



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA
CURSO BACHARELADO EM ODONTOLOGIA

JOSÉ REINALDO GOMES DE LIMA

**DOENÇA PERIODONTAL E O ALZHEIMER:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

JOÃO PESSOA-PB

2023

JOSÉ REINALDO GOMES DE LIMA

**DOENÇA PERIODONTAL E O ALZHEIMER:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade Nova
Esperança como parte dos requisitos
exigidos para a conclusão do curso de
Bacharelado em Odontologia.

Orientadora: Prof. Dra. Jussara da Silva Barbosa

JOÃO PESSOA-PB

2023

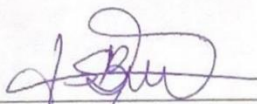
JOSÉ REINALDO GOMES DE LIMA

**DOENÇA PERIODONTAL E O ALZHEIMER:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

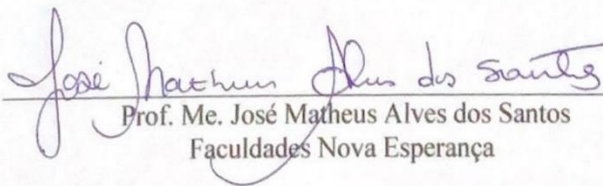
Artigo apresentado à Faculdade Nova Esperança como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

João Pessoa, 30 de maio de 2023

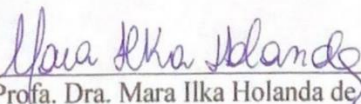
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Jussara da Silva Barbosa
Faculdades Nova Esperança



Prof. Me. José Matheus Alves dos Santos
Faculdades Nova Esperança



Prof. Dra. Mara Ilka Holanda de Medeiros Batista
Faculdades Nova Esperança

João Pessoa
2023

L698d

Lima, José Reinaldo Gomes de

Doença periodontal e o alzheimer: uma revisão integrativa da literatura / José Reinaldo Gomes de Lima. – João Pessoa, 2023. 24f.; il.

Orientadora: Profª Drª Jussara da Silva Barbosa.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Doença Periodontal. 2. Doença de Alzheimer. 3. Porphyromonas Gingivalis. I. Título.

CDU: 616.314-083

AGRADECIMENTOS

Não há palavras que possam expressar minha gratidão a minha família. Agradeço de coração aos meus pais por todo o amor, suporte e encorajamento que sempre me deram ao longo da minha vida, especialmente durante esse período em que me dediquei à faculdade. Sempre me incentivaram a buscar meus sonhos e nunca duvidaram de mim. Também sou grato ao meu irmão por ser meu amigo e me apoiar incondicionalmente. Sem a ajuda deles, eu não teria conseguido chegar até aqui.

Também gostaria de agradecer à minha namorada Ana Luiza, mãe do meu filho João Benício, que tem sido minha rocha ao longo deste processo. Seu amor, paciência e apoio inabaláveis me ajudaram a superar os momentos difíceis e me incentivaram a seguir em frente. Além disso, agradeço por ter me dado o maior presente que já recebi: nosso filho. Ele é minha fonte de motivação e inspiração para me tornar uma pessoa melhor a cada dia. Também quero agradecer à minha sogra por todo o suporte e ajuda que ela nos deu. Sua presença na nossa vida é uma bênção. Obrigado, minha querida, por tudo o que você tem feito por mim e por nosso filho. Eu te amo.

Gostaria de agradecer do fundo do meu coração aos meus amigos José Carlos, Cecília, Laura e Wagner. Eles sempre estiveram ao meu lado, apoiando-me durante todo o curso. Eles me deram conselhos valiosos, me ajudaram a superar os obstáculos e me mantiveram motivado. Além disso, agradeço por terem me proporcionado momentos de descontração e diversão. Seu apoio e amizade são inestimáveis e não tenho palavras para agradecer o suficiente. Espero que nossa amizade dure para sempre. Obrigado, José Carlos, Cecília, Laura e Wagner, por fazerem parte da minha vida.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão à minha orientadora Jussara da Silva Barbosa, que dedicou seu tempo, esforço e conhecimento para me guiar neste trabalho de conclusão de curso. Seu comprometimento com a minha formação acadêmica e profissional foi notável, sempre me apoiando e me orientando em cada etapa do processo. Seu feedback, críticas construtivas e orientações foram fundamentais para o sucesso do meu trabalho. Além disso, agradeço por ter me motivado e encorajado a me esforçar mais e a buscar sempre a excelência. Sua paciência e dedicação tornaram esta jornada muito mais significativa e enriquecedora. Obrigado por acreditar em mim e por me dar a oportunidade de aprender com você, além de ter se tornado uma amiga que levarei para a vida. Sou eternamente grato por tudo o que você fez por mim.

Gostaria de agradecer à banca Mara Ilka Holanda e José Matheus Alves dos Santos, que além de serem grandes professores acabaram também tornando-se amigos que levarei para a vida. Obrigado por dedicarem seu tempo e expertise para avaliar meu trabalho de conclusão de curso. Seus comentários, perguntas e críticas foram muito importantes para meu crescimento acadêmico e profissional. Agradeço pela disposição em compartilhar seus conhecimentos e experiências, o que me permitiu aprender muito mais. Além disso, sinto-me honrado e agradecido pela oportunidade de ter sido avaliado por uma banca tão qualificada e comprometida. Muito obrigado por tudo que vocês fizeram por mim.

