



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA

SAULO RODRIGUES DOS SANTOS

**A PERIODONTITE COMO FATOR INFLAMATÓRIO PARA
O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
REVISÃO DE LITERATURA**

ARACAJU

2023

SAULO RODRIGUES DOS SANTOS

**A PERIODONTITE COMO FATOR INFLAMATÓRIO PARA
O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia como requisito parcial para à conclusão do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do grau de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Prof^a Dr^a Margarete Aparecida Meneses de Almeida.

ARACAJU

2023

SAULO RODRIGUES DOS SANTOS

**A PERIODONTITE COMO FATOR INFLAMATÓRIO PARA
O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
REVISÃO DE LITERATURA**

Aracaju, ____/____/2023

Monografia aprovada como requisito parcial à
conclusão do Curso de Odontologia da
Universidade Federal de Sergipe para obtenção do
grau de Cirurgião-Dentista.

Profª Drª Margarete Aparecida Meneses de Almeida
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador
Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador
Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTO

Este trabalho de conclusão de curso é uma singela homenagem a minha avó materna, Gizélia Alves Rodrigues. Mulher forte e aguerrida que sempre lutou pelos seus ideais. Dona Gizélia, como era carinhosamente chamada, foi acometida pela doença de Alzheimer. Talvez a vida não tenha sido justa de ter levado suas memórias, mas, para sempre estará eternizada em meu coração. Obrigado, vovó!

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana.” – Carl Jung

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) decorre de alterações cerebrais como o acúmulo da proteína beta-amiloide em forma de placas senis ou neuríticas, assim como descreve a hipótese amiloide, esta que é a mais aceita na comunidade científica para explicar a patogênese da DA, assim como do aparecimento dos emaranhados neurofibrilares. Ambas alterações estão associadas a neurodegeneração que afeta regiões do cérebro, de suma importância para a memória. A neuroinflamação vem sendo estudada nas últimas décadas. Sendo a micróglia a principal célula nervosa envolvida que se encontra ativada cronicamente em resposta as alterações decorrentes da patogênese da DA. As citocinas inflamatórias liberadas pela micróglia estimulam a produção de beta-amiloide, provocando um maior acúmulo das placas senis. Acredita-se que as citocinas inflamatórias decorrentes da periodontite e que ultrapassam a barreira hematoencefálica, possam estimular a micróglia, provocando a piora do quadro da neuroinflamação e consequentemente aumentar a neurodegeneração. O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento na literatura científica das relações entre a periodontite e a DA. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada através de artigos científicos pesquisados nos bancos de dados eletrônicos Bireme, Pubmed e Scielo, utilizando as palavras-chave associadas: doença de Alzheimer e periodontite, sendo incluídos 11 artigos relevantes ao estudo publicados nos últimos 10 anos. Observou-se através de estudos epidemiológicos, em animais e em caso-controle que existe a probabilidade de a periodontite poder contribuir para o desenvolvimento da DA. Desta forma, o Cirurgião-Dentista tem o importante papel preventivo das doenças periodontais como forma de contribuir para a prevenção da doença de Alzheimer.

