

# ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO DE LITERATURA

## ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND ALZHEIMER'S DISEASE: LITERATURE REVIEW

Gleycielle Batista da Rosa<sup>1</sup>; Gilberto Ferreira da Silva Junior<sup>2</sup>

### RESUMO:

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial, iniciada por um processo de disbiose no biofilme dental. É caracterizada pela destruição do tecido conjuntivo e do osso alveolar. A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa. É a causa mais comum de demência e está se tornando um importante problema de saúde com o envelhecimento populacional em todo o mundo. Em pacientes com DA, a periodontite pode ser ainda mais comum, uma vez que a capacidade de cuidar da higiene bucal diminui à medida que a doença progride. Estudos sustentam a hipótese que condições inflamatórias crônicas, características da periodontite, poderiam estar associadas ao aumento do declínio cognitivo presente na iniciação e progressão da DA. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo principal avaliar a possível associação entre periodontite e DA através de uma revisão de literatura. O material pesquisado foi selecionado através do banco de dados Pubmed. A análise da literatura pesquisada nos permitiu concluir que: os estudos epidemiológicos sugerem uma associação entre a periodontite e a DA, em que a primeira poderia aumentar o risco para a segunda ou agravá-la em pacientes que já apresentam sintomas de degeneração neurológica ou declínio cognitivo. Além disso, o processo inflamatório determinado pela doença periodontal estaria associado à perda de domínio cognitivo e à perda progressiva das funções cerebrais. O *Porphyromonas gingivalis* se destaca devido às suas características e virulência, como tendo um papel importante na manutenção da disbiose que resultaria nos processos degenerativos característicos da DA.

**Palavras-chave:** Doença periodontal; Periodontite; Doença de Alzheimer; Associação.

### ABSTRACT

Periodontitis is a multifactorial chronic inflammatory disease started by a process of dysbiosis in dental biofilm. It is characterized by the destruction of connective tissue and alveolar bone. Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease. It is the most common cause of dementia and is becoming a major health problem as the world's population ages. In patients with AD, periodontitis may be even more common, as the ability to maintain oral hygiene decreases as the disease progresses. Studies support the hypothesis that chronic inflammatory conditions characteristic of periodontitis could be associated with increased cognitive decline present in the initiation and progression of AD. Therefore, the main objective of this work was to evaluate the possible association between periodontitis and AD through a literature review. The researched material was selected through PUBMED database. The analysis of the researched literature allowed us to conclude that: epidemiological studies suggest an association between periodontitis and AD, where the first could increase the risk for the second or worsen it in patients who already show symptoms of neurological degeneration or cognitive decline. Furthermore, the inflammatory process caused by periodontal disease would be associated with the loss of cognitive dominance and the progressive loss of brain functions. *Porphyromonas gingivalis* stands out, due to its characteristics and virulence, as having an important role in maintaining the dysbiosis that would result in the degenerative processes characteristic of AD.

**Keywords:** Periodontal disease; Periodontitis; Alzheimer's disease; Association.

1 Acadêmica do 10º período do Curso de Graduação em Odontologia do UNIFESO – 2023.

2 Professor Doutor – Docente do Curso de Graduação em Odontologia do UNIFESO.

## INTRODUÇÃO

A microflora oral humana consiste em cerca de 770 microrganismos. Esta microflora se organiza sob a forma de um biofilme. Se houver um desequilíbrio na composição do biofilme devido a fatores como má higiene e consumo de açúcar, esse processo é chamado de disbiose oral, que pode causar patologias orais como a doença periodontal (DP), que se inicia como uma gengivite, podendo evoluir para uma periodontite em função da suscetibilidade individual do hospedeiro (BORSA *et al.*, 2021).

A periodontite é uma das doenças inflamatórias mais comuns em adultos. Em 2010, foi relatado que 3,9 bilhões de pessoas em todo o mundo tinham doença periodontal, das quais 35% tinham periodontite leve e 11% tinham periodontite moderada a grave. À medida que a população mundial envelhece, a periodontite torna-se um importante problema de saúde pública. O estudo acerca da resposta inflamatória determinada pelos patógenos periodontais tem atraído a atenção de pesquisadores fora da odontologia, considerando que a periodontite pode influenciar o aparecimento e/ou progressão de várias doenças sistêmicas (BUI *et al.*, 2019).

