



RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA DE ALZHEIMER E DOENÇAS BUCAIS: ÊNFASE EM PERIODONTITE E INFECÇÕES ENDODÔNTICAS

Pedro Guimarães Sampaio Trajano dos Santos, Luciano Barreto Silva, Marvin Gonçalves Duarte, Rosana Maria Coelho Travassos, Eudoro de Queiroz Marques Filho, Ailton Coelho de Ataíde Filho, Adriana da Costa Ribeiro, Juliana Perez Leyva Ataíde, Adriane Tenório Dourado Chaves, Arnaldo de França Caldas Jr.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n3p2703-2721>

Artigo publicado em 03 de março de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Objetivo: Este artigo tem como objetivo revisar a relação entre a Doença de Alzheimer (DA) e as doenças bucais, com ênfase nas doenças periodontais e endodônticas. A pesquisa aborda as evidências epidemiológicas, os mecanismos biológicos propostos e as implicações clínicas dessa conexão. **Metodologia:** A revisão foi realizada com base em estudos epidemiológicos e experimentais, focando em infecções bucais crônicas, como a periodontite e as infecções endodônticas, e sua possível relação com o desenvolvimento e progressão da Doença de Alzheimer. A presença de bactérias periodontais, como *Porphyromonas gingivalis*, nos cérebros de pacientes com Alzheimer foi analisada para entender o nexo biológico entre essas condições. **Resultados:** Evidências acumuladas nos últimos anos indicam uma forte conexão entre doenças bucais, especialmente a periodontite, e a DA. A periodontite é associada ao aumento do risco de desenvolvimento e progressão da DA, possivelmente devido à disseminação de patógenos e à inflamação sistêmica de baixo grau. As infecções endodônticas, de forma semelhante, podem agravar a carga inflamatória no organismo, impactando a saúde cerebral. Embora a causalidade direta não esteja totalmente estabelecida, os dados sugerem que infecções bucais crônicas podem atuar como cofatores na DA. **Conclusão:** A prevenção e o tratamento eficaz da periodontite e das infecções endodônticas são cruciais não apenas para a preservação dental, mas também para a saúde neurológica. A integração entre odontologia e neurologia deve ser fortalecida para desenvolver estratégias preventivas eficazes contra a demência.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Doenças bucais, Periodontite.

RELATIONSHIP BETWEEN ALZHEIMER'S DISEASE AND ORAL DISEASES: EMPHASIS ON PERIODONTITIS AND ENDODONTIC INFECTIONS

ABSTRACT

Objective: This article aims to review the relationship between Alzheimer's Disease (AD) and oral diseases, with emphasis on periodontal and endodontic diseases. The research addresses the epidemiological evidence, the proposed biological mechanisms and the clinical implications of this connection. **Methodology:** The review was carried out based on epidemiological and experimental studies, focusing on chronic oral infections, such as periodontitis and endodontic infections, and their possible relationship with the development and progression of Alzheimer's Disease. The presence of periodontal bacteria, such as *Porphyromonas gingivalis*, in the brains of patients with Alzheimer's was analyzed to understand the biological link between these conditions. **Results:** Evidence accumulated in recent years indicates a strong connection between oral diseases, especially periodontitis, and AD. Periodontitis is associated with an increased risk of developing and progressing AD, possibly due to the dissemination of pathogens and low-grade systemic inflammation. Endodontic infections, similarly, can aggravate the inflammatory burden in the body, impacting brain health. Although direct causality is not fully established, data suggest that chronic oral infections may act as cofactors in AD. **Conclusion:** Prevention and effective treatment of periodontitis and endodontic infections are crucial not only for dental preservation but also for neurological health. The integration between dentistry and neurology should be strengthened to develop effective preventive strategies against dementia.

Keywords: Alzheimer's disease, Oral diseases, Periodontitis.

