



**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFAMETRO  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**ANTONIA MARIA CLARA QUEIROZ MARTINS  
SUENNYA MAGDA LIMA CÉSAR DE SOUSA**

**DOENÇA PERIODONTAL ASSOCIADA A BACTÉRIA *PORPHYROMONAS*  
*GINGIVALIS* E SUAS RELAÇÕES COM A DOENÇA DE ALZHEIMER: Revisão de  
literatura.**

**FORTALEZA-CE**

**2021**

**ANTONIA MARIA CLARA QUEIROZ MARTINS  
SUENNYA MAGDA LIMA CÉSAR DE SOUSA**

**DOENÇA PERIODONTAL ASSOCIADA A BACTÉRIA *PORPHYROMONAS  
GINGIVALIS* E SUAS RELAÇÕES COM A DOENÇA DE ALZHEIMER: Revisão de  
literatura.**

Monografia apresentada ao curso de  
Odontologia do Centro Universitário Fametro,  
como requisito parcial para obtenção de grau de  
Bacharelado.

Professor(a): Dra. Kadidja Cláudia Maia e  
Machado

**FORTALEZA-CE**

**2021**

---

M386d Martins, Antonia Maria Clara Queiroz.

Doença periodontal associada a bactéria *Porphyromonas Gingivalis* e suas relações com a doença de Alzheimer: Revisão de literatura. / Antonia Maria Clara Queiroz Martins; Suenny Magda Lima César de Sousa. – Fortaleza, 2021.

23 f.; 30 cm.

Monografia – Curso de graduação em Odontologia, Fortaleza, 2021.

Orientação: Profa. Dra. Kadidja Claudia Maia e Machado

1. Doenças Periodontais. 2. *Porphyromonas Gingivalis*. 3. Doença de Alzheimer. I. Título.

CDD 617.632

---

ANTONIA MARIA CLARA QUEIROZ MARTINS  
SUENNYA MAGDA LIMA CÉSAR DE SOUSA

**Doença Periodontal associada a bactéria *Porphyromonas Gingivalis* e suas relações com a doença de Alzheimer: Revisão de literatura.**

Artigo TCC apresentada no dia 09 de junho de 2021 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Odontologia do Centro Universitário FAMETRO - tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup>. Dra. Kadidja Cláudia Maia e Machado  
Orientador – Centro Universitário Fametro

---

Prof.<sup>a</sup> Paula Ventura da Silveira  
Membro - Centro Universitário Fametro

---

Prof. Denis Bezerra de Araújo  
Membro – Centro universitário Fametro

## **DEDICATORIA**

Dedicamos este trabalho primeiramente a Deus, pelo seu imenso amor e graça em nossas vidas e por nos conduzir em todos os momentos com sua proteção.

Aos nossos pais e nossos irmãos, por todo apoio, companheirismo e amor, sendo os nossos maiores incentivadores na realização desse sonho. A vitória é nossa!

A todos os professores que fizeram parte desta jornada acadêmica, em especial à nossa orientadora Dra. Dra. Kadidja Claudia Maia e Machado, cuja dedicação e paciência serviram como pilares de sustentação para a conclusão deste trabalho.

A vocês toda a nossa gratidão.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela vida, e por nos permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização desse trabalho. Aos amigos, familiares e professores por todo o apoio e ajuda, que muito contribuíram.

*A professora Kadidja Cláudia Maia e Machado,  
que com sua dedicação e cuidado de mestre  
orientou-nos na produção deste trabalho.*

## **RESUMO**

O mal de Alzheimer é uma doença causada pela morte das células cerebrais. Denomina-se como demência ou perda de funções cognitivas como, memória, atenção, orientação e linguagem. Os principais fatores de risco identificados para o mal de Alzheimer são: sedentarismo, depressão, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão e a periodontite, que inicialmente é desenvolvida pela inflamação gengival, causada por ameaça bacteriana presente no biofilme dental. Este trabalho possui como objetivo geral realizar uma revisão de literatura sobre a relação entre a doença periodontal e o mal de Alzheimer. Já como objetivo específico temos: avaliar, através da revisão de literatura, se há presença nas placas senis de pacientes demenciados com Mal de Alzheimer de *Porphyromonas Gingivalis* e buscar na literatura recente a relação entre doença periodontal e o desenvolvimento e progressão do Mal de Alzheimer.

**Palavras-chave:** *Porphyromonas gingivalis*; Doença de Alzheimer; Doenças periodontais.

## **ABSTRACT**

Alzheimer's disease is a disease caused by the death of brain cells. It is called dementia or loss of cognitive functions such as memory, attention, orientation and language. The main risk factors identified for Alzheimer's disease are: sedentary lifestyle, smoking depression, diabetes mellitus, hypertension and periodontitis, which is initially developed by gingival inflammation, caused by a bacterial threat present in the dental biofilm. This work has as general objective to carry out a literature review on the relationship between periodontal disease and Alzheimer's disease. As a specific objective, we have: to assess, through a literature review, whether *Porphyromonas Gingivalis* is present in the senile plaques of dementia patients with Alzheimer's disease and to search in recent literature the relationship between periodontal disease and the development and progression of Alzheimer's disease.