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa crônica, sendo a forma mais comum de demência em idosos, constituindo a principal causa de dependência e incapacidade neste grupo populacional. Aparece com maior frequência em pessoas com mais de 65 anos de idade, embora haja um grupo afetado de idade mais jovem e seja mais prevalente em mulheres do que em homens (SANSORES-ESPANHA *et al.*, 2020).

Diversos autores consideram que a DA com o início precoce seja associada a uma origem genética, já a DA de início tardio, que inclui 95% dos pacientes, é determinada por uma variedade de fatores de risco. Estes incluem histórico familiar, educação, histórico de traumatismo craniano ou suscetibilidade genética (SANSORES-ESPANHA *et al.*, 2020).

Em pacientes com a DA a periodontite pode ser ainda mais comum, uma vez que a capacidade de cuidar da higiene bucal diminui à medida que a doença progride, e níveis elevados de anticorpos séricos e fator de necrose tumoral TNF $\alpha$  foram relatados na DA. As condições inflamatórias crônicas estão associadas ao aumento das citocinas inflamatórias sistêmicas e ao aumento do declínio cognitivo na DA (HARRIS *et al.*, 2016).

A cavidade oral parece ser um ponto de vista privilegiado para investigar estas questões, uma vez que existe uma relação estabelecida entre a saúde oral e mais de cinquenta doenças sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares, pulmonares e diabetes. A ligação entre DP e DA pode ser explicada pela disseminação de fatores infecciosos ou inflamatórios da cavidade oral para o cérebro. A composição da microbiota oral em pacientes com DA e sua associação com a gravidade da doença são amplamente desconhecidas. Como não há tratamento modificador da doença eficaz para a DA, muitas pesquisas estão sendo feitas para prevenir seu início e/ou progressão. Portanto, é necessário descrever e compreender a relação entre DP e DA (BORSA *et al.*, 2021).

## OBJETIVOS

### Objetivo primário

Esse trabalho tem como objetivo primário realizar uma revisão de literatura referente à possível associação entre a doença periodontal e doença de Alzheimer.

### Objetivos secundários

- a) Apresentar e discutir evidências epidemiológicas que avaliam a possibilidade dessa associação.
- b) Pesquisar mecanismos que justifiquem a plausibilidade biológica para a associação entre as diferentes condições.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Doença periodontal e sua etiologia microbiana

O acúmulo de biofilme causa alterações qualitativas no componente microbiano, o que aumenta o número e a proporção de bactérias anaeróbicas gram-negativas que desempenham um papel mais importante na patogênese da DP. De fato, entre essas espécies existem algumas que são consideradas patógenos periodontais específicos (DIOGUARDI *et al.*, 2020).

Os patógenos periodontais possuem propriedades de patogenicidade e virulência diferentes, que são fundamentais na patogênese da DP. As comunidades bacterianas inflamatórias podem crescer ao redor do dente. Esta quantidade aumentada representa uma carga bacteriana significativa, determinando, entre outras alterações, uma perda de fibras colágenas, formação de bolsas periodontais e reabsorção óssea. As espécies bacterianas mais comumente associadas são aquelas classificadas como pertencentes ao grupo vermelho: *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*) e *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) (SINGRHAO *et al.*, 2015).

O hospedeiro inicia uma resposta inflamatória, que teoricamente teria por objetivo eliminar os microrganismos patogênicos. Entretanto, nem sempre essas reações são capazes de eliminar o fator etiológico, podendo se tornar crônicas a partir do recrutamento de diferentes populações celulares (como neutrófilos, macrófagos e linfócitos) e a produção de citocinas pró-inflamatórias, levando à remodelação tecidual e destruição periodontal. O dano tecidual é causado em grande parte por proteases liberadas pelo sistema imunológico do hospedeiro, como as collagenases de neutrófilos, que quebram o colágeno no tecido conjuntivo, criando o espaço necessário para a infiltração inflamatória (DIOGUARDI *et al.*, 2020).

Se considerarmos a participação de bactérias individuais no processo, é possível caracterizar um patógeno-chave como um microrganismo que poderia manter a unidade de um arco patogênico. Este processo pode ser visto como uma estratégia necessária para a proteção e sobrevivência de novas comunidades microbianas sinérgicas, que perpetuam um processo inflamatório em um mesmo nicho ecológico. No caso da DP, uma bactéria considerada crucial é o *P. gingivalis*. O domínio metabólico desta espécie perante a diversidade da população bacteriana ativa no processo da DP parece ser mantido através de baixos níveis, aparentemente com o objetivo de evitar uma competição direta entre espécies diferentes ou partindo da seleção natural para uma bactéria dominante. Sua capacidade de evasão dos mecanismos imunológicos do hospedeiro mantém vários ambientes inflamatórios, através de inúmeros processos de sinalização em cascata, oferecendo proteção, não apenas para si, mas também a outros microrganismos promotores de inflamação que seriam incapazes de suportar tais condições adversas (SINGHRAO *et al.*, 2015).

