunistas?[9]. A elucidação deste ponto é fundamental para o desenvolvimento de terapias direcionadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS / CONCLUSÃO

As evidências reunidas nesta revisão reforçam a hipótese de que a periodontite atue como um importante fator de risco modificável para a Doença de Alzheimer (DA), apoiando a hipótese de que processos infecciosos e inflamatórios orais podem contribuir para a neurodegeneração. Ambas as doenças compartilham mecanismos fisiopatológicos centrais, como a inflamação crônica, a ativação imune exacerbada e a liberação de mediadores sistêmicos que afetam o sistema nervoso central.

Entre os microrganismos periodontais, a *Porphyromonas gingivalis* destaca-se por seu papel na disbiose e pela produção de gingipaínas, capazes de romper a barreira hematoencefálica, ativar a micróglia e induzir alterações neuroinflamatórias associadas à deposição de beta-amiloide e à disfunção da proteína tau. Esses achados sustentam a plausibilidade biológica da conexão entre periodontite e DA.

A relação, contudo, parece bidirecional: o declínio cognitivo decorrente da DA compromete a higiene bucal e agrava a condição periodontal, criando um ciclo de retroalimentação entre inflamação oral e neurodegeneração.

Apesar do avanço das evidências experimentais, ainda são necessários ensaios clínicos randomizados e estudos longitudinais robustos para confirmar a causalidade dessa associação.

Assim, a manutenção da saúde periodontal ultrapassa o âmbito odontológico, configurando-se como uma estratégia complementar de promoção da saúde sistêmica e de preservação cognitiva em populações envelhecidas.

REFERÊNCIAS

1. Lamphere AK, Nieto VK, Kiser JR, Haddlesey CB. Potential mechanisms between periodontitis and Alzheimer's disease: a scoping review. *Can J Dent Hyg.* 2023 Feb 1;57(1):52-60. PMID: 36968797; PMCID: PMC10032644.
2. Fu Y, Xu X, Zhang Y, Yue P, Fan Y, Liu M, Chen J, Liu A, Zhang X, Bao F. Oral *Porphyromonas gingivalis* infections increase the risk of Alzheimer's disease: a review. *Oral Health Prev Dent.* 2023 Jan 18;21:7-16. doi:10.3290/j.ohpd.b3818045. PMID: 36651311; PMCID: PMC11619833.
3. Li C, Yu R, Ding Y. Association between *Porphyromonas gingivalis* and systemic diseases: focus on T cells-mediated adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Nov 17;12:1026457. doi:10.3389/fcimb.2022.1026457. PMID: 36467726; PMCID: PMC9712990.
4. Cichońska D, Mazuś M, Kusiak A. Recent aspects of periodontitis and Alzheimer's disease: a narrative review. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 23;25(5):2612. doi:10.3390/ijms25052612. PMID: 38473858; PMCID: PMC10931712.
5. Liu S, Butler CA, Ayton S, Reynolds EC, Dashper SG. *Porphyromonas gingivalis* and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Crit Rev Microbiol.* 2023 Jan 4;50(2):127-137. doi:10.1080/1040841x.2022.2163613.
6. 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 Sep 3;18(17):9312. doi:10.3390/ijerph18179312. PMID: 34501899; PMCID: PMC8430572.
7. Jungbauer G, Stähli A, Zhu X, Auber Alberi L, Sculean A, Eick S. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease: a causative relationship? *Periodontol 2000.* 2022 Jun;89(1):59-82. doi:10.1111/prd.12429. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35244967; PMCID: PMC9314828.
8. Gong T, Chen Q, Mao H, Zhang Y, Ren H, Xu M, Chen H, Yang D. Outer membrane vesicles of *Porphyromonas gingivalis* trigger NLRP3 inflammasome and induce neuroinflammation, tau phosphorylation, and memory dysfunction in mice. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Aug 9;12:925435. doi:10.3389/fcimb.2022.925435. PMID: 36017373; PMCID: PMC9397999.

