A ASSOCIAÇÃO DE MICRORGANISMOS PERIODONTAIS E A DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

The association of periodontal microorganisms and Alzheimer's disease: a literature review

Access this article online	
Quick Response Code:	**Website:** https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/70737

Autores:
Kamilla Avelar da Silva
Aluna de graduação pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (FO-UFJF).
E-mail: kamillaavelar.odonto@gmail.com.

Fabrício Tinôco Alvim de Souza
Professor pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (FO-UFJF).
E-mail: fabricio.tinoco@ufjf.br. ORCID: 0000-0002-0732-7183

Instituição na qual o trabalho foi realizado: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (FO-UFJF)

Endereço para correspondência: **:** Kamilla Avelar da Silva. Rua A, 430, Volta Redonda – RJ. 27250-260.
Email: **:** kamillaavelar.odonto@gmail.com

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a associação entre microrganismos periodontais e a Doença de Alzheimer, utilizando as bases de dados **PubMed** e **Lilacs**, com os descritores *"Alzheimer's disease", "periodontitis"*, "neurodegenerative diseases", "neuroinflammation", "periodontal pathogens" e "oral microbiome", no período de **2015 a 2025**. Após triagem e aplicação de critérios de elegibilidade foram **selecionados 13 artigos**

para análise final. Os dados da literatura sinalizam que microrganismos periodontais podem contribuir para a progressão da Doença de Alzheimer (DA) por meio de mecanismos inflamatórios e infecciosos, reforçando uma possível relação bidirecional entre DA e doença periodontal (DP). As evidências indicam que infecções orais podem gerar neuroinflamação e favorecer processos neurodegenerativos, embora fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida também desempenhem papel relevante. Ressalta-se a importância dos cuidados em saúde bucal de pacientes com declínio cognitivo e a necessidade de mais estudos, principalmente longitudinais com amostras maiores para confirmar essa associação.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Doença neurodegenerativa, Neuroinflamação, Periodontite, patógenos periodontais, Microbiota Oral.

ABSTRACT

The objective of this study was to conduct a literature review on the association between periodontal microorganisms and Alzheimer's Disease, using the PubMed and Lilacs databases with the descriptors "Alzheimer's disease", "periodontitis", "neurodegenerative diseases", "neuroinflammation", "periodontal pathogens", and "oral microbiome", from 2015 to 2025. After screening and applying eligibility criteria, 13 articles were selected for final analysis. The literature data indicate that periodontal microorganisms may contribute to the progression of Alzheimer's Disease (AD) through inflammatory and infectious mechanisms, reinforcing a possible bidirectional relationship between AD and periodontal disease (PD). Evidence suggests that oral infections can generate neuroinflammation and promote neurodegenerative processes, although genetic, environmental, and lifestyle factors also play a relevant role. The importance of oral health care for patients with cognitive decline is highlighted, as well as the need for more studies, especially longitudinal studies with larger samples, to confirm this association.

Keywords: Alzheimer's disease, Neurodegenerative disease, Neuroinflammation, Periodontitis, Periodontal pathogens, Oral microbiota.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez em 1906 por Alois Alzheimer, ao observar em um paciente com quadro clínico de deterioração cognitiva associado, post mortem, à presença de placas extracelulares de beta-

amiloide (Aβ), emaranhados neurofibrilares (NFTs) e acentuada atrofia cortical (HIPPIUS; NEUNDÖRFER, 2003). Desde então, a DA é reconhecida como a principal causa de demência neurodegenerativa, com etiologia complexa e multifatorial.

Nas últimas décadas, além dos modelos centrados na neurodegeneração progressiva, crescem as evidências de que processos inflamatórios e infecciosos desempenham papel relevante na progressão da doença. Estudos recentes sugerem que a neuroinflamação crônica pode ser amplificada por estímulos infecciosos periféricos, contribuindo para disfunções sinápticas, deposição de Aβ e hiperfosforilação da proteína Tau (DOMINY et al., 2019; ARMSTRONG, 2019). Apesar disso, aspectos genéticos, ambientais e de estilo de vida permanecem importantes determinantes da suscetibilidade e evolução clínica da DA (LIU et al., 2024).

Diversas hipóteses buscam explicar o desencadeamento da neurodegeneração, incluindo a via colinérgica, a cascata mitocondrial, a hipótese neurovascular e a inflamatória, que não são mutuamente exclusivas e reforçam o caráter multifatorial da doença (JUNGBAUER et al., 2022). No centro dessas hipóteses está a formação de placas Aβ, compostas por peptídeos derivados do processamento anormal da proteína precursora amiloide (APP), e a formação de NFTs constituídos por Tau hiperfosforilada, responsáveis por instabilidade microtubular e degeneração axonal.