RESUMO

A cavidade bucal humana apresenta um gama de bactérias na sua microbiota que pode variar entre cada indivíduo, se mantendo em equilíbrio com o hospedeiro que apresenta uma boa higienização. Algumas teorias relacionam a doença periodontal com o Alzheimer, uma delas afirma que pelo fato da doença periodontal produzir moléculas inflamatórias, estas podem apresentar a capacidade de influenciar inflamações sistêmicas que atingem o cérebro. A presente pesquisa teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o estado atual e os fatores relacionados entre a Doença Periodontal e o Alzheimer. As bases de dados PubMed, LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). A partir da busca dos estudos, quatorze estudos foram incluídos na presente revisão. Destes, quatro são estudos clínicos, três são estudos experimentais e sete são revisões sistemáticas. No que tange ao tema, a literatura mostra que existe relação entre a DA e a DP. Porém, apenas em graus mais avançados, nesse estágio a inflamação da DP se torna crônica, tornando o organismo suscetível a DA, pois é uma doença desencadeada por processos inflamatórios crônicos. A doença periodontal crônica está relacionada ao desenvolvimento da doença de Alzheimer, devido à inflamação prolongada causada pelos subprodutos bacterianos. A *P. gingivalis* é o principal microrganismo envolvido. Cuidados de saúde bucal a longo prazo são essenciais para prevenir a doença de Alzheimer.

Palavras-chaves: Doença periodontal; Doença de Alzheimer; *Porphyromonas gingivalis*

ABSTRACT

The human oral cavity presents a range of bacteria in its microbiota that can vary between each individual, remaining in balance with the host that presents good hygiene. Some theories relate periodontal disease with Alzheimer's, one of which states that because periodontal disease produces inflammatory molecules, these may have the ability to influence systemic inflammation that affects the brain. This research aimed to carry out an integrative review of the literature on the current status and related factors between Periodontal Disease and Alzheimer's. PubMed, LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences) and SciELO (Scientific Electronic Library Online) databases. From the search for studies, fourteen studies were included in this review. Of these, four are clinical studies, three are experimental studies, and seven are systematic reviews. With regard to the subject, the literature shows that there is a relationship between AD and PD. However, only in more advanced degrees, at this stage does the inflammation of PD become chronic, making the body susceptible to AD, as it is a disease triggered by chronic inflammatory processes. Chronic periodontal disease is related to the development of Alzheimer's disease due to prolonged inflammation caused by bacterial by-products. *P. gingivalis* is the main microorganism involved. Long-term oral health care is essential to preventing Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer disease; Periodontal diseases; *Porphyromonas gingivalis*

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
METODOLOGIA	9
TIPO DE ESTUDO.....	9
ESTRATÉGIA DE BUSCA	9
CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE.....	10
SELEÇÕES DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	11
RESULTADOS.....	11
DISCUSSÃO.....	16
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
REFERÊNCIAS.....	20

INTRODUÇÃO

A cavidade bucal humana apresenta um gama de bactérias na sua microbiota que pode variar entre cada indivíduo, se mantendo em equilíbrio com o hospedeiro que apresenta uma boa higienização¹. Tais microrganismos possuem a capacidade de se aglomerar e formar o biofilme dental. A complexidade desse biofilme se dá pelos microrganismos residentes e as interações deles nesse sítio. Esse desequilíbrio da microbiota pode ocorrer devido aos tipos de bactérias residentes e sua virulência, imunidade do paciente e/ou má higienização, acarretando em patologias que atingem o periodonto.^{2,3}

A doença periodontal (DP) apresenta característica inflamatória e infecciosa, onde sua patogênese se dá pela infecção bacteriana, devido ao acúmulo de biofilme nas áreas com deficiência de escovação ou ligada a outros fatores sistêmicos, como queda na imunidade⁴. Das doenças periodontais destacam-se a gengivite e a periodontite. A gengivite é uma doença inflamatória que atinge o tecido gengival, porém de forma reversível, apresentando como características clínicas eritema, edema, sangramento e aumento gengival. Quando a gengivite não é tratada corretamente pode ocorrer um agravamento para a periodontite, que é a perda dos tecidos de suporte das estruturas do periodonto, como o ligamento periodontal e o osso alveolar, podendo gerar a perda dos elementos dentários.⁵

A relação da DP com a doença de Alzheimer (DA) ainda permanece incerta. Não se sabe ao certo como funciona a etiopatogenia da doença de Alzheimer, mas sabe-se que processos inflamatórios podem desencadear danos ao tecido cerebral podendo assim favorecer o aparecimento da doença. A DA foi descoberta pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer no ano de 1907. Atualmente sabe-se que atinge cerca de 5% dos adultos com idade entre 65 a 85 anos. Não há grupo com prevalência maior da doença, podendo acometer indivíduos independente de etnia, gênero ou nível socioeconômico.⁶