9. Plachokova AS, et al. Periodontitis: a plausible modifiable risk factor for neurodegenerative diseases? A comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4504.
10. Qi X, Zhu Z, Wang K, Zheng Y, Li A, Wu B. Association of gum treatment with cognitive decline and dementia risk among older adults with periodontal symptoms: a 12-year prospective cohort study. *Neuroepidemiology*. 2025;59(4):313-322. doi:10.1159/000540086. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39053434; PMCID: PMC11759719.
11. Verma A, Azhar G, Patyal P, Zhang W, Zhang X, Wei JY. Proteomic analysis of *P. gingivalis*-lipopolysaccharide induced neuroinflammation in SH-SY5Y and HMC3 cells. *Geroscience*. 2024 Oct;46(5):4315-4332. doi:10.1007/s11357-024-01117-z. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38507186; PMCID: PMC11336124.
12. Ryder MI. *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer disease: recent findings and potential therapies. *J Periodontol*. 2020 Oct;91 Suppl 1(Suppl 1):S45-S49. doi:10.1002/JPER.20-0104. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32533852; PMCID: PMC7689719.
13. Butler CA, Ciccotosto GD, Rygh N, Bijlsma E, Dashper SG, Brown AC. Bacterial membrane vesicles: the missing link between bacterial infection and Alzheimer disease. *J Infect Dis*. 2024 Sep 10;230(Suppl 2):S87-S94. doi:10.1093/infdis/jiae228. PMID: 39255395; PMCID: PMC11385588.
14. Beydoun MA, Beydoun HA, Hedges DW, Erickson LD, Gale SD, Weiss J, El-Hajj ZW, Evans MK, Zonderman AB. Infection burden, periodontal pathogens, and their interactive association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. *Alzheimers Dement*. 2024 Sep;20(9):6468-6485. doi:10.1002/alz.14141. Epub 2024 Aug 8. PMID: 39115027; PMCID: PMC11497652.
15. Dibello V, Lozupone M, Manfredini D, Dibello A, Zupo R, Sardone R, Daniele A, Lobbezoo F, Panza F. Oral frailty and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2021 Nov;16(11):2149-2153. doi:10.4103/1673-5374.310672. PMID: 33818486; PMCID: PMC8354109.
16. Ge F, Zhao Y, Zheng J, Xiang Q, Luo P, Zhu L, He H. Discovering common pathogenetic processes between periodontitis and Alzheimer's disease by bioinformatics and system biology approach. *BMC Oral Health*. 2024 Sep

- 12;24(1):1074. doi:10.1186/s12903-024-04775-9. PMID: 39266981; PMCID: PMC11391628.
17. Hao X, Li Z, Li W, Katz J, Michalek SM, Barnum SR, Pozzo-Miller L, Saito T, Saito TC, Wang Q, Roberson ED, Zhang P. Periodontal infection aggravates C1q-mediated microglial activation and synapse pruning in Alzheimer's mice. *Front Immunol.* 2022 Feb 1;13:816640. doi:10.3389/fimmu.2022.816640. PMID: 35178049; PMCID: PMC8845011.
18. Kong L, Li J, Gao L, Zhao Y, Chen W, Wang X, Wang S, Wang F. Periodontitis-induced neuroinflammation triggers IFITM3-A β axis to cause Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Alzheimers Res Ther.* 2025 Jul 19;17(1):166. doi:10.1186/s13195-025-01818-3. PMID: 40684176; PMCID: PMC12275411.
19. Díaz-Zúñiga J, More J, Melgar-Rodríguez S, Jiménez-Unión M, Villalobos-Orchard F, Muñoz-Manríquez C, Monasterio G, Valdés JL, Vernal R, Paula-Lima A. Alzheimer's disease-like pathology triggered by *Porphyromonas gingivalis* in wild type rats is serotype dependent. *Front Immunol.* 2020 Nov 9;11:588036. doi:10.3389/fimmu.2020.588036. PMID: 33240277; PMCID: PMC7680957.

