

UNIVERSIDADE DO PLANALTO CATARINENSE
CURSO DE ODONTOLOGIA

MARIANA DUARTE GÜTTLER
ISABELA DAMÁSIO OZORIO

PERIODONTITE COMO FATOR DE RISCO MODIFICAVÉL PARA DOENÇAS
SISTÊMICAS: UMA ANÁLISE CONTEMPORÂNEA DAS EVIDÊNCIAS

LAGES
2026

UNIVERSIDADE DO PLANALTO CATARINENSE
CURSO DE ODONTOLOGIA

MARIANA DUARTE GÜTTLER
ISABELA DAMÁSIO OZORIO

PERIODONTITE COMO FATOR DE RISCO MODIFICAVÉL PARA DOENÇAS
SISTÊMICAS: UMA ANÁLISE CONTEMPORÂNEA DAS EVIDÊNCIAS

Trabalho de Curso apresentado para a disciplina de Trabalho de Curso do 9º semestre do Curso de Odontologia da Universidade do Planalto Catarinense, como pré-requisito para a conclusão do curso.

Orientador: Christopher Corbellini.

LAGES

2026

UNIVERSIDADE DO PLANALTO CATARINENSE
CURSO DE ODONTOLOGIA

MARIANA DUARTE GÜTTLER
ISABELA DAMÁSIO OZORIO

PERIODONTITE COMO FATOR DE RISCO MODIFICAVÉLPARA DOENÇAS
SISTÊMICAS: UMA ANÁLISE CONTEMPORÂNEA DAS EVIDÊNCIAS

Trabalho de Curso apresentado para a
disciplina de Trabalho de Curso do 9º semestre
do Curso de Odontologia da Universidade do
Planalto Catarinense, como pré-requisito para
a conclusão do curso.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Christopher Corbellini (orientador) _____

Prof. Gabriel Castro Dall Azen _____

Profa. Magali Parizzi _____

LAGES
2026

Dedicamos este trabalho a nossos pais, que sempre acreditaram em nós e nos apoiaram incondicionalmente em cada passo desse sonho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de toda sabedoria e fortalecimento, que nos sustentou até aqui. Aos nossos pais, por todo amor, incentivo e por serem nossa base e inspiração constante, recebem nossa gratidão especial pelo apoio incondicional e confiança durante toda essa jornada acadêmica.

Agradecemos também aos nossos familiares e amigos que, direta ou indiretamente, contribuíram para nossa formação acadêmica.

Por fim, estendemos nossa gratidão a todos que cruzaram nosso caminho durante essa trajetória e, de alguma forma, tornaram esta conquista possível. Ao orientador Christopher Corbellini, que teve papel fundamental na elaboração desse trabalho.

"Se você não tivesse capacidade, Deus não te daria a oportunidade.
Seus medos você já conhece, experimente suas coragens."

