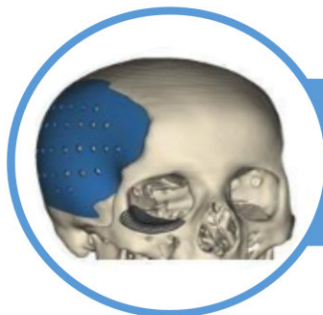




Implicações dos Fatores de Virulência de *Porphyromonas gingivalis* na Patogênese da Doença de Alzheimer em Contexto de Periodontite Crônica - Uma Revisão Integrativa da Literatura

Emanuelle Cecília Santos Silva, Ketelyn Martins Frutuoso, Letícia Amanda Costa Oliveira, Thalya da Silva Magalhaes, Anderson Soares Souza, Artur Lage Pedroso



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n5p1380-1390>

Artigo recebido em 14 de Abril e publicado em 24 de Maio de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa crônica, progressiva e multifatorial, caracterizada por declínio cognitivo, perda de memória e comprometimento funcional progressivo. Com o envelhecimento populacional, seu impacto epidemiológico e socioeconômico tem se intensificado, consolidando-a como um dos principais desafios em saúde pública global. Evidências emergentes têm sugerido uma possível correlação entre processos infecciosos crônicos e a patogênese da DA, especialmente no que se refere à presença de *Porphyromonas gingivalis*, bactéria gram-negativa associada à periodontite crônica. Essa bactéria é capaz de produzir fatores de virulência — como gingipaínas, lipopolissacarídeos (LPS) e vesículas da membrana externa (OMVs) — que contribuem para a disbiose microbiana, perpetuam a inflamação e podem atravessar a barreira hematoencefálica, induzindo neuroinflamação e agravando os mecanismos celulares envolvidos na formação de placas β -amiloides e emaranhados neurofibrilares. O presente estudo, conduzido por meio de uma revisão integrativa da literatura, teve como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis que investigam a associação entre infecções periodontais por *P. gingivalis* e a fisiopatologia da DA. Os achados sugerem que infecções periodontais crônicas podem atuar como fatores contribuintes para o desenvolvimento e progressão da DA. Dessa forma, destaca-se a importância da vigilância e do manejo periodontal como estratégia preventiva auxiliar na abordagem multidisciplinar de pacientes com risco ou diagnóstico de demência.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; *Porphyromonas gingivalis*; Periodontite Crônica; Neuroinflamação; Fatores de virulência.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a chronic, progressive, and multifactorial neurodegenerative disorder characterized by cognitive decline, memory loss, and progressive functional impairment. With the global aging population, its epidemiological and socioeconomic impact has increased, making it one of the most pressing challenges in public health. Emerging evidence suggests a potential correlation between chronic infectious processes and the pathogenesis of AD, particularly regarding the presence of *Porphyromonas gingivalis*, a gram-negative bacterium associated with chronic periodontitis. This microorganism produces virulence factors—such as gingipains, lipopolysaccharides (LPS), and outer membrane vesicles (OMVs)—which contribute to microbial dysbiosis, sustain inflammation, and may cross the blood-brain barrier, inducing neuroinflammation and exacerbating cellular mechanisms involved in the formation of β -amyloid plaques and neurofibrillary tangles. This study, conducted through an integrative literature review, aimed to analyze the available scientific evidence regarding the association between *P. gingivalis* infections and AD pathophysiology. The findings suggest that chronic periodontal infections may act as contributing factors in the development and progression of Alzheimer's disease. Thus, the importance of periodontal surveillance and management is highlighted as a potential preventive strategy within the multidisciplinary care of patients at risk for or diagnosed with dementia.

Keywords: Alzheimer's Disease; *Porphyromonas gingivalis*; Chronic Periodontitis; Neuroinflammation; Virulence Factors.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e crônico, caracterizado pela perda de memória, déficits cognitivos e alterações comportamentais, culminando em comprometimento funcional em estágios avançados (Cavalcanti & Engelhardt, 2012; Sereniki & Vital, 2008). Representa a forma mais comum de demência em idosos, sendo responsável por 60–70% dos casos diagnosticados (Ilha et al., 2016). Estimativas da Organização Mundial da Saúde indicam que o número global de indivíduos com demência pode alcançar 139 milhões até 2050, configurando a DA como um desafio crescente à saúde pública.