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE (UNESC)
CURSO DE ODONTOLOGIA**

ÂNGELA DE MEIRA SARAIVA NUNES

**A RELAÇÃO ENTRE AS DOENÇAS PERIODONTAIS OCASIONADAS PELA
Porphyromonas gingivalis E O ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

CRICIÚMA

2023

ÂNGELA DE MEIRA SARAIVA NUNES

**A RELAÇÃO ENTRE AS DOENÇAS PERIODONTAIS OCASIONADAS PELA
Porphyromonas gingivalis E O ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Projeto de Trabalho de Conclusão do Curso
apresentado ao Curso de Odontologia da
Universidade do Extremo Sul Catarinense-
UNESC, para a obtenção do título de bacharel
em Odontologia

Orientador: Prof. Me. Luciane Manenti

CRICIÚMA

2023

RESUMO

Algumas evidências sugerem uma possível associação entre as doenças periodontais, especialmente aquelas causadas pela bactéria *Porphyromonas gingivalis*, e o desenvolvimento da doença de Alzheimer. No entanto, é crucial ressaltar que a presença da bactéria *P. gingivalis* não é exclusiva de indivíduos com Alzheimer e nem todas as pessoas com doenças periodontais desenvolvem a doença. Além disso, outros fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida desempenham um papel significativo no desenvolvimento do Alzheimer. O objetivo desta revisão é investigar essa relação, dada sua relevância para a saúde pública, possíveis mecanismos compartilhados e impacto na prática clínica. A metodologia utilizada nesta pesquisa será de natureza qualitativa, documental, retrospectiva e descritiva. O estudo consistirá em uma revisão integrativa. Os resultados esperados são: a identificação dos artigos encontrados que apresentam a relação estabelecida pelos descritores e discussão.

Palavras-chave: Doenças periodontais; *Porphyromonas gingivalis*; Alzheimer.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----|----------------------------------|
| DA | Doença de Alzheimer |
| DP | Doença periodontal |
| BHE | Barreira Hematoencefálica Física |
| SNC | Sistema Nervoso Central |

Sumário

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 5 |
| 1.1 JUSTIFICATIVA | 7 |
| 1.2 PERGUNTA DE PESQUISA | 7 |
| 1.3 HIPÓTESES..... | 7 |
| 2 OBJETIVO..... | 7 |
| 2.1 Objetivo geral | 7 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 8 |
| 3 REVISÃO DE LITERATURA | 8 |
| 4 METODOLOGIA..... | 11 |
| 4.1 PROCEDIMENTO DE LEVANTAMENTO DE DADOS | 12 |
| 4.2 RISCO | 13 |
| 4.3 BENEFÍCIOS..... | 14 |
| 5 CRONOGRAMA..... | 14 |
| 6 ORÇAMENTO | 16 |
| REFERÊNCIAS..... | 17 |

1 INTRODUÇÃO

De acordo com o Código de Ética Odontológica, a odontologia é uma profissão voltada para a promoção da saúde integral do ser humano, da coletividade e do meio ambiente, sem qualquer forma de discriminação. Assim, o principal objetivo da atenção odontológica é preservar a saúde como um todo, não se restringindo apenas à saúde bucal. Como profissionais de odontologia, é responsabilidade dos integrantes das equipes de saúde desenvolver ações que atendam às necessidades de saúde da população, defendendo os princípios das políticas públicas de saúde e ambientais. Isso inclui garantir a universalidade de acesso aos serviços de saúde, a integralidade da assistência à saúde, o respeito à autonomia dos indivíduos, a participação da comunidade, bem como a hierarquização e a descentralização política e administrativa dos serviços de saúde. (Conselho Federal de Odontologia, 2012).

Um dos principais fatores de risco para a cavidade oral é a formação e presença de biofilme. O biofilme dental se forma quando as bactérias aderem à superfície dos dentes, iniciando seu crescimento e multiplicação. O acúmulo do biofilme nos dentes pode ser causado por má higiene bucal, fatores retentivos e até mesmo fatores ambientais. Esse acúmulo desencadeia uma resposta inflamatória no hospedeiro, o que pode levar ao desenvolvimento de doença periodontal. Com o tempo, o biofilme pode se tornar mais espesso e aderente, resultando na formação de uma película visível e pegajosa nos dentes (SOCRANSKY *et al.*, 1998).

A doença periodontal inclui uma variedade de condições inflamatórias que afetam as estruturas de suporte dos dentes (gengiva, osso e ligamento periodontal), que podem levar à perda do dente e causar uma inflamação sistêmica. A gravidade da doença periodontal depende de riscos ambientais, do hospedeiro e dos seus fatores modificáveis e não modificáveis. A doença periodontal começa com a gengivite, que é uma inflamação localizada na gengiva iniciada por um acúmulo de biofilme microbiano. Já a periodontite crônica ocorre quando a gengivite não tratada progride para perda das estruturas de suporte, criando as "bolsas" periodontais profundas que são a marca registrada da doença e podem eventualmente levar à perda do dente. A doença periodontal pode contribuir para a carga inflamatória geral do organismo (KINANE *et al.*, 2017).

