

Revista Saúde.Com

ISSN 1809-0761

<https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc>

Explorando a Conexão entre a Doença de Alzheimer e a Doença Periodontal: Uma Revisão Integrativa

EXPLORING THE CONNECTION BETWEEN ALZHEIMER'S DISEASE AND PERIODONTAL DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW

Ester Mariana Guilherme Fontes, José Afonso Milhomens Filho, Maria do Socorro Orestes Cardoso, Rosana Maria Coelho Travassos.

Universidade de Pernambuco

Abstract

Alzheimer's Disease, the main form of dementia in the elderly, has been studied in terms of its mechanisms and systemic connections, and also in regard to the possible connection with Periodontal Disease, an infectious-inflammatory condition of the periodontal tissues. This integrative literature review aims to summarize the current literature on the relationship between Periodontal Disease and Alzheimer's disease. For this purpose, articles in English, Portuguese and Spanish from the last 5 years were reviewed from the Medline, Scielo, LILACS and Web of Science databases, selected from guiding questions based on the PECO strategy and which search used English descriptors indexed in Decs/Mesh. The results reveal associations between the conditions and the presence of periodontal pathogens in the brains of Alzheimer's patients, demonstrating the possibility of direct and indirect action of the pathogen on nervous tissue, generating an inflammatory response which, if chronic, is exacerbated and neurotoxic. Although causality is not inferred, the periodontal approach emerges as a possible strategy for preventing and controlling Alzheimer's, especially in severe periodontal cases. In conclusion, the association between Alzheimer's disease and Periodontal Disease is demonstrated in the impact of cognitive limitations on oral hygiene practices due to the loss of mechanical and intellectual expertise in conducting general and oral self-care, which at the dentistry perspective, can increase the chance of periodontal complications.

Keywords: Periodontal Diseases, Periodontitis, Alzheimer Disease, Dementia.

Resumo

O Mal de Alzheimer, principal forma de demência em idosos, tem sido estudado quanto aos seus mecanismos e conexões sistêmicas, sendo investigado em relação à possível conexão com a Doença Periodontal, condição infecto-inflamatória dos tecidos periodontais. Esta revisão integrativa da literatura objetiva sumarizar a literatura atual sobre a relação entre a Doença Periodontal e o Mal de Alzheimer. Para tal, foram revisados artigos em inglês, português e espanhol dos últimos 5 anos das bases Medline, Scielo, LILACS e Web of Science, selecionados a partir de perguntas norteadoras com base na estratégia PECO e cuja busca utilizou descritores em inglês indexados no Decs/Mesh. Os resultados revelam associações entre as condições, com a presença de patógenos periodontais no cérebro de pacientes com Alzheimer, demonstrando a possibilidade da ação direta e indireta dos patógenos nos tecidos nervosos, gerando uma resposta inflamatória que, se crônica, se exacerba e é neurotóxica. Embora a causalidade não seja inferida, a abordagem periodontal emerge como uma possível estratégia de prevenção e controle do Alzheimer, especialmente em casos periodontais graves. Conclui-se que associação entre o Mal de Alzheimer e a Doença Periodontal é demonstrado no impacto das limitações cognitivas na prática da higiene oral devido à perda da perícia mecânica e intelectual na condução do autocuidado geral e bucal, o que, ao ver odontológico, pode potencializar a chance de complicações periodontais.

Palavras-chave: Doenças Periodontais, Periodontite, Doença de Alzheimer, Demência

Introdução

As demências podem ser definidas como uma perda relevante ou completa das capacidades intelectuais, com início gradual e progressivo, causada de forma diferenciada em doentes previamente saudáveis. Nesse panorama, o Mal de Alzheimer (MA) é a demência mais comum em idosos e constitui a principal forma de deficiência e dependência nesse grupo populacional na atualidade, podendo representar cerca de 60% de seus diagnósticos, sendo mais frequente acima dos 65 anos e no sexo feminino^{1,2,3}. Clinicamente, o MA se expressa como uma patologia progressiva, sem cura, manifestada por um declínio progressivo na memória, capacidade de pensamento, comunicação e aprendizagem, apresentando múltiplos fatores de risco^{4,5,3}.

O diagnóstico definitivo dessa doença pode ser obtido a partir de avaliação *post mortem* dos tecidos cerebrais ou na condição *in vivo*, onde é feita a partir de marcadores de líquido céfalo raquidiano (LCR), tomografias e avaliação clínica^{6,5}. Atualmente, a teoria mais aceita para explicar a fisiopatologia do MA seria a da cascata amilóide ou hipótese neuroinflamatória, que consiste numa inflamação dos tecidos nervosos modulada por meio de mediadores que em um estado de inflamação crônica, modificam a secreção de células nervosas gerando produtos intracelulares, os emaranhados neurofibrilares (NFT), e produtos extracelulares insolúveis, as placas senis, que ao se depositarem nas estruturas nervosas desencadeiam processos neuroinflamatórios retroalimentados que levam a dano neuronal, perda sináptica e, conseqüentemente, à sintomatologia clínica do Alzheimer^{7,3}.