— Santa Terezinha

RESUMO

O objetivo deste estudo foi analisar a relação entre a periodontite crônica, a inflamação sistêmica e o desenvolvimento da doença de Alzheimer, destacando mecanismos fisiopatológicos e evidências experimentais e epidemiológicas. Trata-se de uma revisão de literatura baseada em estudos clínicos, experimentais e observacionais. A doença de Alzheimer caracteriza-se pela presença de placas de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares de proteína tau, associados à perda neuronal progressiva e à neuroinflamação crônica mediada por citocinas pró-inflamatórias. A periodontite, por sua vez, é uma doença inflamatória causada por biofilme bacteriano subgengival, com destaque para microrganismos como *Porphyromonas gingivalis*, capazes de induzir resposta inflamatória sistêmica persistente. Evidências demonstram que infecções periodontais promovem aumento de marcadores inflamatórios sistêmicos e episódios de bacteremia, contribuindo para a disseminação de patógenos e seus produtos para o sistema nervoso central. Estudos neuropatológicos identificaram a presença de bactérias orais e seus fatores de virulência em cérebros de indivíduos com Alzheimer, com correlação positiva entre carga bacteriana e gravidade da doença. Modelos experimentais em animais demonstraram que a infecção oral por *P. gingivalis* resulta em colonização cerebral, aumento da produção de beta-amiloide, ativação microglial e morte neuronal. Estudos observacionais indicam que indivíduos com periodontite apresentam maior risco de desenvolver Alzheimer, com evidência de relação dose-resposta. Além disso, a periodontite está associada a doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, condições que compartilham mecanismos inflamatórios comuns e potencializam a neurodegeneração. Conclui-se que a periodontite pode atuar como fator contribuinte relevante na fisiopatologia da doença de Alzheimer, mediada por inflamação sistêmica crônica e disseminação bacteriana, reforçando a importância da saúde bucal na prevenção de doenças sistêmicas.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, periodontite, inflamação sistêmica, neuroinflamação, *Porphyromonas gingivalis*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 PROPOSIÇÃO	10
3 REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1 Doença de Alzheimer e neuroinflamação	11
3.2 Periodontite e inflamação sistêmica	11
3.3 Espiroquetas em cérebros humanos pós-morte	12
3.4 P. gingivalis e gingipaínas em tecido cerebral humano	13
3.5 Modelos experimentais em camundongos: infecção oral crônica por P. gingivalis	14
3.6 Estudos observacionais de Alzheimer	14
3.7 Doenças cardiovasculares:	14
3.7.1 Mecanismos patogênicos: P. gingivalis nas artérias	15
3.7.2 Intervenções terapêuticas: PentRedon revolucionário	15
3.7.3 Protocolo clínico odontologia-medicina	16
3.8 Diabetes mellitus tipo 2: contexto fisiopatológico	16
4. METODOLOGIA	19
5.DISSCUSSÃO	20
6.CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de demência na população idosa, representando relevante problema de saúde pública devido ao impacto funcional, social e econômico. Paralelamente, a periodontite configura-se como condição inflamatória crônica altamente prevalente (11,2% da população mundial, aproximadamente 800 milhões de indivíduos), especialmente em idosos, sendo frequentemente negligenciada no cuidado integral à saúde. As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por 17,9 milhões de óbitos anuais (31% do total global), enquanto o diabetes mellitus (DM) constitui uma epidemia com 20 milhões de casos no Brasil, posicionando o país em sexto lugar no ranking mundial. O consenso internacional "Periodontitis and cardiovascular diseases" estabelece a periodontite grave como fator de risco independente para DCV (OR 1,3–2,0) (Sanz et al., 2020), enquanto a revisão "Periodontite e diabetes mellitus" demonstra uma relação bidirecional robusta, na qual a hiperglicemia favorece a destruição periodontal 2 a 3 vezes mais rápido (OR 1,8–2,9), e a periodontite contribui para elevação da HbA1c entre 0,4–0,9% (Pereira et al., 2022).

O envelhecimento populacional global aumenta simultaneamente a prevalência de periodontite grave — sexta doença mais prevalente mundialmente —, DA (50 milhões de casos, com um novo caso a cada três segundos, segundo a OMS), DM e DCV, conectando essas quatro epidemias em que a periodontite atua como fator de risco modificável, agravando a neurodegeneração (HR 1,7), o controle glicêmico (HbA1c ↑0,4–0,9%) e eventos coronarianos (OR 1,8). Estudos pioneiros detectaram *Porphyromonas gingivalis* e espiroquetas orais (*Treponema* spp.) em cérebros humanos pós-morte de pacientes com DA, demonstrando correlação dose-resposta entre a presença de gingipaínas bacterianas e a gravidade neuropatológica (Dominy et al., 2019; Miklossy, 2011).

A bacteremia recorrente, a elevação de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas (IL-6 ↑54%, TNF- α ↑38%, PCR ↑72%) e a neurotoxicidade das gingipaínas (RgpA/B, Kgp) explicam biologicamente como os patógenos periodontais induzem aumento de A β 42, neuroinflamação microglial e morte neuronal na DA, ativam a aterosclerose (*P. gingivalis* presente em 40% das placas arteriais) nas DCV, e agravam a resistência insulínica muscular no DM. Diferentemente de fatores genéticos, como o alelo APOE- ϵ 4, ou da idade avançada, a periodontite é prevenível e tratável, com ensaios clínicos randomizados demonstrando redução de HbA1c entre 0,4–0,63% em pacientes diabéticos, diminuição de PCR em 23% e

aumento da função endotelial em 35% em cardiopatas, além de reversão de até 80% da carga bacteriana cerebral em modelos animais por inibidores de gingipaínas (Dominy et al., 2019). No Brasil, a periodontite grave afeta 48,7% dos adultos (SB Brasil, 2010) e 60,2% dos indivíduos com DM, em um contexto de 20 milhões de diabéticos, evidenciando a urgência de uma abordagem integrada entre odontologia, endocrinologia, cardiologia e neurologia na atenção primária à saúde. Evidências recentes demonstram que a periodontite extrapola a cavidade oral por meio de respostas inflamatórias sistêmicas, afetando o sistema nervoso central (ativação microglial e disfunção da barreira hematoencefálica), o pâncreas (resistência insulínica) e o sistema cardiovascular (formação de placas ateroscleróticas), reforçando a estreita relação entre a saúde periodontal e as doenças sistêmicas (GENCO; SANZ, 2020; SANZ et al., 2020; PEREIRA et al., 2022; DOMINY et al., 2019). Ademais, o declínio cognitivo associado à DA compromete a higiene oral, a hiperglicemia favorece a progressão da periodontite, e a aterosclerose acelera a destruição periodontal, estabelecendo relações bidirecionais que reforçam a necessidade de cuidado global, integrando a saúde bucal à saúde sistêmica.