Palavras-chaves: Doença de Alzheimer; Periodontite.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) occurs due to a series of brain changes such as the buildup of beta amyloid protein forming senile or neuritic plaques as described by the amyloid hypothesis, the one most accepted on the scientific community to explain AD pathogenesis and the appearing of neurofibrillary tangles. Both changes are associated with neurodegeneration which affects brain areas important for memory. Neuroinflammation has been studied in the last decade and microglia is pointed as the main nerve cell involved and it is chronically activated in response to alterations due to AD pathogenesis. Inflammatory cytokines released by the microglia stimulate the production of beta amyloid, causing a bigger buildup of senile plaques. It is believed that inflammatory cytokines arising from periodontitis that overcome the blood brain barrier could stimulate the microglia, aggravating the neuroinflammation and consequently increasing neurodegeneration. The aim goal of this study was to make a survey of scientific literature of the relationship between periodontitis and AD. This is a narrative review made with scientific articles researched on electronic database Bireme, PubMed and SciELO, using the associated keywords: Alzheimer's disease and periodontitis, being included 11 relevant articles published on the last 10 years. It was observed through epidemiologic, in animals and control cases studies that the possibility of periodontitis contribute to the development of AD exists. Therefore, the dentist has the important role of prevent periodontal diseases as a way to contribute to prevention of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease; Periodontitis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	10
2.1. Objetivo geral	10
2.2. Objetivo específico	11
3. METODOLOGIA	11
4. REVISÃO DE LITERATURA	11
4.1. PATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER	11
4.2. PATOGÊNESE DA DOENÇA DE ALZHEIMER	12
4.2.1. Hipótese amiloide	12
4.2.2. Hipótese inflamatória.....	13
4.3. A NEUROINFLAMAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	14
4.4. A PERIODONTITE E SEUS ASPECTOS INFLAMATÓRIOS E O ENVOLVIMENTO COM A DOENÇA DE ALZHEIMER	15
5. DISCUSSÃO	15
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, sendo o principal tipo de demência. Acredita-se que a patogênese começa a se desenvolver 20 anos antes dos primeiros sintomas, os quais podem se apresentar em três estágios: o leve, quando o paciente ainda consegue ter certa independência, a exemplo de poder dirigir e trabalhar; o moderado, no qual a maioria permanece por muitos anos, sendo já percebida a maior dificuldade de comunicação e de realização de atividades rotineiras como a de tomar banho; e o severo, neste os indivíduos podem apresentar dificuldades de locomoção devido a progressão da doença para áreas que coordenam os movimentos, ficando muitas vezes acamados e necessitando de assistência 24 horas por dia (THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021).

A principal hipótese que explica a DA, a hipótese da cascata amiloide, leva em consideração a presença de placas senis ou neuríticas que são fruto do acúmulo anormal da proteína beta-amiloide fora dos neurônios no cérebro, atrapalhando as sinapses, tendo como consequência o dano neural que leva a morte celular (KAMER *et al.*, 2020; THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021). Outro achado são os emaranhados neurofibrilares frutos da hiperfosforilação da proteína TAU que ocorre dentro dos neurônios, mais especificadamente nos microtúbulos, dificultando o tráfego de moléculas importantes para a sobrevivência celular, culminando em perda da função e morte celular (KINNEY *et al.*, 2018).

Outra hipótese que desde a década de 80 vem sendo estudada é a hipótese inflamatória, pela qual a neuroinflamação é um fator contribuinte para o desenvolvimento da patogênese da DA. No cérebro, a inflamação tem o papel importante de neuroproteção contra infecções, lesões e toxinas. Entretanto, quando há uma resposta inflamatória crônica aparecem danos teciduais, podendo gerar a exacerbação do acúmulo de placas senis e dos emaranhados neurofibrilares (KINNEY *et al.*, 2018; CALSOLARO, EDISON, 2016).

A principal célula envolvida com as respostas inflamatórias cerebrais é a micróglia, esta que permanece em repouso na ausência de estímulos nocivos, porém, que no caso das doenças neurodegenerativas, como na DA, encontram-se ativadas, liberando inúmeras citocinas inflamatórias, a exemplo da interleucina-1 (IL-1) que vem sendo apontada como uma das responsáveis por estimular a produção de beta-amiloide, contribuindo para o aumento do acúmulo das placas senis. Já a interleucina-1-beta ao incitar a síntese da interleucina-6 (IL-6) provoca a ativação da quinase CDK5, a qual hiperfosforila a proteína TAU (KINNEY *et al.*, 2018).

Devido ao impacto social que a doença de Alzheimer causa na vida dos pacientes acometidos é importante que os profissionais da saúde, incluindo os cirurgiões-dentistas, estejam cientes do padrão modificador que representa essa doença neurodegenerativa. Nos últimos tempos, as doenças periodontais, assim como a microbiota envolvida, têm sido estudadas para que se saiba os impactos quanto as respostas locais e sistêmicas, incluindo a DA (TEIXEIRA *et al.*, 2017).

A periodontite é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por uma produção contínua de citocinas inflamatórias, a exemplo da IL-1 e IL-6. (LINDHE, LANG, 2018). É a infecção crônica mais comum nos adultos, sendo a prevalência e a gravidade aumentadas em pessoas com idades mais avançadas. Com o avançar da idade, aparecem problemas motores e cognitivos que se relacionam com as dificuldades do controle do biofilme bucal, assim como se tem a menor capacidade imunológica dos indivíduos de combater as infecções, incluindo as bucais (RYDER, XENOUDI, 2021; FERES *et al.*, 2016).