Estudos recentes sugerem ainda que processos inflamatórios sistêmicos, e não apenas locais, podem influenciar a progressão do Alzheimer através da produção de mediadores inflamatórios que atingem os tecidos cerebrais. Nesse contexto, a Doença Periodontal (DP) emerge como uma condição de interesse devido ao seu potencial para contribuir com a neurodegeneração a partir de seus mecanismos inflamatórios e microbianos³.

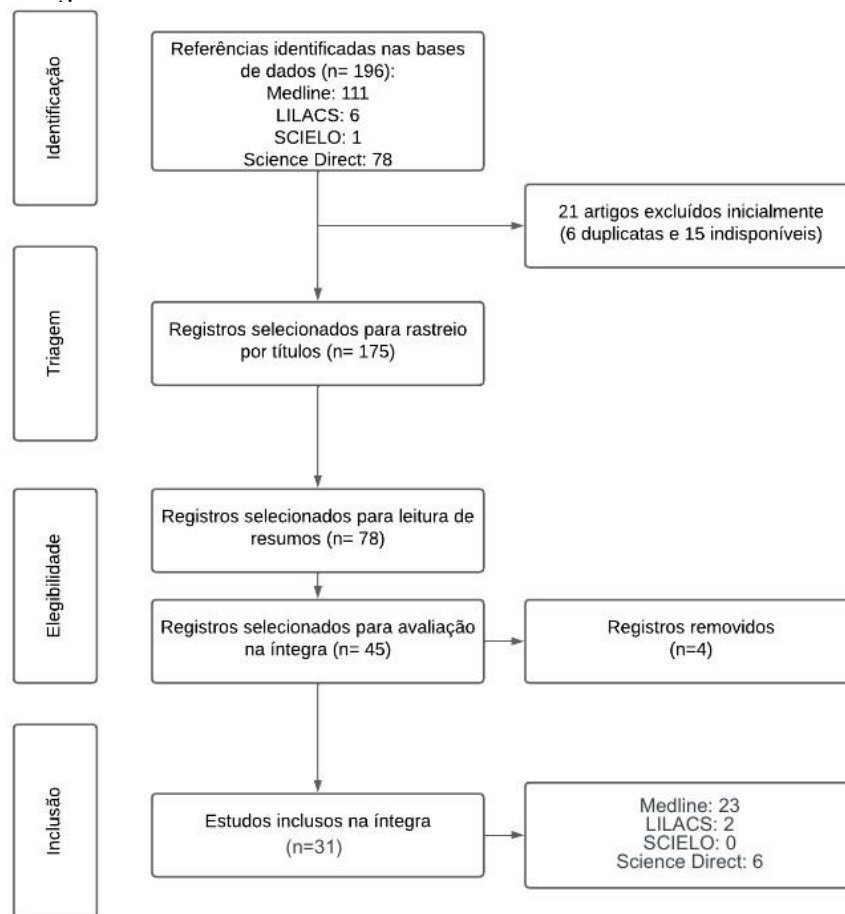
A DP se configura como uma disbiose microbiana inicialmente predominantemente gram-positiva na gengivite, porém que evolui de maioria anaeróbica gram-negativa ao progredir da doença para periodontite, doença destrutiva aos tecidos de suporte periodontais e vêm sendo associadas ao MA pois pesquisadores encontraram patógenos chave da DP no tecido cerebral de pacientes com essa forma de demência, a exemplo do *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) e seus subprodutos inflamatórios que podem agir sobre os tecidos nervosos^{5,3,8,9}.

Nesse sentido, considerando o envelhecimento populacional, comprometimento intelecto-motor-social, dificuldade de manutenção da higiene oral e visitas regulares ao cirurgião-dentista verificados em pacientes com MA, além da possível relação bidirecional existente entre a patologia periodontal e o comprometimento nervoso, este estudo se propõe a sintetizar aspectos atuais da literatura acerca da relação entre o Mal de Alzheimer e a Doença Periodontal^{5,10}.