A etiologia da DA envolve fatores genéticos e ambientais, como estresse oxidativo, metais pesados e infecções crônicas (Smith, 1999). Recentemente, estudos têm sugerido uma possível associação entre a DA e a periodontite, doença inflamatória crônica de origem infecciosa, cuja principal agente etiológico é a bactéria *Porphyromonas gingivalis* (Liu et al., 2024). Essa espécie gram-negativa, associada à destruição tecidual e à persistência da inflamação periodontal, tem sido implicada em processos neuroinflamatórios e degenerativos sistêmicos (Silva et al., 2024).

A periodontite, anteriormente classificada em formas crônica e agressiva, passou por revisão conceitual em 2017 pela AAP/EFP, adotando uma abordagem baseada em estadiamento (I a IV) e graduação da progressão da doença (Costa et al., 2019). Contudo, para fins de análise, este estudo também considera a definição tradicional de periodontite crônica conforme proposta por Newman et al. (2018), dada sua ampla aceitação na literatura científica.

Diante do crescente corpo de evidências que relaciona doenças periodontais a alterações sistêmicas, especialmente neurológicas, o presente estudo tem como objetivo analisar através de uma revisão de literatura a possível interrelação entre a infecção por *P. gingivalis* na periodontite crônica e seus efeitos na fisiopatologia da Doença de Alzheimer, contribuindo para o entendimento de mecanismos patológicos compartilhados e potenciais abordagens terapêuticas integradas.

Metodologia

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, com o propósito de identificar, analisar e sintetizar evidências científicas acerca da possível associação entre *Porphyromonas gingivalis*, agente periodontopatogênico predominante na periodontite crônica, e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Doença de Alzheimer.

A busca bibliográfica foi conduzida nas seguintes bases de dados: **PubMed**, **ScienceDirect**, **SciELO**, **Google Scholar** e **Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)**. Foram utilizados os descritores: “*Periodontite*”, “*Nova Classificação de Periodontite*”, “*Porphyromonas gingivalis*” e “*Doença de Alzheimer*”, bem como suas combinações em português, inglês e espanhol, com o uso de operadores booleanos (*AND* e *OR*) para otimização dos resultados.

Foram incluídas publicações entre os anos de **1999 e 2025**, que abordassem de forma direta ou indireta a relação entre infecções periodontais e processos neurodegenerativos, com ênfase nos estudos envolvendo *P. gingivalis* e Alzheimer. Artigos que apresentavam coerência temática, metodológica e relevância científica foram selecionados, independentemente do delineamento. Complementarmente, foram incluídos capítulos da obra “**Periodontia Clínica**”, de Newman e Carranza (edições de 2016 a 2018), em virtude de sua importância consolidada na literatura odontológica.

Foram adotados como critérios de exclusão: duplicidade de registros, ausência de dados relevantes para os objetivos do estudo, inconsistência metodológica, publicações fora do recorte temporal estipulado e materiais cuja indexação não fosse reconhecida por bases científicas de qualidade.

Resultados

Os estudos selecionados foram sistematicamente organizados conforme o tipo de delineamento metodológico (revisão de literatura, estudo experimental ou artigo de opinião), ano de publicação, autoria e principais conclusões extraídas de cada trabalho. A Tabela 1 apresenta a caracterização individual dos artigos incluídos na revisão integrativa, evidenciando os achados centrais relacionados à associação entre *Porphyromonas gingivalis* e a Doença de Alzheimer. Já a Tabela 2 sintetiza quantitativamente a distribuição dos artigos segundo o tipo de estudo identificado na literatura, permitindo uma visão geral da predominância das abordagens investigativas encontradas.