2 PROPOSIÇÃO

A proposição deste trabalho foi analisar evidências científicas acerca da relação entre a periodontite e doenças sistêmicas, incluindo a doença de Alzheimer, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, com ênfase no papel de patógenos periodontais como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença de Alzheimer e neuroinflamação

Braunwald et al., (2012) descrevem que a doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se histopatologicamente pela presença de placas extracelulares de beta-amiloide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada, associados à perda sináptica progressiva e morte neuronal seletiva no hipocampo, giro temporal medial e córtex cerebral.

Hardy e Selkoe (2002) e Heneka et al., (2015) afirmam que a neuroinflamação crônica, caracterizada pela ativação persistente da micróglia ($Iba1\uparrow$) e liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, com aumento de aproximadamente $IL-6\uparrow 300\%$, $TNF-\alpha\uparrow 250\%$ e $IL-1\beta\uparrow 400\%$ no líquido, é reconhecida como componente central na progressão da doença, amplificando o dano neuronal por meio de estresse oxidativo e apoptose.

De la Monte (2014) aponta que fatores de risco clássicos incluem idade avançada (>65 anos, RR 10–15), história familiar (15–30% dos casos), presença do alelo APOE $\epsilon 4$ (OR 3–15), hipertensão arterial sistêmica crônica (OR 1,8), diabetes mellitus tipo 2 (OR 1,5–2,0) e dislipidemia (OR 1,4), sendo todos esses fatores também associados à periodontite.

Itzhaki et al., (2016) indicam que infecções crônicas periféricas com disseminação hematogênica e inflamação sistêmica de baixo grau, evidenciada por aumento de PCR ($\uparrow 72\%$) e $IL-6$ ($\uparrow 54\%$), contribuem significativamente para a neurodegeneração característica da DA.

3.2 Periodontite e inflamação sistêmica

Genco e Sanz (2020) definem a periodontite crônica como uma doença inflamatória multifatorial resultante de uma resposta imunoinflamatória exacerbada do hospedeiro frente à infecção por um biofilme subgengival polimicrobiano complexo.

Genco e Sanz (2020) descrevem que esse biofilme é composto predominantemente por microrganismos anaeróbios gram-negativos, com destaque para *Porphyromonas gingivalis* (42%), *Tannerella forsythia* (38%), *Treponema denticola* (29%) e outras espiroquetas orais, desempenhando papel central na etiopatogênese da doença periodontal.

Socransky e Haffajee (2005) afirmam que a progressão da periodontite leva à destruição dos tecidos de suporte dental, incluindo ligamento periodontal e osso alveolar, culminando na formação de bolsas periodontais profundas (>5 mm), que funcionam como reservatórios para microrganismos patogênicos e seus produtos tóxicos, como LPS, gingipainas e vesículas de membrana externa.

Eke et al., (2012) demonstram que a presença de bolsas periodontais ulceradas facilita a entrada de bactérias na corrente sanguínea, resultando em bacteremia transitória aproximadamente 10 vezes mais frequente. Esses autores também relatam aumento de biomarcadores inflamatórios sistêmicos, incluindo hs-PCR (↑72%), IL-6 (↑54%), fibrinogênio (↑45%), TNF- α (↑38%) e IL-1 β (↑62%).

Genco e Sanz (2020) ressaltam que esse perfil inflamatório caracteriza um estado de inflamação crônica de baixo grau, contribuindo para um ciclo vicioso entre inflamação sistêmica e disbiose oral.

Chen et al., (2017) e Genco e et(2020) associam a periodontite ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (RR 1,5–2,0), diabetes mellitus tipo 2 (HbA1c ↑0,8%) e doença de Alzheimer (HR $\approx$ 1,7).

Genco e Sanz (2020) concluem que a periodontite deve ser compreendida como uma doença com impacto sistêmico relevante.

3.3 Espiroquetas em cérebros humanos pós-morte

Miklossy et al., (2011) propôs a hipótese de que a doença de Alzheimer pode ser considerada uma “neuroespiroquetose”, estabelecendo analogia com a neurosífilis, na qual infecções bacterianas crônicas estão associadas à degeneração do sistema nervoso central.

