

# DOENÇA DE ALZHEIMER COMO FATOR DE RISCO À DOENÇA PERIODONTAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Alzheimer's disease as a risk factor to periodontal disease: a literature review

Ricardo Roberto de Souza Fonseca<sup>1</sup>, Luiz Fernando Almeida Machado<sup>2</sup>, Silvio Augusto Fernandes de Menezes<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Doutorando em biologia de agentes infecciosos e parasitários - Universidade Federal do Pará - UFPA - Belém/PA.

<sup>2</sup>Doutorado em biologia de agentes infecciosos e parasitários - Universidade Federal do Pará - UFPA - Belém/PA.

<sup>3</sup>Doutorado em Periodontia - Centro Universitário do Estado do Pará - CESUPA - Belém/PA.

Recebimento: 16/06/19 - Correção: 28/10/19 - Aceite: 18/12/19

## RESUMO

**Introdução:** A medicina periodontal é a área da periodontia que investiga a interação fisiológica e patológica entre a saúde do periodonto e/ou a Doença Periodontal na saúde sistêmica do indivíduo. Atualmente estudos evidenciaram possíveis correlações entre a Doença Periodontal e o Alzheimer, nestes trabalhos os autores consideram que estas patologias dividem fatores de risco e/ou modificadores em comum podendo haver uma relação bidirecional entre estas.

**Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura para descrever uma correlação entre o Alzheimer e a doença periodontal através dos fatores pro-inflamatórios, imunológicos e periodontopatogênicos.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada uma busca na literatura nas bases de dados: Google Acadêmico, PubMed, EBSCO e Scielo, contendo artigos científicos de 2000 até 2019, nos idiomas inglês e português usando os termos de pesquisa e descritores: "Periodontite Crônica" E/OU "Doença de Alzheimer" E/OU "Microbiologia periodontal" E/OU "Citocinas", como critérios de inclusão tivemos estudos de caso-controle, case series e estudos clínicos com criteriosa metodologia, aspectos metodológicos bem organizados estruturalmente e protocolos de pesquisa bem delineados.

**Conclusão:** Consideramos que periodontistas e cirurgiões-dentistas devem estar atentos as possíveis associações entre o Alzheimer e a doença periodontal e durante os atendimentos estar atento aos sinais e sintomas do Alzheimer e orientar a pacientes, familiares e cuidadores quanto a correta higienização bucal, prevenção e tratamento da doença periodontal.

**Descritores:** Doença de Alzheimer; Doença periodontal e Medicina Periodontal.

## INTRODUÇÃO

Patologias degenerativas do Sistema Nervoso (SN) são quase sempre irreversíveis, pois células como os neurônios não possuem capacidade regenerativas, e com a progressão da patologia degenerativa quadros de demências podem ser observados nos pacientes acometidos pela enfermidade. As demências consistem no declínio do funcionamento intelectual, acarretando em transtornos no pensamento, na memória, fala, coordenação motora e

em atividades rotineiras (Ganesh *et al.*, 2017; Pazos *et al.*, 2018; Sabharwal *et al.*, 2018).

As demências são um grupo de sinais e sintomas que caracterizam certas doenças como, por exemplo, a Doença de Alzheimer (DA). O Alzheimer (DA) é uma síndrome clínica neurodegenerativa e irreversível decorrente de doença ou disfunção cerebral de natureza crônica e progressiva (Leira *et al.*, 2017; Pazos *et al.*, 2018). Esta síndrome caracteriza-se anatomopatologicamente por atrofia cortical e subcortical, degenerações neurofibrilares

e formação de placas neuríticas. Além da perda de memória outros os sinais e sintomas são expressos na Tabela 1 (Ganesh *et al.*, 2017; Leira *et al.*, 2017; Sabharwal *et al.*, 2018).

A DA apresenta duas principais etiologias definidas a Cascata amiloidal e colinérgica; assim como diversas patologias a DA possui fatores de risco e/ou modificadores os quais podem causar o agravamento do Alzheimer

**TABELA 1 - SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS DE PACIENTES PORTADORES DE ALZHEIMER DE IMPORTÂNCIA PARA CIRURGIÕES DENTISTAS.**

SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS	Doença de Alzheimer
	Dificuldade de raciocínio lógico
	Dificuldade de fala
	Dificuldade de orientação temporal
	Dificuldade motora
	Desorientação espacial
	Alterações comportamentais e palatares
	Insônia e agitação noturna

(Kamer *et al.*, 2008; Sochocka *et al.*, 2017). Pesquisas recentes evidenciaram possíveis correlações entre a Doença Periodontal (DP) e o Alzheimer, nestes trabalhos os autores consideram a DA e a DP dividem fatores de risco e/ou modificadores relacionados ao polimorfismo genético dos marcadores pró-inflamatórios Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), assim como o caráter inflamatório crônico na patogênese (Kamer *et al.*, 2008; Kamer *et al.*, 2009).