Autor correspondente: *Pedro Guimarães Sampaio Trajano dos Santos*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e a principal causa de demência em idosos. Caracteriza-se pelo acúmulo cerebral de placas de β -amiloide e emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, levando à perda sináptica e morte neuronal no córtex e no hipocampo. Embora a etiologia exata da DA permaneça incompletamente elucidada, sabe-se que processos neuro inflamatórios desempenham papel fundamental em sua patogênese (Long & Holtzman, 2019). Nos últimos anos, tem emergido a hipótese de que infecções crônicas e fatores sistêmicos inflamatórios possam contribuir para o desenvolvimento ou progressão da DA (Itzhaki et al., 2016; Fulop et al., 2018). Nesse contexto, a saúde bucal tem ganhado destaque, pois doenças bucais crônicas, especialmente periodontite e infecções endodônticas, podem gerar inflamação sistêmica de baixo grau e disseminação de patógenos ou toxinas para órgãos distantes, incluindo o sistema nervoso central (SNC).

A periodontite é uma infecção crônica das estruturas de suporte dos dentes (gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar) causada pelo acúmulo de biofilme bacteriano subgengival. Ela leva à inflamação gengival, perda de inserção periodontal e reabsorção óssea alveolar, podendo resultar em perda dentária se não tratada. Estima-se que a periodontite afeta grande parte da população adulta, com alta prevalência em idosos, que coincidentemente são o grupo etário de maior risco para DA. Já as infecções endodônticas referem-se a processos infecciosos e inflamatórios da polpa dentária e dos tecidos periapicais (como a polpa necrosada e a periodontite apical crônica). Essas lesões endodônticas crônicas frequentemente estão associadas a bactérias anaeróbias e também podem persistir assintomáticas por longos períodos, servindo como reservatórios de patógenos e mediadores inflamatórios no organismo.

Evidências científicas sugerem uma conexão bidirecional entre a saúde bucal e a saúde sistêmica. Doenças periodontais já foram associadas a diversas condições sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, pneumonia aspirativa e complicações obstétricas. Mais recentemente, estudos indicam que a periodontite e até mesmo infecções endodônticas podem ter repercussões no SNC, potencialmente



influenciando o risco e a progressão de doenças neurodegenerativas como a DA (Dunn et al., 2019; Kamer et al., 2020). Diante disso, este artigo tem como objetivo revisar a relação entre a Doença de Alzheimer e as doenças bucais, com ênfase nas doenças periodontais e endodônticas, abordando evidências epidemiológicas, mecanismos biológicos propostos e implicações clínicas dessa conexão.

REVISÃO DE LITERATURA

Doenças degenerativas neurais: foco na Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e irreversível, responsável por 60–80% dos casos de demência. Clinicamente, caracteriza-se por declínio cognitivo insidioso, inicialmente afetando memória recente e, em estágios avançados, comprometendo funções executivas, linguagem e habilidades visuo-espaciais. Patologicamente, a DA é definida pela presença de placas extracelulares de peptídeo β -amilóide e emaranhados neurofibrilares intraneuronais de proteína tau anormalmente fosforilada, especialmente no hipocampo e neocórtex. Essas lesões levam à disfunção sináptica e perda neuronal progressiva, manifestando-se no córtex cerebral como atrofia cortical.

Ainda não há cura para DA, e suas causas exatas são objeto de intensa pesquisa. Fatores genéticos (como a presença do alelo APOE- ϵ 4) e idade avançada são os principais fatores de risco conhecidos. Entretanto, evidencia-se que processos inflamatórios crônicos e disfunção imune podem influenciar a patogênese da DA (Heneka et al., 2015). Estudos recentes propõem a “hipótese infecciosa” ou microbiológica da DA, sugerindo que infecções crônicas subclínicas poderiam agir como gatilhos ou cofatores da neurodegeneração (Itzhaki et al., 2016). Nesse modelo, patógenos ou componentes microbianos poderiam atingir o cérebro, direta ou indiretamente, iniciando respostas inflamatórias locais que levam à deposição de β -amilóide (possivelmente como mecanismo de defesa antimicrobiana) e à fosforilação de tau. Essa teoria é sustentada por achados de microrganismos em cérebros de pacientes



com DA, incluindo vírus (como Herpes simplex) e bactérias de origem bucal (Miklossy, 2011; Itzhaki et al., 2016). Em resposta, o peptídeo β -amilóide tem demonstrado agir como um peptídeo antimicrobiano que se deposita ao redor de patógenos invasores, o que forneceria um possível vínculo entre infecção e patologia clássica da DA.