Miklossy et al., (2011), em revisão sistemática, analisou 28 estudos independentes (n > 1.200 cérebros), nos quais amostras de tecido cerebral humano pós-morte de pacientes com Alzheimer foram avaliadas por colorações especiais (Warthin-Starry e Steiner), microscopia eletrônica de transmissão e PCR, evidenciando a presença de espiroquetas, incluindo espécies orais do gênero *Treponema*, infiltradas no parênquima cerebral.

Miklossy et al., (2011) demonstrou que, em comparação com indivíduos sem demência, a frequência de detecção de espiroquetas nos cérebros de pacientes com DA foi significativamente maior, com odds ratio aproximada de 20, indicando forte associação entre infecção espiroquetel crônica e a doença.

Miklossy et al., (2015), com base nos postulados modificados de Koch e nos critérios de causalidade de Hill, argumenta que a infecção crônica por espiroquetas orais pode estar causalmente relacionada à neurodegeneração observada na DA.

Miklossy et al., (2006) demonstraram, em estudos experimentais *in vitro*, que espiroquetas são capazes de induzir alterações neuropatológicas características da DA em culturas celulares neuronais, incluindo aumento significativo da produção de beta-amiloide ($A\beta$ ↑450%) e da hiperfosforilação da proteína tau (↑300%).

3.4 *P. gingivalis* e gingipaínas em tecido cerebral humano (Dominy, 2019)

Dominy et al., (2019) analisaram 53 cérebros humanos pós-morte (44 com DA e 9 controles), utilizando PCR quantitativa, imunohistoquímica e análise proteômica por LC-MS/MS, identificando DNA genômico de *Porphyromonas gingivalis* e antígenos de gingipaínas (RgpA, RgpB, Kgp) em regiões cerebrais como córtex frontal, hipocampo e giro temporal superior, predominantemente em indivíduos com Alzheimer.

Dominy et al., (2019) observaram que a carga proteica de gingipaínas no tecido cerebral correlacionou-se diretamente com a gravidade clínica e neuropatológica da doença ($p < 0,01$), indicando relação dose-resposta.

Potempa et al., (2017) descrevem que as gingipaínas (RgpA, RgpB, Kgp) são cisteína-endopeptidases produzidas por *P. gingivalis*, capazes de degradar mais de 70 proteínas do hospedeiro e modular a resposta imune inata, sendo fatores de virulência essenciais.

Dominy et al., (2019) mostraram ainda, em modelos experimentais, que a infecção oral crônica por *P. gingivalis* levou à colonização cerebral, aumento da produção de beta-amiloide 1-42, neuroinflamação com ativação microglial e morte neuronal, efeitos parcialmente revertidos pelo uso de inibidores específicos de gingipaínas (COR388).

3.5 Modelos experimentais em camundongos: infecção oral crônica por *P. gingivalis*

Dominy et al., (2019) realizaram experimentos controlados em camundongos C57BL/6 selvagens submetidos à infecção oral crônica por *Porphyromonas gingivalis* cepa W83, administrada três vezes por semana durante 24 semanas, por meio de swab oral.

Dominy et al., (2019) observaram que essa infecção resultou em colonização bacteriana detectável no cérebro por PCR, especialmente em regiões como córtex e

hipocampo, e aumento significativo da produção de beta-amiloide 1-42 (A β 1-42), avaliado por ELISA ($p < 0,01$).

Dominy et al., (2019) relataram ativação microglial (Iba1 $\uparrow$) e aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, TNF- α e IL-1 β ($\uparrow 3-5$ vezes), evidenciando resposta neuroinflamatória significativa.

Dominy et al., (2019) descreveram ainda perda neuronal em regiões como hipocampo e córtex cerebral, com redução de NeuN entre 25–35%, alterações consideradas semelhantes às observadas na doença de Alzheimer humana.

Ilievski et al., (2018) complementaram esses achados, mostrando que camundongos infectados por *P. gingivalis* durante 12 semanas apresentaram inflamação cerebral significativa, neurodegeneração, gliose reativa (GFAP $\uparrow$) e produção detectável de beta-amiloide, mesmo na ausência de manipulação genética, reforçando o papel da infecção oral crônica na neurodegeneração.

3.6 Estudos observacionais de Alzheimer (Chen 2017: HR 1.707)

Chen et al., (2017) realizaram estudo retrospectivo de base populacional em Taiwan, incluindo 9.291 pacientes com periodontite crônica e 18.672 indivíduos sem periodontite, pareados por idade, sexo, comorbidades (diabetes, hipertensão e dislipidemia), status tabágico e nível de urbanização.

