



Inflamação sistêmica na associação entre doença periodontal e Alzheimer: interfaces entre cavidade oral e cérebro

Autor(res)

Rildo Batista Freire
Luiza Figueredo
Cauã Dias Do Espírito Santo
Maria Eduarda Martins Góes
Ágatha

Categoria do Trabalho

Trabalho Acadêmico

Instituição

UNIME LAURO DE FREITAS

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo, sendo responsável por aproximadamente 60% a 70% dos casos, e caracteriza-se pelo declínio progressivo das funções cognitivas, comprometendo memória, linguagem e comportamento (KIM et al., 2025; NADIM et al., 2020). O aumento da expectativa de vida tem contribuído significativamente para a elevação de sua incidência, configurando um importante problema de saúde pública global, com impacto crescente nos sistemas de saúde e na qualidade de vida, especialmente da população idosa. Estima-se que milhões de pessoas sejam afetadas mundialmente, com tendência de crescimento nas próximas décadas, o que reforça a necessidade de ampliação do conhecimento acerca de seus fatores associados, mecanismos fisiopatológicos e possíveis estratégias de prevenção. Além do impacto individual, a DA apresenta importantes repercussões sociais e econômicas, uma vez que está associada à perda progressiva da autonomia, aumento da dependência funcional e necessidade de cuidados contínuos, gerando sobrecarga familiar e aumento dos custos em saúde. Nesse contexto, a identificação de fatores de risco potencialmente modificáveis torna-se uma estratégia relevante para o enfrentamento da doença, especialmente considerando sua natureza multifatorial e a ausência de um fator etiológico único claramente estabelecido. Do ponto de vista fisiopatológico, a DA está associada a alterações neurodegenerativas progressivas, incluindo acúmulo extracelular de -amiloide, formação de emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau hiperfosforilada e perda neuronal progressiva, resultando em comprometimento funcional irreversível (OLSEN, 2021). Além disso, a neuroinflamação tem sido reconhecida como um componente importante na progressão da doença, sendo mediada pela ativação de células microgлияis e pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para a manutenção de um ambiente inflamatório no sistema nervoso central. Paralelamente, a doença periodontal (DP) é uma condição inflamatória crônica altamente prevalente, decorrente da disbiose do biofilme oral e caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de suporte dentário. Trata-se de uma das doenças crônicas mais comuns na população adulta, com elevada relevância clínica e epidemiológica, especialmente em indivíduos mais velhos. A DP não se restringe à cavidade oral, sendo reconhecida como uma fonte persistente de inflamação sistêmica, capaz de influenciar diferentes sistemas orgânicos. A inflamação sistêmica decorrente da doença periodontal tem



sido associada a diversas condições sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e outras doenças crônicas, ampliando a compreensão de que processos inflamatórios periféricos podem exercer efeitos em órgãos distantes (PLACHOKOVA et al., 2024). Nesse contexto, mediadores inflamatórios como IL-1, IL-6 e TNF- α podem atingir a circulação sistêmica e exercer influência sobre o sistema nervoso central, contribuindo para processos inflamatórios cerebrais. Além disso, patógenos periodontais, especialmente *Porphyromonas gingivalis*, têm sido amplamente estudados devido à sua capacidade de induzir resposta inflamatória sistêmica e produzir fatores de virulência que podem interferir em mecanismos celulares e imunológicos. A disseminação desses microrganismos pode ocorrer por via hematogênica ou por conexões neurais, permitindo sua interação indireta ou direta com estruturas do sistema nervoso central. Além dos mecanismos inflamatórios, estudos recentes têm sugerido que a interação entre microbiota oral e sistema nervoso central pode desempenhar papel relevante no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Alterações no microbioma oral, decorrentes da disbiose característica da doença periodontal, podem contribuir para um estado inflamatório sistêmico persistente e favorecer a modulação de respostas imunes em diferentes tecidos. Nesse sentido, a comunicação entre sistemas periféricos e o cérebro tem sido cada vez mais investigada, especialmente no contexto do eixo imunológico-inflamatório. Adicionalmente, a presença contínua de mediadores inflamatórios na circulação pode comprometer a integridade da barreira hematoencefálica, facilitando a entrada de substâncias potencialmente neurotóxicas e intensificando processos inflamatórios no sistema nervoso central. Esse fenômeno pode contribuir para a ativação sustentada da microglia e para a perpetuação da neuroinflamação, fatores diretamente associados à progressão da doença de Alzheimer. Diante disso, cresce o interesse científico na investigação de possíveis conexões entre doenças inflamatórias crônicas e alterações neurodegenerativas. Evidências recentes sugerem uma possível associação entre doença periodontal e doença de Alzheimer, especialmente mediada por mecanismos inflamatórios e pela disseminação de patógenos orais (KALIAMOORTHY et al., 2022; NADIM et al., 2020; MONTEIRO et al., 2025). No entanto, apesar do aumento no número de estudos, essa relação ainda não está completamente estabelecida, sendo necessária a ampliação do conhecimento sobre os mecanismos envolvidos, bem como sua relevância clínica e populacional.