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão narrativa da literatura para descrever uma correlação bidirecional entre a doença de Alzheimer e a doença periodontal através dos fatores pro-inflamatórios, imunológicos e periodontopatogênicos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma busca na literatura, pertinente ao assunto pesquisado, nas bases de dados: Google Acadêmico, PubMed, EBSCO e Scielo, estipulando um período de artigos científicos publicados de 2000 até 2019, nos idiomas inglês e português usando os termos de pesquisa e descritores: "Periodontite Crônica" E/OU "Doença de Alzheimer" E/OU "Microbiologia periodontal" E/OU "Citocinas".

Foram utilizados como critérios de inclusão estudos de caso-controle, case series e estudos clínicos os quais apresentassem uma criteriosa metodologia. Como base dos resultados encontrados os critérios de inclusão foram: estudos abordando à relação bidirecional entre a Doença de Alzheimer e a Doença Periodontal, abordagem dos níveis de citocinas neurológicas e periodontais e associação entre dados clínicos periodontais e indivíduos diagnosticados com Alzheimer; todos os estudos deveriam apresentar clareza e detalhamento de metodologia e com propósito científico relevante. Os critérios de exclusão foram os artigos que não apresentassem nenhum dos objetivos a serem pesquisados.

## REVISÃO DE LITERATURA DISCUTIDA

Atualmente, o termo Medicina Periodontal (MP) é a área da periodontia que investiga a interação fisiológica e patológica entre a saúde do periodonto e/ou a DP na saúde sistêmica do indivíduo (Rosing *et al.*, 2007). A Medicina periodontal baseada em evidências científicas sugere que fatores e condições sistêmicas podem interferir e modular a relação entre o biofilme dentário bacteriano e a resposta imunológica do hospedeiro, dentre as relações

diretas, já estabelecidas na literatura, entre comorbidades sistêmicas e DP citamos exemplos na Tabela 2:

Recentemente Gurav, 2014; Sochocka *et al.* (2017); Carter *et al.* (2017); Teixeira *et al.* (2017); Ilievski *et al.* (2018); Díaz-Zúñiga *et al.* (2019) evidenciaram o Alzheimer como uma comorbidade com relação direta com a DP; de acordo

<b>TABELA 2 - PRINCIPAIS FATORES DE RISCO E MODIFICADORES DA DOENÇA PERIODONTAL.</b>	
<b>Condições e comorbidades sistêmicas associadas a Doença Periodontal</b>	
Diabetes mellitus (Liccardo <i>et al.</i> , 2019)	
Tabagismo (Gupta <i>et al.</i> , 2018)	
Aterosclerose (Dankevych-Kharchyshyn <i>et al.</i> , 2019)	
Cardiopatias (Reichert <i>et al.</i> , 2016)	
Leucemia (Shankarapillai <i>et al.</i> , 2010)	
Obesidade (Suvan <i>et al.</i> , 2018)	
Complicações gestacionais ou parto prematuro (Teshome <i>et al.</i> , 2016)	
Pneumonia (Iwasaki <i>et al.</i> , 2018)	
Artrite reumatoide (Schulz <i>et al.</i> , 2019)	
HIV (Groenewegen <i>et al.</i> , 2019)	

com os autores supramencionados o periodonto apresenta barreiras físicas, químicas e imunológicas as quais evitam a bacteremia de periodontopatogênos pela circulação sanguínea. Entretanto em portadores da DP essas barreiras são degradadas e o constante estado pro-inflamatório local leva ao aumento da permeabilidade vascular, facilitando a hematopoese e causando a migração bacteriana e viral pela bolsa periodontal às células neurológicas.