A DA apresenta diversos sintomas dentre os mais comuns está o déficit de memória, o que causa danos significativos na vida do paciente no âmbito social e familiar, além da dificuldade de realizar tarefas rotineiras. Ainda apresenta como outros sintomas: prejudicar funções cognitivas como apraxias construtivas, agnosias e distúrbios afásicos, habilidades motoras, surgimento de ideias delirantes, alucinações, apatia, agitação, ansiedade, humor deprimido, euforia, desinibição, irritabilidade, perambulação, alterações no sono e desordem alimentar.⁷

Algumas teorias relatadas relacionam estas duas doenças, uma delas afirma que pelo fato da doença periodontal produzir moléculas inflamatórias, estas podem apresentar a

capacidade de influenciar inflamações sistêmicas que atingem o cérebro. Também existe uma hipótese sobre a atuação direta das bactérias no desencadeamento da doença, podendo invadir o Sistema Nervoso Central (SNC) e ocasionar doenças degenerativas. Não se sabe ao certo como seria essa invasão, mas acredita-se ser via circulação sistêmica. Uma outra hipótese relatada na literatura diz respeito à invasão do SNC através de nervos periféricos como os ramos do nervo trigêmeo.^{3,8,9}

Ainda não há um consenso em quais bactérias podem estar envolvidas nos processos inflamatórios que podem atingir o tecido cerebral. Sabe-se que a infecção periodontal é causada por bactérias gram-negativas como: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* e *C. reto*. Cada bactéria apresenta virulência diferente entre si favorecendo a infecção no sítio acometido. As bactérias *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* e *F. nucleatum* apresentam a capacidade de invasão do SNC por meio de infecções periféricas favorecendo o aparecimento de doenças degenerativas, como o Alzheimer.^{10,11,12}

A presente pesquisa é de suma importância para evidenciar o que o cirurgião-dentista representa no que tange a prevenção, no diagnóstico e tratamento da DP, onde o profissional deve buscar entender a relação entre esta doença e a DA, bem como os microrganismos envolvidos e a etiopatogenia. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o estado atual e os fatores relacionados entre a doença periodontal e o Alzheimer.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDO

Esta pesquisa foi do tipo qualitativa, documental e descritiva, realizando-se uma revisão integrativa da literatura sobre o assunto alvo.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

As bases de dados PubMed e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) foram utilizadas para a realização da busca dos estudos. Foram utilizados as seguintes palavras-chaves/termos: “*alzheimer disease*”, “*periodontal disease*”, “*gingivitis*”, “*periodontitis*”, “*porphyromonas gingivalis*”. As chaves de buscas utilizadas

estão descritas no quadro 1 nas quais foram formadas com o auxílio do operador booleano “AND”.

Quadro 1. Descrição das chaves de busca, período de publicação e número de estudos encontrados em cada base de dados.

BASE DE DADOS	CHAVE DE BUSCA	PERÍODO DE PUBLICAÇÃO	Nº DE ESTUDOS
PubMed	#1 (((<i>alzheimer disease</i>) AND (<i>periodontal disease</i>)) AND (<i>gengivitis</i>)) AND (<i>periodontitis</i>) AND (<i>porphyromonas gingivalis</i>)	2015 a 2023	13
PubMed	#2 (((<i>alzheimer disease</i>) AND (<i>periodontal diseases</i>)) AND (<i>gengivitis</i>)) AND (<i>periodontitis</i>)	2013 a 2023	29
Lilacs	<i>alzheimer disease</i> AND <i>periodontal diseases</i> AND <i>porphyromonas gingivalis</i>	2013 a 2023	61

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para levantamento dos artigos foi realizada uma busca eletrônica de publicações nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PubMed (*US National Library of Medicine*) Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigos em inglês, português e espanhol; artigos que apresentem a temática definida, de acordo com os objetivos desta pesquisa; estudos clínicos; publicações dos últimos 10 anos. Foram excluídos: estudos que não preencherem as informações no título ou resumo; e que não estiveram de acordo com o tema proposto.

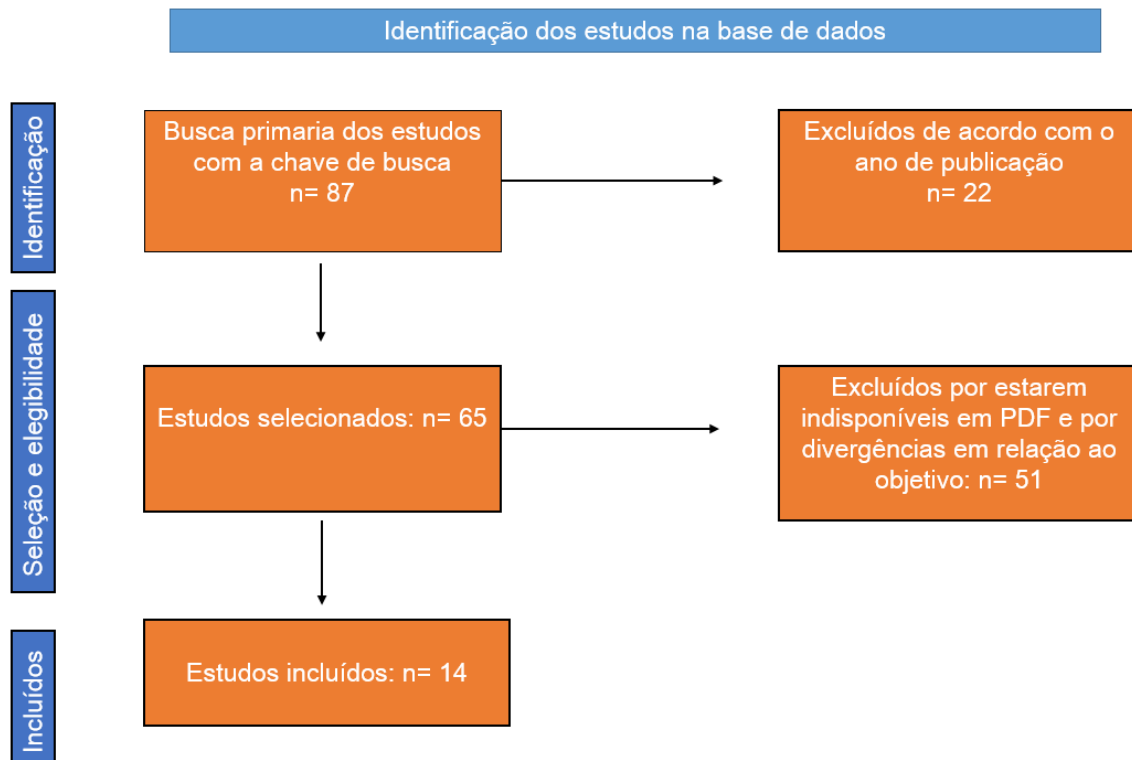
SELEÇÕES DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