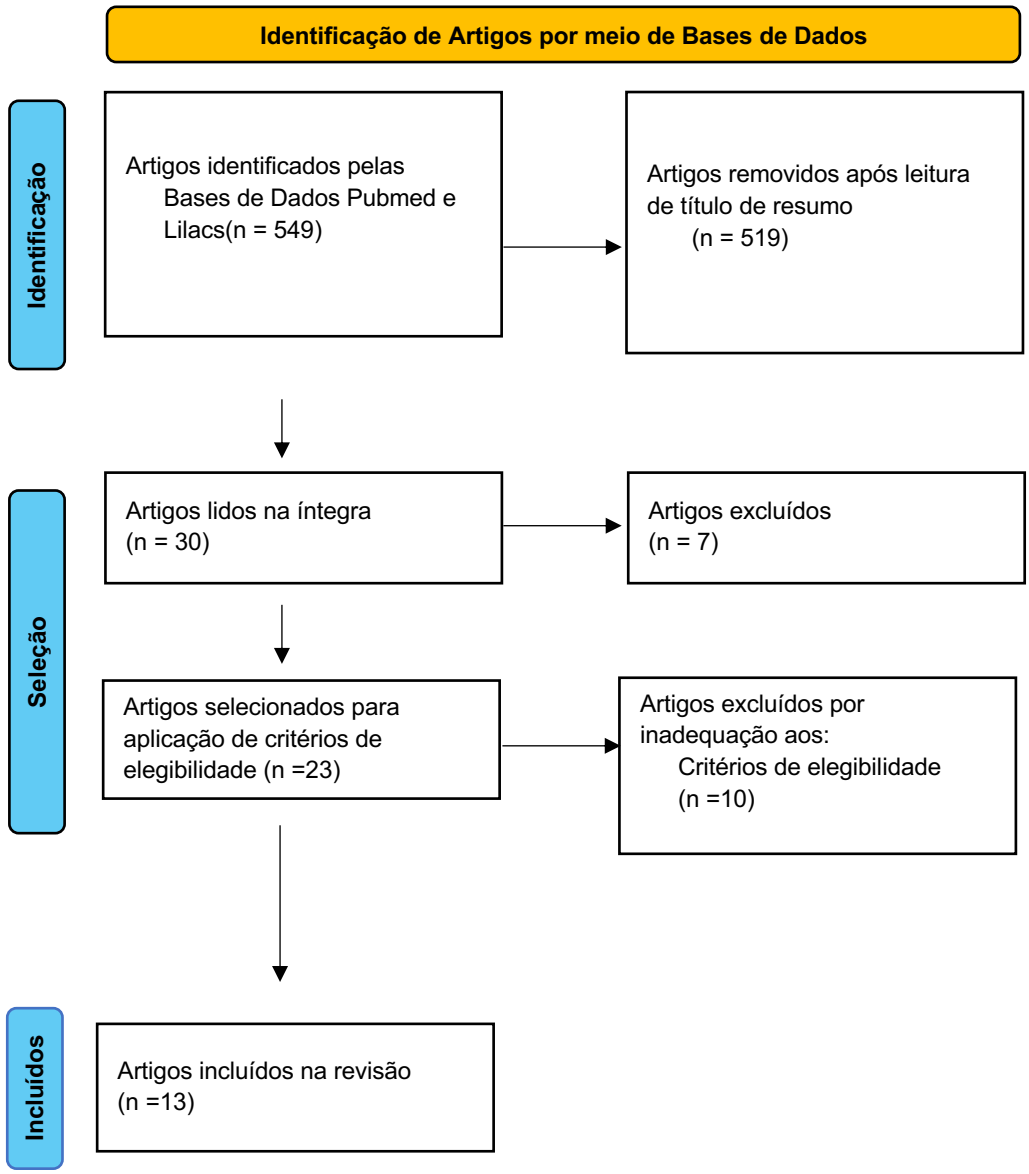
Paralelamente, a doença periodontal (DP) tem sido investigada como potencial fator contribuinte à neuroinflamação associada à DA. A DP é uma condição inflamatória crônica de etiologia infecciosa, caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de suporte dentário, incluindo ligamento periodontal, cemento e osso alveolar (NEWMAN, 2014). Entre os principais patógenos periodontais implicados estão *Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola, Aggregatibacter actinomycetemcomitans e Fusobacterium nucleatum* (BORSA et al., 2021). Esses microrganismos possuem fatores de virulência capazes de modular a resposta imune, induzir disbiose e gerar inflamação sistêmica persistente.

Evidências crescentes indicam que a infecção periodontal pode contribuir para a fisiopatologia da DA ao promover bacteremia recorrente, ativação microglial e aumento da expressão de mediadores inflamatórios no sistema nervoso central (DOMINY et al., 2019). Patógenos como *P. gingivalis* e suas proteases gingipainas já foram identificados em tecido cerebral de pacientes com DA, sugerindo uma possível via de disseminação oral–cérebro e reforçando o papel da DP como fator de risco modificável para desfechos neurodegenerativos.

O objetivo desse estudo foi revisar a literatura vigente dos últimos dez anos sobre a correlação entre os microrganismos periodontais e a doença de Alzheimer.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Lilacs. Os descritores em inglês utilizados foram 'Alzheimer's disease', Neurodegenerative diseases', 'Neuroinflammation', 'Periodontitis', 'Periodontal pathogens" e 'Oral microbiome' e recorte temporal de dez anos abrangendo o período de 2015 a 2025, no intuito de realizar uma revisão atualizada do tema.