O *P. gingivalis*, uma das mais de 700 espécies de bactérias da cavidade oral, é uma bactéria em forma de bastonete que forma colônias pretas em ágar sangue e requer heme ou heme hemina e vitamina K para seu meio de crescimento. É um colonizador bem-sucedido do epitélio da cavidade oral exercendo importante papel na etiologia das formas crônicas da periodontite porque pode alterar a comunidade bacteriana comensal na promoção de um estado de disbiose. À medida que essa espécie evoluiu, foi desenvolvendo mecanismos únicos e complexos, como alterar a sinalização das vias de inflamação, do sistema complemento, do ciclo celular e do processo de apoptose, através de interação com diversos receptores do hospedeiro, manipulando assim seu habitat ou modificando a resposta imune do hospedeiro de forma a modular todo um ecossistema, o que levaria à sua persistência nos tecidos do hospedeiro. Estratégias de enfrentamento à patogenicidade do *P. gingivalis* são altamente dependentes de seus vários fatores de virulência, que incluem uma série de componentes estruturais (lipopolissacarídeos, fímbrias, proteínas de choque térmico etc.) e secretores (gengipainas e vesículas da membrana externa (MEI *et al.*, 2020).

## Doença de Alzheimer

A DA tem atraído considerável atenção devido ao seu significativo impacto humano e alto custo para a sociedade. A DA e outras formas de demência foram classificadas como a sétima principal causa de morte globalmente em 2019 e afetam desproporcionalmente mais mulheres e pacientes mais velhos. Globalmente, 65% das mortes por DA e outras formas de demência ocorrem em mulheres. Estima-se que 6,2 milhões de americanos com 65 anos ou mais apresentaram DA em 2021, e essa tendência deverá aumentar ainda mais nas próximas décadas, chegando a 13,85 milhões em 2060. A DA é uma encefalopatia progressiva crônica. Começa com mudanças imperceptíveis no cérebro e progride para sintomas como perda de memória, disfunção cognitiva e problemas de linguagem à medida que os neurônios são danificados ou parcialmente destruídos. A comunicação prejudicada é um dano neuronal progressivo e irreversível. Comunicação, desorientação e distúrbios comportamentais desenvolvem-se gradualmente. Posteriormente, o paciente torna-se incapaz de falar, engolir ou andar (JUNGBAUER. *et al.*, 2021).

A DA é caracterizada por placas de neuritos e emaranhados neurofibrilares resultantes do acúmulo tecidual de peptídeo beta-amiloide (A $\beta$ ) na área mais afetada do cérebro, o lobo temporal medial e estruturas neocorticais. Alois Alzheimer destacou a formação de placas amiloides e perda maciça de neurônios durante o estudo do cérebro de seu primeiro paciente, que sofria de perda de memória e mudanças de personalidade antes de sua morte, e descreveu a condição como doença grave do córtex cerebral. A perda gradual das funções cognitivas pode ser causada por doenças cerebrais, como DA ou outros fatores, como envenenamento, infecções, anormalidades nos pulmões e distúrbios circulatórios que causam uma diminuição no suprimento de oxigênio para o cérebro, falta de nutrição, deficiência de vitamina B12 e outros. Para seu diagnóstico, o paciente deve ser submetido a vários exames, incluindo testes neurológicos, exames de imagem por ressonância magnética (MRI) de neurônios, exames laboratoriais como avaliação das taxas de vitamina B12, bem como o registro da história médica e familiar dos pacientes. A deficiência de B12 determina um nível elevado de homocisteína, que poderia causar danos devido ao estresse oxidativo, aumentando o influxo de cálcio e a apoptose (BREIJEH; KAMARAN, 2020).

Existem dois tipos de alterações neuropatológicas na DA que fornecem evidências de progressão e sintomas da doença e incluem: (1) lesões positivas (devido ao acúmulo, que são caracterizadas pelo acúmulo de emaranhados neurofibrilares, placas amiloides, neurite distrófica, filamentos de neurópilos e outros depósitos encontrados no encéfalo de pacientes com DA. (2) dano negativo (devido à perda, que é caracterizado por extensa atrofia devido à perda neural, neuropilar e sináptica). Além disso, outros fatores podem causar neurodegeneração, como neuroinflamação, estresse oxidativo e lesão de neurônios colinérgicos (BREIJEH; KAMARAN, 2020).