A periodontite é uma doença inflamatória comum em adultos, e ao longo dos anos tem-se acumulado evidências que a relacionam a várias doenças não orais e sistêmicas. Estas incluem câncer, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, infecções do trato respiratório, resultados adversos da gravidez e doenças neurodegenerativas. Por exemplo, estudos mostraram que indivíduos com lesão cerebral apresentam maior prevalência de parâmetros de saúde bucal ruins e periodontite crônica generalizada. A pesquisa sobre a ação dos patógenos periodontais e a resposta inflamatória tem despertado interesse de cientistas de diversas áreas além da Odontologia, devido à potencial influência da periodontite no surgimento e/ou progressão de várias doenças sistêmicas (BUI *et al.*, 2019).

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo que afeta as células cerebrais e é a principal causa de demência, caracterizada por uma deterioração no pensamento e na capacidade de realizar atividades diárias de forma independente (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021).

A microbiota oral está presente na saliva, no epitélio gengival e em outras superfícies internas da cavidade oral, e concentra-se na placa dental, que é um biofilme organizado de microrganismos que estão aderidos à superfície do dente ou a outros microrganismos, permitindo sua sobrevivência e resistência aos mecanismos de defesa do hospedeiro ou tratamento com antibióticos.(MANN; WOZNIAK, 2012)

A *Porphyromonas gingivalis* é uma bactéria gram-negativa associada a doenças periodontais, como a periodontite, uma inflamação crônica das gengivas que pode levar à perda dos tecidos de suporte dos dentes. Estudos têm demonstrado que a presença da bactéria *P.gingivalis* na cavidade oral está associada a um aumento do risco de desenvolver doenças periodontais. pesquisadores também encontraram evidências de que a bactéria *P.gingivalis* pode estar envolvida no desenvolvimento do Alzheimer. Estudos em modelos animais mostraram que a bactéria pode se espalhar do tecido gengival para o cérebro, induzindo uma resposta inflamatória crônica e contribuindo para a formação de placas beta-amiloide, que são característicos do Alzheimer. Além disso, foram encontrados marcadores da bactéria *P.gingivalis* em cérebros de pessoas com doença de Alzheimer. (DOMINY *et al.*,2019)

O objetivo desta pesquisa é entender a relação entre as doenças periodontais causadas pela *P.gingivalis* e o Alzheimer através de uma revisão integrativa em bancos de dados, com descritores específicos.

1.1 JUSTIFICATIVA

Doenças periodontais têm sido associadas ao Alzheimer, despertando interesse em estudar sua relação. A bactéria *Porphyromonas gingivalis*, causadora de doenças periodontais, desempenha um papel relevante nessa conexão. Essa revisão integrativa busca investigar essa relação, dada sua relevância para a saúde pública, possíveis mecanismos compartilhados e impacto na prática clínica. O objetivo é reunir e analisar criticamente estudos existentes para avançar o conhecimento nessa área.

1.2 PERGUNTA DE PESQUISA

Qual a relação entre as doenças periodontais ocasionadas pela *Porphyromonas gingivalis* e o Alzheimer?

1.3 HIPÓTESES

H1: Serão encontrados poucos artigos que discutem a temática.

H2: As doenças periodontais têm relação diretamente proporcional ao aparecimento da doença de Alzheimer.

H3: A bactéria periodontopatógena mais identificada na literatura é a *Porphyromonas gingivalis* e sua presença tem relação direta com a doença de Alzheimer.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Identificar a relação entre as doenças periodontais ocasionadas pela *Porphyromonas gingivalis* e o Alzheimer na literatura através de uma revisão

integrativa.