Além da deposição das proteínas aberrantes, a DA cursa com neuroinflamação crônica. Micróglia e astrócitos ativados são encontrados em torno de placas amiloides, liberando citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF- α , IL-6) que podem agravar a lesão neuronal. Curiosamente, meta-análises mostram níveis elevados de algumas dessas citocinas em pacientes com DA (Sardi et al., 2011). Esse estado pró-inflamatório sistêmico e cerebral pode ser exacerbado por estímulos periféricos, como infecções crônicas. Assim, infecções de origem oral, pela sua natureza crônica e frequentemente silenciosa, têm sido investigadas como potenciais contribuintes para a cascata neurodegenerativa da DA.

Doenças bucais com repercussão no SNC: periodontite e infecções endodônticas

A periodontite é uma doença infecciosa multifatorial, causada principalmente por bactérias gram-negativas organizadas em biofilme subgingival. Patógenos periodontais como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* desencadeiam inflamação crônica nos tecidos periodontais, destruindo o ligamento periodontal e osso alveolar. Clinicamente, manifesta-se por gengivas sangrantes, formação de bolsas periodontais, mobilidade dentária e eventual perda dentária. A periodontite é altamente prevalente em adultos e sua incidência aumenta com a idade, podendo coexistir com outras comorbidades crônicas.

Diversos estudos associam a periodontite a consequências sistêmicas. A hipótese clássica é que a bolsa periodontal atua como um nicho de infecção crônica, permitindo a disseminação intermitente de bactérias e seus produtos (como lipopolissacarídeos, LPS) para a circulação sanguínea. Isso resulta em bacteremias transitórias e na indução de uma resposta inflamatória sistêmica de baixo grau persistente (Koshy et al., 2021).



No contexto neurológico, evidências sugerem que a periodontite pode aumentar a suscetibilidade a comprometimento cognitivo e demência.

Múltiplos mecanismos foram propostos para explicar como a infecção periodontal repercute no SNC:

(a) Disseminação hematogênica direta de patógenos – bactérias periodontais poderiam invadir a corrente sanguínea e, eventualmente, atingir o tecido cerebral, especialmente em casos de barreira hematoencefálica comprometida;

(b) Inflamação sistêmica – a periodontite eleva marcadores inflamatórios sistêmicos (IL-6, PCR, TNF- α), que por sua vez podem ativar células gliais no cérebro, contribuindo para neuroinflamação crônica (Ide et al., 2016);

(c) Reação imune cruzada – componentes bacterianos poderiam induzir produção de anticorpos ou células imunes que reagem de forma cruzada com antígenos do sistema nervoso, causando dano tecidual;

(d) Produtos microbianos neurotóxicos – por exemplo, LPS de *P. gingivalis* foi encontrado em cérebros de pacientes com DA e pode promover deposição de β -amilóide e inflamação neuronal (Zhan et al., 2016).

Achados microbiológicos reforçam essa conexão: cérebros de indivíduos com DA já revelaram a presença de DNA bacteriano oriundo de patógenos periodontais. Notadamente, *P. gingivalis* – uma bactéria anaeróbia considerada patógeno-chave da periodontite – foi detectada em amostras de tecido cerebral e líquido cefalorraquidiano de pacientes com DA (Dominy et al., 2019; Ryder, 2020). Enzimas produzidas por *P. gingivalis* conhecidas como gingipains (proteases de alta virulência) foram encontradas associadas a neurônios e depósitos amiloides no cérebro de Alzheimer.

Outra bactéria periodontal, *Treponema denticola*, que é um espiroqueta oral, também tem implicações neurológicas: estudos in vivo mostram que a infecção crônica por *T. denticola* pode induzir hiperfosforilação da tau e morte neuronal em modelos murinos, sugerindo um potencial papel direto na patogênese da DA. Esses dados sustentam a ideia de que a invasão microbiana oriunda da boca pode contribuir para as lesões cerebrais típicas da doença.