As placas senis são depósitos extracelulares de proteína beta-amiloide (A $\beta$ ) que assumem diversas características morfológicas, incluindo as placas neuríticas (difusas, densas ou compactas clássicas). Enzimas de clivagem proteolítica, como  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase, são responsáveis pela biossíntese de depósitos da proteína precursora de amiloide transmembranar A $\beta$  (APP). Essas enzimas quebram a APP em diferentes fragmentos de aminoácidos que atingem as formas terminais A $\beta$ 40 e A $\beta$ 42. Existem vários tipos de monômeros A $\beta$ , incluindo grandes fibrilas amiloides e oligômeros insolúveis que podem se acumular para formar placas amiloides e oligômeros solúveis que podem estar espalhados pelo cérebro. A A $\beta$  desempenha um papel importante na neurotoxicidade e função da rede neural. Sendo assim, o acúmulo de placas mais densas no hipocampo e córtex cerebral provoca, entre outras alterações, a perda de sinapses levando a um comprometimento cognitivo (BREIJEH; KAMARAN, 2020).

## Estudos clínicos sobre a associação entre doença periodontal e doença de Alzheimer

A periodontite é comum em adultos mais velhos e pode ser ainda mais comum na DA pois a capacidade de manter a higiene oral torna-se deficiente com a evolução da doença. O aumento dos anticorpos contra as bactérias periodontais foi associado ao aumento das condições inflamatórias sistêmicas (HARRIS *et al.*, 2016).

Id *et al.* (2016) realizaram um trabalho que teve como objetivo determinar se a periodontite na DA está associada ao aumento da gravidade da demência e declínio cognitivo, e a um aumento do estado pró-inflamatório sistêmico. Em um estudo de coorte observacional de seis meses, 60 participantes da comunidade com DA leve a moderada foram avaliados cognitivamente e uma amostra de sangue coletada para marcadores inflamatórios sistêmicos. A saúde bucal foi avaliada por um higienista dental, cego para os resultados cognitivos. Todas as avaliações foram repetidas após seis meses. A presença de periodontite no baseline não foi relacionada ao estado cognitivo inicial, mas foi associada a um aumento de seis vezes na taxa de declínio cognitivo, conforme avaliado pelo ADAS-cog durante um período de acompanhamento de seis meses. A periodontite no início do estudo foi associada a um aumento relativo no estado pró-inflamatório durante o período de acompanhamento de seis meses. Nossos dados mostraram que a periodontite está associada a um aumento no declínio cognitivo na DA, independente do estado cognitivo basal.

A doença periodontal e a demência são doenças altamente prevalentes, principalmente na população idosa e que numerosos estudos demonstraram uma relação entre ambas as condições existe. Para Pazos *et al.* (2016) a heterogeneidade no diagnóstico e tratamento é alta, os métodos utilizados podem dificultar a interpretação e comparação dos resultados obtidos pela diversidade dos estudos que caracterizam a associação. Assim sendo, os autores propuseram uma revisão crítica das publicações sobre o tema. Vinte e dois artigos, em sua maioria retrospectivos, foram incluídos e analisados, considerando diversas variáveis metodológicas como: população estudada, diagnóstico de periodontite, definição de demência, com ajustes para variáveis e desfechos. Além disso, foram discutidos os diferentes mecanismos etiológicos que poderiam influenciar a progressão de ambas as doenças e a interação entre eles. Embora as evidências disponíveis indiquem uma tendência positiva para a associação entre periodontite e demência, o grau desta associação e a existência de uma relação causal entre ambas as doenças ainda não foram determinados.