Tabela 1 – Caracterização Individual dos Artigos

Autor(es)	Ano	Tipo de Estudo	Conclusão / Resultado Principal
Liu et al.	2024	Revisão	Identificaram associação entre <i>P. gingivalis</i> , inflamação sistêmica e Alzheimer; destacaram o papel de OMVs e gingipaínas.
Singh et al.	2015	Revisão	A infecção periodontal por <i>P. gingivalis</i> leva à inflamação sistêmica e aumenta o risco de demência, incluindo Alzheimer.
Ryder	2020	Revisão	Sugeriu relação mecanicista entre DA e periodontite; destacou gingipaínas como alvos terapêuticos.
Telles, Silva e Vidal	2020	Revisão	Verificaram associação entre DA e periodontite; ressaltaram a importância da atuação do cirurgião-dentista.
Dominy et al.	2019	Estudo experimental	Inibidores de gingipaínas reduziram inflamação, beta-amiloide e neurodegeneração em modelo animal.
Martins e Sousa	2021	Revisão	Sugeriram que <i>P. gingivalis</i> influencia a neurodegeneração via infecção e ativação inflamatória.
Yang, Wise e Fukuchi	2020	Revisão	A inflamação mediada por TLR4, NLRP3 e sistema complemento contribui para a patogênese da DA.
Ishida et al.	2017	Estudo experimental	<i>P. gingivalis</i> exacerba a deposição de beta-amiloide e agrava déficits cognitivos em camundongos.
Wan e Fan	2023	Artigo de opinião	Destacaram que a deposição de amiloide pode ser resposta imune a infecções; relação com <i>P. gingivalis</i> ainda inconclusiva.
Huang et al.	2025	Revisão	<i>P. gingivalis</i> contribui para DA por meio de neuroinflamação e estresse oxidativo.
Marta et al.	2021	Revisão	Fatores de virulência (gingipaínas, LPS) induzem marcadores de DA; mais estudos são necessários.
Gonçalves	2023	Revisão	Periodontite pode ser considerada fator de risco modificável para Alzheimer.

Tabela 2 - Distribuição dos Artigos- Tipo de Estudo

Tipo de Estudo	Numero de Estudos encontrados	Conflito de Interesse
Revisão	9	Os autores declaram que não há conflitos de interesse

Artigo de opinião	1	Os autores declaram que não há conflitos de interesse
Estudo experimental	2	Os autores declaram que não há conflitos de interesse

5 DISCUSSÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa complexa, cuja etiologia envolve fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Tradicionalmente, a patogênese da DA tem sido explicada pelas hipóteses do acúmulo de placas senis compostas por peptídeo β -amiloide ($A\beta$) e da formação dos emaranhados neurofibrilares resultantes da hiperfosforilação da proteína Tau (Smith, 1999; Cavalcanti e Engelhardt, 2012; Falco et al., 2015; Sereniki e Vital, 2008; Machado, Carvalho e da Rocha Sobrinho, 2020). Esses processos desencadeiam alterações na homeostase iônica, disfunção sináptica e morte neuronal, particularmente em regiões críticas como o hipocampo e o córtex cerebral (Sakono e Zako, 2010; Oliveira e Marques, s.d.; Barreto, 2005).

Embora o envelhecimento seja o principal fator de risco, a compreensão atual da DA aponta para um caráter multifatorial, com crescente evidência da participação de processos inflamatórios crônicos na sua progressão (Gonçalves, 2023; Liu et al., 2024). Nesse contexto, destaca-se o papel de agentes infecciosos, especialmente a bactéria *Porphyromonas gingivalis*, associada à periodontite crônica, como possível fator de risco modificável para a DA (Telles, Silva e Vidal, 2020; Huang et al., 2025).

Estudos demonstram que *P. gingivalis* é capaz de induzir respostas neuroinflamatórias por meio de diferentes mecanismos. Sua migração da cavidade oral ao sistema nervoso central pode ocorrer por via hematogênica (Liu et al., 2024; Marta et al., 2021), por ação de mediadores do sistema imune (Singh et al., 2015; Dominy et al., 2019) ou por meio da atuação de fatores de virulência, como lipopolissacarídeos (LPS), gingipaínas e vesículas da membrana externa (OMVs) (Ishida et al., 2017; Aleksijević et al., 2022).

As gingipaínas, em especial as subunidades Kgp e RgpA, têm sido apontadas como enzimas proteolíticas envolvidas na disfunção da barreira hematoencefálica e na ativação de vias pró-inflamatórias, além de estarem associadas à degradação da proteína Tau e à agregação do peptídeo $A\beta$ (Dominy et al., 2019; Liu et al., 2024; Marta et al., 2021). A

identificação desses antígenos em tecidos cerebrais de pacientes com DA fortalece a hipótese de que infecções crônicas por *P. gingivalis* podem contribuir diretamente para os processos neuropatológicos da doença (Dominy et al., 2019).

Além disso, os LPS dessa bactéria promovem a ativação de micróglia e a secreção de citocinas como a interleucina-1 β (IL-1 β), que podem intensificar a expressão da proteína precursora amiloide (APP) e a formação de placas senis (Singh et al., 2015; Machado, Carvalho e da Rocha Sobrinho, 2020). Os OMVs, por sua vez, funcionam como transportadores de fatores de virulência, facilitando sua entrada no SNC e agindo como "vetores silenciosos" da infecção (Aleksijević et al., 2022; Liu et al., 2024).