2.2 Objetivos específicos

- a) Apresentar as características clínicas e inflamatórias das principais doenças periodontais;
- b) Identificar os microrganismos com maior risco para o desenvolvimento de doenças periodontais;
- c) Conhecer as características neuroinflamatórias da doença de Alzheimer;
- d) Identificar a relação entre as doenças periodontais e a Doença de Alzheimer;
- e) Conhecer o estado da arte sobre a relação entre as doenças periodontais causadas pela *Porphyromonas gingivalis* e a doença de Alzheimer;

3 REVISÃO DE LITERATURA

A odontologia é uma área da saúde que se dedica ao estudo, prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças e condições que afetam a saúde bucal. Abrange diversas especialidades, como periodontia, endodontia, ortodontia, odontopediatria, entre outras. Os profissionais da odontologia são responsáveis por cuidar da saúde dos dentes, gengivas, boca e estruturas relacionadas. Realizam procedimentos como restaurações dentárias, extrações, tratamento de canal, implantes dentários, ortodontia corretiva, limpezas e orientação de higiene oral. (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION 2021)

A periodontia é uma especialidade odontológica que tem como objetivo o estudo e tratamento das doenças que afetam os tecidos de sustentação dos dentes, como a gengiva, o osso alveolar e o ligamento periodontal. Entre essas doenças, destacam-se a gengivite e a periodontite, que são principalmente causadas pela presença da placa bacteriana e pelo acúmulo de tártaro nos dentes. (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY 2018)

A periodontite é uma doença inflamatória crônica induzida por biofilme caracterizada pela perda de suporte ósseo da dentição. (HAJISHENGALLIS, 2014) O biofilme associado ao dente, conhecido como "placa dentária", é necessário, mas não é suficiente por si só para induzir a periodontite. Nesse contexto, é a resposta

inflamatória do hospedeiro a esse desafio microbiano que causa principalmente e, em última instância, a degradação do periodonto, ou seja, das estruturas de suporte do dente, como a gengiva e o osso alveolar subjacente.(HAJISHENGALLIS, 2014) Embora os mecanismos precisos da patogênese periodontal não sejam totalmente compreendidos, o início e a progressão da doença envolvem, invariavelmente, a quebra da homeostase micróbio-hospedeiro periodontal. (HAJISHENGALLIS, 2014)

Doenças bacterianas, como a doença periodontal crônica, desencadeiam respostas imunológicas no organismo hospedeiro, que envolvem mecanismos de sinalização inata e adaptativa, com recrutamento de células do sistema circulatório, como macrófagos, plasmócitos e linfócitos T e B, que infiltram os tecidos gengivais. (GHANNAD et al., 2008) Na doença periodontal (DP), ainda não sabemos muito sobre como as células do nosso corpo controlam a resposta inflamatória aos biofilmes bacterianos complexos que se formam abaixo da gengiva. No tecido gengival inflamado, a produção de citocinas pró-inflamatórias desempenha um papel crucial na regulação da resposta celular ao problema. No entanto, é importante ressaltar que também existem as citocinas anti-inflamatórias, que desempenham um papel de contrabalançar essa resposta pró-inflamatória e auxiliar no controle da inflamação. (GHANNAD et al., 2008) Na doença periodontal (DP), existem duas condições inflamatórias distintas. A primeira é a gengivite, uma condição reversível que é induzida pela presença de placa bacteriana. A gengivite é caracterizada por inflamação e sangramento gengival, mas não envolve danos permanentes aos tecidos de suporte dos dentes. Por outro lado, a periodontite crônica é uma condição irreversível da DP. Nessa condição, a inflamação se estende além da gengiva e afeta os tecidos de suporte dos dentes, incluindo o osso alveolar e o ligamento periodontal. A periodontite crônica pode levar à perda de suporte ósseo e, eventualmente, à perda dos dentes se não for tratada adequadamente. É importante identificar e tratar a gengivite precocemente para prevenir a progressão para a periodontite crônica.

Patógenos periodontais têm o potencial de promover o desenvolvimento de doenças não orais, seja de forma direta ou indireta. Por exemplo, aproximadamente 30 espécies bacterianas anaeróbias Gram-negativas, que são abundantes na cavidade oral, são conhecidas por produzir endotoxinas que podem contribuir diretamente para o surgimento de doenças sistêmicas (BUI et al., 2019). *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) tem sido identificado como o principal

patógeno associado à doença periodontal (DP) e está envolvido na manutenção de uma microbiota inflamatória no tecido periodontal. (SINGHRAO et al., 2015)