Dioguardi *et al.* (2020) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de identificar uma ligação entre as causas que levam à perda de dentes e o início/progressão da DA. Também foi pesquisado se haveria maior incidência de perda dentária e edentulismo entre os pacientes com Alzheimer. Foram pesquisados registros em bases de dados eletrônicas como PubMed, EBSCO e Web of Science, utilizando as seguintes palavras-chave: Doença de Alzheimer E periodontal, Doença de Alzheimer E periodontite, Doença de Alzheimer E dente OU perda dentária, demência E desdentada, Doença de Alzheimer E desdentada, demência E dente OU perda dentária. Os prontuários foram triados e, após a aplicação dos critérios de elegibilidade e inclusão, restaram nove artigos, sendo seis analisados para a perda de elementos dentários e seis para a perda dentária. Os resultados desta meta-análise revelaram que os pacientes com DA têm um risco aumentado de perda dentária hazard ratio (HR) 1,52, intervalo de confiança (IC) de 95% (1,00–2,30,  $p = 0,05$ ) e condição edêntula (HR 2,26, IC 95% 1,70–3,01,  $p < 0,001$ ). Uma análise quantitativa dos estudos incluídos indicou que os pacientes que sofrem de doença de Alzheimer são caracterizados por um maior número de elementos dentários perdidos e edentulismo geral em comparação com os grupos controle.

Leblhuber *et al.* (2020) realizaram um estudo em que utilizaram métodos com 20 pacientes consecutivos com provável DA foram investigados. Foram realizados testes cognitivos, exames laboratoriais de rotina e tomografia de ressonância magnética cerebral. Em 35% desses pacientes com comprometimento cognitivo foram encontradas bactérias periodontais patogênicas. Os resultados indicaram a presença de *Porphyromonas gingivalis*, uma das espécies envolvidas na periodontite crônica, que foi associado a pontuações mais baixas, na avaliação das condições mentais dos pacientes. Além disso, a associação entre concentrações séricas mais



baixas do biomarcador imunológico neopterinina e a presença de *Treponema denticola* ( $p < 0,01$ ), bem como de quinurenina. foram encontrados em pacientes com Alzheimer positivos para *Tannerella forsythia* em comparação com pacientes negativos para esta espécie ( $p < 0,05$ ). Os dados indicam uma possível associação de patógenos periodontais específicos com comprometimento cognitivo. *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* poderiam alterar a resposta imune do hospedeiro na DA. Embora ainda preliminares, os resultados do estudo podem apontar para um possível papel de um microbioma salivar alterado como um elo causal entre a periodontite crônica e o comprometimento cognitivo na DA..

Borsa *et al.* (2021) realizaram uma revisão sistemática onde examinaram a ligação entre a DA e a doença periodontal em pacientes com 65 anos ou mais. As bases de dados PubMed Medline, Cochrane Library e Embase foram analisadas em busca de referências relevantes até 21 de junho de 2021. Os autores selecionaram independentemente os estudos e extraíram os dados. A qualidade dos estudos incluídos foi verificada usando as ferramentas de avaliação de qualidade do National Institutes of Health. Cinco estudos foram incluídos. Os estudos selecionados descreveram em seus resultados um aumento de *F. nucleatum* em pacientes com ( $p=0,02$ ). A incidência do *F. nucleatum* foi associada a uma colonização por outras espécies bacterianas. A presença de periodontite no início do estudo foi associada a um aumento de seis vezes na taxa de declínio cognitivo ao longo de um período de acompanhamento de seis meses (mudança média ADAS-Cog =  $2,9 \pm 6,6$ ). A presente revisão sugere uma associação entre doença periodontal e DA, sendo que o tratamento da doença periodontal poderia ser uma forma de explorar a prevenção da DA

Sansores-Espanha *et al.* (2021) realizaram uma revisão de literatura utilizando as bases de dados Scielo, PubMed, EBSCO com as palavras-chave Alzheimer disease, Periodontitis, Neurodegeneration, Inflammation mediators, Elderly. Os resultados indicaram várias hipóteses que apontavam para vias fisiopatológicas semelhantes no estabelecimento de DA e PE, compartilhando características pró-inflamatórias celulares e moleculares. Na periodontite, citocinas produzidas localmente e produtos pró-inflamatórios se disseminavam da bolsa periodontal ulcerada para a circulação sistêmica, ou ao redor dos terminais do nervo trigêmeo, o que permitiria a passagem de bactérias ou seus produtos para o cérebro. Este fato levaria à formação de placas de peptídeo amiloide e emaranhados neurofibrilares intraneuronais (NFTs) que ativam as células gliais produzindo um aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias nas regiões afetadas, levando à perda de sinapses neuronais e neurodegeneração, contribuindo para a progressão da doença. Esta revisão da literatura contribui para a compreensão das vias patológicas compartilhadas por ambas as doenças, como dano oxidativo e inflamação. Não há evidências suficientes para determinar uma associação entre essas duas patologias, por isso considera-se necessário realizar estudos para determinar se a periodontite seria capaz de induzir ou exacerbar a neuroinflamação que desencadeará a DA.