**Keywords:** *Porphyromonas gingivalis*; Alzheimer's disease; Periodontal diseases.

## **LISTA DE SIGLAS**

**IL-1 $\beta$**  - Interleucina 1 $\beta$

**PCR** - Reação em cadeia da polimerase

**TNF- $\alpha$**  - Fator de necrose tumoral alfa

**LPS** - Lipopolissacaridos

**APOE** - Apolipoproteína E

**A $\beta$**  - Peptídeos  $\beta$  amilóide

**IL-6** - Interleucina 6

**IL-8** - Interleucina 8

**APP** - Proteína Precursora Amilóide

**DA** - Doença de Alzheimer

**PG** - Porphyromonas Gingivalis

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
2 OBJETIVO GERAL .....	12
3 REFERENCIAL TEORICO.....	13
3.1 Medicina Periodontal .....	13
3.2 Doença periodontal .....	14
3.3 Doença de Alzheimer .....	14
3.4 Mecanismo da neuroinflamação .....	15
3.5 Relação entre a bactéria <i>Porphyromonas Gingivalis</i> e a doença de Alzheimer .....	16
4 METODOLOGIA.....	18
5 RESULTADOS .....	19
6 DISCUSSÕES .....	21
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	22
8 REFERENCIAS.....	23

## **1 INTRODUÇÃO**

A medicina periodontal é o estudo dos meios pelos quais a doença periodontal pode influenciar uma série de desordens sistêmicas. Ela surgiu baseada em estudos que conferem à doença periodontal uma relação direta com diversas morbidades sistêmicas, tais como aterosclerose, complicações gestacionais, problemas respiratórios, problemas pulmonares, e bacteremias (Morais, Silva, Knobel, Avi e Lia, 2007; Munro e Grap, 2004; Pinheiro, Salani, Aguiar e Pereira, 2007; Kumar, 2013), ou seja, é o estudo dos meios pelos quais a doença periodontal pode influenciar uma série de desordens sistêmicas. Ela surgiu baseada em estudos que conferem à doença periodontal uma relação direta com diversas morbidades sistêmicas, tais como aterosclerose, complicações gestacionais, problemas respiratórios, problemas pulmonares, e bacteremias (Morais, Silva, Knobel, Avi e Lia, 2007; Munro e Grap, 2004; Pinheiro, Salani, Aguiar e Pereira, 2007; Kumar, 2013). Outros fatores que podem atuar sobre o processo saúde-doença periodontal, como o diabetes, doenças cardiovasculares, nascidos pré-termos e baixo peso, estresse, artrite reumatoide, obesidade etc., também são objeto das investigações atuais (Bernardon, 2006)

A Doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo complexo associado à idade, com múltiplas etiologias para iniciação e progressão. A ação principal da doença na fisiopatologia do transtorno é a formação de placas extracelulares de peptídeo  $\beta$  amilóide (A $\beta$ P) e conjuntos neurofibrilares intraneuronais de hiperproteína tau fosforilada, seguindo de perda consequente de sinapses neuronais e degeneração neuronal. Consequentemente, ocasionando a diminuição dos neurotransmissores (GURAV, 2014)

A periodontite é uma doença inflamatória crônica, cujo principal fator etiológico, são os microrganismos que residem no interior do biofilme. Esta patologia é caracterizada pelo sangramento e secreção purulenta das gengivas, aprofundamento progressivo do sulco gengival, halitose oral, reabsorção óssea e mobilidade dentária em estágios mais avançados (Gurav, 2014).

## **2 OBJETIVO GERAL**

Este trabalho possui como objetivo geral realizar uma revisão de literatura sobre a relação entre a doença periodontal e o mal de Alzheimer. Já como objetivo específico temos: avaliar, através da revisão de literatura, se há presença nas placas senis de pacientes demenciados com Mal de Alzheimer de *Porphyromonas Gingivalis* e buscar na literatura recente a relação entre doença periodontal e o desenvolvimento e progressão do Mal de Alzheimer.

### **3 REFERENCIAL TEORICO**

#### **3.1 Medicina Periodontal**

Abriram as portas da Odontologia para o começo de uma grande mudança paradigmática. Esses avanços nos indicam a necessidade de uma interação entre profissionais da saúde (médicos, dentistas, enfermeiros, etc.) na busca de cuidados à saúde integral do paciente. Desta forma, ações educativas devem ser inseridas em todas as atividades desenvolvidas pela equipe de saúde, sendo indispensável no processo educativo uma atenção abrangente, integrando aspectos preventivos, curativos, biopsicossociais e ambientais, proporcionando uma visão dinâmica do processo saúde-doença do indivíduo está relacionado com sua qualidade de vida (Petry PC, Pretto SM. In: Kriger L.; 2003).