Uma patologia inflamatória é uma condição em que as defesas imunológicas do hospedeiro estão continuamente enfrentando patógenos invasores ou fatores de virulência bacteriana. A deficiência da resposta imunológica nos tecidos gengivais resulta na colonização das áreas subgengivais pelo micróbio inflamatório chave, *P. gingivalis*, que posteriormente se dissemina para órgãos distantes. As táticas empregadas por essa bactéria vão além do simples fornecimento de nutrientes do ambiente inflamatório sustentável, visando também garantir a sua sobrevivência contínua em nichos altamente tóxicos. Essas estratégias não apenas permitem que a bactéria obtenha os recursos necessários para se manter, mas também a protegem das condições adversas encontradas nesses ambientes. (SINGHRAO et al., 2015)

De acordo com Mosher e Wyss-Coray (2014), o cérebro é imunologicamente privilegiado devido à presença da barreira hematoencefálica física (BHE) e à ausência de um sistema linfático. Isso resulta em baixos níveis de moléculas essenciais para a apresentação de antígenos. Durante a neurodegeneração, o cérebro depende menos do recrutamento de células periféricas do sistema imunológico adaptativo e confia mais nas células residentes do sistema nervoso central (SNC) para reconhecer e responder a patógenos invasores. Embora astrócitos e neurônios possuam a capacidade de lidar com infecções, são as células microgliais que desempenham o papel principal como guardiãs protetoras do cérebro saudável. Conforme a idade avança, a suscetibilidade à infecção microbiana parece aumentar, especialmente antes do diagnóstico clínico de demência ser confirmado. Isso é atribuído ao fato de que a micróglia, durante o processo de envelhecimento, parece desenvolver defeitos funcionais. Portanto, pode-se argumentar que em condições em que a idade é um fator de risco conhecido, como na doença de Alzheimer (DA), as infecções desempenham um papel importante nos processos específicos da doença que levam ao desenvolvimento da demência. (MOSHER; WYSS-CORAY, 2014)

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em nível global, caracterizada pela perda gradual das capacidades de pensamento abstrato, compreensão, comunicação e memória. Embora tenha sido descrita pela primeira vez há mais de um século, a patogênese da DA ainda carece de uma compreensão completa. Acredita-se que o declínio cognitivo nessa doença resulte da perda

progressiva de neurônios e sinapses, levando à redução da plasticidade neural. A DA é uma doença multifatorial que é influenciada por fatores genéticos e ambientais (PIEKUT et al., 2022). Acredita-se que a doença de Alzheimer (DA) possa ter duas principais causas: a hipótese colinérgica e a hipótese amiloide. A primeira sugere que a DA está relacionada à falta de neurotransmissores colinérgicos no cérebro, como a acetilcolina. Já a hipótese amiloide propõe que o acúmulo anormal de placas de uma proteína chamada beta-amiloide desempenha um papel importante no desenvolvimento da DA. Além dessas hipóteses, outros fatores de risco foram identificados, como o envelhecimento, fatores genéticos, lesões na cabeça, doenças vasculares, infecções e fatores ambientais. Esses fatores podem interagir com os processos biológicos da doença e contribuir para sua progressão (BREIJYEH; KARAMAN, 2020)

4 METODOLOGIA

A presente pesquisa terá abordagem qualitativa, documental, retrospectiva e descritiva. O estudo será uma revisão integrativa, realizada na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), após a assinatura da Carta de Aceite pela coordenadora do curso de graduação em Odontologia (Anexo 1).

Por se tratar de pesquisa de Revisão Integrativa, elencou-se como critérios de inclusão dos artigos:

- Terem sido publicados entre os anos de 2018 a 2022,
- Constarem pelo menos 2 dos 3 descritores: Doenças periodontais; *Porphyromonas gingivalis*; Alzheimer.
- Serem encontrados nas bases de dados Pubmed, Lilacs.
- Estarem disponíveis *free full text*,
- Ter artigo completo nas línguas português ou inglês.

Serão critérios de exclusão dos artigos:

- Duplicidade dos artigos (será mantido o primeiro encontrado);
- Não ter relação com a temática.