Para Dibello *et al.* (2021). a debilidade seria um estado intermédio crítico do processo de envelhecimento, com uma natureza multidimensional e multissistêmica e com maior risco de resultados adversos relacionados com a saúde, incluindo quedas, incapacidade, hospitalizações, institucionalização, mortalidade, demência e DA. A debilidade oral foi recentemente conceituada como uma redução na função oral com um declínio coexistente nas funções cognitivas e físicas. Os autores revisaram as evidências existentes sobre definições operacionais de debilidade oral, ferramentas para sua avaliação e triagem e possíveis relações entre a debilidade oral, microbiota oral e a neurodegeneração característica da DA. Vários mecanismos subjacentes poderiam explicar as ligações entre a saúde oral e a debilidade, incluindo a subnutrição, a sarcopenia ligada à má nutrição e à fragilidade, fatores psicossociais e a inflamação crônica típica das doenças bucais. A microbiota oral poderia influenciar o risco para a DA através do acesso circulatório ou neural ao cérebro, tendo em vista seu papel na etiologia da doença periodontal. Este é um fator que frequentemente leva à perda de dentes, também associado a um risco aumentado de DA. Portanto, o estado oral poderia exercer uma contribuição importante para a saúde geral, incluindo a DA e as perturbações cognitivas tardias, sugerindo o papel central das estratégias preventivas direcionadas ao fenótipo da debilidade oral que incluem a manutenção e melhoria da função oral e do estado

nutricional para reduzir a carga deletéria da disfunção oral e da debilidade. Uma dessas estratégias em avaliação, conforme indicado pelos autores, seria o uso de um inibidor de protease proveniente do *Porphyromonas gingivalis*.

Yamaguchi *et al.* (2023) consideraram que, embora a perda dentária e a periodontite sejam consideradas fatores de risco para a DA estudos longitudinais recentes não encontraram, resultados sugestivos de uma associação entre estes parâmetros e atrofia do hipocampo. Assim sendo, os autores elaboraram um estudo que teve como objetivo elucidar a associação longitudinal da relação entre número de dentes presentes (NDP) e atrofia do hipocampo e a gravidade da periodontite em uma população de meia-idade e idosa, contando com 172 participantes. Os resultados demonstraram que o NDP e o aumento da média de profundidade de bolsa nos pacientes estavam significativamente associados a uma interação qualitativa com a atrofia do hipocampo.

## DISCUSSÃO

A DP é uma das doenças inflamatórias mais comuns em adultos. Em 2010, 3,9 bilhões de pessoas em todo o mundo foram relatadas como tendo doença periodontal, à medida que a população global envelhece, a doença periodontal tornou-se um importante problema de saúde pública (DIOGUARDI *et al.*, 2020). Em condições saudáveis, as bactérias gram-positivas dominam a composição da placa dentária. No entanto, devido a diferentes fatores, como açúcares, ácidos ou falta de escovação dos dentes, a composição da placa pode evoluir para maior proporção de bactérias anaeróbicas gram-negativas (SINGHRAO *et al.*, 2015). Esse equilíbrio alterado, também denominado disbiose oral, pode levar a patologias bucais, inflamação que começa na área da gengiva, chamada de gengivite. Quando a inflamação da gengiva persiste e progride, cria as condições para o desenvolvimento da periodontite que pode se espalhar para o osso alveolar, o cemento e o ligamento periodontal. A periodontite é uma doença crônica e inflamatória de elevada prevalência (BORSA *et al.*, 2021; BUI *et al.*, 2019).

A DA é o tipo mais comum de demência e pode ser definida como uma doença neurodegenerativa lentamente progressiva caracterizada por placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares como resultado do acúmulo do peptídeo beta-amiloide (A $\beta$ ) na área mais afetada do cérebro, no lobo temporal medial e nas estruturas neocorticais, causando declínio das funções cognitivas (JUNGBAUER *et al.*, 2021) A neurodegeneração pode ser causada por distúrbios cerebrais ou outros fatores como intoxicações, infecções, anormalidades nos sistemas pulmonares e circulatório, que causam redução no suprimento de oxigênio para o cérebro, deficiência nutricional, deficiência de vitamina B12, tumores e outros (BREIJEH; KARMAN *et al.*, 2020). A DP pode ser incluída entre os processos infecciosos passíveis de interferir nos processos neurodegenerativos (HARRIS *et al.*, 2016). Um desses processos seria a atrofia do hipocampo, associada a um aumento na profundidade média de bolsa e ao número de dentes perdidos por periodontite (YAMAGUCHI *et al.*, 2023). Por sua vez, Dibello *et al.* (2021) relataram que a debilidade característica do processo de envelhecimento caracterizada por uma redução na função oral com um declínio coexistente nas funções cognitivas e físicas teria como um de seus determinantes as alterações na microbiota oral.