Metodologia

Esta revisão integrativa foi realizada nas bases de dados MEDLINE, LILACS, Scielo e Science Direct. Foram utilizados os descritores em inglês indexados no DeCS "Periodontal Diseases, Periodontitis, Alzheimer Disease, Alzheimer's Disease, Alzheimer". A estratégia PECO foi adotada visto sua capacidade de facilitar a concordância entre observadores, orientar uma busca apropriada e resultar em revisões de qualidade e alinhadas com os objetivos de interesse, assim resultando em três perguntas norteadoras: "Existe relação entre o Mal de Alzheimer e a Doença Periodontal?", "Quais as principais consequências da ocorrência conjunta do Mal de Alzheimer e da Periodontite num indivíduo?" e "Quais mecanismos fisiopatológicos estabelecem as consequências da ocorrência conjunta do Mal de Alzheimer e da Periodontite num indivíduo?"^{11,12}. Os critérios de inclusão abrangeram revisões de literatura, metanálises, estudos observacionais e experimentais disponíveis na íntegra nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, publicados nos últimos 5 anos, sendo excluídos artigos com desenvolvimento limitado do tema ou cujo texto integral não estava virtualmente acessível. O processo de seleção envolveu quatro etapas: remoção de duplicatas, seleção com base nos títulos, leitura dos resumos para verificar a adequação à temática e aos objetivos da revisão, sendo a última etapa a leitura íntegra dos artigos selecionados e dispostos segundo o fluxograma.

A partir da aplicação dos critérios de busca, 196 artigos (Medline: 111, LILACS: 6, SCIELO: 1, Science Direct: 78) foram identificados, em seguida 21 artigos foram excluídos, sendo 6 duplicatas e 15 indisponíveis digitalmente, a partir disso, 175 artigos partiram para seleção por títulos, resultando em 78 artigos a serem selecionados por seus resumos, dos quais 45 partiram para leitura na íntegra resultando em 31 estudos selecionados para compor o estudo, sendo 23 artigos indexados na Medline, 6 no Science Direct e 2 no LILACS (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 - Descrição da seleção dos

Fonte: Autoria própria

Resultados e Discussão

O Mal de Alzheimer é um tipo de demência que apresenta como fatores de risco história familiar, estados crônicos de dieta rica em gorduras, hipertensão, diabetes, dislipidemia, insônia, sedentarismo, tabagismo, alcoolismo, abuso de drogas, idade, sexo e fatores inflamatórios, outras doenças, status social, história de traumatismo craniano ou genes de susceptibilidade como a proteína precursora amiloide (APP), Beta-secretase (BACE) e Apolipoproteína E (APOE)^{4,13,8,3,14}.

Alguns dos principais sintomas relacionados ao MA são a presença de déficit amnésico inicial, seguido de uma apraxia associada a perturbações espaço-visuais e perceptivo-visuais, conduzindo, na sua última fase, a delírios e alucinações, de maneira associada à perda da capacidade motora, impacto negativo no julgamento e na tomada de decisões e queda no processamento da linguagem ao longo da progressão patológica^{2,15}.

O MA pode ser dividido em 3 estágios, sendo o primeiro pré-clínico ou *mildcognitiveimpairment* ou fase de declínio cognitivo (DC), onde a fisiopatologia da doença está se desenvolvendo, porém não há sintomas; estágio prodromal, onde existem sinais clínicos de leve déficit cognitivo além da fisiopatologia e o estágio final sendo a demência do MA, onde há a demência expressa junto à patologia, sendo observado em famílias com forte predisposição ao MA acúmulo inicial de PAβ (Proteína β amiloide) 25 anos antes dos sintomas, redução no volume hipocampal 15 anos antes e 5 anos antes há o pico de acúmulo de PAβ e TAU, uma proteína associada à manutenção do arcabouço dos microtúbulos dos neurônios, resultando em leves esquecimentos^{16,17,18}.

No que diz respeito à fase DC, foi encontrado em uma revisão sistemática que cerca de 32% dos casos evoluem para MA clínico dentro de 5 anos, sendo seu controle de muita importância no controle do MA, pois a depender do caso, não é irreversível, podendo haver uma melhora de cerca de 20% dos casos nos pacientes que são identificados^{4,19}.

Atualmente, a associação entre o MA e a DP pode ser teorizada em torno de 3 principais pilares, o primeiro seria ligado aos efeitos diretos dos periodontopatógenos e seus subprodutos, o segundo ligado aos efeitos indiretos oriundos da resposta do organismo, como o estabelecimento de um estado inflamatório crônico em resposta à infecção, e o terceiro pilar seria ligado aos efeitos

sobre a integridade vascular, pois seu dano gera uma resposta inflamatória contribuinte com a condição inflamatória sistêmica⁵.

Um dos mecanismos propõe a formação de uma cascata amilóide, onde a neuroinflamação é o evento inicial que conduz ao acúmulo e agregação do PAβ extracelular, que em condições fisiológicas contribui na arquitetura cerebral e possui alguma atividade antimicrobiana, no entanto, a resposta inflamatória no MA é neurotóxica e o acúmulo de PAβ como as placas senis nas estruturas axonais e espaços sinápticos gera a sintomatologia clínica do Alzheimer^{3,20,21}.