Diante da necessidade de se ter respostas sobre os fatores que levam ao início e/ou a progressão da doença de Alzheimer, as características inflamatórias da periodontite podem apontá-la como fator contribuinte para o desenvolvimento da neurodegeneração, tendo em vista que as citocinas inflamatórias, frutos das respostas do hospedeiro à infecção bucal, podem estimular a micróglia, incentivando a neuroinflamação, culminando na maior deposição de proteínas beta-amiloide e na hiperfosforilação da proteína TAU, estes que são quadros característicos na DA (KAMER *et al.*, 2020).

Desta forma, chamar atenção dos profissionais da Odontologia sobre a necessidade da prevenção da periodontite como doença crônica inflamatória e infecciosa, poderá contribuir para a redução dos riscos para outras doenças sistêmicas inclusive a doença de Alzheimer.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Fazer um levantamento na literatura científica das relações entre a periodontite e a doença de Alzheimer.

2.2. Objetivo específico

Observar, através da literatura, as vias pelas quais a periodontite se relaciona com a patogênese da doença de Alzheimer com olhar especial sobre as questões inflamatórias comuns as duas doenças.

3. METODOLOGIA

Esta é uma revisão narrativa da literatura e para seu desenvolvimento foram realizadas buscas por artigos utilizando as seguintes palavras-chave associadas: doença de Alzheimer e periodontite; através dos bancos de dados eletrônicos Bireme, Pubmed e Scielo. Foram encontrados 28 artigos, entre os meses de agosto a dezembro de 2022, sendo publicações dos últimos 10 anos. Após a leitura dos resumos, 11 foram enquadrados como relevantes para os aspectos pesquisados.

Os artigos tiveram seus títulos e resumos lidos e examinados, sendo excluídos aqueles que não estejam envolvidos com o tema pesquisado. Os artigos selecionados tiveram todo o seu conteúdo lido na íntegra, sendo também pesquisadas suas referências bibliográficas com o objetivo de procurar dados que possam ser adicionadas nesta pesquisa.

Foram incluídos os artigos com texto completo e que apontassem estudos primários em humanos (estudos de casos, de coorte e caso-controle) e em animais, para existência de associação entre periodontite e doença de Alzheimer. Foram excluídos artigos cujos estudos descritivos ou revisões não investiguem a associação entre periodontite e doença de Alzheimer.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. PATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Dentre as modificações cerebrais características da doença de Alzheimer estão o acúmulo da proteína beta-amiloide e o aparecimento dos emaranhados neurofibrilares (KINNEY *et al.*, 2018). Acredita-se que as modificações ocorram 20 anos antes da manifestação dos sintomas, sendo que seu início é imperceptível ao paciente acometido (THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021).

A doença é subdividida em três fases: pré-clínica, prodrômica e de demência. Na fase pré-clínica existem alterações cerebrais típicas do Alzheimer, porém, sem manifestações dos sintomas (KAMER *et al.*, 2020). Nesta fase é possível avaliar tais alterações através de biomarcadores específicos como os de níveis anormais de beta-amiloide, os quais são

verificados pela tomografia por emissão de pósitrons (KINNEY *et al.*, 2018). A doença progride e na fase prodrômica, além das alterações cerebrais, aparecem os primeiros sinais, a exemplo do comprometimento cognitivo leve. Já a fase de demência é caracterizada pela sintomatologia específica do Alzheimer, cujo avanço vai da demência leve, na qual os pacientes ainda possuem certas independências como a de trabalhar e até mesmo dirigir; a grave, necessitando de assistência e cuidados de até 24 horas por dia, podendo, a depender da neurodegeneração, ficarem acamados (KAMER *et al.*, 2020; KINNEY *et al.*, 2018).

4.2.PATOGÊNESE DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A neurodegeneração presente na doença de Alzheimer é explicada, principalmente, pelo acúmulo da proteína beta-amiloide extracelular no cérebro em forma de placas e da proteína TAU intracelular em forma de emaranhados neurofibrilares (KAMER *et al.*, 2020), tendo como consequências as perdas de neurônios colinérgicos, assim como a redução de enzimas que participam da síntese da acetilcolina, a exemplo da colina-acetiltransferase, reduzindo a oferta desse importante neurotransmissor, em especial no hipocampo, área de grande transcendência para a memória (CÂMARA, 2019).