Essa interrelação entre periodontite crônica e DA reforça a necessidade de abordagens multidisciplinares na prevenção de doenças neurodegenerativas, especialmente considerando a alta prevalência da doença periodontal em populações adultas (Newman et al., 2018). Embora as evidências atuais sejam promissoras, ainda são necessários ensaios clínicos longitudinais e estudos mecanísticos aprofundados para estabelecer uma relação causal definitiva entre *P. gingivalis* e a Doença de Alzheimer (Wan e Fan, 2023; Martins e Sousa, 2021).

Nesse cenário, destaca-se a relevância do cirurgião-dentista na identificação precoce e no manejo de infecções periodontais, não apenas por seus efeitos locais, mas também por suas possíveis implicações sistêmicas, incluindo a neurodegeneração (Telles, Silva e Vidal, 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer representa um grave problema de saúde pública global, sendo uma das principais causas de morte relacionadas a demências no mundo (Wan; Fan, 2023). Apesar dos avanços na compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos, sua etiopatogenia permanece parcialmente elucidada, o que limita o desenvolvimento de terapias curativas. Neste cenário, a presente revisão integrativa da literatura buscou explorar a possível associação entre a bactéria *Porphyromonas gingivalis*, agente etiológico central da periodontite crônica, e os processos inflamatórios e degenerativos observados na Doença de Alzheimer.

Os dados analisados evidenciam que *P. gingivalis* pode contribuir para a neurodegeneração por meio da produção de fatores de virulência, como gingipaínas, lipopolissacarídeos (LPS) e vesículas da membrana externa (OMVs), capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, induzir neuroinflamação e interferir nos processos celulares associados à formação de placas β -amiloides e emaranhados neurofibrilares. A identificação de antígenos bacterianos no cérebro de pacientes com Alzheimer reforça a hipótese de que infecções periodontais crônicas desempenham um papel na progressão da doença.

No entanto, apesar das evidências promissoras, os mecanismos dessa interação ainda são complexos e não completamente compreendidos. Portanto, há necessidade de estudos adicionais, especialmente clínicos e longitudinais, que aprofundem a compreensão causal entre periodontite crônica e Doença de Alzheimer, e que possam sustentar propostas terapêuticas inovadoras e preventivas.

Adicionalmente, destaca-se a relevância dos cuidados odontológicos na abordagem multidisciplinar do paciente idoso. A manutenção da saúde bucal deve ser considerada uma estratégia potencial para a prevenção de processos inflamatórios sistêmicos que possam contribuir para a progressão da demência. Pacientes com comprometimento cognitivo frequentemente apresentam dificuldades com a higiene oral, o que pode favorecer o desequilíbrio da microbiota bucal, perpetuar infecções por *P. gingivalis* e, consequentemente, agravar quadros neurodegenerativos.

Em síntese, a presente revisão reafirma a importância da integração entre as áreas médica e odontológica, ressaltando que a saúde periodontal pode ter impacto direto na saúde neurológica. A vigilância precoce e contínua da saúde bucal em populações de risco, sobretudo em idosos, pode representar uma estratégia complementar de relevância para a saúde pública no enfrentamento da Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEKSIJEVIĆ, L. H. et al. *Porphyromonas gingivalis* virulence factors and clinical significance in periodontal disease and coronary artery diseases. *Pathogens*, v. 11, n. 10, p. 1173, 2022.

BARRETO, F. *Um modelo matemático-computacional do papel do cálcio na doença de Alzheimer*. 2005. 156 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia) – COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, 2005.

CARVALHO, C.; CABRAL, C. T. Papel da *Porphyromonas gingivalis* na doença periodontal. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, v. 48, n. 3, p. 167-171, 2007.

CAVALCANTI, J. L. S.; ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. *Revista Brasileira de Neurologia*, p. 21-29, 2012.

COSTA, R. P. et al. Diagnóstico periodontal: um fluxograma de decisão para a nova classificação. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, v. 60, n. 4, p. 189-196, 2019.

DA SILVA, V. A.; DA SILVA, S. C. B.; MAIA, A. G. Tratamento de periodontite crônica generalizada grave com intervenção cirúrgica: relato de caso. *Ciências da Saúde*, v. 29, ed. 140, nov. 2024.

DE ABREU RODRIGUES, F.; OH, H. Proteína tau e as doenças neurodegenerativas. *Cognitionis Scientific Journal*, v. 4, n. 2, p. 1-11, 2021.