Fluxograma 1: Fluxograma Prisma de estratégia de busca e seleção de literaturas

Foram excluídos estudos duplicados, estudos que fugiam do tema proposto, relatos de experiência, revisões narrativas, revisões de literatura, estudos com animais – quando sem correlação com progressão em humanos, relatos de caso e descrição de casos clínicos unitários. Como critérios de elegibilidade foram selecionados estudos que relacionaram microrganismos com doenças neurodegenerativas; e/ou relacionaram processos inflamatórios com SNC e/ou microbiota oral; e/ou relacionaram fisiopatologias com doença de alzheimer e/ou neurodegenerativas. Após aplicação dos parâmetros supracitados, 13 estudos foram selecionados para essa revisão de literatura.

RESULTADOS

Os 13 estudos incluídos indicaram uma associação entre doença periodontal (DP) e comprometimento cognitivo, incluindo a Doença de Alzheimer (DA). De modo geral, pacientes com periodontite apresentaram pior desempenho em testes cognitivos, maior declínio das funções mentais e níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos e salivares (IDE et al, 2016; LEBLHUBER et al, 2020; SENSORES ESPAÑA et al, 2021; HATEGAN et al, 2021; ÖZTÜRK et al, 2025). Grandes coortes populacionais demonstraram que a exposição prolongada à periodontite aumenta significativamente o risco de desenvolvimento da DA, enquanto análises de tecidos post-mortem identificaram *Porphyromonas gingivalis* e suas gingipaínas no cérebro de indivíduos com Alzheimer, associando com maior carga de proteína Tau (CHEN et al, 2017; DOMINY et al, 2019;). Estudos clínicos e exploratórios reforçaram que patógenos periodontais, disbiose subgengival e alterações metabólicas podem contribuir para a neuroinflamação, e pesquisas bioinformáticas identificaram genes e vias moleculares compartilhadas entre DP e DA (JIN et al, 2021; JIN et al, 2023; QIU et al, 2024).

Em conjunto, as evidências sugerem que a inflamação periodontal crônica e a disseminação de fatores de virulência podem desempenhar papel relevante na fisiopatologia da DA, embora a causalidade ainda não possa ser estabelecida, destacando a necessidade de estudos longitudinais ampliados (MOGHADAM et al, 2022; SHERBAF et al, 2025; AISWARYA et al, 2025). A Tabela 2 apresenta de forma detalhada todos os artigos avaliados e os principais resultados encontrados em cada estudo.