Para seleção dos artigos foi realizada a busca nas plataformas com as palavras chaves. Em seguida foram analisados os títulos e resumos, utilizando o gerenciador *Rayyan*. Foram selecionados para leitura apenas os artigos que estavam em inglês, espanhol e português, sendo todos relacionados à temática em estudo. A realização do levantamento bibliográfico ocorreu no mês de março de 2023. Foram lidos 87 artigos, dentre os quais 14 foram selecionados, pois correspondiam aos critérios de inclusão da revisão e respondiam à questão norteadora do estudo.

RESULTADOS

Os artigos encontrados foram identificados e apresentados conforme os dados apresentados na Tabela 1. O esquema para busca dos estudos foi demonstrado através da elaboração de um Fluxograma (Figura 1), utilizando-se as chaves de busca já mencionadas. Foram encontrados 87 artigos, sendo primariamente 22 destes descartados por não estarem dentro do período de publicação pré-determinado para esta pesquisa. Os 65 estudos restantes foram avaliados por seus títulos e resumos. Após essa etapa foram excluídos 51 artigos, restando 14 estudos incluídos e disponíveis para leitura completa.

Figura 1- Fluxograma para exemplificar a busca pelos artigos.



Fonte: Adaptado.²⁸

Os artigos selecionados foram organizados na Tabela 1, apresentando os principais dados metodológicos dos estudos incluídos nesta revisão integrativa, tais como: Autor; Ano; País; Título; Tipo de estudo; Objetivo; Resultados ou Conclusões.

Tabela 1 - Principais dados metodológicos e resultados extraídos dos estudos incluídos.

Autor	Ano	País	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados ou Conclusões
Laugisch et al. ¹³	2018	Países Baixos	<i>Periodontal Pathogens and Associated Intrathecal Antibodies in Early Stages of Alzheimer's Disease.</i>	Estudo clínico	Verificar a presença de patógenos periodontais e a geração intratecal de anticorpos específicos para patógenos em pacientes com DA e outras formas de demência	Não foram encontradas evidências de que patógenos periodontais atuem como um gatilho para o desenvolvimento da DA em pacientes com demência de até 70 anos;
Maldonado et al. ²²	2018	Suíça	<i>Clinical periodontal variables in patients with and without dementia-a systematic review and meta-analysis.</i>	Revisão sistemática com meta-análise	Investigar se existe uma associação entre DP crônica e demência.	Pacientes com demência apresentam variáveis periodontais clínicas significativamente piores em comparação com indivíduos sistemicamente saudáveis; Suposta ligação entre DP crônica e demência. Os autores sugerem que o rastreamento periodontal e o tratamento de idosos com demência devem ser enfatizados.
Aarabi et al. ²¹	2019	Alemanha	<i>Chronic Oral Infection: An Emerging Risk Factor of Cerebral Small Vessel Disease?</i>	Revisão Sistemática	Revisar evidências recentes sobre a associação potencial entre infecções orais crônicas (gingivite/periodontite) e doenças cerebrais de pequenos vasos	DP pode agravar a doença cerebral de pequenos vasos e aumentar o risco de derrame lacunar e demência vascular. DP interage com a DA para aumentar a gravidade da demência clínica e acelerar suas manifestações. O aumento do risco pode ser mediado pela inflamação sistêmica resultante de infecções orais crônicas.
Ryder ²⁷	2020	EUA	<i>Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies.</i>	Revisão Sistemática	Avaliar a literatura sobre as novas descobertas sobre a relação da DP com a Doença de Alzheimer (DA).	Evidências sugerem que a infiltração de <i>P. gingivalis</i> no cérebro pode contribuir para o desenvolvimento da DA; - A inibição das citocinas pró inflamatórias (gingipains) pode fornecer uma abordagem potencial para o tratamento tanto da DP quanto da DA.