A desorganização periódica do biofilme dental faz com que a maior parte das bactérias sejam anaeróbicas facultativas e Gram-positivas, sendo compatível com saúde gengival. Por outro lado, nos locais onde o biofilme permanece, a massa bacteriana torna-se continuamente espessa e complexa, com aumento crescente da proporção de bactérias anaeróbicas estritas e Gram-negativas, o que possibilita a instalação das doenças periodontais (Darveau RP, Tanner A, Page RC. 2000).

Como qualquer doença crônica degenerativa, as enfermidades periodontais são de natureza multifatorial, com diferentes fatores de risco contribuindo para sua instalação, desenvolvimento, extensão e gravidade. Destacam-se a má higiene bucal, fatores genéticos (síndromes que provoquem a deficiência de polimorfos nucleares, polimorfismo genético da IL-1 $\beta$ , polimorfismo genético das IgG, polimorfismo genético dos receptores de IgG, e outros fatores que perturbem o sistema imune do organismo), tabagismo, diabetes mellitus, estresse e patógenos periodontais específicos como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *bacteroides forsythus*, entre outros (Page R, Collins JG.2000).

Na maioria dos casos, a destruição do periodonto de suporte é causada pelo acúmulo de bactérias, principalmente anaeróbicas estritas Gram-negativas e pela resposta exacerbada do hospedeiro, que é regulada pelos macrófagos que produzem agentes inflamatórios (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PG-E2, IL-6, etc.) em excesso, e aceleraram a degradação de colágeno do ligamento periodontal pelas metaloproteinases da matriz extracelular, além de estimular a reabsorção do osso alveolar pelos osteoclastos (Kornman KS, Page RC, 2000).

Como as doenças periodontais são enfermidades de progressão lenta e indolor, os indivíduos podem permanecer anos sem tratamento, o que possibilita a ocorrência de bacteremias transitórias. As doenças periodontais são recidivantes, pois seu controle depende

exclusivamente da remoção mecânica do biofilme dental por parte do paciente e do profissional durante toda a vida do indivíduo (Darveau RP, Tanner A, Page RC. 2000).

### **3.2 Doença periodontal**

A doença periodontal está entre as doenças infecciosas orais mais comuns associados com a estabelecimento de um biofilme altamente patogénica que provoca uma resposta imune/inflamatória do hospedeiro, levando à destruição de tecidos periodontais de suporte e à eventual perda dos dentes. Além dos problemas provocados pelo impacto negativo desta doença na qualidade de vida oral, bactérias e infecções periodontais têm sido apontadas como fatores de risco potenciais para várias doenças sistêmicas (COLOMBO et al. 2015).

A alteração inflamatória é uma condição incerta onde as defesas imunitárias do hospedeiro constantemente se deparam com patógenos invasores ou fatores de virulência bacteriana. A *Porphyromonas gingivalis* tem sido vinculada como o principal agente patogênico na doença periodontal, uma falha na defesa do hospedeiro, faz com que essa bactéria presente nos tecidos gengivais se desloque pela corrente sanguínea, fazendo com que esta acabe colonizando as áreas subgengivais e, subsequentemente, difundindo-se para órgãos distantes (SINGHRAO et al., 2015).

### **3.3 Doença de Alzheimer**

O Alzheimer foi descrito pela primeira vez por um psiquiatra alemão, Alois Alzheimer, em 1915. Antigamente considerada rara, a doença de Alzheimer é agora reconhecida como a forma mais comum de demência, constituindo 60 a 80% de todas as demências em diferentes grupos etários. A doença de Alzheimer afeta os géneros de forma diferente, com mais mulheres do que homens a serem afetados. Para ter uma noção do aumento progressivo de casos através o tempo, até 2040, prevê-se que a doença de Alzheimer afete mais de 80 milhões de pessoas em todo o mundo, 70% das quais residirão em países em desenvolvimento (George, R., et al., 2011).

A Alzheimer é um tipo de demência que apresenta sintomas de perda de memória e incapacidade de aprender e raciocinar. Esta doença degenerativa do cérebro resulta numa perda progressiva da memória, perturbações do pensamento, deterioração e alterações da personalidade e do humor (Baral et al., 2020).

Infecções periféricas, danos aos vasos sanguíneos e estresse oxidativo podem agravar a inflamação nos tecidos cerebrais e desempenhar um papel importante na patogênese da demência. De fato, relatos prévios revelaram que alterações como diabetes mellitus,

hipertensão, hiperlipidemia, doença renal crônica, depressão, acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico e problemas periodontais estão associados ao comprometimento cognitivo (CHEN, WU, CHANG, 2017).

### **3.4 Mecanismo da neuroinflamação**

A neuroinflamação ocorre quando há dano tecidual causado principalmente por compostos neurotóxicos, o que gera um conjunto de reações dinâmicas e complexas com consequências protetoras e nocivas (SLM, GM, RW, Horiguchi L, Mizumoto I, LT, et al., 2012).