Autoria, ano, país, desenho/amostra	Critérios / população	Metodologia	Principais resultados	Conclusão
IDE et al. (2016), Reino Unido. Coorte observacional; n=52.	Não fumantes com demência leve/moderada, ≥10 dentes e sem tratamento periodontal recente.	Avaliação cognitiva, inflamação, anticorpos contra P. gingivalis e condição bucal/periodontal.	Em 20 casos de periodontite, não houve associação significativa com declínio cognitivo, dentes, anticorpos ou inflamação. A correlação com ADAS-cog desapareceu após ajuste.	Saúde bucal precária foi observada; a relação com declínio cognitivo não foi direta com a gravidade da demência.
CHEN et al. (2017), Taiwan. Coorte retrospectiva pareada; 9.291 casos e 18.672 controles.	Indivíduos >50 anos com periodontite crônica; Alzheimer diagnosticado posteriormente.	Banco nacional de saúde (1996–2013); pareamento por idade/sexo e acompanhamento até diagnóstico, óbito ou fim do estudo.	Periodontite crônica associou-se a risco 1,707 vez maior de Alzheimer em 10 anos, independentemente de comorbidades.	A exposição prolongada à doença periodontal pode estar associada a maior risco de Alzheimer.
DOMINY et al. (2019), EUA. Estudo observacional; tecidos cerebrais post mortem e amostras orais/LCR.	Tecidos cerebrais de indivíduos com/sem Alzheimer e amostras gengivais, de LCR e saliva.	Análise de amostras humanas para investigar P. gingivalis.	Gingipaínas Kgp e RgpB correlacionaram-se independentemente com carga de proteína Tau em cérebros com Alzheimer.	P. gingivalis pode participar da patogênese do Alzheimer; os mecanismos precisam de confirmação.
LEBLHUBER et al. (2020), Áustria. Estudo piloto observacional; n=20.	Pacientes com demência degenerativa primária e comprometimento cognitivo; não fumantes.	Exames de imagem, testes cognitivos, análises laboratoriais e biomarcadores inflamatórios/patógenos periodontais.	Periodontite grave, especialmente com P. gingivalis, associou-se a pior cognição e alterações inflamatórias; houve correlação entre neopterina e Kyn/Trp.	Achados sugerem associação, mas não estabelecem causalidade.
HATEGAN et al. (2021), Romênia. Estudo transversal comparativo; n=40.	Jovens <45 anos, saudáveis sistemicamente, com periodontite agressiva, crônica leve/moderada ou sem periodontite.	Testes cognitivos (RAVLT, MOCA, MEEM, Praga) e marcadores inflamatórios salivares.	Periodontite associou-se a pior memória imediata/tardia; interleucina salivar correlacionou-se com recordação imediata.	Possível relação com cognição, mas resultados preliminares não demonstram causalidade.
JIN et al. (2021), China/Alemanha/ Japão. Estudo bioinformático.	Dados de periodontite e genes associados à doença periodontal e ao Alzheimer.	Análise de bases GEO e DisGeNET para identificar genes diferencialmente expressos.	Foram identificados genes/fatores de transcrição comuns, sugerindo ligação entre inflamação periodontal e neuroinflamação.	A associação molecular e a relação com cognição requerem confirmação.
SANSORES-ESPAÑA et al. (2021), México. Estudo clínico piloto.	Pacientes com Alzheimer, >60 anos, não fumantes/não etilistas e sem tratamento periodontal ou fármacos recentes especificados.	Avaliação periodontal e cognitiva (MOCA); coleta de fluido gengival e microbiota subgengival.	Pacientes com Alzheimer apresentaram maior carga de P. gingivalis, pior saúde periodontal e mediadores pró-inflamatórios elevados.	Achados apoiam associação entre doença periodontal e Alzheimer e a importância da atenção odontológica.
MOGHADAM et al. (2022), Irã. Estudo piloto transversal; n=30.	15 pacientes com Alzheimer confirmado e 15 controles saudáveis; idade ≥60 anos.	Dados demográficos, MEEM, ressonância magnética e amostras sanguíneas/orais.	Grupo Alzheimer apresentou mais doenças sistêmicas, menor escolaridade e atividade física; sugeriu-se relação com patógenos orais/inflamação.	São necessários estudos maiores sobre microbiota oral e mecanismos biológicos.
JIN et al. (2023), China/Alemanha. Estudo bioinformático transcriptômico.	Dados de expressão gênica relacionados à doença periodontal e ao Alzheimer.	Análise de dados GEO de tecido gengival e cerebral.	Identificados 4.398 genes diferencialmente expressos e três genes de interação: DUSP14, F13A1 e SELE.	Os dados contribuem para investigar possíveis ligações moleculares e progressão do Alzheimer.
QIU et al. (2024), China. Estudo transversal.	Pacientes com Alzheimer/comprometimento cognitivo leve e controles cognitivamente normais.	Análise combinada do microbioma subgengival e metaboloma do fluido gengival; recrutamento em Xangai (2019–2021).	Disbiose periodontal e alterações metabólicas podem estar relacionadas à doença; microrganismos/metabólitos podem ser biomarcadores futuros.	Associação promissora, a confirmar com amostras maiores.
ÖZTÜRK et al. (2025), Turquia. Estudo transversal; n=83.	Alzheimer leve/moderado, ≥6 dentes e periodontite moderada/grave; critérios clínicos e exclusões específicas.	Testes cognitivos, exames de imagem, sangue, avaliação periodontal/radiográfica, saliva, genotipagem ApoE e ELISA.	Pacientes com Alzheimer e periodontite tinham menos dentes e pior cognição; IL-18 e resistina elevadas associaram-se à pior cognição e maior gravidade periodontal.	IL-18 pode participar da inflamação; resistina salivar requer mais investigação.
AISWARYA ACHARI et al. (2025), Índia. Estudo transversal; n=185 dentistas.	Cirurgiões-dentistas da região do estudo que consentiram em participar.	Questionário sobre conhecimento e práticas acerca da relação entre doença periodontal e Alzheimer.	Persistiram lacunas sobre fatores de risco, patógenos, tratamento e impacto do Alzheimer na saúde bucal.	Reforça a necessidade de capacitação e ações educativas para profissionais, pacientes e cuidadores.
SHERBAF AGHASIZADEH et al. (2025), Hungria. Caso-controle pareado; n=82.	Casos de Alzheimer confirmado e controles saudáveis/cognitivamente normais.	Avaliação clínica, exames de imagem, testes cognitivos e pareamento por idade/gênero, considerando estilo de vida.	Pacientes com Alzheimer apresentaram maior necessidade de tratamento odontológico; tabagismo e álcool associaram-se à pior saúde periodontal.	Destaca capacitação profissional, participação dos cuidadores e recursos para atendimento adequado.