Nos estudos de Dioguard *et al.* (2019) e Mei *et al.* (2020) a perda dentária pareceu influenciar negativamente a função cognitiva de várias maneiras, uma das quais é a inflamação induzida pela doença periodontal, relatada como um dos principais fatores que causam perda dentária e está ligada a um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias como: interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6). Seus níveis aumentados no plasma levam a processos inflamatórios que afetam o cérebro, contribuindo para o declínio cognitivo. Isso é relevante na DA porque a teoria clássica descreve alterações histopatológicas causadas por placas senis com emaranhados neurofibrilares e perdas neuronais secundárias à deposição de substâncias  $\beta$ -amiloides devido ao metabolismo alterado da proteína precursora amiloide (APP). A patologia da DA tem três características principais: placas A $\beta$ , emaranhados neurofibrilares e neuroinflamação mediada

pela micróglia. A bactéria *P. gingivalis* pode estar envolvida na progressão da DA por meio desses processos. Em camundongos de meia-idade infectados com *P. gingivalis*, os monócitos/macrófagos inflamatórios atuam como fonte de A $\beta$  periférico quando expostos a *P. gingivalis*. Id *et al.* (2016) complementam que a presença de periodontite ou de anticorpos contra a flora bacteriana periodontal comum está associada a um aumento de um estado pró-inflamatório sistêmico caracterizado por um aumento da PCR sérica; TNF $\alpha$  e razões TNF $\alpha$ /IL10, em participantes com DA. Os pacientes com DA apresentam uma variedade de condições inflamatórias agudas e crônicas, determinando um perfil aumentado de citocinas pró-inflamatórias, que está associado a uma taxa aumentada de declínio cognitivo.

Jungbauer *et al.* (2021) relataram que a DP pode atuar como um condutor para uma resposta imune crônica. A disseminação de bactérias e citocinas inflamatórias sistemicamente elevadas pode ainda ser um fator de risco para o aparecimento ou progressão de doenças crônicas como a DA. Por exemplo, adultos idosos que sofrem de doença periodontal mais grave apresentaram níveis plasmáticos de PCR mais elevados que aqueles com formas leves da doença. Sansores-Espanha *et al.* (2021), por sua vez, sugeriram que a periodontite atua como fonte de inflamação sistêmica. Uma das características distintivas da DA é a presença de células gliais ativadas que produzem níveis significativos de inflamação, relacionada a processos capazes de regular a expressão de moléculas inflamatórias que contribuiriam para sua progressão uma vez estabelecida. As moléculas pró-inflamatórias originárias da cavidade oral podem atingir o cérebro por meio de vias neurológicas através da circulação sistêmica ou terminações nervosas periféricas. Moléculas pró-inflamatórias na circulação sistêmica podem entrar no SNC de várias maneiras. Além disso, os produtos bacterianos ou as próprias bactérias podem aumentar a concentração de citocinas cerebrais. Várias bactérias foram identificadas como cofatores na etiologia e patogênese da DA, incluindo *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* e *Treponema denticola*. De maneira similar, os resultados indicam que as bactérias periodontais *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Eikenella corrodens* e *Treponema denticola*, poderiam invadir o córtex cerebral por duas vias: pela corrente sanguínea ou pelos nervos periféricos.

Bui *et al.* (2019) e Matsushita *et al.* (2020) sugerem que pacientes com doença periodontal têm uma taxa mais rápida de declínio na função cognitiva que pessoas saudáveis. A DP também é uma doença inflamatória crônica. Além disso, bactérias como *T. denticola* e *C. pneumonia*, foram detectados *post-mortem* em cérebros com, sugerindo que, além de mediadores inflamatórios, alguns patógenos periodontais podem invadir o cérebro atravessando a barreira hematoencefálica. Da mesma forma, Leblhuber *et al.* (2020) complementam que a doença periodontal está associada a uma maior carga amiloide cerebral, mesmo em idosos saudáveis, levantando a hipótese de uma ligação estreita e causal entre a periodontite crônica, o agravamento da inflamação sistêmica e o comprometimento cognitivo. Esta hipótese é sublinhada por dados pré-clínicos recentes. *Porphyromonas gingivalis* é descrito como o principal patógeno que estaria relacionado a uma sinergia poli-microbiana determinante de disbiose, considerando seu alto potencial de virulência. Outras diferentes cepas bacterianas periodontopatogênicas são descritas como correlacionadas com mediadores inflamatórios e DA. A participação do *Porphyromonas gingivalis* em processos degenerativos associados ao envelhecimento foi também destacada por Dibello *et al.* (2021).