Os mecanismos que contribuem para neuroinflamação e neurodegeneração são diversos, compondo assim um cenário multifatorial para o estado inflamatório na Doença de Alzheimer. Várias proteínas que surgem durante a neurodegeneração, incluindo  $\beta$ -amiloide, tau, proteínas de choque térmico e cromogranina, entre outras, agem como padrões moleculares associados ao perigo que, mediante o envolvimento de receptores de reconhecimento de padrões, induzem vias de sinalização inflamatória e, por fim, levam à produção e liberação de mediadores capazes de provocar lesões teciduais e neurodegeneração. (YS, SK, T, U, Fuger P, Skodras A et al. 2014).

São associados a relação da periodontite e a doença de Alzheimer, o mecanismo inflamatório que envolve a síntese de moléculas inflamatórias causadas por periodontite, aumentando o estado de inflamação cerebral e de fato, a interação entre as bactérias periodontais e o hospedeiro causam uma produção local de moléculas inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  com concentrações elevadas de PCR, essas na cavidade oral podem desencadear via nervo trigêmeo e aumentar ainda mais a produção inflamatória cerebral causando uma ação simultânea às células da glia. Em favor da doença de Alzheimer e sua progressão, as citocinas pró-inflamatórias podem também, induzir uma inflamação sistêmica, potencialmente capaz de atingir o sistema nervoso central via circulação sistêmica (SINGHRAO *et al.*, 2015; DOMINY *et al.*, 2019).

Ainda não se sabe se a inflamação periférica da periodontite está envolvida no início na progressão, ou ambos, mas presume-se que outro mecanismo presente na periodontite está envolvido na patogênese da doença de Alzheimer. As espécies bacterianas com maior associação a ambas patologias incluem *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella denticola*, e *Fusobacterium nucleatum*. Estas podem invadir o SNC, desencadeando doenças neurodegenerativas ou interagindo com as doenças preexistentes, contudo, o principal fator em células gliais estimulantes é o LPS o associado a *Porphyromonas gingivalis* (DOMINY *et al.*, 2019).

Estudos prospectivos de coorte com amostras relativamente pequenas, demonstraram níveis sérios de anticorpos imunoglobulina G (IgG) para bactérias da periodontite, como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema feticola* (o chamado "complexo vermelho"), essas, aumentaram significativamente nos níveis séricos basais de indivíduos que foram diagnosticados com a doença de Alzheimer nos últimos anos (NOBLE *et al.*, 2018). Uma vez que a cavidade oral está infectada, especificadamente a *P. gingivalis* pode acessar o cérebro e se espalhar por várias vias, (COUREUIL *et al.*, 2017), os danos das células endoteliais que protegem a barreira hematoencefálica podem decorrer via infecção direta e/ou disseminação através dos nervos cranianos no cérebro. Após entrar no cérebro, a *P. gingivalis* pode se espalhar lentamente ao longo de muitos anos, de neurônio a neurônio, por vias anatomicamente conectadas (LI *et al.*, 2008).

Observa-se que a periodontite, pode levar a inflamações sistêmicas, através da liberação de citosinas pró-inflamatórias e invasão de bactérias da periodontite, induzindo a inflamação crônica associada à microglia, como a neuroinflamação. Destaca-se que, a neuroinflamação, através de um mecanismo biológico da periodontite, tende a causar o início do desenvolvimento clínico de distúrbios neurodegenerativos (HASHIOKA *et al.*, 2019).

A periodontite e doenças neurodegenerativas têm uma etiopatogenia diferente, mas compartilham fatores de risco comuns que podem influenciar seu início, gravidade e progressão. Os mecanismos envolvidos na patogênese da doença de Alzheimer não são claros, mas a inflamação desempenha um papel importante, visto que as reações inflamatórias que aumentam o estado inflamatório cerebral podem potencialmente favorecer a progressão da doença. A periodontite expõe o hospedeiro à presença de um processo inflamatório estável associado a bactérias colonizadas no periodonto (DIOGUARDI *et al.*, 2020).

### **3.5 Relação entre a bactéria *Porphyromonas Gingivalis* e a doença de Alzheimer**

A evidência da relação entre estas duas doenças foram estabelecidas na base de duas hipóteses. A primeira é que os doentes atingidos com a doença de Alzheimer apresentam dificuldades na manutenção de uma boa higiene oral devido à progressão da perda cognitiva que os obrigam ao não cumprimento dos hábitos de saúde oral. Conseqüentemente, se houver várias perdas dentárias, isto prejudica o funcionamento do sistema estomatognático e a alimentação do doente, que leva à falta de estimulação mastigatória. Estas alterações no reflexo mastigatório terão como conseqüências as diminuições das células piramidais e dos níveis de acetilcolina no hipocampo contribuindo possivelmente à perda de memória (Ghaur & Aghniotri, 2015).

A segunda hipótese é que uma doença periodontal não controlada poderá desenvolver e exacerbar o fenómeno de neuroinflamação observado na DA. De facto, esta inflamação periodontal irá fornecer citocinas pro-inflamatórias ao nível sistémico e, portanto, ao nível do SNC que poderão contribuir ao aumento da neuroinflamação (Ghaur & Aghniotri, 2015).