Tabela 1: Tabela de extração e organização de dados das literaturas selecionadas

DISCUSSÃO

Evidências recentes ampliam o entendimento da DA ao integrar, além dos clássicos depósitos de Aβ e hiperfosforilação da Tau, a participação de vias inflamatórias sistêmicas e fatores infecciosos periféricos. Nesse contexto, a DP tem sido proposta como moduladora da neuroinflamação, especialmente pela ação de patógenos orais e seus fatores de virulência capazes de influenciar mecanismos neurodegenerativos. Jungbauer e colaboradores em 2022 salientam através de um artigo de revisão que a DA é uma doença cerebral crônica e progressiva, tem gradação de seus sintomas como disfunção cognitiva e perda de memória, gradativa pois quanto maior o dano nos neurônios ou sua destruição propriamente dita, maior o grau de sequelas e de forma irreversível. A DA pode ser atribuída a 2 classes, sendo elas, de início precoce – abaixo dos 65 anos; e de início tardio – acima dos 65 anos. A revisão aborda que hipóteses para o processo que desencadeie a doença através de estudos formulados recentemente, de forma precoce atribuem fatores genéticos e mutações autossômicas comuns e raras, modificações na proteína amiloide e fatores sistêmicos e ambientais. Como exemplo, o estudo de Jin e colaboradores em 2021 vai abordar fatores genéticos que façam relação com DP e a DA num estudo bioinformático, e ele concluiu que indivíduos jovens com DP apresentaram pior cognição do que indivíduos sem DP. Já um segundo estudo de mesmo autor realizado em 2023 demonstrou que os dados de expressão gênica analisados indicaram genes de interação cruzada, sendo três deles como potencial biomarcadores, genes DUSP14, F13A1 e SELE. Enquanto o desencadear da DA de forma tardia hipotetizado, estaria mais relacionado a fatores de risco adquiridos, como inatividade física, tabagismo, hipertensão não controlada, diabetes tipo II, doenças psicoativas e de estado mental alterado, doenças inflamatórias, e doenças sistêmicas ou autoimunes cerebrovasculares.

Além disso, as interações inflamatórias cronificadas que ocorrem ao longo da vida podem se propagar devagar para o cérebro através de órgãos permissivos, isto é, sistema bucal, visual e/ou olfativo, ou até mesmo pela barreira hematoencefálica debilitada. Outra atribuição é que cérebros com DA são dotados de células imunes (CD4, CD8, células T etc.), e doenças neurodegenerativas como a DA e outros tipos de demência, estão associadas a liberação de citocinas inflamatórias e pró inflamatórias, ou seja, acredita-se que micro processos inflamatórios ao longo da vida, corroborem para neuroinflamação progressiva e crônica durante o envelhecimento. (JUNGBAUER. et al 2022).

Alguns estudos abordados nessa revisão vão indicar o potencial bidirecional entre a DA e a DP, Ide e colaboradores em 2016 através de um estudo de coorte

observacional mostrou que pacientes com Alzheimer têm saúde bucal precária e que a má higiene oral e a DP estão associadas ao declínio cognitivo, mesmo sem relação direta com a gravidade da demência. Chen, Chang Kai et al (2017) num estudo retrospectivo populacional de coorte pareada, pela análise de uma amostra considerável (> 9 mil com DP e >18 mil sem DP, em grupos controle) indicou que ao longo de 10 anos (temporalidade definida no estudo), pacientes com DP apresentaram níveis elevados para o desenvolvimento de DA independendo de comorbidades, a análise também resultou em níveis de prevalência, se tornando mais comum com o avançar da idade e em mulheres. O estudo de Chen (2017) então concluiu que a exposição a doença periodontal crônica por 10 anos foi associada a um aumento de 1,707 vezes o risco de desenvolver a doença de alzheimer. Outra pesquisa que abordou essa associação foi de Dominy e colaboradores (2019), por meio de um estudo que envolvia pesquisa com animais, mas também amostra de tecidos cerebrais humanos pós mortem se propuseram a investigar a prevalência do microrganismo *porphyromonas gingivalis* em cérebros com DA (a parte do estudo que envolvia animais foi descartada após leitura pois não é o foco dessa revisão). O estudo concluiu que as gingipaínas – produtos da infecção e colonização por *P. gingivalis* que causa destruição da matriz no tecido gengival - tanto Kgp (cisteína consistindo de lisina gingipain) quanto RgpB (arginina gingipain B) se correlacionam de forma independente com a carga de proteína Tau em cérebros afetados pela Doença de Alzheimer, isto é, a Tau é responsável por estabilizar os neurônios, seu processo de fosforilação tem relação com o mal funcionamento, o que reforça a hipótese de que as gingipaínas podem atuar como impulsionadoras de um aumento compensatório na produção de Tau.

Portanto, a relação potencial bidirecional entre periodontite e a DA, traz um apanhado de informações introdutórias a respeito da fisiopatologia do alzheimer, a presença das placas beta-amiloide (Aβ), a proteína Tau em processo de hiperfosforilação, a neuroinflamação em associação com a patogenia da DA, a disbiose oral correlacional à patogenia sistêmica no eixo digestivo e a relação entre periodontite e DA. Os estudos vão elucidar o fator relacional da doença periodontal com a DA, reforçando a hipótese da ocorrência desse processo, que de acordo com os artigos é pela presença de patógenos orais que caem na corrente sanguínea (IDE. et al 2016; CHEN. et al 2017; LICCARDO. et al 2020).