O que se sugere, e conecta à doença periodontal ao MA, é que inflamações sistêmicas colaborariam com o estado neuroinflamatório, entrando nesse escopo, a doença periodontal, principalmente considerando a migração de periodontopatógenos aos tecidos cerebrais. Segundo a teoria mais divulgada, mediadores inflamatórios, bactérias das bolsas periodontais ou seus fatores de virulência se difundem para circulação sistêmica e arredores dos terminais dos pares do nervo trigêmeo, dessa maneira, a inflamação nervosa periférica e os próprios microorganismos atingem o cérebro, corroborando com o estado neuroinflamatório crônico dos pacientes com MA^{5,3}.

Nesse sentido, a ação inflamatória bacteriana modificaria o fenótipo da microglia cerebral, células de função neuroprotetora que eliminam os PAβ e manifestam fatores protetivos como o IGF (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1). Ao terem seu fenótipo modificado em processos crônicos, as micróglias saem de um padrão M2 protetivo, para um M1 pró-inflamatório que irá liberar mediadores inflamatórios como interleucinas e fatores tumorais, reativar astrócitos, e reduzir a ligação e fagocitose de PAβ^{3,20,22,23,24}.

A reatividade astrocitária, por sua vez, irá aumentar a liberação de citocinas, produção de APP (Proteína Precursora Amiloide), e de β e γ-secretases, que colaboram na produção do PAβ. Essa modificação da função astrocitária gera ainda um desequilíbrio metabólico, energético e oxidativo no neurônio que irá responder aumentando ainda mais a produção de PAβ e a hiperfosforilação da proteína TAU^{3,9}. Quando são clivadas, essas proteínas alteram funções celulares que dependem delas, como o crescimento axonal, troca de neurotransmissores, transporte intracelular, e podem se transformar nos NFT's (Emaranhados Neurofibrilares), agregados neurotóxicos associados à atrofia cerebral^{20,21}.

Estes eventos moleculares geram neuro e sinaptotoxicidade e contribuem com um ciclo retroalimentado pela presença constante de PA β estimulada pela MA em si, e também pelos depósitos gerados pela ação inflamatória em resposta à infecção e migração bacteriana periodontal³.

Pensando na confluência de fatores de risco entre ambas doenças o estudo de Dziedzic²⁵, encontrou através de uma metanálise, uma associação moderada entre a periodontite em todos seus estágios e o DC, porém a causalidade não pôde ser inferida devido a variação de qualidade e tipo dos estudos, sendo recomendados mais estudos longitudinais.

Contudo, outra metanálise encontrou que o risco de MA e DC em pacientes com DP severa aumentou significativamente, sendo as infecções crônicas e severas de maior importância, não sendo encontrada associação significativa entre Periodontite leve ou moderada^{4,22}. De maneira semelhante a outros estudos, se destacou a importância da realização de estudos longitudinais e da padronização dos critérios de diagnóstico das doenças, vistas a obtenção de resultados mais conclusivos, visto dentre outros aspectos, a ausência de evidência para especificidade da relação entre DP e MA, considerando-se principalmente seus fatores de risco em comum^{17,26,27}.

O estudo de Kamer et al.¹⁷ avaliou estudos longitudinais, caso-controle e transversais, onde foi possível observar que de 8 estudos longitudinais que acompanharam pacientes por mais de 10 anos, 6 encontraram associação positiva entre a DP e medidas de demência. No que diz respeito aos estudos de caso-controle, 4 dos 6 encontraram essa associação e nos estudos transversais, 5 dos 7 estudos encontraram; o que evidencia a necessidade de estudos de longo termo mais padronizados entre si, com mais representatividade e classificação dos resultados e da exposição mais precisa.

Foi verificado que para o MA, nomeadamente, a presença da DP crônica, está associada com um aumento acentuado no declínio cognitivo ao longo de 6 meses, porém, mesmo que se tenha observado que o risco de perturbações cognitivas é três vezes mais elevado para doentes com DP grave do que para os moderados ou saudáveis, ainda não foi demonstrada uma relação clara entre o grau da DP e a gravidade do declínio cognitivo e ainda não se estabeleceu a causalidade desta relação^{6,28}.

No que diz respeito à duração da doença periodontal, observou-se que indivíduos com processos crônicos estariam sob maior risco de desenvolver o MA, existindo relatos de declínio a partir dos 6 meses^{28,14}, 2 anos, 10 anos²¹, destaca-se,

portanto, a necessidade de estudos com resultados a longo prazo^{6,28}.

A literatura propõe ainda que o controle do biofilme pode colaborar tanto com a DP quanto o MA, sendo observado que a raspagem periodontal completa, com uso de agentes antimicrobianos como digluconato de clorexidina, enxaguantes ou antibióticos pode ser útil na redução da liberação de citocinas e prostaglandinas inflamatórias¹.