Leblhuber et al. ¹⁴	2020	Áustria	<i>Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease?</i>	Estudo clínico	Investigar a possível associação entre patógenos periodontais específicos e o comprometimento cognitivo na DA.	Encontrou-se bactérias periodontais patogênicas em 35% dos pacientes DA; Possível associação entre essas bactérias e o comprometimento cognitivo na DA;
Yebo et al. ¹⁷	2020	China	<i>Systemic Exposure to Lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis Induces Bone Loss-Related Alzheimer's Disease-Like Pathologies in Middle-Aged Mice</i>	Experimental com camundongos	Investigar a relação entre DP, perda óssea e DA.	Exposição crônica ao lipopolissacarídeo da <i>P. gingivalis</i> (P GLPs) induziu a perda óssea dependente de inflamação e patologias semelhantes à DA ao elevar as interleucinas IL-6 e IL-17 a partir da meia-idade em camundongos
Diaz-Zuñiga et al. ¹⁸	2020	Chile	<i>Alzheimer's Disease-Like Pathology Triggered by Porphyromonas gingivalis in Wild Type Rats Is Serotype Dependent</i>	Experimental com camundongos	Avaliar os efeitos de diferentes sorotipos de <i>P. gingivalis</i> no comprometimento cognitivo, na neuroinflamação e na neuropatologia semelhante à DA.	<i>P. gingivalis</i> , causou déficits de memória e inflamação em ratos jovens infectados com os sorotipos K1 e K2, que possuem polissacarídeos capsulares virulentos. Esses efeitos não foram observados em ratos infectados com cepas não encapsuladas; Polissacarídeos capsulares desempenham um papel importante na ativação da imunidade inata e inflamação na patologia da DA.
Dioguardi et al. ³	2020	Itália	<i>The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review</i>	Revisão Sistemática	Investigar a possível conexão entre a DP e a DA, revisando a literatura relevante.	Hipótese de que a DP pode contribuir para a ocorrência e progressão da DA. A carga bacteriana e o processo inflamatório associados à DPL podem intensificar a inflamação no sistema nervoso central, potencialmente levando ao desenvolvimento da DA.
Yamada et al. ¹⁹	2020	EUA	<i>Potential Role of Phosphoglycerol Dihydroceramide Produced by Periodontal Pathogen Porphyromonas gingivalis in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease.</i>	Experimental com células	Investigar o envolvimento da ceramida PGDHC, produzida pela <i>P. gingivalis</i> , na patogênese da DA. Os efeitos do PGDHC na amiloidogênese, hiperfosforilação da proteína tau e senescência celular foram avaliados.	Ceramida PGDHC produzida por <i>P. gingivalis</i> aumentou a secreção do peptídeo Aβ42 e a expressão de APP em células, além de induzir hiperfosforilação da proteína tau.. O PGDHC e o LPS (lipopolissacarídeo) também contribuíram para a senescência celular.

Beydoun et al. ¹⁶	2020	EUA	<i>Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey.</i>	Estudo longitudinal	Investigar a associação entre parâmetros clínicos periodontais e bacterianos com incidentes de todas as causas e demência por DA, bem como a mortalidade por DA, entre adultos de meia-idade e idosos dos EUA.	Há evidências de uma associação entre patógenos periodontais e a DA, que foi mais forte em idosos. Marcadores clínicos periodontais, como sondagem da profundidade da bolsa, e marcadores bacterianos, como IgG contra patógenos específicos, foram associados a um maior risco de incidência e mortalidade da DA.
Sadrameli et al. ²⁵	2020	EUA	<i>Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease.</i>	Revisão Sistemática	Esclarecer a potencial causalidade entre a DP e a DA, que pode ser fundamental no desenvolvimento de tratamentos para essa doença ainda incurável.	Crescente evidência que sugere uma origem microbiana e inflamatória da DA; Descoberta de bactérias, vírus e espécies de fungos orais e das vias aéreas no cérebro de pacientes com DA; Ligação entre a DP e o aumento da carga de β -amilóide.
Ryder; Xenoudi. ²⁰	2021	EUA	<i>Alzheimer disease and the periodontal patient: New insights, connections, and therapies.</i>	Revisão Sistemática	Delinear o atual estado da relação entre DP e a DA.	Evidência que microrganismos da microbiota bucal podem causar doenças sistêmicas; Ressalta a importância de compreender as conexões entre DP e outras doenças sistêmicas. Também menciona a possibilidade de desenvolvimento de inibidores para prevenir e tratar essas doenças.
Sansores -España et al. ¹⁵	2021	México	<i>Gingival Crevicular Fluid as Biomarker's Source for Alzheimer's Disease</i>	Estudo clínico	Investigar a relação entre DP e a DA, avaliando mediadores pró-inflamatórios, carga bacteriana e níveis de APOE- α 4 em amostras de fluido crevicular gengival de pacientes com e sem DA.	Pacientes com DA têm DP mais grave, níveis mais altos de mediadores pró-inflamatórios e maior carga bacteriana de <i>P. gingivalis</i> . Os níveis de Apolipoproteínas-E aumentaram em pacientes com DA, permitindo a distinção clara entre pacientes com saúde periodontal ou periodontite com DA. A carga de <i>P. gingivalis</i> e os mediadores pró-inflamatórios estão correlacionados com o comprometimento da função cognitiva.