4.2.1. Hipótese amiloide

A hipótese amiloide é a mais aceita atualmente para explicar o acúmulo das placas o qual pode ser provocado pela síntese ou depuração da beta-amiloide. No cérebro, a proteína precursora do amiloide é clivada pela beta-secretase, provocando o aparecimento da beta-amiloide, a qual pode estar presente em neurônios, astrócitos e células gliais. Em uma segunda etapa, a proteína beta-amiloide é clivada pela γ -secretase, surgindo os peptídeos amiloides, o beta-40-amiloide e o beta-42-amiloide. Ambos são responsáveis pelos aparecimentos das placas de beta-amiloide, sendo que o beta-40-amiloide se acumula nos vasos sanguíneos, enquanto que o beta-42-amiloide nas regiões extracelulares cerebrais, formando as placas neuríticas ou senis (KAMER *et al.*, 2020).

Além da síntese, o acúmulo das placas beta-amiloide também é provocado pela depuração, esta que pode ocorrer pela degradação enzimática, fagocitose ou pelo transporte direto da beta-amiloide do cérebro para a periferia. O efluxo de beta-amiloide do cérebro para a periferia se dá principalmente pela barreira hematoencefálica, através de transporte ativo pela proteína-1 relacionada ao LDL e da glicoproteína P do transportador de efluxo dependente de ATP. A beta-amiloide também é produzida por órgãos periféricos como o coração, fígado, rins e pulmões, ocorrendo o influxo da proteína da periferia para o cérebro através da barreira

hematoencefálica e dos órgãos circunventriculares como a glândula pineal e a neuro-hipófise (KAMER *et al.*, 2020).

Os pacientes diagnosticados com Alzheimer têm níveis mais baixos da proteína-1 relacionada ao LDL e da glicoproteína P do transportador de efluxo dependente de ATP, sendo este um dos motivos do desequilíbrio entre o efluxo e o influxo de beta-amiloide no cérebro, levando ao acúmulo da proteína, ocasionando o quadro de amiloidose cerebral (KAMER *et al.*, 2020).

4.2.2. Hipótese inflamatória

Desde a década de 80 estudos apontam a importância da participação dos eventos inflamatórios no cérebro como fator de risco para a indução e/ou progressão da doença de Alzheimer. No cérebro existe um equilíbrio entre as ações anti-inflamatórias e pró-inflamatórias sendo importantes para a neuroproteção contra diversos agentes, a exemplo dos infecciosos. Entretanto, quando há um desequilíbrio, surge um quadro de inflamação crônica que pode induzir a neurodegeneração, estimulando o acúmulo de placas beta-amiloide e dos emaranhados neurofibrilares (KINNEY *et al.*, 2018)

No cérebro saudável a resposta inflamatória é mediada pelas células da micróglia, as quais mantêm um estado de repouso, porém, de permanente vigilância diante das ameaças que possam prejudicar o funcionamento do sistema nervoso central. No início da doença de Alzheimer, a micróglia participa da depuração das placas beta-amiloide, sendo um efeito benéfico para o paciente. Entretanto, na estimulação prolongada deste mecanismo imune, frente as persistentes alterações cerebrais presentes na DA, principalmente das placas neuríticas, a micróglia torna-se cronicamente ativada, sendo responsável pela liberação contínua de vários elementos pró-inflamatórios, a exemplo da interleucina-1, a qual estimula a síntese da proteína precursora do amiloide, de neurotoxinas que provocam a neurodegeneração, além de regular a expressão do fator de necrose tumoral (TNF-alfa), interleucina-6 (IL-6) (KINNEY *et al.*, 2018; CALSOLARO, EDISON, 2016).

A IL-6 além de estimular a síntese da proteína precursora do amiloide também promove a ativação da quinase CDK5, estando envolvida com a hiperfosforilação da proteína TAU. Esta proteína quando fosforilada é removida dos microtúbulos, permitindo a passagem de moléculas importantes para o funcionamento neuronal, a exemplo de proteínas essenciais. Após a passagem das moléculas, a proteína TAU é desfosforilada, retornando para o microtúbulo. Ao ser hiperfosforilada a proteína TAU se agrega, formando fragmentos helicoidais chamados de

emaranhados neurofibrilares. O resultado é o prejuízo do fluxo intracelular, levando prejuízos ao funcionamento das células nervosas, causando a apoptose (KINNEY *et al.*, 2018).