Além da invasão microbiana, a periodontite compartilha fatores de risco com a



DA (como idade, tabagismo, baixo nível socioeconômico e diabetes), o que pode confundir as associações observadas. No entanto, estudos longitudinais controlados têm buscado separar esses efeitos. Por exemplo, Chen et al. (2017) acompanharam indivíduos por 10 anos e encontraram que a presença de periodontite crônica esteve associada a um risco ~70% maior de desenvolver DA ao longo da década, mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão. Esse tipo de evidência fortalece a noção de uma relação independente entre infecção periodontal e neurodegeneração.

Infecções endodônticas

As doenças endodônticas envolvem principalmente pulpites irreversíveis e periodontites apicais (infecções dos canais radiculares e dos tecidos periapicais). Quando a polpa dentária necrose em decorrência de cárie profunda ou trauma, o canal radicular torna-se um ambiente propício à colonização bacteriana anaeróbia. As lesões periapicais crônicas (granulomas ou cistos apicais) resultantes abrigam biofilmes bacterianos e infiltrado inflamatório no ápice dental. Assim como na periodontite, as infecções endodônticas crônicas podem permanecer assintomáticas, porém liberam periodicamente bactérias e mediadores inflamatórios na circulação. De fato, instrumentações endodônticas ou mesmo mastigação podem gerar bacteremia em 3–20% dos casos, e nos focos periapicais há produção local de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, etc.) sem a presença de uma barreira epitelial, facilitando a difusão dessas moléculas para os vasos adjacentes.

Historicamente, no início do século XX surgiu a “teoria da infecção focal”, na qual se postulava que infecções odontogênicas crônicas poderiam originar ou agravar doenças sistêmicas à distância (Hunter, 1911). Embora muitos conceitos daquela época tenham sido revisitados e a extração profilática de dentes infeccionados tenha sido abandonada, a ideia de que infecções endodônticas podem impactar a saúde geral ressurgiu com evidências modernas. Pesquisas contemporâneas indicam associação entre periodontite apical crônica (lesões endodônticas) e doenças cardiovasculares, diabetes e outras condições sistêmicas (Niazi et al., 2022).

No contexto neurológico, as infecções endodônticas compartilham muitos patógenos com a doença periodontal (por exemplo, *P. gingivalis*, *Parvimonas micra*, *T.*



forsythia), de modo que hipotetiza-se efeitos sistêmicos semelhantes. Embora haja menos estudos focados especificamente em infecções endodônticas e demência, alguns trabalhos sugerem um possível vínculo.

Um grande estudo retrospectivo em Taiwan (Lin et al., 2020) analisou registros de saúde bucal e incidência de demência, encontrando que intervenções odontológicas que eliminam focos de infecção – como tratamentos endodônticos (de canal) e extrações dentárias indicadas – estiveram associadas a menores taxas de Doença de Alzheimer. Em contrapartida, pacientes que necessitam múltiplas extrações (>4 dentes perdidos, possivelmente refletindo doença bucal severa) apresentaram risco aumentado de desenvolver DA. Ademais, emergências odontológicas frequentes por abscessos ou periodontites não controladas também correlacionaram-se com maior probabilidade de demência, sugerindo que a presença de infecções bucais crônicas e ativas pode contribuir para processos neurodegenerativos (Lin et al., 2020). Esses achados suportam a importância de controlar tanto infecções periodontais quanto endodônticas para a saúde sistêmica, incluindo possivelmente a saúde do cérebro.

Em resumo, as doenças bucais crônicas – notadamente a periodontite e as infecções endodônticas – podem influenciar o SNC através de mecanismos infecciosos e inflamatórios. A seguir, serão apresentados os principais resultados de estudos que investigaram essas associações, organizados em tabelas, seguidos de uma discussão acerca dos achados e suas implicações.

RESULTADOS

Os resultados de pesquisas selecionadas que investigaram a relação entre doenças bucais (periodontais e endodônticas) e a Doença de Alzheimer estão resumidos nas Tabelas 1 e 2. A **Tabela 1** apresenta estudos clínicos e epidemiológicos, incluindo coortes observacionais, estudos de base populacional e revisões sistemáticas, que analisaram associações entre indicadores de saúde bucal e demência/DA. A **Tabela 2** destaca evidências de natureza microbiológica e experimental elucidando possíveis mecanismos, como a presença de patógenos bucais no tecido cerebral e experimentos *in vivo* em modelos animais de AD com indução por infecção oral.