Olsen ²⁶	2021	Noruega	<i>Can Porphyromonas gingivalis Contribute to Alzheimer's Disease Already at the Stage of Gingivitis?</i>	Revisão Sistemática	Avaliar a relação da DP com a DA e se em estágios iniciais já há desencadeamento da DA.	<p>Pode haver uma ligação entre a gengivite e a DA.</p> <p>Bactérias, produtos bacterianos e mediadores inflamatórios da gengivite podem atingir a corrente sanguínea e promover a inflamação cerebral, que está associada à DA. Sugere-se que a profilaxia da DA comece na fase pré-periodontite com a remoção do cálculo supragengival.</p>
---------------------	------	---------	---	---------------------	---	---

DP: Doença Periodontal
DA: Doença de Alzheimer.

DISCUSSÃO

A partir da realização da busca dos estudos na base de dados, quatorze artigos foram incluídos na presente revisão após a aplicação dos critérios de elegibilidade. Destes, quatro são estudos clínicos, três são estudos experimentais e sete são revisões sistemáticas. De acordo com os estudos clínicos analisados. Sugerem que pode não haver relação da DP com a DA já que neste estudo foram avaliados dois grupos com DA e outros tipos de demência, porém não foram encontrados níveis tão diferentes dos patógenos periodontais nos dois grupos. Também foram encontrados níveis de anticorpos no líquido cefalorraquidiano desses pacientes, mas, novamente não houve diferença entre os grupos sobre os níveis das bactérias periodontais.¹³

Em outro estudo clínico, pacientes idosos apresentaram bactérias gram negativas que desencadeiam a periodontite como, *T. forsythia*, *T. denticola* e *P. gingivalis* na saliva. Estes mesmos pacientes apresentaram pontuações menores em testes cognitivos, como *Clock Drawing Test* (CDT), responsável por avaliar noções espaciais de indivíduos e a capacidade de realizar uma tarefa, e *Mini-Mental State Examination* (MMSE), usado para avaliar o comprometimento cognitivo e a demência. Em contrapartida, há estudo que afirma que em pacientes com demência com idade até 70 anos, os patógenos periodontais não agem como desencadeadores para o desenvolvimento da DA.^{13,14}

Diferentemente, outra pesquisa constatou que pacientes com DA tinham uma forma mais grave de periodontite, níveis mais altos de mediadores pró-inflamatórios e uma maior carga bacteriana de *P. gingivalis* em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, houve um aumento nos níveis de uma proteína associada ao aumento do risco de DA para estes pacientes: a apolipoproteína E (ApoE). O que permitiu a determinação clara de pacientes com saúde periodontal, periodontite e periodontite com DA. Os mediadores pró-inflamatórios e a carga de *P. gingivalis* tiveram uma correlação negativa com a função cognitiva, conforme determinado pelos escores do teste de Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA).¹⁵

Em uma pesquisa longitudinal na população americana, observaram que havia evidências de uma associação entre patógenos periodontais e a DA, sendo mais forte em idosos. Os pacientes que foram detectados com o IgG da *P. gingivalis* apresentam maiores riscos a DA, sendo mais elevado em casos de mulheres e indivíduos na faixa etária de 55 a 65 anos. Porém, outras bactérias também foram citadas como predisponentes para o desenvolvimento da DA, como: *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *F. nucleatum*, *C. rectus*, *S. intermedius*, *C. ochracea* e *P. melaninogenica*. Isso significa que a presença dessas bactérias nos marcadores periodontais foi associada a um risco maior de mortalidade por DA. A presença dessas bactérias na faixa etária acima dos 65 anos eleva o índice de mortalidade pela DA. Na faixa dos 55 aos 65 anos, as bactérias que aumentam o risco de mortalidade por DA foram: *P. melaninogenica*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *P. gingivalis*.¹⁶

Em relação aos estudos experimentais analisados, houve a exposição camundongos ao lipopolissacarídeo da *P. gingivalis* (PGLPs) e descobriram que houve perda óssea e declínio da memória nos camundongos. Eles também encontraram uma correlação positiva entre a expressão da Interleucina-17 (IL-17), citocina que promove a formação de osteoclastos, além de estar envolvida na inflamação e apresentar associação a diversas doenças, incluindo periodontite e DA.¹⁷

Resultados semelhantes foram observados em outro estudo, onde descobriu-se que a infecção oral a curto prazo por *P. gingivalis* em ratos jovens acarretou no desenvolvimento de sintomas semelhantes à DA, enquanto a infecção em ratos mais velhos causou apenas comprometimento da memória e neuroinflamação. O estudo também evidenciou que o efeito da bactéria no desenvolvimento da DA dependia do sorotipo bacteriano. Entre os diferentes sorotipos existentes, os sorotipos encapsulados foram considerados os mais virulentos em infecções experimentais.¹⁸