Já foi estabelecido noutras doenças que os agentes patogénicos periodontais e os mediadores subseqüentes tinham um impacto ao nível sistémico, como por exemplo o diabetes mellitus, a artrite reumatoide, doenças cardiovasculares (Martelli et al., 2017; Preshaw et al.; 2012; Armstrong; 2013).

A bactéria *Porphyromonas gingivalis* é um fator de risco para periodontite e está associada a patologias neuroinflamatórias. A prevalência de periodontite e Alzheimer aumenta com o envelhecimento, isso pode diminuir a resistência a patógenos devido à imunodeficiência, sendo acompanhado por um aumento na atividade pró-inflamatória de monócitos e macrófagos, o que pode levar à inflamação crónica de baixo grau, como a doença Alzheimer (CARTER et al., 2017). Na doença de Alzheimer, o cérebro revela uma perda de neurónios e a presença de placas senis contendo proteína amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforiladas. As formas tóxicas solúveis da proteína  $A\beta$  e da proteína Tau podem contribuir para perturbar o funcionamento e a neurodegeneração (Cerajewska et al., 2015).

Formam os principais componentes das placas neuríticas e causam as principais lesões cerebrais associadas à doença de Alzheimer. Foi proposto que a IL -1 é fundamental para o processamento de PPA e favorece a continua deposição de  $A\beta$  no cérebro. Os depósitos insolúveis  $A\beta$  (placas amiloides) no cérebro de doentes com DA são a consequência da proteólise da Proteína Precursora Amiloide (APP) ao longo da cauda N (início da proteína) para a cauda citoplasmática no terminal C (fim da cadeia de aminoácidos terminado por um grupo carboxilo livre). As enzimas geradoras de  $A\beta$  são conhecidas como beta-secretase 1 ou BACE 1, que se associa com  $\gamma$ -secretase na forma familiar da DA (Singhrao & Olsen, 2018).

Quando a microglia é ativada, desencadeia a libertação de citocinas pró-inflamatórias, como a necrose tumoral fator  $\alpha$  ( $TNF\alpha$ ), interleucina  $1\beta$  ( $IL-1\beta$ ), interleucina 6 ( $IL-6$ ) e proteínas como a PRC. Por sua vez, esta acumulação de produtos pro-inflamatórios atuam de forma parácrina ou autocrina nas células gliais, favorecendo uma maior formação de  $A\beta_{42}$  devido à ativação da via amiloidogénica de Proteínas Precursoras de Amiloides (PPA), proteína Tau e outras moléculas inflamatórias. Assim, este ciclo é autossustentável com estimulação glial e ativação de moléculas pró-inflamatórias que produzem alterações citoesqueléticas por agregação de Tau e em última análise, a neurodegeneração (Teixeira et al., 2017).

Por sua vez, os agregados de proteínas Tau alteradas são libertados no meio extracelular atuando novamente como produtos neurotóxicos. A estimulação microglial influencia o tipo de estímulo, a intensidade e o tempo de ativação. Em resposta à acumulação de A $\beta$ , a neuroinflamação iniciada pela microglia nas suas fases iniciais podem ser protetoras. Prolongado no tempo e sem retirar o estímulo que desencadeia esta cascata, resultam numa inflamação crónica de baixo grau, com libertação de citocinas, e assim sendo aumentado a sensibilidade dos neurónios aos radicais livres e à neurodegeneração (Silvestre et al., 2016).

Sophie Poole *et al.* (2014) analisaram a relação da relação da Doença Periodontal e de que forma contribui para exacerbar a inflamação sistêmica, principalmente com a Doença de Alzheimer. Concluiu-se que a doença periodontal e a doença de Alzheimer possuem ligação, sendo que a Doença periodontal por se tratar de uma doença crônica pode alavancar a doença de Alzheimer.