4.1 PROCEDIMENTO DE LEVANTAMENTO DE DADOS

Será realizada uma revisão integrativa, com base na proposta adaptada de Ganong (1987) na qual permeia as seguintes etapas:

- 1) Identificação da hipótese ou questão norteadora – consiste na elaboração de uma problemática pelo pesquisador de maneira clara e objetiva, seguida da busca pelos descritores ou palavras-chaves;
- 2) Seleção da amostragem – determinação dos critérios de inclusão ou exclusão, momento de estabelecer a transparência para que proporcione profundidade, qualidade e confiabilidade na seleção;
- 3) Categorização dos estudos – definição quanto à extração das informações dos artigos revisados com o objetivo de sumarizar e organizar tais informações;
- 4) Apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento – devem-se contemplar as informações de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada demonstrando as evidências encontradas;
- 5) Discussão e interpretação dos resultados – momento em que os principais resultados são comparados e fundamentados com o conhecimento teórico e avaliação quanto sua aplicabilidade.

No que tange ao levantamento bibliográfico serão consultadas as bases de dados Scielo, PubMed, e Lilacs os critérios de inclusão já estabelecidos,

Como itinerário para cômputo dos artigos será utilizado:

| Palavras-chave | Scielo | Pubmed | Lilacs |
|--|--------|--------|--------|
| Doenças periodontais | | | |
| <i>Porphyromonas gingivalis</i> ; | | | |
| Alzheimer | | | |
| Doenças periodontais + <i>Porphyromonas gingivalis</i> ; | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Doenças periodontais + alzheimer | | | |
| Doenças periodontais + <i>Porphyromonas gingivalis</i> + alzheimer | | | |

Permanecerão para discussão os artigos que contiverem pelo menos duas das três palavras-chave ou descritores no mesmo manuscrito. Na perspectiva de sumarizar e organizar as informações utilizar-se-á o instrumento de Nicolussi (2008) que identifica título, ano de publicação, periódico, disciplina, país, região, característica metodológicas.

| Titulo | Ano | Periódico | Metodologia |
|--------|-----|-----------|-------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Os dados da revisão integrativa serão tratados segundo análise de conteúdo proposto por Minayo (2012), com pré-categorias estabelecidas quais sejam:

Categoria 01: Dados epidemiológicos das doenças periodontais

Categoria 02: Dados epidemiológicos do processo neuro inflamatório no Alzheimer

Categorias 3: Correlação entre as doenças periodontais por xxxxxxx e o alzheimer.

4.2 RISCO

O possível risco do estudo será a perda da confidencialidade dos dados.

4.3 BENEFÍCIOS

Identificar a correlação entre...

4.4 DESFECHO PRIMÁRIO

Identificação dos artigos encontrados que apresentam a relação estabelecida pelos descritores.

4.5 DESFECHO SECUNDÁRIO

Discussão dos achados.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5 CRONOGRAMA

O cronograma seguirá as etapas dispostas no seguinte quadro:

| Descrição das atividades | M | A | M | JU | J | AG | S | OU | N | D |
|----------------------------|---|---|----|----|---|----|---|----|---|---|
| | A | B | AI | N | U | O | E | T | O | E |
| | R | R | | | L | | T | | V | Z |
| | | | | | | | | | | e |
| Construção do Projeto | x | x | X | | | | | | | |
| Submissão ao CEP | | | | x | | | | | | |
| Levantamento bibliográfico | x | x | X | X | X | X | x | x | | |
| Coleta de dados | | | | | | x | X | | | |
| Tabulação dos dados | | | | | | | X | x | | |
| Análise estatística | | | | | | | | X | | |
| Elaboração do artigo | | | | | | | | X | X | x |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|
| Entrega, apresentação e submissão do artigo | | | | | | | | | | | X | X |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|

Tabela 1 – Descrição das etapas para realização do projeto relativo a estruturação de produto

6 ORÇAMENTO

O orçamento seguirá a descrição conforme apresentado no quadro a seguir:

Quadro 2 – Descrição do orçamento referente a custeio e capital para realização do projeto de produto

| Discriminação | Qtd. | Valor Unit. R\$ | Sub total R\$ |
|--------------------------------------|-------------|----------------------------|--------------------------|
| Material Permanente [capital] | | | |
| Notebook | 2 | 2.500,00 | 5,000,00 |
| Impressora | 1 | 800,00 | 800,00 |
| Sub-Total | | | 5.800,00 |
| Material de Consumo [custeio] | | | |
| | Qtd. | Valor Unit. R\$ | Sub total R\$ |
| Resmas de papel tipo A4 | 2 | 25,00 | 50,00 |
| Tonner | 3 | 120,00 | 360,00 |
| Caneta | 3 | 2,00 | 6,00 |
| Vale transporte | 60 | 3,50 | 210,00 |
| Sub-Total | | | 626,00 |
| TOTAL | | | 6.425,00 |