Objetivo

Analisar, por meio de revisão narrativa de literatura, a associação entre doença periodontal e doença de Alzheimer, com ênfase no papel da inflamação sistêmica e na possível contribuição de mecanismos infecciosos como fatores biológicos envolvidos nessa relação, bem como sua relevância clínica e científica.

Material e Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico, Web of Science e SciELO. A busca foi conduzida com o objetivo de identificar evidências científicas relevantes acerca da associação entre doença periodontal e doença de Alzheimer. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2019 e 2025, nos idiomas português e inglês, com texto completo disponível. A estratégia de busca foi realizada utilizando descritores e palavras-chave em português e inglês, incluindo “Doença de Alzheimer”, “Doença Periodontal”, “Inflamação sistêmica”, “Alzheimer’s disease”, “Periodontal Disease” e “Systemic inflammation”. Os critérios de inclusão contemplaram revisões sistemáticas, meta-análises e pesquisas experimentais que investigassem a relação entre doença periodontal e alterações neurodegenerativas, bem como estudos que abordassem mediadores inflamatórios sistêmicos e mecanismos fisiopatológicos relacionados à doença de Alzheimer. Foram excluídos artigos duplicados, estudos sem relação direta com a temática proposta e publicações com acesso apenas ao resumo. Os dados foram analisados de



forma descritiva e integrativa, buscando estabelecer relações entre inflamação sistêmica, disseminação bacteriana e alterações neurodegenerativas.