4.3.A NEUROINFLAMAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Dentre os mecanismos possíveis para o acúmulo das placas beta-amiloide e dos emaranhados neurofibrilares, a neuroinflamação vem sendo pesquisada. O processo inflamatório no cérebro tem a importância de atuar contra toxinas, patógenos e, sobretudo, as lesões, para que assim exista o reparo tecidual. Porém, quando há um desequilíbrio entre os processos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios surge a inflamação crônica, assim como vemos na DA, caracterizando a neuroinflamação, tendo-se a micróglia ativada como principal sinal, havendo a liberação de citocinas inflamatórias que pioram o quadro da doença cerebral, levando ao dano neural (KINNEY *et al.*, 2018; CALSOLARO, EDISON, 2016).

As células da micróglia são os macrófagos do sistema nervoso central (SNC), sendo a primeira linha de defesa imune, sobretudo, na presença de lesões cerebrais. Na ausência de estímulos nocivos, a micróglia encontra-se em repouso, porém, quando na presença de lesões, como é o caso da DA, torna-se ativada, sobretudo, tendo como potentes ativadores a presença das placas beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares, liberando citocinas e neurotoxinas que podem estar envolvidas com a piora das lesões no SNC, tornando-se pró-inflamatória com a contínua liberação de citocinas como a interleucina-1, interleucina-6, interleucina-8, além de fator de necrose tumoral - TNF-alfa. Além da neurotoxicidade, a micróglia ativada vem sendo apontada como uma promotora da deposição de placas beta-amiloide, sendo secretadas enzimas capazes da regulação da proteína beta-amiloide, tendo a maior secreção na presença pelo TNF-alfa, assim como a hiperfosforilação da TAU, a qual gera os emaranhados neurofibrilares, tendo como citocinas estimuladores a IL-1 e a IL-6 (CALSOLARO, EDISON, 2016).

Por muito tempo, acreditava-se que a barreira hematoencefálica (BHF) protegia o SNC das citocinas inflamatórias liberadas a partir da atuação do sistema imunológico periférico. Porém, após a década de 60, foram descobertas comunicações entre a circulação sistêmica e o SNC que permitem a migração das citocinas sintetizadas na periferia. Dentre as infecções sistêmicas que estão vinculadas à ocorrência da DA se destaca a periodontite, tendo-se o fornecimento de forma contínua de citocinas com grande importância para a patogênese da DA, ressaltando a TNF-alfa. São reconhecidas as seguintes vias entre a periferia e o SNC: através dos órgãos circumventriculares, nos quais a barreira hematoencefálica não se encontra totalmente intacta; a

estimulação do endotélio que transmite o sinal inflamatório periférico através dos macrófagos perivasculares; o transporte ativo das citocinas periféricas através da barreira hematoencefálica; e a perda da integralidade da BHF pela atuação de citocinas inflamatórias periféricas, a exemplo do TNF-alfa, interleucina-1 e a interleucina-6 que prejudicam as justas junções vasculares cerebrais (CAL SOLARO, EDISON, 2016).

4.4.A PERIODONTITE E SEUS ASPECTOS INFLAMATÓRIOS E O ENVOLVIMENTO COM A DOENÇA DE ALZHEIMER

A periodontite faz parte das doenças periodontais, sendo definida como uma inflamação crônica, tendo como agentes causadores as bactérias presentes na placa dental. Em resposta aos agressores microbiológicos especiais na periodontite, a exemplo da *Porphyromonas gingivalis*, o sistema imunológico do hospedeiro responde através dos linfócitos B e plasmócitos, tendo o aparecimento da bolsa periodontal, a qual é fruto da migração do epitélio juncional em sentido apical devido ao rompimento do tecido conjuntivo que perde a inserção ao dente, assim como gera a reabsorção óssea. À medida que as bactérias lançam seus produtos tóxicos no meio, tem-se a contínua liberação pelas células inflamatória de citocinas, a exemplo da interleucina-1, interleucina-6, do fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e prostaglandinas E2 (PGE2) (LINDHE, LANG, 2018).