Percebe-se ainda um grande incentivo no que diz respeito a prevenção do MA, principalmente em pessoas com risco moderado a alto de desenvolver a doença, alguns desses grupos seriam identificados geneticamente, pela presença do gene APOE4 e presença familiar da doença, principalmente em pacientes com doenças periodontais avançadas. A prevenção é personalizada e individualizada, mas incluiria desde cuidados com a saúde bucal, a estímulos neurocognitivos, manutenção de hábitos saudáveis, além de possíveis intervenções farmacológicas¹⁶.

Considerando o aspecto microbiológico da relação entre o MA e a DP, podem ser encontrados mais de 400 microrganismos comensais nas bolsas periodontais, sendo hoje os principais patógenos: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Fusobacterium nucleatum*, algumas delas inclusive encontradas no cérebro de pacientes com MA, tendo como o principal representante o *P. gingivalis*^{8,9,19,29}.

Atualmente, existem 3 modelos que buscam explicar a migração dessas bactérias para o tecido cerebral, a primeira seria através da circulação sanguínea, respostas inflamatórias e aterosclerose, o que facilitaria o rompimento da barreira hematoencefálica (BHE), uma segunda teoria propõe que essas bactérias migram através dos nervos ligados ao gânglio trigeminal até atingir o cérebro e outra teoria sugere uma migração apoiada nos vasos linfáticos, pois o IV ventrículo cerebral migra para um linfonodo comum aos orais^{3,8,30}.

O que se sabe é que a partir da migração bacteriana e liberação de fatores de virulência, ocorreria uma exacerbada produção de citocinas no cérebro e nos nervos periféricos, contribuindo no avanço da cascata amiloide, associada à progressão do MA^{3,5}. Para além disso, observa-se que a presença de periodontopatógenos contribui negativamente para a integridade vascular, pois a presença de *P. gingivalis* e *Streptococcus* aumenta a expressão de proteínas associadas a agregação plaquetária, o que pode favorecer a formação de placas de ateroma⁵.

O principal microorganismo periodontal estudado por uma possível associação ao MA é o *P. gingivalis*, um microorganismo gram-negativo cuja principal localização é a fenda subgingival. Essa bactéria produz uma série de fatores de virulência que já foram encontradas no cérebro de pacientes, consegue atravessar a BHE, interferir e evadir o sistema imune e liberar as gingipains que quebram as citocinas utilizando as proteínas TAU, as transformando em uma molécula neurotóxica^{1,5,6,13,21,29}.

Um dos processos associados à essa evasão imune é a supressão do inflamassomo NLRP3, um complexo proteico sinalizador presente em diversas células e que é ativado em resposta à infecção, dano celular ou tecidual. O que se propõe é que ao invadir uma célula, *P. gingivalis* suprimiria a ativação do proteossomo e também ativaria a caspase 1, uma enzima proteolítica, inibindo a ativação do ATP extracelular liberado pelas células como um mecanismo de sinalização imune. Esse mecanismo tem muita relevância para o MA pois nessa patologia ocorre a ativação do inflamassomo NLRP3 nas micróglias em resposta à presença contínua das placas senis, com uma forte expressão de caspase 1^{23,29}.

Nesse sentido, os patógenos periodontais tem sido alvo de investigação, um estudo experimental *in vivo* utilizando ratos investigou se a injeção intracerebroventricular de LPS (Lipopolissacarídeos) de *P. gingivalis* (Pg-LPS) induziu o MA ou disfunção sistêmica relacionada ao MA. No que diz respeito ao déficit cognitivo, não foi observada alteração significativa nos grupos de ratos, demonstrando que a injeção contínua de Pg-LPS em indivíduos saudáveis não é prejudicial, mas não exclui a possibilidade de agravar casos de indivíduos com MA^{1,27}.

E embora estudos sorológicos, avaliando a presença de marcadores bacterianos e imunes, tenham tentado provar associação direta da presença de *P. gingivalis* DP, esta ainda não é bem estabelecida, o que se assume hoje é que de maneira indireta através do processo infeccioso, a presença de *P. gingivalis* poderia influenciar na evolução do MA¹³.

As gingipains, importante fator de virulência de *P. gingivalis*, cujo DNA já foi encontrado no cérebro de pacientes com MA, conseguem a partir de sua ação proteolítica interferir no sistema complemento, destruindo ou se ligando a seus inibidores e lisar a proteína TAU, importante para o funcionamento normal de tecidos e que cuja destruição pode levar à distribuição transneuronal *P. gingivalis*, sendo encontradas em níveis maiores em cérebros com MA^{1,13,23,24}. Considerando isso, são encontrados relatos de que o uso de bloqueadores de gingipains reduziu os efeitos neurotóxicos da infecção por *P. gingivalis* e a produção de PAP^{1,8,22,31}.