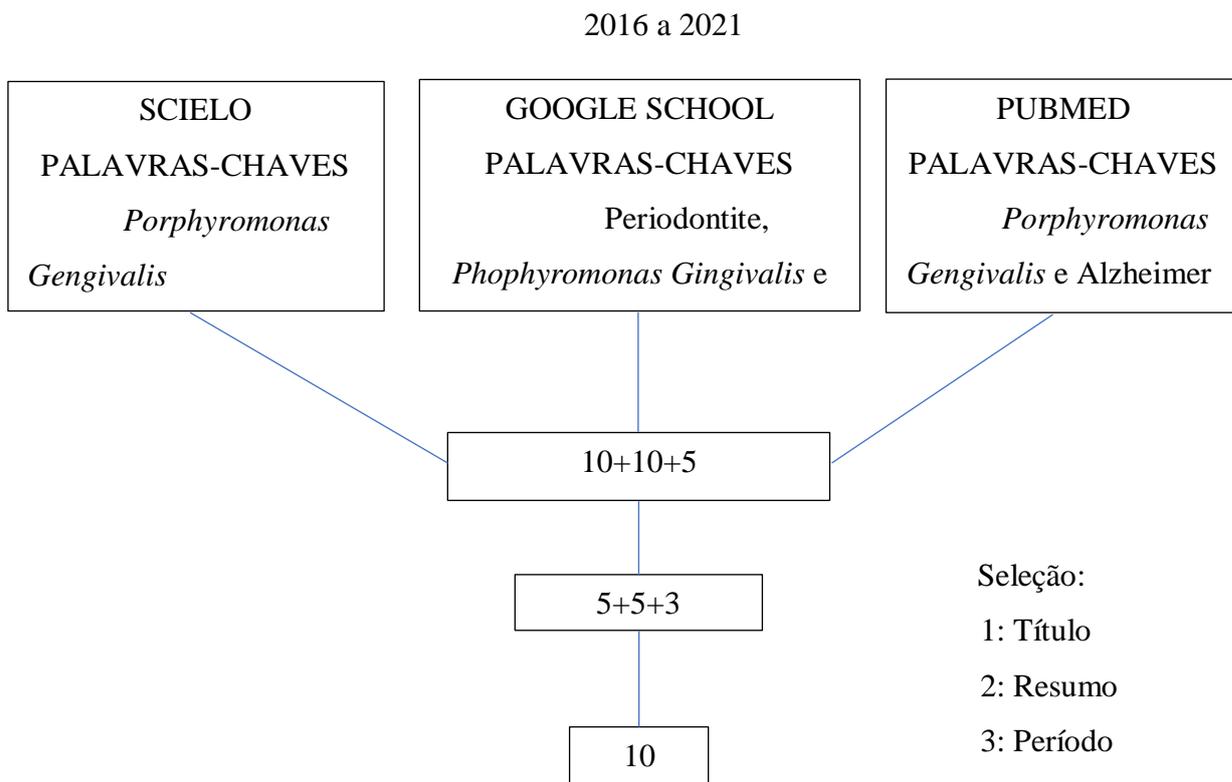
Ao realizar-se estudos, demonstrou-se que tratar eficazmente a periodontite pode levar a melhorias na cognição. O estudo verificou que a infecção oral crônica com *Porphyromonas gingivalis* em camundongos APOE (apolipoproteína E) levou a uma inflamação periférica e intracerebral, comprometendo a integridade da barreira hematoencefálica. Uma barreira hematoencefálica disfuncional pode levar a muitas doenças neurológicas, incluindo acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico e Doença de Alzheimer (HARDING *et al.*, 2017).

A inflamação sistêmica causada por patógenos periodontais, como por exemplo a *Porphyromonas gingivalis* e o *Streptococcus sanguinis*, pode ser um fator na disfunção endotelial e da doença vascular. O modelo de mediador facilita uma melhor compreensão da relação entre a periodontite e o Alzheimer. No entanto, é necessária uma investigação mais íntima e aprofundada para confirmar e deixar claro o caminho (POOLE et al., 2014).

#### **4 METODOLOGIA**

Este presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, para a realização deste trabalho foi realizado buscas através de artigos publicados entre o período de 2014 a 2021, na língua inglesa e na língua portuguesa, nas bases de dados: Scielo e Google Acadêmico, utilizando como descritores, "*Porphyromonas gingivalis*", "Alzheimer", e "Periodontite".

**Fluxograma:**



**5 RESULTADOS**

AUTOR	TITULO	OBJETIVOS	MATERIAS E METODOS	CONCLUSÃO
GAUR, AGNIHOTRI, 2015	Alzheimer’s disease and chronic periodontitis: Is there an association?	Discutir a relação plausível entre a periodontite crônica e a doença de Alzheimer, e suas implicações dentárias.	Revisão da literatura	Não mostrou clara a associação entre a periodontite e a doença Alzheimer.
TEIXEIRA et al., 2017	Periodontitis and Alzheimer’s Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation	Discutir as descobertas que podem esclarecer a influência da periodontite na doença Alzheimer e destacar os achados clínicos indicando uma possível comorbidade entre a periodontite e a doença de Alzheimer.	Revisão da literatura	Pacientes com periodontite devem ser informados e tratados em um esforço para diminuir a microbiota e a resposta inflamatória na hiperprodução de citocinas, o que pode levar ao aparecimento da doença Alzheimer.
CARTER et al., 2017	The Porphyromonas gingivalis/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer’s Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases	Comparar o inter-genoma da <i>P. gingivalis</i> com os genes de susceptibilidade envolvidos na doença Alzheimer e síndromes metabólicas.	Revisão da literatura	Evidenciou-se que a bactéria <i>P.gingivalis</i> possui associação com a incidência e progressão da doença Alzheimer.