As citocinas inflamatórias produzidas, a partir das células do sistema imunológico periférico na atuação contra a infecção periodontal, ganham a circulação sistêmica através do epitélio ulcerado da bolsa periodontal, podendo, quando acessam o cérebro, estimular a micróglia ativada, a qual gera moléculas reativas de oxigênio e nitrogênio que levam ao dano neuronal. Além disso, os neurônios que são prejudicados na DA também estimulam as células da micróglia, piorando o quadro da doença para os pacientes acometidos (KAMER *et al.*, 2020; SCANNAPIECO, CANTOS, 2016).

5. DISCUSSÃO

Já é reconhecido pela comunidade científica as possíveis consequências sistêmicas da periodontite, a exemplo da piora do controle glicêmico pelo paciente diabético, tendo como desfecho a maior resistência insulínica periférica devido ao estado de inflamação crônica presente no quadro da doença periodontal (GENCO *et al.*, 2020). Desta mesma forma, o entendimento da periodontite como um possível fator de risco para a DA pode ajudar no desenvolvimento de programas preventivos em saúde bucal que possibilitem uma melhor qualidade de vida a população.

A fisiopatologia da doença de Alzheimer ainda não é estabelecida, apesar da hipótese amiloide ser aceita na comunidade científica. Nas últimas décadas, o consenso é de que o metabolismo da beta-amiloide pode não ser o único fator que explique a patogênese da DA, sendo também pesquisado o efeito da neuroinflamação e dos agentes inflamatórios que possam levar ao distúrbio inflamatório no cérebro, a exemplo do que acontece com a periodontite como inflamação crônica e fonte de citocinas que ganham a circulação sistêmica (GIL-MONTOYA *et al.*, 2017).

Kamer e colaboradores (2020) pesquisaram a associação entre a doença periodontal e a DA em estudos longitudinais, caso-controle e transversais. A conclusão dos autores foi de que a periodontite com seu caráter inflamatório crônico se apresenta como um “fator de risco biologicamente plausível” para o desenvolvimento da DA. Porém, também foi chamada a atenção para a necessidade de estudos observacionais ainda na fase pré-clínica, tendo o acompanhamento dos profissionais da odontologia para que se tenham dados mais precisos sobre o risco que a doença periodontal possa levar no desenvolvimento da doença de Alzheimer (KAMER *et al.*, 2020).

Ryder e Xenoudi (2021) citaram um estudo que acompanhou 597 homens entre 28 e 70 anos por cerca de 30 anos, sendo a periodontite identificada pela reabsorção óssea e presença de bolsa periodontal. Nesse grupo, os pacientes com idade superior aos 45 anos e doença periodontal severa houve associação com declínio cognitivo associado a DA. Outros estudos foram citados pelos autores, sendo demonstrado que o maior tempo de exposição a doença periodontal pode ser fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Os autores concluíram que através dos estudos epidemiológicos foi possível observar que a periodontite está associada a eventos sistêmicos, sobretudo, pelo aumento dos níveis de citocinas inflamatórias, podendo ser um fator de risco contribuidor para a patogênese da DA (RYDER, XENOUDI, 2021).

Teixeira e colaboradores (2017) relataram um estudo que demonstrou a associação positiva entre periodontite e o aumento de placas beta-amiloide no cérebro humano, sendo plausível com resultados em modelos animais que demonstram que infecções periféricas como a periodontite são capazes de provocar o acúmulo de placas beta-amiloide nos tecidos cerebrais. Desta forma os autores citam que a doença periodontal se mostra como um possível “fator ambientalmente modificável para a DA” sendo sua prevenção e tratamento mais uma conduta para o possível retardo ou forma de neutralizar a progressão da doença de Alzheimer (TEIXEIRA *et al.*, 2017).

Em estudos em animais, *in vivo* e *in vitro*, a doença periodontal foi induzida através do emprego da bactéria *Porphyromonas gingivalis*, sendo a neuroinflamação visualizada em quase todos os estudos, tendo o aumento das interleucinas-1 e 6; e do fator de necrose tumoral alfa cerebrais, principalmente no hipocampo. Concomitantemente, os resultados demonstraram, em alguns dos casos, a neurodegeneração e em outros a perda cognitiva. Desta forma, os estudos apontam a probabilidade de a doença periodontal ser um fator etiológico ou de contribuição para o desenvolvimento da DA (KAMER *et al.*, 2020).