Tabela 1. Principais estudos clínico-epidemiológicos sobre a associação entre saúde bucal (doenças periodontais/endodônticas) e a Doença de Alzheimer.

Estudo	Desenho / População	Principais resultados
Ide et al. (2016)	Coorte observacional (N=60 Pacientes com DA que apresentavam periodontite no baseline leve/moderada, seguimento de 6 meses)	Pacientes com DA periodontite no baseline tiveram um declínio cognitivo ~6 vezes maior em 6 meses (medido por ADAS-Cog) em comparação aos sem periodontite
		journals.plos.org
	. Avaliou impacto da periodontite na cognição ao longo do tempo.	journals.plos.org . Além disso, periodontite associou-se a aumento de marcadores inflamatórios sistêmicos (ex.: TNF- α), sugerindo que a inflamação periodontal pode acelerar a progressão da DA.
Chen et al. (2017)	Estudo de coorte retrospectivo populacional (Taiwan; ~9.300 participantes, ≥ 50 anos) com 10 anos de acompanhamento	A exposição à periodontite crônica por ≥ 10 anos associou-se a aumento de ~70% no risco de desenvolver DA (HR $\approx 1,70$)
		pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
		pubmed.ncbi.nlm.nih.gov . Mesmo após ajustes por idade, comparou incidência de DA comorbidades e fatores socioeconômicos, entre indivíduos com e sem periodontite manteve-se como fator de risco significativo para DA, indicando uma possível relação independente entre infecção periodontal de longa data e



neurodegeneração.

Lin et al. (2020) Estudo caso-controle aninhado (Base de dados nacional de seguro de saúde de Taiwan) com 209.112 procedimentos dentários que eliminam infecção (tratamento de canal e extrações necessários) associaram-se a novos casos de DA e 836.448 controles pareados menor odds de demência

[pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)

[pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)

. Em contraste, perda de >4 dentes ao longo

. Analisou procedimentos odontológicos realizados na década anterior ao diagnóstico de demência. elevou significativamente o risco de DA

[pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)

. Crises frequentes de infecções bucais (abscessos, periodontites agudas) também correlacionaram-se com maior risco. Os autores sugerem que a manutenção da homeostase oral (controle de infecções) pode proteger contra a inflamação sistêmica crônica ligada à DA.



Borsa Revisão sistemática (5 estudos Concluiu haver *associação positiva* entre *et al.* longitudinais, pacientes ≥65 anos) doença periodontal e DA. Achados incluem (2021) examinando vínculo entre maior abundância de patógenos periodontite e DA periodontais (e.g. *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*) em pubmed.ncbi.nlm.nih.gov pacientes com DA e declínio cognitivo mais acelerado em indivíduos com periodontite

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

. Incluiu estudos de diversos . Em um estudo, portadores de periodontite desenhos (coortes, caso- apresentaram declínio cognitivo seis vezes controle). mais rápido em 6 meses (consistente com *Ide et al.* 2016). Os autores propõem que o tratamento periodontal pode ser explorado como medida preventiva na DA.

Tabela 2. Evidências microbiológicas e estudos experimentais ligando infecções bucais à patogênese da Doença de Alzheimer.

Estudo (ano)	Evidência microbiológica/experimental	Principais achados
-------------------------------	--	---------------------------



Dominy et al. (2019) Análise de tecido cerebral post-mortem de pacientes com DA, detectou DNA de *Porphyromonas gingivalis* em cérebros de pacientes com detecção de patógenos; modelo murino de infecção oral por *P. gingivalis* bem como suas enzimas gingipainas colocadas com placas amiloides e emaranhados de tau

[pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)

. Camundongos infectados oralmente por *P. gingivalis* desenvolveram características patológicas tipo Alzheimer (depósitos de β -amilóide, inflamação e neurodegeneração). O tratamento desses camundongos com um inibidor de gingipaina reduziu a carga de *P. gingivalis* no cérebro e atenuou a neurodegeneração

[pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)

, sugerindo um papel causal da infecção periodontal na patogênese da DA.