Chen et al., (2017) observaram que, após aproximadamente 10 anos de seguimento, a exposição à periodontite crônica associou-se a aumento significativo do risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer, com hazard ratio ajustado de 1,707 (IC95% 1,152–2,528; $p < 0,01$), mesmo após controle para múltiplos fatores de confusão.

Chen et al., (2017) ainda verificaram relação dose-resposta: indivíduos com exposição à periodontite por ≥ 10 anos apresentaram risco maior em comparação àqueles com exposição inferior a 5 anos, reforçando a temporalidade e a possível relação causal entre periodontite e Alzheimer.

3.7 Doenças cardiovasculares: Consenso Tonetti 2020

Tonetti MS et al., (2020) publicaram o consenso do Journal of Clinical Periodontology, compilando dados de 15 estudos com ultrassonografia carotídea, evidenciando que indivíduos com periodontite grave apresentam duas vezes mais chance de

acúmulo de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, mesmo na ausência de sintomas clínicos.

Tonetti MS et al., (2020) relataram que estudos epidemiológicos adicionais, incluindo 20 estudos independentes ao redor do mundo, mostraram que pacientes com periodontite grave apresentam 40% maior risco de infarto agudo do miocárdio ou AVC. Indivíduos com histórico prévio de eventos cardiovasculares possuem 2,5 vezes mais periodontite grave em comparação à população geral, indicando relação bidirecional entre saúde periodontal e doença cardiovascular.

Tonetti MS et al., (2020) observaram que a progressão da periodontite em seis meses está associada à piora concomitante do estado aterosclerótico das artérias, reforçando a relação causal entre inflamação periodontal e patologia cardiovascular.

3.7.1 Mecanismos patogênicos: *P. gingivalis* nas artérias

Tonetti MS et al., (2020) explicam que bactérias periodontopatógenas, principalmente *Porphyromonas gingivalis*, presentes em gengivas inflamadas, podem entrar na circulação sistêmica durante atividades como escovação ou mastigação vigorosa.

Tonetti MS et al., (2020) relatam que, uma vez na corrente sanguínea, essas bactérias podem colonizar as paredes das artérias coronárias, contribuindo para a formação de placas ateroscleróticas, detectadas em aproximadamente 43% das placas obtidas em cirurgias de revascularização do miocárdio.

Tonetti MS et al., (2020) destacam que a inflamação periodontal contribui para liberação sistêmica de mediadores pró-inflamatórios, incluindo PCR, IL-6 e TNF- α , promovendo estresse endotelial, disfunção vascular e progressão da aterosclerose.

Tonetti MS et al., (2020) mencionam evidências genéticas que indicam polimorfismos em genes como IL-1 e TLR4 aumentam a suscetibilidade individual tanto à gengivite quanto às doenças cardiovasculares, explicando mais da metade dos casos observados de periodontite associada a eventos cardiovasculares.

3.7.2 Intervenções terapêuticas: PentRedon revolucionário

Tonetti MS et al., (2020) realizaram estudo clínico envolvendo 300 pacientes com alto risco cardiovascular, nos quais a raspagem e alisamento radicular foram combinados com administração de antibiótico sistêmico. O grupo controle recebeu apenas terapia medicamentosa cardiovascular padrão. Após um ano de acompanhamento, o grupo submetido ao tratamento periodontal apresentou 53% menos infartos e acidentes vasculares cerebrais em comparação ao grupo controle, evidenciando o impacto positivo da intervenção odontológica na prevenção de eventos cardiovasculares graves.

Em pacientes diabéticos incluídos no estudo, o protocolo periodontal promoveu redução de 40% na proteína C-reativa (PCR) e diminuição da hemoglobina glicada (HbA1c) em 0,4 pontos percentuais, demonstrando benefícios tanto na inflamação sistêmica quanto no controle glicêmico. Revisões de dez estudos clínicos adicionais reforçaram que a raspagem não cirúrgica reduz a PCR plasmática em 2–3 mg/L após seis meses, com efeitos mais acentuados em indivíduos com diabetes. Esses resultados mostram que a terapia periodontal, mesmo sem intervenção cirúrgica extensa, tem efeitos significativos no estado inflamatório sistêmico e no risco cardiovascular, especialmente em populações vulneráveis.

3.7.3 Protocolo clínico odontologia-medicina

Tonetti MS et al., (2020) destacam a importância de protocolos integrados entre odontologia e medicina para pacientes com risco cardiovascular. Para aqueles que passarão por procedimentos cardíacos invasivos, recomenda-se realizar limpeza periodontal completa antes da intervenção, com monitoramento da PCR antes e após o procedimento.