Cicciù *et al.* (2013) afirmam que a higiene oral é significativamente comprometida nos pacientes portadores de DA, devido seu declínio progressivo motor e cognitivo tornando o controle da placa deficitário levando a doenças como a gengivite e periodontite (Poole *et al.*, 2015; Cerejewska *et al.*, 2015). Ainda segundo Martande *et al.*, 2014 a instalação e progressão da DP causam a proliferação de bactérias periodontopatogênicas através da circulação sanguínea (Cerejewska *et al.*, 2015); logo a DP deixaria de ser uma infecção localizada para ser uma infecção sistêmica, podendo ser fator de risco e/ou modificador preponderante

em doenças sistêmicas como por exemplo o Alzheimer.

Uppoor *et al.* (2013), Singhrao *et al.* (2015) e Carter *et al.* (2017) avaliaram em seus respectivos estudos a presença de patógenos periodontais em tecidos neurológicos e nas placas ateroscleróticas em portadores e não portadores do Alzheimer ambos com periodontite; seus resultados indicaram uma maior frequência de periodontopatogênos, como *Treponema denticola* e *Porphyromonas gingivalis*, em tecidos neurológicos de portadores do Alzheimer com periodontite. Logo os autores concluíram que periodontopatogênos do complexo vermelho apresentam capacidade de penetrar os tecidos neurológicos de pacientes com DA e periodontite crônica avançada (Uppoor *et al.*, 2013) (Poole *et al.*, 2015).

De acordo com Sparks *et al.*, 2012; Shaik *et al.* 2014 e Cestari *et al.* 2016 os periodontopatogênos e mediadores pró-inflamatórios adentram os tecidos neurais de portadores de DA através de duas principais teorias: 1) decaimento da higiene oral, presença de DP e consequente aumento da permeabilidade cardiovascular e degradação da barreira hematoencefálica pela ação degenerativa dos mediadores pró-inflamatórios: 2) decaimento da higiene oral, presença de DP e migrações bacterianas pelo sistema nervoso periférico possivelmente pelos gânglios do nervo trigêmeo.

Segundo o estudo de Ide *et al.* 2016 os fatores preponderantes para a severidade do Alzheimer são as presenças de periodontopatogênos do complexo vermelho e mediadores pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6. Nos resultados do estudo acima mencionados verificou-se que estas citocinas promovem a deposição de beta amiloide, ativação da micróglia, hiperfosforilação de proteína tau, emaranhados neurofibrilares e formação de placas ateroscleróticas os quais causaram a destruição neuronal e perda sináptica afetando diretamente o sistema cognitivo (Figura 1).

Com o objetivo de avaliar o mecanismo de ação dos patógenos periodontais Kamer *et al.* (2008) verificaram que os patógenos periodontais liberam enzimas proteolíticas e endotoxinas amplificando a resposta imunológica do hospedeiro e atividade osteoclástica em âmbito local ocasionando a destruição dos tecidos duros do periodonto. A resposta inflamatória sistêmica originada do processo crônico da DP promove formação de beta amiloide, óxido nítrico e secreção de radicais livres os quais contribuem para micróglia permanecer ativa ocorrendo uma constante formação de placas senis, levando a progressão da neurodegeneração (Kamer *et al.*, 2008; Kamer *et al.*, 2008).