SINGHRA O et al., 2015	A Influência Da Bactéria Periodontal <i>Porphyromonas Gingivalis</i> Na Doença Alzheimer	Discutir a relevância de se encontrar o patógeno periodontal <i>P. gingivalis</i> no cérebro de pacientes com Alzheimer e sua contribuição plausível para a hipótese etiológica desta condição de demência.	Revisão da literatura	Evidenciou-se que a bactéria <i>P. gingivalis</i> pode desenvolver o Alzheimer em indivíduos com características de suscetibilidade inflamatória
Bragado.K JS; Coelho.L MS. 2019	Doença Periodontal e Sua Relação Com o Alzheimer	compreender a relação e os mecanismos dos microrganismos da doença periodontal que interferem e se correlacionam com a doença de Alzheimer. Atingindo uma compreensão científica dos fatores envolvidos na etiologia e patogênese da Doença de Alzheimer relacionada com a Doença Periodontal.	Revisão da literatura	Baseado em artigos analisados e pesquisados sugere-se que a doença periodontal, através de patógenos infecciosos, como a bactéria <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> , têm influência na degeneração neurológica que atinge os pacientes com Alzheimer.
Raffaelle. MP. 2016	Etiologia Da Doença Periodontal: Revisão de Literatura	objetivo desse trabalho é fazer uma revisão de literatura específica sobre a etiologia da doença periodontal respectivamente. Serão descritos os principais agentes microbianos que estão relacionados com a doença periodontal e a forma como influenciam o desenvolvimento da doença, procurando desta forma contribuir para a procura de tratamentos mais eficientes.	Revisão da literatura	Os resultados destes estudos sugerem à importância de investigações adicionais com foco na virulência dos microrganismos, resposta do hospedeiro, fatores de risco, efeito da supressão/eliminação das espécies na progressão da doença.
Brasil.LO. 2017	Medicina Periodontal Na Atualidade	O objetivo deste estudo é fazer uma revisão de literatura abordando a relação entre a doença periodontal e algumas patologias sistêmicas que acometem parte da população.	Artigo	comprometimento dos dentes e de suas estruturas de suporte são achados clínicos preocupantes nos pacientes afetados por doenças e distúrbios sistêmicas, podendo resultar em uma substancial queda na qualidade de vida dos pacientes. Apesar do grande número de estudos clínicos recentes abordando a relação da DP com consequências sistêmicas, a falta de padronização metodológica em relação

				aos parâmetros indicativos da DP nestas investigações limita conclusões definitivas.
--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------

Quadro 1 – Quadro de Resultados

## 6 DISCUSSÕES

Esta pesquisa teve como objetivo geral revisar a literatura sobre a relação da bactéria periodontal *Porphyromonas Gingivalis* com a doença de Alzheimer. Foram avaliados 10 artigos acerca da relação entre a presença de periodontite e o estado cognitivo da doença Alzheimer. Os estudos encontrados sugerem que a presença de um estado pró-inflamatório auxilia no declínio cognitivo da doença Alzheimer.

Foi analisada a relação entre a bactéria *Porphyromonas gingivalis* e os genes identificados em estudos de associação genômica ampla, comparando a expressão gênica de periodontite com microarranjo do hipocampo da doença de Alzheimer. E existem importantes interações entre o gene da *Porphyromonas gingivalis* e a susceptibilidade com a doença de Alzheimer, sendo que a doença periodontal pode ser considerada um fator contribuinte para a mesma (CARTER *et al*, 2017).

Pritchard *et al*. (2017), relata que a relação das bactérias ligadas com a microbiota Doença de Alzheimer seria aqueles que induzem imunossupressão, como as relacionadas à Doença Periodontal, no qual são patógenos capazes de evadir o reconhecimento imune inato e adaptativo, incitando a inflamação e sendo incapazes de permitir a entrada de células mielóides do sangue periférico no cérebro.

Segundo Singhrao *et al* (2017), sob o mesmo ponto de vista, ao explorar a origem dos grânulos relacionados com a idade nos cérebros dos camundongos com apolipoproteína após infecção gengival crônica com *Porphyromonas gingivalis*. Concluíram que a coloração difusa no hipocampo é atribuída à lesão do tecido físico resultante de bactérias lizadas e à carga inflamatória geralmente alta. A falta de proteína funcional / reparadora (ApoE) e a lesão do tecido físico mediada por inflamação culminam em uma barreira hematoencefálica comprometida. Juntos, estes contribuem para o processamento astrocítico de detritos celulares contendo componentes protéicos na forma de grânulos relacionados com a idade. Portanto, a formação de grânulos relacionada à idade pode representar um mecanismo de defesa do hospedeiro para mascarar as proteínas imunogênicas que entram no hipocampo a partir de micro-sangramentos cerebrais.

Gaur, Agnihotri, (2015) destacam a inflamação como sendo uma das principais características do Alzheimer e fornece base para a hipótese de que a periodontite pode ser um

fator de risco para a doença Alzheimer. Devido à interação entre patógenos periodontais e a resposta do hospedeiro, uma quantidade de marcadores inflamatórios [por exemplo, interleucina [IL] -1 $\beta$ , IL-6, proteína C-reativa e fator de necrose tumoral-( $\alpha$ )] são liberados e podem ter um papel fundamental na neuroinflamação.

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Baseado em artigos e estudos aqui abordados analisados e pesquisados, conclui-se que a doença periodontal, através de patógenos infecciosos, como a bactéria *Porphyromona. gingivalis*, têm influência na degeneração neurológica que atinge os pacientes com Alzheimer.