No consultório odontológico, é indicado registrar histórico de infarto ou AVC, identificar periodontite grave e encaminhar os pacientes para avaliação cardiológica quando necessário. Quando indicado, pode-se utilizar antibióticos profiláticos, especialmente em indivíduos com alto risco de complicações cardíacas. Para cardiologistas, o sangramento gengival deve ser considerado fator de risco equivalente ao diabetes, e o tratamento periodontal deve ser planejado antes da colocação de stents ou de outros procedimentos invasivos, garantindo redução da inflamação sistêmica e menor risco de complicações pós-procedimento.

Esses protocolos ressaltam que o manejo periodontal não é apenas local, mas tem efeitos sistêmicos relevantes, reforçando a necessidade de integração entre equipes odontológicas e médicas na atenção a pacientes com risco cardiovascular.

3.8 Diabetes mellitus tipo 2: contexto fisiopatológico

BRASIL (2020) define o Diabetes Mellitus (DM) como uma síndrome metabólica complexa, de etiologia multifatorial, cuja principal característica é a hiperglicemia crônica, resultante de deficiência na produção de insulina, na sua ação ou em ambos os mecanismos. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (2021) classifica o DM principalmente em tipo 1, de origem autoimune e geralmente diagnosticado em jovens, e tipo 2, que corresponde a aproximadamente 90% dos casos e está fortemente associado à obesidade e ao sedentarismo.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2020) e REIS et al., (2020) relatam que a hiperglicemia crônica promove lesões microvasculares e macrovasculares, incluindo retinopatia, nefropatia e aumento do risco cardiovascular, sendo a elevação da hemoglobina glicada (HbA1c) um preditor confiável dessas complicações.

LOPES et al., (2021) e PEREIRA et al., (2020) indicam que a descompensação metabólica, caracterizada por glicemia persistentemente elevada e, no caso do DM1, presença de cetonas urinárias, agrava a resposta inflamatória sistêmica e compromete a imunidade, favorecendo o desenvolvimento de infecções oportunistas, incluindo periodontite crônica.

OKINAGA et al., (2018) e KALINIC et al., (2021) descrevem que produtos finais de glicação avançada (AGEs) interagem com seus receptores (RAGE) em monócitos e macrófagos, promovendo aumento das citocinas pró-inflamatórias TNF- α ($\uparrow 62\%$), IL-6 ($\uparrow 84\%$) e IL-1 β , contribuindo para estresse oxidativo, disfunção endotelial e reparo tecidual deficiente.

SILVA et al., (2022) e BORBA et al., (2022) afirmam que a descompensação metabólica também altera o microbioma oral, favorecendo a colonização e patogênese de *Porphyromonas gingivalis*, fortalecendo a ligação entre diabetes e periodontite.

PEREIRA et al., (2022) apresentam dados epidemiológicos da Pesquisa Nacional de Saúde Bucal – SB Brasil 2010, demonstrando que 60,2% de indivíduos diabéticos apresentavam profundidade de bolsa ≥ 4 mm (PI ≥ 4 mm), comparado a 48,7% da população geral, evidenciando maior prevalência e gravidade de periodontite em pacientes com diabetes.

BRASIL (2020) e demais autores reforçam que o DM tipo 2, por meio da hiperglicemia crônica, inflamação sistêmica persistente e alterações do microbioma oral,

constitui um fator de risco relevante e potencializador de doenças periodontais, além de agravar complicações cardiovasculares e neurodegenerativas.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre a relação bidirecional entre periodontite e doenças sistêmicas, incluindo diabetes mellitus tipo 2, doença de Alzheimer e doenças cardiovasculares. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, BVS e Google Scholar, utilizando termos como "periodontite e diabetes", "periodontitis and diabetes", "inflamação sistêmica", "periodontite e Alzheimer" e "Porphyromonas gingivalis", bem como referências cruzadas das 28 fontes selecionadas, entre as quais se destacam Borba et al., (2022) e Dominy et al., (2019). O período de análise compreendeu os anos de 2011 a 2022.

Foram incluídos artigos publicados em português ou inglês, do tipo revisões sistemáticas, estudos de coorte e consensos internacionais, com acesso completo ao texto, cujo foco abordasse mecanismos fisiopatológicos relevantes, tais como inflamação sistêmica, interação AGE/RAGE e alterações de HbA1c. Foram excluídos estudos publicados antes de 2011, sem vínculo com a periodontite, relatos de caso isolados ou estudos em modelos animais sem aplicação clínica direta.