Algumas pesquisas vão trazer resultados associativos da DA e DP sem propor relação de causa e efeito devido tamanho da amostra, Hategan (2021) vai abordar em seu estudo transversal comparativo, três grupos controle com diferentes graus de severidade da periodontite, e seus devidos testes cognitivos, os resultados foram que indivíduos com maior grau de severidade da DP tiveram pior desempenho nos testes cognitivos, concluindo que é possível agregar

alguma possibilidade de associação entre a doença periodontal e comprometimento cognitivo, mas de forma preliminar. E não obstante, Leblhuber (2020), num estudo clínico observacional com participantes que apresentaram algum grau de comprometimento cognitivo e idade variável, foram submetidos a testes de memória, exames de imagem e exames laboratoriais. Provindo de seus resultados, o estudo concluiu que alguns pacientes com periodontite grave apresentaram cepas patogênicas periodontais tendo associação também as menores pontuações nos testes cognitivos, porém devido a amostra pequena (20 participantes), ele aponta que não é possível estabelecer associação de causa e efeito em relação a DA e a DP.

Em contrapartida outras pesquisas vão demonstrar possibilidade de associação preliminar significativa podendo citar, Öztürk (2025), analisou em seu estudo pacientes com grau de DA leve a moderada, e concluíram que pacientes com DP e DA possuem frequência de 34,9% do alelo ApoE-ε4 e níveis aumentados de interleucina 18 (IL-18), associados ao pior grau de severidade da DP. Sansores-España e colaboradores (2021), em um estudo piloto, coletou amostras de pacientes com mais de 60 anos e diagnosticados com alzheimer, sendo eles submetidos a testes cognitivos e exames periodontais, o resultado dessa análise sugere que pacientes com alzheimer apresentam maior carga do microrganismo *p. gingivalis*, pior saúde periodontal e níveis elevados de citocinas pró inflamatórias, apostando uma relação preliminar significativa entre a DA e DP. A revisão crítica de Liu e colaboradores em 2024 corrobora com a possibilidade associativa, indicando que bactérias orais tem forte ligação com processos inflamatórios localizados e sistêmicos, e como já abordado na introdução dessa revisão, isso inclui a DA que já se identifica como uma doença neurodegenerativa com potencial neuro inflamatório. Nessa perspectiva o estudo aborda que o mecanismo de ação dessas patogenias que se relacionem com a DA vem de duas categorias, podendo se tratar de uma infecção ao sistema nervoso central (SNC) por microrganismo específico, ou no outro grupo categórico, por impacto indireto de uma inflamação sistêmica com aspecto de cronicidade que afeta o SNC e amplifica o processo neuro inflamatório. E para além disso, aborda a presença das gingipaínas em regiões do cérebro humano de pacientes com DA, mais especificamente em substância cinzenta cortical, prosencéfalo basal (próximo ao quiasma óptico) e regiões hipotalâmicas (DOMINY et al. 2019; LIU et al. 2024).

Ao avaliar fatores que influenciam a progressão da DA, Moghadam (2022) traz no seu estudo transversal dois grupos, com e sem DA, acompanhados por 18 meses e testados para cognição, análises laboratoriais, exames de imagem, coleta de materiais orais e de dados demográficos, por fim ficou estabelecido através dessa pesquisa que a DA atingia pessoas de faixa etária mais elevada

e com maior incidência de doenças sistêmicas, e que bactérias orais oportunistas e patogênicas estão mais frequentemente associadas ao grupo com DA. Sugerindo potencial de virulência e difusão de produtos e subprodutos biológicos pelo organismo, podendo atingir o SNC e o deixando sobrecarregado. A revisão de literatura de Piekut e colaboradores (2022) traz agentes infecciosos que possam ter relação com a DA e sua progressão. Apesar de citar a formação das placas Aβ, os emaranhados neurofibrilares (NFT's) e a proteína Tau hiperfosforilada (pTau), isto é, a proteína Tau garante estabilidade neuronal e age nos microtúbulos dos neurônios, uma vez hiperfosforilada, a Tau forma filamentos de proteína, chamadas emaranhados neuro fibrilares (NFT). A presença da p-Tau no LCR é um indicativo e característica essencial da DA. Para além disso, o artigo traz as mutações em genes que codificam a proteína percursora do amiloide, a presenilina 1 (PSEN 1) e a presenilina 2 (PSEN 2). Porém, os autores deixam em foco as infecções que podem desempenhar algum papel em sua patogênese ou hipótese de progressão. A forma como essa revisão hipotetiza a ação de microrganismos na progressão inflamatória da DA, dá-se pela análise de estudos que vão concluir que eles podem estar associados a indução do desencadear de patologias semelhantes a DA, ou pela ação do impacto indireto, estimulando excessivamente o sistema imunológico, inundando o mesmo para uma resposta inflamatória exacerbada, podendo elevar a processos neurodegenerativos. Isto é, na mesma lógica hipotetizada de Moghadam (2022), Piekut conclui e sugere uma grande possibilidade de fator associativo entre a DA e microrganismos periodontais.

Outro estudo que aborda essa prospecção é de QIU, Che et al (2024), o primeiro na literatura a analisar de forma conjunta o microbioma subgengival e o metaboloma do fluido subgengival crevicular (indicador de saúde periodontal) – em pacientes com DA e/ou comprometimento cognitivo, os resultados sugerem que o processo disbiótico da microbiota oral e demais alterações metabólicas subsequentes, podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da DA, e elucida a possibilidade de futuramente através de mais pesquisas, que metabólitos específicos podem ser identificados como possíveis biomarcadores.