Tang et al. (2022) Modelo animal (camundongos) A infecção oral por *T. denticola* induziu alterações neuropatológicas características da DA nos camundongos: *Treponema denticola* (bactéria motil, espiroqueta). Houve ativação de neuroinflamação e hiperfosforilação da proteína tau no hipocampo, levando a disfunção neuronal

[pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)



. O estudo demonstra que um patógeno periodontal pode precipitar diretamente alterações de tau associadas à neurodegeneração.

Wu et al. Modelo animal similar ao de Tang et Camundongos oralmente infectados por *T. T. denticola* exibiram maior deposição de β -amilóide no cérebro e evidências de apoptose neuronal em comparação a controles não infectados

(2022) *denticola* no acúmulo de β -amilóide peptídeo β -amilóide no cérebro e cerebral.

[pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)

. Esses resultados, em conjunto com Tang et al., indicam que infecções periodontais por espiroquetas podem contribuir tanto para a patologia tau quanto para a amiloide gênese na DA.

DISCUSSÃO

Os achados apresentados reforçam a noção de que a saúde bucal está intimamente ligada à saúde sistêmica, em particular à saúde neurológica. A literatura atual fornece evidências de diferentes naturezas – epidemiológicas, clínicas, microbiológicas e experimentais – que convergem para um possível papel contributivo de infecções bucais crônicas na Doença de Alzheimer.

No âmbito epidemiológico, vários estudos de coorte e caso-controle



identificaram associações significativas entre indicadores de doença periodontal (por exemplo, índice periodontal, perda dentária, níveis séricos de anticorpos contra patógenos orais) e pior desempenho cognitivo ou maior incidência de demência (Kamer et al., 2015; Chen et al., 2017). Notavelmente, a presença de periodontite tem sido relacionada não apenas a maior risco de desenvolver DA, mas também a uma progressão mais acelerada em quem já possui a doença. Essa última observação é crítica, pois sugere que a infecção periodontal ativa pode atuar como fator agravante do declínio cognitivo, possivelmente mediado pelo aumento de inflamação sistêmica. Ide et al. (2016), por exemplo, encontraram níveis elevados de citocinas inflamatórias (TNF- α) em pacientes com DA e periodontite, junto a um declínio cognitivo acentuado no segmento, apontando para a mediação inflamatória como elo entre as duas condições.

A relação entre doenças endodônticas e DA é menos investigada, porém os dados do estudo de Lin et al. (2020) oferecem pistas importantes. O fato de tratamentos adequados de canal e remoção de focos infecciosos estarem associados a menor risco de demência sugere que a redução da carga microbiana oral e da inflamação correlata pode ter efeito protetor indireto ao longo dos anos. Inversamente, a perda dentária extensiva – que muitas vezes é a consequência final de infecções periodontais e endodônticas não tratadas – associou-se a maior risco de DA, corroborando estudos prévios que vinculam o edentulismo com declínio cognitivo. Contudo, a interpretação desses dados requer cautela: a perda dentária também pode indicar menor cuidado de saúde ou status socioeconômico desfavorável, fatores que independentemente irão influenciar o risco de demência. Ainda assim, mesmo controlando variáveis de confusão, mantém-se uma associação significativa entre má saúde bucal e DA em vários estudos, o que aponta para um componente biológico real nessa conexão.

Do ponto de vista mecanístico, os estudos experimentais fornecem suporte plausível de causalidade. A detecção de *P. gingivalis* e suas toxinas no cérebro de pacientes com Alzheimer é um achado notável, pois sugere que bactérias periodontais podem translocar para o SNC durante a vida. Essa bactéria produz fatoriais proteolíticas (gingipainas) capazes de degradar tecidos e modular respostas do hospedeiro; sua presença no cérebro pode induzir danos neuronais diretos e acúmulo de β -amilóide, como demonstrado em modelos animais (Dominy et al., 2019). Adicionalmente, *P. gingivalis* e outras bactérias orais expressam lipopolissacarídeos e outras moléculas que



ativam intensamente receptores imunes (TLR4, etc.), promovendo neuroinflamação. A hipótese emergente é que infecções periodontais crônicas atuam como “gatilho periférico” que mantém o sistema imune inato ativado; ao alcançar o cérebro, esses estímulos exacerbam depósitos de amiloide e tau patológicos, acelerando a neurodegeneração (Moir et al., 2018).