REFERÊNCIAS

1. CONSELHO REGIONAL DE ODONTOLOGIA DE SÃO PAULO (CRO-SP). Código de Ética Odontológica. São Paulo: CRO-SP, [2012]. Disponível em: <https://site.crosp.org.br/uploads/etica/6ac4d2e1ab8cf02b189238519d74fd45.pdf>. Acesso em: [data de acesso].
2. Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134-144.
3. Kinane, D., Stathopoulou, P. & Papapanou, P. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17038 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
4. BUI, Fiona Q.; ALMEIDA-DA-SILVA, Cassio Luiz Coutinho; HUYNH, Brandon; TRINH, Alston; LIU, Jessica; WOODWARD, Jacob; ASADI, Homer; OJCIUS, David M.. Association between periodontal pathogens and systemic disease. **Biomedical Journal**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 27-35, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>.
5. Alzheimer's Association. (2021). What Is Alzheimer's? Retrieved from <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>
6. MANN, Ethan E.; WOZNIAK, Daniel J.. Pseudomonas biofilm matrix composition and niche biology. **Fems Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 36, n. 4, p. 893-916, jul. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00322.x>.
7. Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Bedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., ... & Haditsch, U. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 5(1), eaau3333.
8. Ishida, N., Ishihara, Y., Ishida, K., Tada, H., Funaki-Kato, Y., Hagiwara, M., ... & Sasaki, H. (2017). Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ Aging and Mechanisms of Disease*, 3(1), 15.

9. Poole, S., Singhrao, S. K., Kesavalu, L., & Curtis, M. A. (2013). Oral inflammatory diseases, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Oral Microbiology and Immunology*, 28(3), 206-213.
10. ASSOCIATION, American Dental. Oral Health Topics. American Dental Association, [s.d.]. Disponível em: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics>. Acesso em: 14 jun. 2023.
11. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Periodontal Diseases. [s.l.]: [s.n.], 2018.
12. HAJISHENGALLIS, George. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends In Immunology*, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 3-11, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2013.09.001>.
13. Ghannad F, Nica D, Fulle MI, Grenier D, Putnins EE, Johnston S, Eslami A, Koivisto L, Jiang G, McKee MD, Häkkinen L, Larjava H. Absence of alphavbeta6 integrin is linked to initiation and progression of periodontal disease. *Am J Pathol*. 2008 May;172(5):1271-86. doi: 10.2353/ajpath.2008.071068. Epub 2008 Apr 1. PMID: 18385522; PMCID: PMC2329836.
14. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:137357. doi: 10.1155/2015/137357. Epub 2015 Apr 30. PMID: 26063967; PMCID: PMC4430664.
15. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Oct;10(10):717-25. doi: 10.1038/nrmicro2873. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22941505; PMCID: PMC3498498.
16. Hajishengallis G, Abe T, Maekawa T, Hajishengallis E, Lambris JD. Role of complement in host-microbe homeostasis of the periodontium. *Semin Immunol*. 2013 Feb;25(1):65-72. doi: 10.1016/j.smim.2013.04.004. Epub 2013 May 16. PMID: 23684627; PMCID: PMC3706506.
17. MOSHER, Kira Irving; WYSS-CORAY, Tony. Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology*, [S.L.], v. 88, n. 4, p. 594-604, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.008>.
18. PIEKUT, Thomas; HURIA, Mikołaj; BANASZEK, Natalia; SZEJN, Paulina; DORSZEWSKA, Jolanta; KOZUBSKI, Wojciech; PRENDECKI, Michał.

Infectious agents and Alzheimer's disease. *Journal Of Integrative Neuroscience*, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 073, 28 mar. 2022. IMR Press.
<http://dx.doi.org/10.31083/j.jin2102073>.

19. Breijyeh, Z., Karaman, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789. PMID: 33302541; PMCID: PMC7764106.