Em um estudo laboratorial em células, investigou-se o papel potencial de um tipo de esfingolípido chamado fosfoglicerol diidroceramida (PGDHC), produzido pelo patógeno

periodontal da *P. gingivalis*, na patogênese da DA. O estudo constatou que o PGDHC aumentou a secreção do peptídeo A β 1-42 e a expressão da proteína precursora amilóide (APP) nas células analisadas, além de induzir a hiperfosforilação da proteína tau. Tanto o PGDHC quanto o lipopolissacarídeo da *P. gingivalis* (PG-LPs) contribuíram para a senescência celular, conforme indicado pela produção de marcadores do fenótipo secretor associado à senescência (SASP), incluindo beta-galactosidase, catepsina B e citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6. O PGDHC também diminuiu a expressão do marcador de proteção de senescência sirtuína 1. O estudo sugere que o PGDHC pode desempenhar um papel na patogênese da DA ao promover a amiloidogênese, a hiperfosforilação da tau e a senescência celular.¹⁹

Pacientes em estágios iniciais da DP que utilizam abordagens técnicas, farmacológicas e antimicrobianas apresentam melhorias na função cognitiva, redução da taxa de declínio cognitivo e estabilização dos níveis de função cognitiva. Além disso, estudos apontam que pacientes com DP avançada e perda óssea acima dos 45 anos têm maior predisposição para a DA. Por outro lado, para pacientes idosos, a inflamação gengival sem perda clínica de inserção já é suficiente para causar queda nos níveis cognitivos em comparação com pacientes idosos com o periodonto saudável.²⁰

Alguns estudos sugerem que a DP pode desencadear a doença de pequenos vasos intracranianos (DPVI), que é geralmente associada a infecções crônicas como a DP, e serve como um marcador para a doença de Parkinson e para a DA. A infecção crônica causada pela DP desencadeia a DPVI, ocasionando a demência vascular. Além disso, pacientes com demência apresentaram os piores índices relacionados à higienização oral quando comparados com pacientes sem demência.^{21,22}

É conhecido que a carga bacteriana e o processo inflamatório associados à DP podem intensificar a inflamação no sistema nervoso central, potencialmente levando ao desenvolvimento da DA. Embora ainda não haja evidências diretas ligando as duas doenças, alguns estudos clínicos e epidemiológicos fornecem evidências indiretas preliminares. Por exemplo, um estudo encontrou uma associação entre um pequeno número de dentes e a presença de demência na velhice, enquanto outro estudo relacionou altos níveis de IgG contra *P. gingivalis* a uma maior probabilidade de comprometimento cognitivo e de memória.^{3,23,24}

Em contrapartida, a crescente evidência de uma origem microbiana e inflamatória da DA com a descoberta de bactérias orais e respiratórias, vírus e espécies de fungos no cérebro de pacientes com Alzheimer. A inflamação crônica de baixo grau causada pela DP pode contribuir para o desenvolvimento da DA. Portanto, compreender essa relação causal pode ser crucial para o desenvolvimento de tratamentos para essa doença incurável.²⁵

Todavia, destaca-se que os subprodutos e polissacarídeos da *P. gingivalis*, são possíveis fatores que desencadeiam a DA. Esses componentes podem desencadear respostas inflamatórias no cérebro quando transportados pela corrente sanguínea, devido a bacteremia que os pacientes com DP avançada enfrentam durante o dia, ao escovar os dentes, passar fio dental, mastigar, entre outros.²⁶ Corroborando com outro estudo que aponta os efeitos neurotóxicos e também evidencia que a *P. gingivalis* pode produzir toxinas que danificam as células nervosas e aumentam a produção de proteínas beta-amiloides, que se acumulam no cérebro de pacientes com Alzheimer. Os estudos analisados nesta revisão sugerem que a relação entre periodontite e doença de Alzheimer é complexa e envolve múltiplos mecanismos. No entanto, eles apontam para a importância da prevenção e do tratamento da doença periodontal como uma medida potencialmente importante na prevenção ou atraso na progressão do Alzheimer. Além disso, eles ressaltam a necessidade de mais pesquisas para melhor entender a relação causal entre essas doenças e, com isso, desenvolver novas abordagens terapêuticas.²⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No que tange ao tema, a literatura mostra que existe relação entre a DA e a DP. Porém, apenas em graus mais avançados de inflamação periodontal, já que nesse estágio a inflamação da DP se torna crônica, tornando o organismo suscetível a DA, pois é uma doença que necessita de inflamação a longo prazo para que haja seu desenvolvimento. A etiopatogenia permanece incerta, entretanto, os subprodutos das bactérias da DP parecem causar os processos inflamatórios que desencadeiam a DA. O principal microrganismo envolvido na relação entre as duas doenças é a *P. gingivalis*, já que em vários estudos seus subprodutos foram identificados em pacientes doentes, além destas outras bactérias também estão envolvidas nesta relação, em menor grau de morbidade. A literatura evidencia que os cuidados a longo prazo, desde a juventude, com a saúde bucal é um dos principais aliados para a prevenção da DA.