Uma das estratégias terapêuticas mais testadas para o tratamento do MA é o uso de antiamiloides, porém, os resultados insuficientes dessa terapia, sugerem que apenas a teoria da cascata amiloide não é o suficiente para explicar o dano neural^{20,31}. Pensando nessa evidência, um estudo *in vitro* testou a ação das gingipains em células humanas, visto que as gingipains constam como cerca de 85% da atividade proteolítica extracelular do *P. gingivalis*. O estudo relatou que a presença do gingipain na cultura induziu a migração da micróglio humana para o local da infecção de *P. gingivalis*, impactando na inflamação presente e permitiu a verificação que o uso de um inibidor de gingipain ou o antibiótico moxifloxacina suprimiram essa ação^{8,31}.

Estudos demonstram também que a inoculação em ratos com o *P. gingivalis* os gingipains gerou um aumento de PAβ, TAU, ativação e proliferação de micróglio, enzimas clivadoras da APP, mediadores inflamatórios, neurodegeneração e queda de sinapses²¹.

Para além do *P. gingivalis*, o papel agravante para o MA de outras bactérias é investigado, num estudo a partir do acompanhamento de 10 anos do III Levantamento Nacional de Saúde e Nutrição canadense, que avaliou a presença MA e outras demências, além da presença de patógenos e marcadores periodontais, relatou-se que a presença de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) em cerca de 55% da amostra, e que sua soropositividade esteve associada com maior profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e incidência do MA e outras demências. Acredita-se que o *H. pylori* influenciaria a função cognitiva a partir do desencadear de processos inflamatórios como a regulação positiva da fosforilação de TAU, que influenciados por características ambientais, poderiam afetar a neurofisiologia^{1,9,28,33}.

Foram avaliadas ainda a presença de *Prevotellaintermedia*, que foi encontrada apenas em indivíduos *H. pylori*+ e associada a risco aumentado para MA, sugerindo uma ação sinérgica. Essa bactéria possui mecanismos contra os neutrófilos e degradando seus mecanismos de patogenicidade, favorecendo a proliferação de outros patógenos. Outro microorganismo avaliado foi o *Actinomycesnaeslundii* que possui efeitos adversos sinérgicos à *H. pylori* em pacientes com MA ou demência. Percebeu-se ainda que a presença do *P. gingivalis* que não apresentou sinergismo com *H. pylori*, consequência da produção de butirato por *P. gingivalis*, que tem efeito destrutivo sobre o envelope de *H. pylori*³².

No que diz respeito às implicações da relação entre o MA e a DP, devido às limitações psicomotoras e muitas vezes à falta de assistência na realização de seus procedimentos de higiene, pacientes com MA têm mais facilidade de desenvolver periodontite. Associado a isso, estudos têm demonstrado que a avaliação periodontal pode fornecer ferramentas no acompanhamento de pacientes com MA, por exemplo, verificou-se que altos índices de placa podem indicar função cognitiva reduzida pois a agregação de biofilme indicaria escovação irregular nesses pacientes⁵.

Estudos mostram também que a perda dental por doença periodontal e escovação dentária irregular foram associadas com o dobro do risco de Alzheimer e maior presença de substâncias como o Peptídeo beta-amiloide (PA β), associado à progressão do MA. Para além disso, a escovação irregular também esteve associada com maior acúmulo de placa, que em alto índice pode estar associado com função cognitiva reduzida; e que a perda de dois ou mais molares já esteve associada com uma queda na eficiência mastigatória com impacto na qualidade de vida e nutrição dos pacientes, estes que já apresentavam dificuldades de mastigação, deglutição e tendiam a evitar alimentos rígidos^{7,10}.

Investigando o poder do tratamento periodontal em estágios pré-clínicos do MA, um estudo de corte avaliou os resultados do tratamento periodontal instruído e aplicado em pacientes não tratados e com DP. Assim, a partir da tomada de ressonâncias magnéticas antes e após o tratamento proposto e avaliando a profundidade de sondagem, foi verificado um efeito moderado a forte do tratamento periodontal e de manutenção. Sendo observado que o tratamento melhora os parâmetros periodontais e reduz a carga de *P. gingivalis*, agindo sobre a inflamação sistêmica, importante para o MA^{28,33}.

Sendo encontrado ainda que a perda de função cognitiva e motora na velhice, em síndromes ou doenças neurodegenerativas pode contribuir com saúde bucal mais pobre e com agravos, incidência maior de doenças bucais, problemas mastigatórios, cândida, queilite e outras lesões orais, fluxo salivar reduzido e halitose, pior status de dentição e doença periodontal^{7,21,16}.