DE PAULA, V. J. R.; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 36, p. 197-202, 2009.

DOMINY, S. S. 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, p. eaau3333, 2019.

FALCO, A. D. et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, v. 39, p. 63-80, 2016.

FARIZATTO, K. L. G. *Estudo da degradação da proteína Tau hiperfosforilada por vias independentes do proteassoma, em modelo experimental de neurodegeneração*. 2014. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2014.

GONÇALVES, L. E. C. M. *A influência da P. gingivalis na doença de Alzheimer*. 2023. Tese (Doutorado) – Universidade [não especificada].

GUZEN, F. P.; DE PAIVA CAVALCANTI, J. R. L. Influência das proteínas beta amiloide e tau na doença de Alzheimer. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, v. 10, n. 1, p. 58-61, 2012.

HUANG, Z. et al. *Porphyromonas gingivalis*: A potential trigger of neurodegenerative disease. *Frontiers in Immunology*, v. 16, p. 1482033, 2025.

ILHA, S. et al. Doença de Alzheimer na pessoa idosa/família: dificuldades vivenciadas e estratégias de cuidado. *Escola Anna Nery*, v. 20, p. 138-146, 2016.

ISHIDA, N. et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ Aging and Mechanisms of Disease*, v. 3, n. 1, p. 15, 2017.

- LIU, S. et al. *Porphyromonas gingivalis* e a patogênese da doença de Alzheimer. *Critical Reviews in Microbiology*, v. 50, n. 2, p. 127-137, 2024.
- MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; DA ROCHA SOBRINHO, H. M. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, v. 6, n. 14, 2020.
- MARTA, R. et al. Association of *Porphyromonas gingivalis*, a major periodontopathic bacteria. Patients with Alzheimer's Disease. *International Journal of Oral Dental Health*, v. 7, p. 131, 2021.
- MARTINS, A. M. C. Q.; SOUSA, S. M. L. C. *Doença periodontal associada à bactéria Porphyromonas gingivalis e suas relações com a Doença de Alzheimer: revisão de literatura*. 2021. Tese (Doutorado).
- MENEGHETTI, A. B. *Avaliação dos mecanismos envolvidos na toxicidade de oligômeros do peptídeo β -amiloide em cultura organotípica de hipocampo de ratos*. 2014. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2014.
- MONTEIRO, M. R.; KANDRATAVICIUS, L.; LEITE, J. P. O papel das proteínas do citoesqueleto na fisiologia celular normal e em condições patológicas. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, v. 17, p. 17-23, 2011.
- NEWMAN, M. G. et al. *Carranza: periodontia clínica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 856 p.
- NUNES, A. A. R. et al. Aspectos fisiológicos e patológicos da Doença de Alzheimer: uma revisão integrativa. *Ciência da Saúde*, v. 28, n. 131, 2024.
- OLIVEIRA, J. T. S.; MARQUES, S. A. Principais causas do desenvolvimento da doença de Alzheimer. [S.l.]: [s.n.], [s.d.].
- RAWAT, P. et al. Phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 21, p. 12841, 2022.
- SAKONO, M.; ZAKO, T. Amyloid oligomers: formation and toxicity of A β oligomers. *The FEBS Journal*, v. 277, n. 6, p. 1348-1358, 2010.
- SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 30, 2008.
- SINGHRAO, S. K. et al. *Porphyromonas gingivalis* periodontal infection and its putative links with Alzheimer's disease. *Mediators of Inflammation*, v. 2015, n. 1, p. 137357, 2015.
- SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 21, p. 3-7, 1999.
- STEFFENS, J. P.; MARCANTONIO, R. A. C. Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 47, p. 189-197, 2018.
- TELLES, I. P.; SILVA, J. M. S.; VIDAL, P. P. Associação entre a doença periodontal e a Doença de Alzheimer e a importância da atuação do cirurgião-dentista no paciente portador dessas condições. *Ciência Atual – Revista Científica Multidisciplinar do Centro Universitário São José*, v. 15, n. 1, 2020.



WAN, J.; FAN, H. Oral microbiome and Alzheimer's disease. *Microorganisms*, v. 11, n. 10, p. 2550, 2023.

YANG, J.; WISE, L.; FUKUCHI, K. TLR4 cross-talk with NLRP3 inflammasome and complement signaling pathways in Alzheimer's disease. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 724, 2020.