Contudo, os exames de imagem e análises laboratoriais em ocorrência na literatura abordada nesse trabalho são imprescindíveis para constatar resultados, salientando uma gama de possibilidades de desencadear da DA e de outras doenças com conformações proteicas anormais como Parkinson e Huntington - a forma de detecção precoce possibilitada atualmente por esses exames mais precisos e por análises de amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR), possibilitam localizar nanopartículas associadas ao processo de neurodegeneração, como as Aβ e outros biomarcadores. Contribuindo com embasamento sobre o desenvolvimento da doença como a formação de placas

Aβ, o processo de hiperfosforilação da Tau. Outro fator é a ativação da microglia descompensada, gerando neurotoxicidade e respostas imunes desbalanceadas. Além disso outra circunstância citada é a epigenética da DA sob luz de mutações genéticas e interações gênicas. (TIWARI et al. 2019).

Algumas proposições vão guiar a hipótese de impacto indireto, Souzedo et al (2020) em uma análise de ensaios clínicos randomizados duplo e triplo-cegos com probióticos propõe que pode haver uma comunicação via intestino e cérebro, abordando as possibilidades de comunicação sendo via sistema nervoso parassimpático, sistema imune, sistema neuroendócrino e/ou sistema circulatório. Com isso, postulando que já há uma concretude da possibilidade de influência indireta que a microbiota intestinal tem sobre circuitos neurais, podendo atenuar ou agravar sintomas e respostas estressoras, entende-se que sob o enfoque das análises presentes nesse estudo, sugere-se que as bactérias invaginam pelo eixo intestino – cérebro, iniciando pelo trajeto alimentar. Sob a ótica de Liu e colaboradores (2024) entende-se que pode ocorrer uma intensificação da neuroinflamação de forma indireta, isto é, bactérias orais podem atingir o intestino e transitar para o sistema nervoso pelo eixo intestino - cérebro pois ela atinge o indivíduo de forma sistêmica.

Sherbaf et al (2025) em seu estudo de caso controle, avaliou a saúde bucal e periodontal de indivíduos com DA e de indivíduos cognitivamente não comprometidos, a conclusão foi de que pacientes com DA possuem maior necessidade de tratamentos odontológicos. Esse estudo finaliza evidenciando a necessidade de o cirurgião-dentista entender os estágios da doença neurodegenerativa, as limitações desse paciente e suas necessidades. Segundo Aiswarya (2025) através de um estudo avaliativo transversal, elucida que cirurgiões-dentistas possuem conhecimento do impacto da doença periodontal progredindo e piorando o prognóstico de condições sistêmicas, mas que ainda há falta de conhecimento sobre o impacto na doença neurodegenerativa e mais precisamente da DA, necessitando de aprimoramento e mais conhecimento desses profissionais.

É pertinente citar que em 2021, Dibello e colaboradores resgatam o conceito de fragilidade para fazer uma associação do termo com processos orais que podem ter relação com neurodegeneração. No caso Dibello et al (2021 apud Hoogendijk et al, 2019), durante o envelhecimento é comum a condição de fragilidade do indivíduo, visto que ocorre um declínio de sistemas que outrora funcionavam de forma mais equânime, podendo levar a quedas, hospitalizações, baixa cognição e incapacidades. “A fragilidade pode ser uma entidade unidimensional definida dentro de uma dimensão física/biológica, ou um construto multidimensional não

específico definido dentro de domínios diferentes e inter-relacionados" (Dibello, 2021, p. 1).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dessa revisão foi possível concluir que microrganismos periodontais são fatores de virulência e se disseminam de forma oportunista pelo organismo, estudos presentes nesse artigo abordam que não apenas afetam a região oral como são potencializadores de piora nas condições de indivíduos que possuem doenças sistêmicas. Esse trabalho teve intuito de analisar por quatro óticas a possibilidade de correlação entre doença de alzheimer e doença periodontal, sendo elas, potencial bidirecional, potencial associativo sem comprovação concreta de causa e efeito, possibilidade de associação preliminar significativa e fatores de aprimoramento e progressão da doença de alzheimer.

Portanto foi possível incidir sobre esses enfoques que, o potencial bidirecional é bem concretizado nas literaturas vigentes, seja pela análise de interações gênicas, seja pelo grau de severidade da doença periodontal e a invaginação de seus subprodutos pela hipótese do impacto indireto, ou até pela ação de citocinas pró inflamatórias que geram uma neuroinflamação progressiva, favorecendo também a prospecção de aprimoramento e progressão da doença, evidenciando assim uma associação entre DA e DP. Pesquisas que não propuseram causa e efeito concretos ainda assim só sinalizaram esse fator, devido tamanho pequeno da amostra, mas seus resultados trazem relação direta entre a doença de alzheimer e microrganismos periodontais. Já os estudos com amostras mais significativas associam diretamente a possibilidade de inter-relação e sua progressão, entre DA e DP e seus microrganismos.