Em contrapartida, Pazos *et al.* (2016) enfatizam que, apesar de as evidências sugerirem uma tendência positiva para a associação entre periodontite e demência, o grau desta associação e a existência de uma relação causal entre ambas as doenças ainda não foram claramente definidos, muito em função de uma variedade de critérios metodológicos entre os estudos realizados.



## CONCLUSÃO

A análise da literatura pesquisada permite concluir que:

a) Os estudos epidemiológicos sugerem uma associação entre a DP e a DA, onde a primeira poderia aumentar o risco para a segunda ou agravá-la em pacientes que já apresentam sintomas de degeneração neurológica ou declínio cognitivo.

b) O processo inflamatório determinado pela doença periodontal, caracterizado pela expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias, estaria associado à perda de domínio cognitivo e à perda progressiva das funções cerebrais.

c) Dentre as bactérias periodontopatogênicas encontradas no biofilme dental, o *Porphyromonas gingivalis* se destaca, devido às suas características e virulência, como tendo um papel importante na manutenção da disbiose que resultaria nos processos degenerativos característicos da DA.

## REFERÊNCIAS

- BORSA, L. *et al.* Análise da ligação entre doenças periodontais e doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública**, v.18, n 9.312, p. 1-3, 2021.
- BUI, F. *et al.* Associação entre patógenos periodontais e doença sistêmica. **Revista Biomédica**, v. 42, n. 27, p. 1, 2019.
- BREIJEH, Z.; KARAMAN, R. Revisão abrangente sobre a doença de Alzheimer: causas e tratamento. **Revista Moléculas**, v. 25, n. 5.789 p. 6, 2020.
- DIOGUARDI, M. *et al.* O papel da periodontite e bactérias periodontais no início e progressão da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista de Clínica Médica**, v. 9, n. 495 p. 1-9, 2020
- DIBELLO, V. *et al.* Fragilidade oral e neurodegeneração na doença de Alzheimer. **Pesquisa de Regeneração Neural**, v. 16, n. 11, p. 1-2, 2021.
- HARRIS, M. *et al.* Periodontite e declínio cognitivo na doença de Alzheimer. **ARTIGO DE PESQUISA**, p. 1, 2016.
- ID, M. *et al.* Periodontite e declínio cognitivo na doença de Alzheimer. **Artigo de Pesquisa**, v. 15, n. 10, p. 1-2, 2016.
- JUNGBAUER, G. *et al.* Micro-organismos periodontais e doença de Alzheimer – uma relação causal. **Artigo de Revisão**, n. 62, p. 1, 2021.
- LEBLHUBER. *et al.* Efeito indireto da periodontite na patogênese da doença de Alzheimer. **Revista of Medicina** v. 132, n. 494, p. 2-3, 2020.
- MATSUSHITA, K. *et al.* Doença periodontal e bactérias relacionadas à doença periodontal envolvida na patogênese da doença de Alzheimer. **Jornal de Pesquisa de Inflamação**, p. 278, 2020.
- MEI, F. *et al.* *Porphyromonas gingivalis* e seu impacto sistêmico: situação atual. **Revista Patógenos**, v. 9, n. 944, p. 2, 2020.
- PAZOS, P. *et al.* Associação entre doença periodontal e demência. Revisão da literatura. **Revista de Neurologia**, v. 33, n. 9, p. 1-2, 2016.
- SANSORES-ESPANHA, D. *et al.* Periodontite e doença de Alzheimer. **Seção de periódicos: Periodontia**, v. 26, n. 1, p 2-3, 2020.
- SINGRHAO, S. *et al.* *Porphyromonas gingivalis*: infecção periodontal e suas supostas ligações com a doença de Alzheimer. **Mediadores da Inflamação**, v. 15, n. 137 p 3, 2015.
- YAMAGUCHI, S. *et al.* Associações de saúde bucal com a progressão da atrofia hipocampal em Indivíduos que vivem na comunidade: o estudo Ohasama. **Revista Neurology**, v.10, n. 1212. p 3-4, 2023.