A proposta de relação bidirecional entre o MA e a DP traz consequências no dia-a-dia dos pacientes acometidos por essas doenças, gerando por vezes um ciclo que pode agravar ainda mais as condições de ambas enfermidades. É proposto que uma higiene oral pior seja motivada por imperícia manual, falta de acompanhamento ou suporte ou a própria incapacidade do indivíduo de manter visitas regulares ao CD³.

Uma relação de grande importância, mesmo que simples, é o fato de que a prevalência do MA é maior em idosos, grupo populacional onde já existe um processo de debilidade oral associado ao envelhecimento, que engloba dificuldades mastigatórias, maior acúmulo de placa, comprometimento da função salivar, mudanças na deglutição e outros fenômenos senis, sendo imperativo o papel do cirurgião-dentista no tratamento e prevenção de dificuldades mastigatórias e desconforto oral^{8,10}.

Conclusão

A associação entre o Mal de Alzheimer e a condição bucal é evidenciada pela dificuldade crescente dos pacientes em manter a higiene oral devido às limitações cognitivas e mecânicas, o que pode agravar complicações periodontais. Nesse panorama, a partir da hipótese de que inflamações sistêmicas, como as causadas pela doença periodontal, possam influenciar a progressão do Alzheimer, o manejo da infecção periodontal, poderia contribuir no controle do Alzheimer. No entanto, são necessários mais estudos longitudinais e padronizados para estabelecer evidências sólidas sobre essas possíveis conexões, associações e causalidades.

Referências

1. Costa MJF, de Araújo IDT, da Rocha Alves L, da Silva RL, Dos Santos Calderon P, Borges BCD, de Aquino Martins ARL, de Vasconcelos Gurgel BC, Lins RDAU. Relationship of Porphyromonas gingivalis and Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. Clin Oral Investig. 2021 Mar;25(3):797-806. doi: 10.1007/s00784-020-03764-w.
2. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovisi M, Sovereto D, Mastrangelo F, Russo LL, Muzio LL. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. J Clin Med. 2020 Feb 11;9(2):495. doi: 10.3390/jcm9020495.
3. Sansores-España D, Carrillo-Avila A, Melgar-Rodriguez S, Díaz-Zuñiga J, Martínez-Aguilar V. Periodontitis and Alzheimer's disease. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2021 Jan 1;26(1):e43-e48. doi: 10.4317/medoral.23940.

4. Hu X, Zhang J, Qiu Y, Liu Z. Periodontal disease and the risk of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*. 2021 Sep;21(5):813-825. doi: 10.1111/psyg.12743.
5. Romero I, Velásquez P, Pestana A. Periodontitis y Alzheimer: posibles mecanismos de vinculación: revisión de la literatura. *Rev Fundac Juan Jose Carraro* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 29];54-63. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1223712>
6. 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 3;18(17):9312. doi: 10.3390/ijerph18179312.
7. Dibello V, Lozupone M, Manfredini D, Dibello A, Zupo R, Sardone R, Daniele A, Lobbezoo F, Panza F. Oral frailty and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2021 Nov;16(11):2149-2153. doi: 10.4103/1673-5374.310672.
8. Sadrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 2020 Apr;33(2):230-238. doi: 10.1097/WCO.0000000000000797.
9. Yadav P, Lee YH, Panday H, Kant S, Bajwa N, Parashar R, Jha SK, Jha NK, Nand P, Lee SS, Jha AK. Implications of Microorganisms in Alzheimer's Disease. *Curr Issues Mol Biol*. 2022 Sep 30;44(10):4584-4615. doi: 10.3390/cimb44100314.
10. Ming Y, Hsu SW, Yen YY, Lan SJ. Association of oral health-related quality of life and Alzheimer disease: A systematic review. *J Prosthet Dent*. 2020 Aug;124(2):168-175. doi: 10.1016/j.prosdent.2019.08.015.
11. Latorraca, C. D. O. C., Rodrigues, M., Pacheco, R. L., Martimbianco, A. L. C., & Riera, R. (2019). Busca em bases de dados eletrônicas da área da saúde: por onde começar. *Diagnóstico e Tratamento*, 24(2), 59-63.
12. Sampson M, McGowan J, Cogo E, Grimshaw J, Moher D, Lefebvre C. A evidence-based practice guideline for the peer review of electronic search strategies. *J Clin Epidemiol*. 2009 Sep;62(9):944-52. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.10.012.
13. Elwishahy A, Antia K, Bhusari S, Ilechukwu NC, Horstick O, Winkler V. Porphyromonas Gingivalis as a Risk Factor to Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis Rep*. 2021 Sep 13;5(1):721-732. doi: 10.3233/ADR-200237.
14. Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol*. 2019 Jan 29;11(1):1563405. doi: 10.1080/20002297.2018.1563405.
15. Li X, Kiprowska M, Kansara T, Kansara P, Li P. Neuroinflammation: A Distal Consequence of Periodontitis. *J Dent Res*. 2022 Nov;101(12):1441-1449. doi: 10.1177/00220345221102084.
16. Goldstein MR, Cheslock M. On the prevention and treatment of Alzheimer's disease: Control the promoters and look beyond the brain. *Med Hypotheses*. 2021 Sep;154:110645. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110645.
17. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000*. 2020 Jun;83(1):242-271. doi: 10.1111/prd.12327.
18. Matsushita K, Yamada-Furukawa M, Kurosawa M, Shikama Y. Periodontal Disease and Periodontal Disease-Related Bacterial Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J Inflamm Res*. 2020 Jun 30;13:275-283. doi: 10.2147/JIR.S255309.
19. Yang I, Arthur RA, Zhao L, Clark J, Hu Y, Corwin EJ, Lah J. The oral microbiome and inflammation in mild cognitive impairment. *Exp Gerontol*. 2021 May;147:111273. doi: 10.1016/j.exger.2021.111273.

20. Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, Guida M, Femminella GD, Bencivenga L, Agrimi J, Addonizio A, Melino I, Valletta A, Rengo C, Ferrara N, Rengo G, Cannavo A. Potential Bidirectional Relationship Between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *Front Physiol.* 2020 Jul 3;11:683. doi: 10.3389/fphys.2020.00683.
21. Ryder MI, Xenoudi P. Alzheimer disease and the periodontal patient: New insights, connections, and therapies. *Periodontol 2000.* 2021 Oct;87(1):32-42. doi: 10.1111/prd.12389.
22. Hashioka S, Inoue K, Miyaoka T, Hayashida M, Wake R, Oh-Nishi A, Inagaki M. The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 30;20(15):3723. doi: 10.3390/ijms20153723.
23. Olsen I. Porphyromonas gingivalis-Induced Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2021 Oct 14;15:691016. doi: 10.3389/fnins.2021.691016.
24. Wang RP, Ho YS, Leung WK, Goto T, Chang RC. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. *Brain Behav Immun.* 2019 Oct;81:63-73. doi: 10.1016/j.bbi.2019.07.002.
25. Dziedzic A. Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 5;23(23):15320. doi: 10.3390/ijms232315320.
26. Hamza SA, Asif S, Bokhari SAH. Oral health of individuals with dementia and Alzheimer's disease: A review. *J Indian Soc Periodontol.* 2021 Mar-Apr;25(2):96-101. doi: 10.4103/jisp.jisp_287_20.
27. Hayashi K, Hasegawa Y, Takemoto Y, Cao C, Takeya H, Komohara Y, Mukasa A, Kim-Mitsuyama S. Continuous intracerebroventricular injection of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces systemic organ dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2019 Jun;120:1-5. doi: 10.1016/j.exger.2019.02.007.
28. Mao S, Huang CP, Lan H, Lau HG, Chiang CP, Chen YW. Association of periodontitis and oral microbiomes with Alzheimer's disease: A narrative systematic review. *J Dent Sci.* 2022 Oct;17(4):1762-1779. doi: 10.1016/j.jds.2022.07.001.
29. Jasma P, Sánchez P. Porphyromonas gingivalis and its impact on periodontal health and systemic diseases. A concise review. *International Journal of Medical and Surgical Sciences.* 2019 Sep 6;6(1):31-4. doi: 10.32457/ijmss.2019.010
30. Li C, Yu R, Ding Y. Association between Porphyromonas gingivalis and systemic diseases: Focus on T cell-mediated adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Nov 17;12:1026457. doi: 10.3389/fcimb.2022.1026457.
31. Nonaka S, Nakanishi H. Secreted gingipains from Porphyromonas gingivalis induce microglia migration through endosomal signaling by protease-activated receptor 2. *Neurochem Int.* 2020 Nov;140:104840. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104840.
32. Beydoun MA, Beydoun HA, Weiss J, Hossain S, El-Hajj ZW, Zonderman AB. Helicobacter pylori, periodontal pathogens, and their interactive association with incident dementia: a large national survey. *Mol Psychiatry.* 2021 Oct;26(10):6038-6053. doi: 10.1038/s41380-020-0736-2.
33. Schwahn C, Frenzel S, Holtfreter B, Van der Auwera S, Pink C, Bülow R, Friedrich N, Völzke H, Biffar R, Kocher T, Grabe HJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effect of periodontal treatment on preclinical Alzheimer's disease - Result of arialemulation approach. *Alzheimer's Dement.* 2022 Jan;18(1):127-141. doi: 10.1002/alz.12378.

Endereço para Correspondência

Ester Mariana Guilherme Fontes.

Rua camboim, nº455, apt 101.

Recife, Pernambuco.

E-mail: esterfontes21@gmail.com

Recebido em 13/09/2024

Aprovado em 04/03/2024

Publicado em 19/09/2024