REFERÊNCIAS

1. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 1;18(17):9312. doi: 10.3390/ijerph18179312.
2. Almeida RF, Pinho MM, Lima C, Faria I, Santos P, Bordalo C. Associação entre doença periodontal e patologias sistémicas. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar [Internet]*. 2006 May 1;22(3):379–90. Available from: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10250>
3. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovisi M, Sovereto D, Mastrangelo F, Lo Russo L, Lo Muzio L. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Feb 15;9(2):495. doi: 10.3390/jcm9020495.
4. Telles IP, Silva JMMS, Vidal PP. Associação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer e a importância da atuação do cirurgião-dentista no paciente portador dessas condições. *Rev Bras Odontol*. 2020;15(1).
5. Sensever, F., Vitalis, G. S., Diesel, P. G., dos Santos, B. Z., & Dotto, P. P. (2018). Associação da doença periodontal e doença de Alzheimer. *Disciplinarum Scientia| Saúde*, 19(1), 113-124.
6. WHO. Dementia. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Accessed on September 16, 2022.
7. Athayde VHFM, de Araújo DLM, Júnior FSM, Mariano JLP, Brandão GVDB, Marçal GF, Faria TAV Possível contribuição da doença periodontal para o desenvolvimento do Alzheimer: uma revisão bibliográfica | *Revista Eletrônica Acervo Científico*.

- acervomaiscombr [Internet]. 2021 May 27 [cited 2023 Mar 14]; Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/7613>
8. Watts A, Crimmins E, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Oct;4(5):865-76. doi: 10.2147/NDT.S3610. PMID: 19300585; PMCID: PMC2656292.
 9. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):242-271. doi: 10.1111/prd.12327
 10. Armitage GC, Dickinson WR, Jenderseck RS, Levine SM, Chambers DW. Relationship Between the Percentage of Subgingival Spirochetes and the Severity of Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*. 1982 Sep;53(9):550–6.
 11. Sigmund S, Socransky AD, Haffajee MA, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):134-44. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x. PMID: 9502367.
 12. Pisani F, Pisani V, Arcangeli F, Harding A, Singhrao SK. The Mechanistic Pathways of Periodontal Pathogens Entering the Brain: The Potential Role of *Treponema denticola* in Tracing Alzheimer's Disease Pathology. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9386. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159386>.
 13. Laugisch O, Johnen A, Maldonado A, Ehmke B, Bürgin W, Olsen I, Potempa J, Sculean A, Duning T, Eick S. Periodontal pathogens and associated intrathecal antibodies in early stages of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(1):105-114. doi: 10.3233/JAD-180620.
 14. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2020 Sep 3;132(17):493-498. doi: 10.1007/S00508-020-01638-5.
 15. Sansores-España LD, Morales F, Arriola-Pacheco F, Astorga J, Paula-Lima A, Carrillo-Ávila A, et al. Gingival crevicular fluid as biomarker's source for Alzheimer's disease. *Odovtos* [Internet]. 2022 Apr [cited 2023 May 16];24(1):156-176. Available from:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2215-34112022000100156&lng=en. <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.2022.49232>.

16. Beydoun M, Beydoun H, Hossain S, El-Hajj Z, Weiss J, Zonderman A. Agentes microbianos, incluindo patógenos periodontais, apareceram recentemente como atores importantes na patologia da doença de Alzheimer (DA). *J Alzheimer Diz.* 2021; 80 (1) :157-170. doi: 10.3233/JAD-201361.
17. Gu Y, Wu Z, Zeng F, Jiang M, Teeling J, Ni J, Takahashi I. Periodontitis exacerbates Alzheimer's disease pathologies and induces memory decline in middle-aged animals. *Aging Cell.* 2021;20(2):e13295. <https://doi.org/10.1111/accel.13295>
18. Diaz-Zuniga J, More J, Melgar-Rodriguez S, Jimenez-Union M, Villalobos-Orchard F, Munoz-Manriquez C, Monasterio G, Valdes JL, Vernal R, Paula-Lima A, Crean S. Alzheimer's Disease-Like Pathology Triggered by *Porphyromonas gingivalis* in Wild Type Rats Is Serotype Dependent. *Frontiers in Immunology.* 2020 Nov 17;11:588036.
19. Yamada C, Akkaoui J, Ho A, Duarte C, Deth R, Kawai T, Nichols F, Lakshmana M, Movila A. Potential Role of Phosphoglycerol Dihydroceramide Produced by Periodontal Pathogen *Porphyromonas gingivalis* in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2021;80(2):613-624. doi: 10.3233/JAD-201361
20. Ryder MI, Xenoudi P. Alzheimer disease and the periodontal patient: New insights, connections, and therapies. *Periodontology* 2000. 2021;87(1):32–42. <https://doi.org/10.1111/prd.12389>.
21. Aarabi, G., Thomalla, G., Heydecke, G., & Seedorf, U. (2019). Chronic oral infection: An emerging risk factor of cerebral small vessel disease. *Oral Diseases*, 25(3), 710-719. doi: 10.1111/ODI.12912
22. Maldonado A, Laugisch O, Bürgin W, Sculean A, Eick S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2018;22(7):2463-2474. doi: 10.1007/S00784-018-2523-X.

23. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's & Dementia*. 2008;4(4):242-250. doi: 10.1016/j.jalz.2007.08.004.
24. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean SJ. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(4):665-677. doi: 10.3233/JAD-121918.
25. Sadrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. *Current opinion in neurology*. 2020;33(2):230-238. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000797>.
26. Olsen I. Can Porphyromonas gingivalis Contribute to Alzheimer's Disease Already at the Stage of Gingivitis? *J Alzheimers Dis Rep*. 2021;5(1):237-241. doi: 10.3233/ADR-210006
27. Ryder MI. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *Journal of periodontology*. 2020;91 Suppl 1(Suppl 1):S45-S49. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0104>.
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.