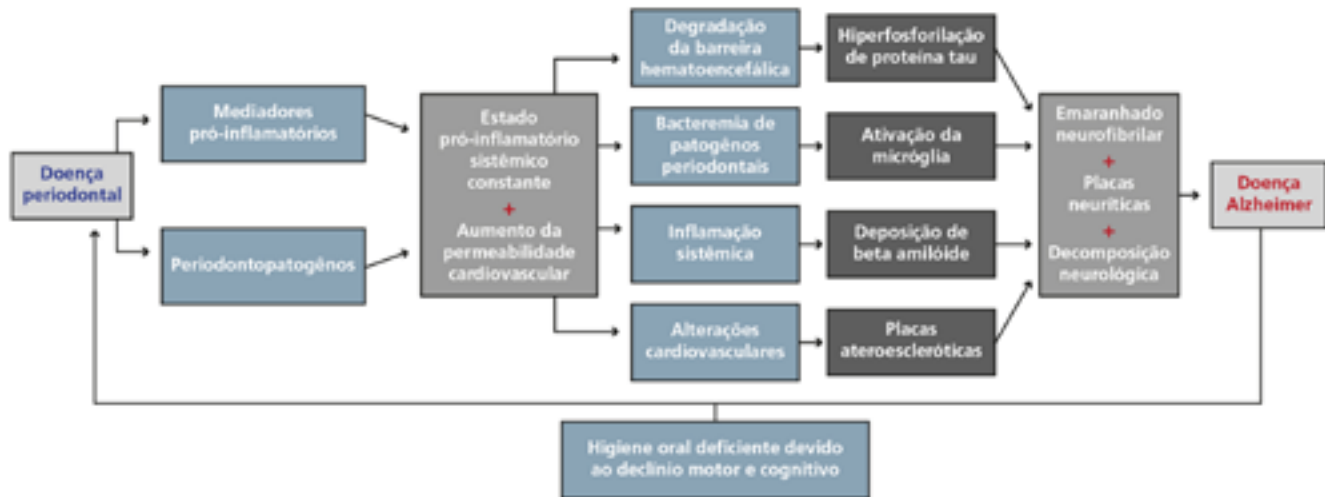


Figura 1: Gráfico demonstrando o mecanismo de ação da doença periodontal em pacientes portadores de Alzheimer

Nos estudos de Teixeira *et al.* (2017) e Ilievski *et al.* (2018), os autores observaram que a presença de bactérias periodontopatogênicas nas placas ateroscleróticas no tecido encefálico de portadores de DA com DP avançada aumentam a agregação plaquetária e favorecem a formação de ateromas ou trombos ocasionando alterações vasculares no tecido cerebral acarretando em hipóxia e desestabilização das ações neuronais e sinapses nervosas, levando a um processo neurodegenerativo, e quadros mais severos do Alzheimer.

## DISCUSSÃO

Essa revisão de literatura, através da síntese de diversos estudos, demonstra que portadores do Alzheimer com DP em estágios avançados podem apresentar agravamento nos quadros clínicos de ambas patologias devido a uma correlação bidirecional decorrente de fatores supracitados. No estudo clínico de Kamer *et al.* (2016) os autores verificaram que o grupo de indivíduos com síndrome de Down e portadores do Alzheimer tiveram maior frequência de anticorpos IgM e IgG para bactérias periodonto patogênicas em comparação com o grupo controle.

De forma a corroborar a possível correlação apresentada pelo estudo acima Ide *et al.* (2016) procuraram determinar através de testes sorológicos os níveis séricos dos mediadores pró-inflamatórios TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 e apesar de encontrarem indícios destes mediadores no plasma sanguíneo, os resultados não puderam evidenciar

que estes mediadores possuem influência direta sobre a progressão do declínio cognitivo.

Com relação aos estudos mais recentes sobre os efeitos da DP na severidade do Alzheimer todos apontam que o estado inflamatório sistêmico, proveniente de uma periodontite crônica, gera enzimas nocivas aos tecidos neurológicos o que a médio e longo prazo agravaram o quadro de debilidade motora e levaram ao indivíduo com Alzheimer a ter dificuldades para manter uma higiene oral adequada o que exacerbará o acúmulo de biofilme dentário subgingival e consequentemente irá intensificar a periodontite (Uppoor *et al.*, 2013) (Poole *et al.*, 2015).

Sochocka *et al.* (2017) afirmam em seu estudo que pacientes com severo declínio cognitivo perdem a capacidade de realizar sua própria higiene oral, implicando diretamente no acúmulo de biofilme e progressão de doenças da cavidade oral. Neste estudo clínico os autores concluíram que devido a severidade da DA os pacientes apresentaram uma grande ausência de dentes sendo qualquer correlação com a DP ineficaz.

Noble *et al.* (2014) realizaram um estudo coorte, na qual avaliaram pacientes de diversas nacionalidades e idades e verificaram através de testes sorológicos que a presença de bactérias periodontais afeta diretamente pacientes portadores de DA, além disso os autores também evidenciaram que a DP é um fator de risco a DA assim como as placas ateromatosas, fumo e hipertensão. Neste estudo os autores corroboram através da metodologia empregada que as teorias sobre a inflamação sistêmica estão corretas.

## CONCLUSÃO

Concluimos que a importância de conhecer e difundir, através da Medicina Periodontal, as correlações entre as doenças periodontais e patologias sistêmicas é de extrema importância para prevenção, tratamento e preservação. Consideramos que periodontistas e cirurgiões-dentistas devem estar atentos as possíveis associações entre o Alzheimer e a doença periodontal e durante os atendimentos estar atento aos sinais e sintomas do Alzheimer e orientar a pacientes, familiares e cuidadores quanto a correta higienização bucal, prevenção e tratamento da doença periodontal, bem como encaminhar os pacientes diagnosticados com Alzheimer para um tratamento de atuação multidisciplinar entre médicos e dentistas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Periodontal medicine is the area of periodontics that investigates the physiological and pathological interaction between periodontal health and / or periodontal disease in the individual's systemic health. Currently, studies have shown possible correlations between Periodontal Disease and Alzheimer's, in these studies, the authors consider that these pathologies divide risk factors and / or modifiers in common,

and there may be a bidirectional relationship between them.