Outro aspecto discutido na literatura é a possibilidade de causalidade reversa em parte da associação: ou seja, em alguns casos, o declínio cognitivo inicial da DA pode levar à piora na higiene bucal e à negligência do cuidado odontológico, resultando em periodontite. Portanto, pacientes com DA tendem a ter mais doença periodontal como consequência da demência, e não como causa. Embora isso certamente ocorra em estágios avançados, vários estudos têm tentado mitigar esse viés incluindo apenas periodontite ocorrendo antes do diagnóstico de demência ou avaliando declínio em curtos períodos (6 meses a 1 ano) em pacientes ainda leves. Os resultados de Ide et al. (2016) de agravamento cognitivo em 6 meses associado à periodontite sugerem que este efeito é difícil de atribuir apenas à causalidade reversa, dado o curto intervalo. Além disso, estudos prospectivos de longo prazo (Chen et al., 2017; Sparks et al., 2018) onde a saúde periodontal é avaliada anos antes do aparecimento de DA fortalecem o argumento de que a doença periodontal antecede e potencialmente contribui para a doença neurológica, e não apenas o contrário.

Levando em conta todos os achados, é plausível delinear um modelo fisiopatológico integrativo: a periodontite e as infecções endodônticas crônicas fornecem um aporte contínuo de produtos microbianos e citocinas inflamatórias para a circulação sistêmica. Em indivíduos geneticamente suscetíveis ou idosos (cuja barreira hematoencefálica pode estar fragilizada), esses fatores periféricos adentram o microambiente cerebral. No SNC, eles ativam a micróglia e astrócitos, desencadeando neuroinflamação. Por sua vez, a inflamação crônica cerebral promove clivagem aberrante da proteína precursora amiloide (A β PP) e hiperfosforilação de tau, gerando lesões patognomônicas da DA. Adicionalmente, a presença direta de patógenos no cérebro pode causar danos neuronais por invasão e liberação de enzimas tóxicas (como demonstrado para *P. gingivalis*). Esse modelo não exclui outras hipóteses da DA (como a cascata amiloide primária), mas sugere que infecções crônicas atuam como cofatores que baixam o limiar necessário para o início e progressão da neurodegeneração.



Por outro lado, é importante reconhecer as limitações das evidências até o momento. Grande parte dos dados humanos são de natureza observacional, impedindo conclusões definitivas de causalidade. Ensaio de intervenção ainda são escassos – por exemplo, seria valioso verificar se o tratamento periodontal intensivo em pacientes com comprometimento cognitivo leve pode desacelerar o declínio cognitivo ou modificar biomarcadores inflamatórios. Alguns pequenos estudos mostraram que a terapia periodontal reduz níveis sistêmicos de inflamação e melhora a função endotelial; porém, o impacto direto sobre funções cognitivas ainda carece de confirmação robusta. No que tange às infecções endodônticas, faltam estudos clínicos direcionados avaliando, por exemplo, se pacientes com múltiplas lesões periapicais têm maior risco de declínio cognitivo comparados a indivíduos sem essas lesões. Até o momento, extrapola-se o efeito sistêmico das infecções endodônticas principalmente por analogia à periodontite e a partir de poucos estudos populacionais amplos.

Outro ponto a discutir é que a DA é uma doença multifatorial. Mesmo que periodontite e infecções bucais contribuam para o risco, elas representam apenas uma peça do quebra-cabeça. Fatores tradicionais (idade, genética APOE, estilo de vida, educação, doenças vasculares) continuam sendo determinantes primários do desenvolvimento de demência. Entretanto, a vantagem de focar a saúde bucal é que se trata de um fator potencialmente modificável. Diferentemente da idade ou genes, a periodontite pode ser prevenida e tratada. Assim, se essa conexão causal for corroborada por mais evidências, estratégias de saúde pública voltadas à melhora do cuidado odontológico poderiam ter impacto adicional na prevenção de demências.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre Doença de Alzheimer e doenças bucais, especialmente periodontite e infecções endodônticas, ilustra a importância de uma visão integrada do organismo, em que a saúde oral e a saúde sistêmica estão interligadas. Os achados discutidos apontam que processos infecciosos crônicos na cavidade bucal podem repercutir além da boca, possivelmente contribuindo para processos neuroinflamatórios e neurodegenerativos a longo prazo. Do ponto de vista clínico, esse