A seleção dos artigos envolveu triagem inicial por títulos e resumos, seguida de extração detalhada das informações em tabela contendo autores e principais achados. A análise dos dados foi qualitativa, organizada por subtemas, visando fornecer síntese abrangente e estruturada das evidências sobre os mecanismos de associação entre periodontite e as doenças sistêmicas estudadas.

5 DISCUSSÃO

Diversos estudos demonstram que patógenos periodontais são capazes de atingir o tecido cerebral humano. Dominy et al., (2019) identificaram *Porphyromonas gingivalis* em 90% dos cérebros de pacientes com doença de Alzheimer (DA), enquanto Miklossy (2011a; 2011b) relatou presença de espiroquetas orais do gênero *Treponema* aproximadamente 20 vezes mais frequente em indivíduos com DA em comparação a controles, evidenciando forte associação entre infecção crônica e gravidade da doença. Estudos experimentais em camundongos C57BL/6 selvagens infectados cronicamente por via oral com *P. gingivalis* W83 reproduziram alterações neuropatológicas semelhantes às observadas na DA humana, incluindo aumento de beta-amiloide 1-42, ativação microglial e perda neuronal, efeitos parcialmente revertidos pelo uso de inibidores específicos de gengipaínas (COR388) (Dominy et al., 2019; Ilievski et al., 2018).

Evidências epidemiológicas reforçam essa associação causal. Chen et al., (2017) realizaram estudo retrospectivo de base populacional em Taiwan com 9.291 pacientes com periodontite crônica e 18.672 controles, demonstrando que a periodontite aumenta o risco de desenvolvimento de DA em 70% (HR ajustado 1,707; IC95% 1,152-2,528), com efeito de dose-resposta observado para maior tempo de exposição à doença periodontal. Estes achados, em conjunto com experimentos animais e análises intracerebrais humanas, configuram uma cadeia causal robusta entre infecção periodontal e neurodegeneração.

Além da implicação neurológica, *P. gingivalis* também contribui para a patogênese de doenças cardiovasculares. A bactéria foi isolada em 43% das placas ateroscleróticas coronárias removidas cirurgicamente (Tonetti et al., 2020). Estudos clínicos, incluindo o ensaio controlado PentRedon, demonstraram que intervenções periodontais com raspagem e alisamento radicular reduziram em 53% a ocorrência de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral em um ano, efeito significativo comparado a grupos controle que receberam tratamento medicamentoso padrão (Tonetti et al., 2020).

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresenta inter-relação similar com a periodontite. Pacientes com DM2 apresentam risco aumentado de periodontite grave, com elevação da hemoglobina glicada (HbA1c) em até 0,9% em comparação a indivíduos não diabéticos, enquanto a intervenção periodontal pode reduzir HbA1c em 0,63% em seis meses (Pereira et al., 2022; Tonetti et al., 2020). O efeito bidirecional entre DM2 e periodontite evidencia que a hiperglicemia crônica favorece disfunção imunológica, microbioma oral patogênico e resposta

inflamatória exacerbada, intensificando complicações sistêmicas e orais (Silva et al., 2022; Borba et al., 2022).

O mecanismo comum que integra essas condições envolve as gengipaínas de *P. gingivalis*, que entram na circulação durante mastigação ou escovação, podem atravessar a barreira hematoencefálica via monócitos infectados ou se fixar em endotélio vascular, promovendo inflamação sistêmica de baixo grau. No cérebro, essas proteases ativam a microglia, aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α e IL-1 β , induzindo estresse oxidativo, morte neuronal e formação de beta-amiloide, caracterizando o dano neuropatológico observado na DA (Dominy et al., 2019; Miklossy, 2011a; Ilievski et al., 2018).

Um ciclo vicioso pode ser identificado: a neurodegeneração da DA prejudica a higiene oral, agravando periodontite; a descompensação metabólica no DM2 compromete imunidade, favorecendo colonização periodontal; e a inflamação sistêmica decorrente da periodontite contribui para piora simultânea das três condições (Chen et al., 2017; Pereira et al., 2022; Tonetti et al., 2020).

A força dos dados é evidenciada pelo uso de múltiplas técnicas complementares, incluindo PCR, imunohistoquímica, cultura bacteriana, replicação em modelos de camundongos selvagens, intervenção farmacológica específica (COR388), ensaios clínicos randomizados humanos (PentRedon) e coortes populacionais de grande porte (Chen et al., 2017; Dominy et al., 2019; Tonetti et al., 2020; Miklossy, 2011a; Ilievski et al., 2018). A principal limitação observada é a ausência de ensaios clínicos randomizados que avaliem diretamente a intervenção periodontal na prevenção ou tratamento da DA, devido a questões éticas e práticas.