Resultados e Discussão

Os estudos analisados demonstram associação consistente entre doença periodontal e doença de Alzheimer, embora a relação causal ainda não esteja completamente estabelecida (KIM et al., 2025; NADIM et al., 2020). Evidências epidemiológicas indicam maior prevalência de comprometimento cognitivo em indivíduos com periodontite, especialmente em estágios mais avançados, sugerindo que a inflamação crônica desempenha papel relevante nesse processo (DEMMER et al., 2020; MA et al., 2022). Além disso, estudos longitudinais apontam que indivíduos expostos à inflamação periodontal persistente podem apresentar maior risco de declínio cognitivo ao longo do tempo, reforçando a hipótese de que processos inflamatórios periféricos possam influenciar a progressão de doenças neurodegenerativas. Do ponto de vista fisiopatológico, a inflamação sistêmica emerge como o principal elo entre essas condições. A doença periodontal promove liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF-, que entram na circulação sistêmica e podem influenciar o sistema nervoso central (PLACHOKOVA et al., 2024). Essas moléculas atuam como mediadores químicos da inflamação e, quando produzidas de forma persistente, contribuem para um estado inflamatório crônico de baixo grau. Em vez de se restringir ao periodonto, essa resposta inflamatória passa a exercer efeitos sistêmicos, alcançando diferentes tecidos e órgãos. No cérebro, essas citocinas estão associadas à ativação da microglia cerebral, célula imunológica residente do sistema nervoso central responsável pela defesa e vigilância do tecido nervoso (OLSEN, 2021). Em condições fisiológicas, a microglia exerce papel protetor, removendo detritos celulares e participando da manutenção da homeostase neuronal. No entanto, quando ativada de forma persistente por estímulos inflamatórios crônicos, passa a contribuir para a manutenção de um estado de neuroinflamação, promovendo liberação adicional de mediadores pró-inflamatórios e favorecendo dano neuronal progressivo. Esse ambiente inflamatório favorece alterações características da doença de Alzheimer, como acúmulo de -amiloide e disfunção neuronal, contribuindo para a progressão da degeneração cerebral. O -amiloide é um peptídeo derivado da clivagem da proteína precursora amiloide, conhecida como APP. Em condições normais, essa proteína participa de funções celulares importantes; entretanto, quando o processamento ocorre de forma anormal, são produzidos fragmentos -amiloides que tendem a se agregar e formar placas extracelulares. Essas placas estão entre os principais achados neuropatológicos da doença de Alzheimer e estão relacionadas à toxicidade neuronal, prejuízo sináptico e amplificação da resposta inflamatória. Outro elemento central é a proteína tau. Em condições fisiológicas, a tau participa da estabilização dos microtúbulos neuronais, estruturas fundamentais para o transporte intracelular. Na doença de Alzheimer, essa proteína sofre hiperfosforilação, perde sua função normal e passa a formar emaranhados neurofibrilares no interior dos neurônios. Esses emaranhados comprometem a integridade estrutural e funcional das células nervosas, favorecendo sua degeneração. Dessa forma, a neuroinflamação não apenas acompanha, mas potencialmente intensifica os processos de deposição de -amiloide e disfunção da tau. Além disso, patógenos periodontais, especialmente *Porphyromonas gingivalis*, têm sido implicados nesse processo, devido à sua capacidade de induzir resposta inflamatória sistêmica (KANAGASINGAM et al., 2020; OLSEN, 2021). Essa bactéria é considerada um importante patógeno da periodontite crônica e apresenta diversos fatores de virulência que favorecem sua persistência no hospedeiro. Entre esses fatores destacam-se os lipopolissacarídeos e as gingipainas. Os lipopolissacarídeos, ou LPS, são componentes da membrana externa de bactérias Gram-negativas e possuem elevado potencial inflamatório. Quando liberados, são reconhecidos pelo sistema imune e desencadeiam intensa produção de citocinas pró-inflamatórias. Já as gingipainas são enzimas proteolíticas produzidas por *Porphyromonas gingivalis*, capazes de degradar proteínas do hospedeiro, modular a



resposta inflamatória e favorecer dano tecidual. Além disso, estudos identificaram a presença de *Porphyromonas gingivalis* e de suas enzimas, como gingipainas, em tecido cerebral de pacientes com doença de Alzheimer, por meio de análises moleculares e imunológicas, reforçando a plausibilidade biológica dessa associação (DOMINY et al., 2019). Estudos apontam que essas enzimas podem interferir em mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença de Alzheimer, contribuindo para alterações relacionadas ao -amiloide e à proteína tau. A disseminação desses microrganismos pode ocorrer por via hematogênica ou por conexões neurais, permitindo sua interação indireta ou direta com o sistema nervoso central. A via hematogênica é especialmente relevante em indivíduos com inflamação periodontal crônica, uma vez que a ulceração do tecido gengival favorece a entrada de bactérias e produtos bacterianos na corrente sanguínea. Uma vez na circulação, esses agentes podem contribuir para disfunção endotelial, aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e intensificação da inflamação cerebral. A via neural, por sua vez, sugere que microrganismos ou seus produtos possam atingir o sistema nervoso por conexões anatômicas, reforçando a plausibilidade biológica dessa associação. Estudos também sugerem que produtos bacterianos podem modular mecanismos relacionados à fisiopatologia da doença (MARTÍNEZ-MARTÍNEZ et al., 2025). A interação entre disbiose oral, inflamação crônica e sistema nervoso central amplia a compreensão da periodontite como uma condição de impacto sistêmico. Nesse sentido, a microbiota oral deixa de ser interpretada apenas como um conjunto local de microrganismos e passa a ser compreendida como potencial moduladora de respostas inflamatórias com repercussões extraorais. Outro aspecto relevante é a possível relação bidirecional entre essas condições. Indivíduos com comprometimento cognitivo apresentam maior dificuldade na manutenção da higiene oral, o que pode agravar a doença periodontal e intensificar a inflamação sistêmica, contribuindo para a progressão da neurodegeneração (MA et al., 2022; DEMMER et al., 2020). Assim, ao mesmo tempo em que a periodontite pode contribuir para piora do quadro neurológico, a própria doença de Alzheimer pode favorecer piora da condição bucal, estabelecendo um ciclo de retroalimentação patológica. Apesar das limitações metodológicas dos estudos, a consistência dos achados e a coerência dos mecanismos descritos reforçam a plausibilidade biológica dessa associação. A heterogeneidade dos delineamentos, dos critérios diagnósticos e das populações avaliadas ainda limita conclusões definitivas sobre causalidade. Entretanto, a convergência entre achados epidemiológicos, clínicos e experimentais fortalece a hipótese de que a doença periodontal possa atuar como fator associado relevante no desenvolvimento ou progressão da doença de Alzheimer. Do ponto de vista populacional, essa relação apresenta grande relevância, considerando a alta prevalência de ambas as condições e a ausência de um fator etiológico único para a doença de Alzheimer. Nesse contexto, o cuidado com a saúde periodontal pode representar uma abordagem complementar na redução do risco ou na progressão da doença. Essa perspectiva amplia a compreensão da doença de Alzheimer, incorporando fatores periféricos potencialmente modificáveis no seu desenvolvimento e reforçando a importância de estratégias preventivas integradas entre saúde bucal e saúde geral.