Nota-se, portanto, a importância da atuação do cirurgião-dentista em pacientes com demência, visando o bem-estar psicossocial do mesmo. Além disso, é evidente que pacientes com doença de Alzheimer possuem dificuldade de realizar a higiene oral, devido à perda progressiva da coordenação motora. Sendo assim, o desenvolvimento da doença periodontal é mais frequente nestas condições, o que, de acordo com estudos mais recentes, pode iniciar ou agravar os efeitos da doença de Alzheimer.

## 8 REFERENCIAS

Arnold RR, Smith MA. **The pathogenesis of periodontitis**. *Periodontol 2000* 1997; 14:1-248.

Cambon.T.C. **Alzheimer e Doença Periodontal**. Instituto Universitário Egas Moniz.2020.

CARTER, C. J.; *et al.* The *Porphyromonas gingivalis*/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, n. 408, 2017.

CARTER Chris J. *et al.* **The Porphyromonas gingivalis/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases**. *Frontiers in Aging Neuroscience*, [s.l]. v.9. n. 408. p. 1-15, dez. 2017. Disponível em:<<http://sci-hub.tw/https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00408>>. Acesso em: 13 nov. 2018.

Carvalho C, Cabral C. T. **Papel da Porphyromonas Gingivalis na Doença Periodontal**.*Rev .Port Estomatol Cir Maxilofac* 2007;48:167-171).

COUREUIL, M.; LÉCUYER, H.; BOURDOULOUS, S.; NASSIF, X. **A trip to the brain: a view of how bacterial pathogens cross the barriers of the brain and blood**. *Nature Reviews Microbiology*. v.15, 2017, p. 149-159.

Darveau RP, Tanner A, Page RC. **The microbial challenge in periodontitis**. *Periodontol 2000* 1997; 14:12-32.

DIOGUARDI, M. *et al.* **The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review**. *Journal of Clinical Medicine*. v. 9, 2020, p. 495.

GAUR, S.; AGNIHOTRI, R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association?. **Geriatrics & Gerontology International**. v. 15, n. 4, p. 391-404, 2015.

GURAV, A.N. Alzheimer's disease and periodontitis – an elusive link. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 60, n. 2, p. 173-180, 2014.

HAJISHENGALLIS, G. **Aging and Its Impact on Innate Immunity and Inflammation: Implications for Periodontitis.** Journal of Oral Biosciences. v. 56, 2014, p. 30-37.

HAJISHENGALLIS, G. **Periodontitis: From Microbial Immune Subversion to Systemic Inflammation.** Nature Reviews Immunology. v.15, 2015, p. 30-44.

HASHIOKA, S. *et al.* **The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanism.** International Journal of Molecular Sciences. v. 20, 2019, p. 3723.

Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. **The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players.** Periodontol 2000 1997; 14:33-5312.

Liljemark WF, Bloomquist CG, Reilly BE, Bernards CJ, Townsend DW, Pennock AT et al. **Growth dynamics in a natural biofilm and its impact on oral disease management.** Adv Dent Res 1997; 11:14-23.

Loesche WJ. **Anaerobic periodontal infections as risk factors for medical diseases.** Curr Infect Dis Rep 1999; 1:33-38.

Loesche WJ. **Periodontal disease as a risk factor for heart disease.** Compendium 1994; 15:976, 978-6.

Page R, Collins JG. **Classification and epidemiology of periodontal diseases.** Periodontol 2000 1993; 2:1-160

Paiva Raffaelli. M. **Etiologia da doença periodontal: Revisão de literatura.** Universidade Fernando Pessoa- Faculdade de Ciências da Saúde.p.1-57. Porto. 2016.

Rezende Machado.A.P; Oliveira Carvalho.I; Rocha Sobrinho.H.M. **Neuroinflamação na Doença de Alzheimer.** Pontificia Universidade Catolica de Goias – PUC Goias. Universidade Estadual de Goias – UEG. 2020.

SAUNDERS et al. **Apolipoprotein E epsilon 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases**, *Medline*, [s.l], v.342. p.710-1. set. 1993. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91709-U](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91709-U)>. Acesso em: 21 ago. 2018.

SILVA JÚNIOR E.B; COSTA LIMA K. **A Influência da Bactéria Periodontal *Porphyromonas Gingivalis* na Doença Alzheimer**. p.1-42. Terezina-PI.dez.2018.

Slots J. **Microbiology and immunology of periodontal diseases**. *Periodontol 2000* 1994; 5:1-168.

SOUZA BRAGADO. K.J; SILVA COELHO.L.M. **Doença periodontal e sua relação com o alzheimer**. p.1-18. Porto Velho – RO.2019.

Ring ME. **The Relation of Periodontal Infections to Systemic Diseases**. *J Periodontol* 1996; 7:1041-1142), (Okuda K, Ebihara Y. Relationships between chronic oral infectious diseases and systemic diseases. *Bull Tokyo Dent Coll* 1998; 39:165-174.