Em um estudo caso-controle, Montoya e colaboradores (2017), determinou os níveis da proteína beta-amiloide no sangue de pacientes com periodontite e a associação com a doença de Alzheimer. Foram pesquisados 166 casos, sendo nos casos de doença periodontal foram encontrados níveis elevados de beta-amiloide sanguínea. Nestes casos houve a associação positiva com a perda cognitiva característica da DA. Os autores salientam que este seja, provavelmente, o primeiro estudo a verificar a ligação entre uma infecção periférica e o desenvolvimento da perda cognitiva através dos níveis sanguíneos da beta-amiloide. Além disso, chamam atenção para a necessidade de cautela na interpretação dos dados, tendo em vista que variáveis como a hipertensão e a produção de beta-amiloide pelas plaquetas não foram fatores controlados no estudo. Contudo, apoiados nos estudos que veem apontando a participação na hipótese inflamatória da periodontite como fator de desenvolvimento da doença de Alzheimer, os autores concluem que os achados em pacientes com periodontite grave com o aumento da expressão de beta-amiloide, pode indicar que a doença periodontal contribua para o prejuízo cognitivo típico da DA (GIL-MONTOYA *et al.*, 2017).

Vale salientar que apesar da possibilidade associativa entre a doença periodontal e a DA, são necessários mais estudos observacionais que acompanhem os pacientes na fase pré-clínica que tenham a condição cognitiva normal. Além disso, estudos devem ser realizados para que se verifique se a terapia periodontal possa modular a expressão da DA, sendo avaliada pelas pesquisas com biomarcadores da doença neurodegenerativa (KAMER *et al.*, 2020).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos pesquisados apontam, através dos aspectos epidemiológicos e biológicos, que existe a possibilidade de associação entre a periodontite e o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Desta forma, o papel do Cirurgião-Dentista quanto ao monitoramento e controle das doenças periodontais, pode contribuir para a prevenção da DA e/ou a mitigação dos seus efeitos, aos pacientes em risco de acometimento, especialmente quanto ao declínio cognitivo.

O monitoramento preventivo deve ser realizado através do exame clínico periodontal de sondagem e controle do biofilme, possibilitando a condição da saúde periodontal do paciente.

Mais estudos são necessários para fortalecer a associação da doença de Alzheimer e a doença periodontal.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CALSOLARO, V.; EDISON, P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. **Alzheimer's & Dementia**, p. 1-14, 2016.

CÂMARA, A.B. Receptores neurais e a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura sobre as famílias de receptores mais associadas a doença, suas funções e áreas de expressão. **J. Bras. Psiquiatr.**, V. 68(3), p. 161-76, 2019.

FERES, M.; TELES, F.; TELES, R.; FIGUEIREDO, L. C.; FAVERI, M. The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth. **Periodontology 2000**, v. 72, p. 30-53, 2016.

GENCO, R. J.; GRAZIANI, F.; HASTURK, H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontology 2000*. V. 83, p. 59–65, 2020.

GIL-MONTOYA, J. A.; RODRÍGUEZ, R. B.; SANTANA, S.; SANCHEZ-LARA, I.; PARDO, C. C.; FORNIELES-RUBIO, F.; MONTES, J.; RAMÍREZ, C.; GONZÁLES-MOLES, M. A.; BURGOS, J. S. Association Between Periodontitis and Amyloid-B Peptide in Elderly People With and Without Cognitive Impairment. **Journal of Periodontology**, 2017.

KAMER, A. R.; CRAIG, R. G.; NIEDERMAN, R.; FORTEA, J.; LEONS, M.J. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer disease. **Periodontology 2000**, v. 83, p. 242-271, 2020.

KINNEY, J. W.; BEMILLER, S. M.; MURTISHAW, A. S.; LEISGANG, A. M.; LAMB, B. T. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, p. 1-16, 2018.

LINDHE, J.; LANG, N. P. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

RYDES, M. I.; XENOUDI, P. Alzheimer's disease and the periodontal patient: new insights, connections, and therapies. **Periodontology 2000**, v. 87, p. 32-42, 2021.

SCANNAPIECO, F. A.; CANTOS, A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. **Periodontology 2000**, v. 72, p. 153–175, 2016.

TEIXEIRA, F. B.; SAITO, M. T.; MATHEUS F. C.; PREDIGER, R. D; YAMADA, E. S.; MAIA, C. S. F.; LIMA, R. R. Periodontitis and Alzheimer's disease: A possible comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, article 327, 2017.

The Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's Dement**, v. 17, p. 227-406, 2021.