A hipótese mais bem preconizada pela análise dessas literaturas é do impacto indireto, ou seja, que infecções sistêmicas podem levar a processos inflamatórios sistêmicos, podendo atingir o SNC e gerar uma cascata neuroinflamatória iniciando um processo de neurodegeneração dependente de fatores associados, como a formação das placas Aβ, os NFT's e a proteína Tau hiperfosforilada desestabilizando o sistema neuronal, porém isso não descarta os fatores genéticos, nem ambientais e/ou de estilos de vida, ou a fragilidade do indivíduo pelo declínio dos sistemas fisiológicos. Salientando também a necessidade do cirurgião-dentista em entender melhor as etapas do declínio cognitivo e como isso afeta o indivíduo com demência, suas necessidades e características da sua saúde bucal. Cabe ressaltar que são necessários mais estudos, principalmente longitudinais com amostras mais significativas para confirmar as hipóteses presentes na literatura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hippius H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. Dialogues in clinical neuroscience, v. 5, n. 1, p. 101–108, 2003.

2. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Science advances, v. 5, n. 1, 2019.

3. A Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. Folia neuropathologica, v. 57, n. 2, p. 87–105, 2019.

4. Liu CAS, Butler SA; Eric RC, et al. Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of Alzheimer's disease. Critical reviews in microbiology, v. 50, n. 2, p. 127–137, 2024.

5. Jungbauer G, Stähli A, Zhu X, et al. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease - A causative relationship? Periodontology 2000, v. 89, n. 1, p. 59–82, 2022.

6. Newman GM, Elangovan S, Dragan, IF, et al. Carranza Periodontia Clinica. 11. ed. *[S.l.]*: Elsevier Editora Ltda, 2014.

7. Borsa L, Dubois M, Sacco G, et al. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. International journal of environmental research and public health, v. 18, n. 17, p. 9312, 2021.

8. Ide M, Harris M, Stevens A, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's Disease. **PloS one**, v. 11, n. 3, p. e0151081, 2016.

9. Chen KC; Wu YT, Chang WYC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. Alzheimer's research & therapy, v. 9, n. 1, p. 56, 2017.

10. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, et al. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? Wiener klinische Wochenschrift, v. 132, n. 17–18, p. 493–498, 2020.

11. Hategan SI, Kamer SA, Craig RG, et al. Cognitive dysfunction in young subjects with periodontal disease. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, v. 42, n. 11, p. 4511–4519, 2021.

12. Jin J, Guang M, Chukwunonso A, et al. Shared molecular mechanisms between Alzheimer's disease and periodontitis revealed by transcriptomic analysis. BioMed research international, v. 2021, p. 6633563, 2021.

13. Sansores-España LD, Morales F, Arriola-Pacheco F, et al. Gingival Crevicular Fluid as Biomarker's Source for Alzheimer's Disease. Odovtos - International Journal of Dental Sciences, v. 24, n. 1, p. 498–518, 2021.

14. Moghadam TM, Amirmozafari N, Mojtahedi A, et al. Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study. Journal of clinical laboratory analysis, v. 36, n. 7, p. e24483, 2022.

15. Jin J, Guang M, Li S, et al. Immune-related signature of periodontitis and Alzheimer's disease linkage. Frontiers in genetics, v. 14, p. 1230245, 2023.

16. Qiu C, Zhou W, Shen H, et al. Profiles of subgingival microbiomes and gingival crevicular metabolic signatures in patients with amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Alzheimer's research & therapy, v. 16, n. 1, p. 41, 2024.

17. Öztürk D, Midi E, Tuncer PT, et al. Serum and saliva biomolecules in periodontitis patients with and without Alzheimer's disease. Nigerian journal of clinical practice, v. 28, n. 3, p. 409–416, 2025.

18. Aiswarya A, Girish S, Sidarta V, et al. Periodontal disease as a potential risk factor for Alzheimer's disease - an evaluative study. Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research, v. 35, n. 4, p. 382–385, 2024.

19. Sherbaf RA, Kaposvári GM, Nagy K, et al. Oral health status and factors associated with oral health in patients with Alzheimer's disease: A matched case-control observational study. Journal of clinical medicine, v. 14, n. 5, p. 1412, 2025.

20. Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, et al. Potential bidirectional relationship between periodontitis and Alzheimer's disease. Frontiers in physiology, v. 11, p. 683, 2020.

21. Piekut T, Hurla M, Banaszek N, et al. Infectious agents and Alzheimer's disease. Journal of integrative neuroscience, v. 21, n. 2, p. 73, 2022.

22. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. International journal of nanomedicine, v. 14, p. 5541–5554, 2019.

23. Souzedo FB, Bizarro L, Pereira APA. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. Jornal brasileiro de psiquiatria, v. 69, n. 4, p. 269–276, 2020.

24. Dibello V, Lozupone M, Manfredini D, et al. Oral frailty and neurodegeneration in Alzheimer's disease. Neural regeneration research, v. 16, n. 11, p. 2149–2153, 2021.

25. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. Lancet, v. 394, n. 10206, p. 1365–1375, 2019.