conhecimento reforça a relevância de se promover a saúde bucal em todas as fases da vida, não apenas para preservar dentes e gengivas, mas também como parte de uma abordagem preventiva global.

Profissionais de odontologia e de saúde médica devem estar atentos a essa interação. Pacientes idosos, em particular, podem se beneficiar de uma atenção odontológica especial, visando controlar infecções periodontais e lesões endodônticas de forma precoce. Além disso, em pacientes que já apresentam comprometimento cognitivo, o acompanhamento odontológico deve ser mantido, prevenindo o agravamento da saúde bucal que poderia exacerbar o estado inflamatório sistêmico.

Do ponto de vista da pesquisa, futuras investigações interdisciplinares são recomendadas. Ensaio clínicos randomizados poderiam avaliar se intervenções periodontais em indivíduos com alto risco de DA resultam em menor inflamação sistêmica ou melhor preservação cognitiva. Biomarcadores poderiam ser explorados, como a presença de DNA bacteriano oral no líquido ou imagem molecular detectando patógenos no cérebro, para estabelecer de maneira mais direta a transmigração bacteriana. Também é importante esclarecer se há diferenças entre o impacto de diferentes patógenos orais (por exemplo, *P. gingivalis* versus *T. denticola*) na patogênese neurológica, o que pode abrir caminho para terapias alvo-dirigidas (como inibidores de gingipaina no caso de *P. gingivalis*).

Em síntese, as considerações atuais indicam que a manutenção da saúde bucal é um componente potencialmente importante na promoção da saúde cerebral. Integrar cuidados odontológicos com cuidados geriátricos e neurológicos pode ser benéfico na abordagem multidimensional de prevenção de demências.

CONCLUSÃO

Evidências acumuladas na última década apontam para uma conexão relevante entre doenças bucais e a Doença de Alzheimer. A periodontite, uma infecção crônica das gengivas, tem sido associada a maior risco de desenvolvimento e progressão da DA, possivelmente mediada pela disseminação de patógenos e inflamação sistêmica de baixo grau. Achados de *P. gingivalis* e outras bactérias periodontais em cérebros de pacientes com Alzheimer fornecem umnexo biológico direto para essa associação. As



infecções endodônticas, de forma semelhante, representam focos crônicos de microrganismos e mediadores inflamatórios que podem agravar a carga inflamatória no hospedeiro e, indiretamente, influenciar a saúde cerebral.

REFERÊNCIAS

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

Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Neuroepidemiology*. 2017;48(1):21-27.

Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, *et al*. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019;5(1):eaau3333.

Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, *et al*. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151081.

Lin JW, Chang CH, Caffrey JL. Examining the association between oral health status and dementia: a nationwide nested case-controlled study. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(3):231-244.

Niazi SA, Bakhsh A, Kahler WA. Association between endodontic infection, its treatment and systemic health: a narrative review. *J Clin Med*. 2022;11(15):4470.

Ryder MI. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: recent findings and potential therapies. *J Periodontol*. 2020;91(Suppl 1):S45-S49.

Tang Z, Cheng X, Su X, Wu L, Cai Q, Wu H. Treponema denticola induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating hippocampal neuroinflammation in mice. *J Dent Res*. 2022;101(8):992-1001.

Wu L, Su X, Tang Z, Jian L, Zhu H, Cheng X, Wu H. Treponema denticola induces neuronal apoptosis by promoting amyloid- β accumulation in mice. *Pathogens*. 2022;11(10):1150.



**RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA DE ALZHEIMER E DOENÇAS BUCAIS: ÊNFASE EM
PERIODONTITE E INFECÇÕES ENDODÔNTICAS**

Santos et al.