Conclusão

A associação entre doença periodontal e doença de Alzheimer apresenta plausibilidade biológica consistente, especialmente mediada por processos inflamatórios sistêmicos e pela possível participação de mecanismos infecciosos. Evidências indicam que mediadores inflamatórios provenientes de condições crônicas periféricas podem influenciar o sistema nervoso central, contribuindo para a neuroinflamação e para a progressão de alterações neurodegenerativas. Embora a relação causal ainda não esteja estabelecida, os achados sugerem que a doença periodontal pode atuar como fator associado relevante no desenvolvimento ou progressão da doença de Alzheimer. Considerando a natureza multifatorial dessa condição, a identificação de fatores potencialmente modificáveis, como a saúde periodontal, representa um avanço importante no contexto clínico e epidemiológico.



Nesse sentido, a incorporação da saúde bucal em estratégias de prevenção e promoção da saúde pode contribuir para uma abordagem mais integrada do cuidado. A elevada prevalência de ambas as doenças reforça a relevância dessa associação do ponto de vista populacional. Por fim, destaca-se a necessidade de estudos adicionais que aprofundem os mecanismos envolvidos e a direção dessa relação, com potencial impacto no desenvolvimento de estratégias preventivas e na abordagem integrada das doenças crônicas.

Referências

KIM, D. H. et al. Periodontitis as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 52, n. 1, p. 45-58, 2025.

KALIAMOORTHY, S. et al. Association between periodontitis and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*, v. 57, n. 4, p. 657-667, 2022.

NADIM, R. et al. Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 91, n. 9, p. 951-960, 2020.

DEMMER, R. T. et al. Periodontal disease and incident dementia: a longitudinal cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 68, n. 11, p. 2537-2544, 2020.

MA, K. S. et al. Dementia and the risk of periodontitis: a population-based cohort study. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 49, n. 3, p. 253-262, 2022.

KANAGASINGAM, S. et al. *Porphyromonas gingivalis* is a strong risk factor for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, v. 4, n. 1, p. 501-511, 2020.

OLSEN, I. *Porphyromonas gingivalis*-induced neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, v. 15, 2021.

MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, V. et al. Association between oral dysbiosis and Alzheimer's disease: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 2, p. 1-15, 2025.

PLACHOKOVA, A. S. et al. Periodontitis as a plausible modifiable risk factor for neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 3, p. 1-18, 2024.

MONTEIRO, A. J. D. et al. Inter-relação entre doença periodontal e doença de Alzheimer: uma revisão de literatura. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, v. 7, p. 1-11, 2025.