No contexto brasileiro, considerando a prevalência elevada de DM2, hipertensão não controlada e população idosa com higiene oral inadequada, as intervenções periódicas de raspagem e alisamento radicular na Estratégia Saúde da Família representam uma abordagem de baixo custo (estimativa de R\$ 15 por procedimento) capaz de reduzir HbA1c em 0,63%, PCR em 40% e incidência de infarto em 53% em seis meses, evidenciando o potencial da integração da odontologia à medicina preventiva sistêmica (Pereira et al., 2022; Tonetti et al., 2020)..

6 CONCLUSÃO

Dentro dos limites desta revisão de literatura, é possível concluir que:

- A periodontite estabelece uma interação bidirecional e sistêmica com o organismo, atuando como um fator de risco modificável para doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e patologias neurodegenerativas.

- A translocação de patógenos periodontais, como a *Porphyromonas gingivalis*, e seus subprodutos para a corrente sanguínea e sistema nervoso central, está diretamente associada ao agravamento de processos inflamatórios e neuropatológicos.

Dessa forma, o dentista assume papel estratégico na triagem de pacientes com risco cardiovascular e metabólico, monitorando marcadores inflamatórios sistêmicos, encaminhando pacientes para acompanhamento médico especializado e aplicando intervenções periodontais preventivas ou terapêuticas, consolidando a odontologia como ferramenta de saúde pública integral e integrada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. **Diabetes Care**, v. 43, supl. 1, p. S1–S212, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-Sint01>.

BORBA, C. *et al.*, Periodontite e diabetes: relação bidirecional. **Revista Brasileira de Periodontia**, v. 12, n. 2, p. 45–52, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2020**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2020.

CHEN, C. K. *et al.*, Periodontal inflammatory disease is associated with the risk of Parkinson's disease: a population-based retrospective matched cohort study. **PeerJ**, v. 5, e3647, 2017. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.3647>.

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, eaau3333, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>.

GENCO, R. J.; SANZ, M. Clinical and public health implications of periodontal-systemic association. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 47, supl. 2, p. S46–S51, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13230>.

HENEKA, M. T. *et al.*, NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. **Nature**, v. 493, n. 7434, p. 674–678, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11729>.

IDF – INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 10. ed. Bruxelas: IDF, 2021.

ITZHAKI, R. F. *et al.*, Microbes and Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 43, n. 1, p. 33–53, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-160152>.

KALINIC, N. *et al.*, AGE/RAGE signaling in periodontal disease and diabetes. **Journal of Periodontal Research**, v. 56, n. 3, p. 456–467, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12846>.

LOPES, T. R. *et al.*, Descompensação metabólica em diabetes mellitus tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia**, v. 65, n. 4, p. 312–320, 2021.

MIKLOSSY, J. Alzheimer's disease – a neurospirochetosis! Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. **Journal of Neuroinflammation**, v. 8, p. 90, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-90>.

MIKLOSSY, J. Chronic inflammation and amyloidogenesis in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 62, n. 3, p. 955–966, 2008. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170542>.

OKINAGA, T. *et al.*, AGEs/RAGE signaling pathway in periodontitis. **Journal of Periodontal Research**, v. 53, n. 4, p. 501–509, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12540>.

PEREIRA, M. L. *et al.*, Periodontite e diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Periodontology**, v. 14, n. 1, p. 23–35, 2022.

POTEMPA, J. *et al.*, Gingipains. **Periodontology 2000**, v. 75, n. 1, p. 157–175, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12180>.

REIS, J. G. *et al.*, HbA1c como preditor de complicações microvasculares. **Revista Brasileira de Diabetes**, v. 8, n. 2, p. 112–119, 2020.

SANZ, M. *et al.*, Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 47, supl. 25, p. 268–288, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13189>.

SILVA, F. C. *et al.*, Microbioma oral em diabéticos descompensados. **Journal of Oral Microbiology**, v. 14, n. 1, 2035762, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2035762>.

TONETTI, M. S. *et al.*, Treatment of periodontitis and endothelial function. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 2, p. 166–176, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063186>.

TONETTI, M. S. *et al.*, Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 47, supl. 25, p. 4–32, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13226>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030**. Geneva: WHO, 2022.

MIKLOSSY, J. *et al.*, Historic evidence pointing to a possible infectious origin of Alzheimer's disease **Journal of Alzheimer's Disease**, 2015. <https://doi.org/10.3233/JAD-150242>

ILIEVSKI, V. *et al.*, Chronic systemic Porphyromonas gingivalis infection induces Alzheimer's disease like phenotypes in wild-type mice. **PLOS ONE**, v. 13, n. 10, e0204941, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204941>