**Objective:** To perform a literature review to describe a correlation between Alzheimer's disease and periodontal disease through pro-inflammatory, immunological and periodontopathogenic factors.

**Materials and Methods:** A literature search was performed in the databases: Google Scholar, PubMed, EBSCO and Scielo, containing scientific articles from 2000 to 2019, in the English and Portuguese languages using the search terms and descriptors: "Chronic Periodontitis" E / OR "Alzheimer's Disease" AND / or "Periodontal Microbiology" AND / or "Cytokines", as inclusion criteria we had case-control studies, case series and clinical studies with methodological criteria, well structured methodological aspects and research protocols well outlined.

**Conclusion:** We believe that periodontists and dental surgeons should be aware of the possible associations between Alzheimer's disease and periodontal disease, and during the visits to be alert to the signs and symptoms of Alzheimer's disease and to guide patients, family members and caregivers about correct oral hygiene, prevention and treatment of periodontal disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Periodontal disease and periodontal medicine.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ganesh P, Karthikeyan R, Muthukumaraswamy A, Anand J. A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review. *Oral Health Prev Dent.* 2017;15(1):7-12.
- Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleiteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia.* 2018; 33(9):602-613.
- Sabharwal A, Gomes-Filho IS, Stellrecht E, Scannapieco FA. Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update. *Periodontol 2000.* 2018;78(1):212-226.
- Leira Y, Domínguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías-Peleiteiro JM, Takkouche B et al. Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2017;48(1-2):21-31.
- Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement.* 2008;4(4):242-50.
- Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(7):996-1009.
- Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ et al. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol.* 2009; 30;216(1-2):92-7.
- Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, de Leon MJ. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis.* 2008; 13(4):437-49.

9. Rosing CK, Haas AN, Fiorini T. A prevenção no contexto da medicina periodontal. *Rev Periodontia*. 2007; 17(2): 60-66.
10. Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis--an elusive link. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014;60(2):173-80.
11. Sochocka M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A, Zwolińska K, Błachowicz O, Tomczyk T et al. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(9):978-990.
12. Carter CJ, France J, Crean S, Singhrao SK. The Porphyromonas gingivalis/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2017; 12;9:408.
13. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF et al. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*. 2017; 10;9:327.
14. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One*. 2018; 3;13(10):e0204941.
15. Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez S, More J, Bruna B, Lobos P et al. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer's disease?. *J Oral Microbiol*. 2019; 15;11(1):1586423.
16. Ciccù M, Maticena G, Signorino F, Brugaletta A, Ciccù A, Bramanti E. Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: a supportive care trial. *Int J Clin Exp Med*. 2013; 25;6(9):766-72. eCollection 2013.
17. Poole S, Singhrao SK, Chukkapalli S, Rivera M, Velsko I, Kesavalu L et al. Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE<sup>-/-</sup> mice brains. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(1):67-80.
18. Cerajewska TL, Davies M, West NX. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J*. 2015;218(1):29-34.
19. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP et al. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2014;29(6):498-502.
20. Uppoor AS, Lohi HS, Nayak D. Periodontitis and Alzheimer's disease: oral systemic link still on the rise?. *Gerodontology*. 2013;30(3):239-42.
21. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:137357.
22. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8(3):196-203.
23. Shaik MM, Ahmad S, Gan SH, Abuzenadah AM, Ahmad E, Tabrez S et al. How do periodontal infections affect the onset and progression of Alzheimer's disease?. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(3):460-6.
24. Cestari JA, Fabri GM, Kalil J, Nitrini R, Jacob-Filho W, de Siqueira JT et al. Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *J Alzheimers Dis*. 2016; 19;52(4):1479-85.
25. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2016; 10;11(3):e0151081.
26. Kamer AR, Fortea JO, Videla S, Mayoral A, Janal M, Carmona-Iragui M et al. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016; 4;2:49-57.
27. Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MS, Wright CB, Schupf N et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One*. 2014; 18;9(12):e114959.

Endereço para correspondências:

Ricardo Roberto de Souza Fonseca

Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas

Avenida Augusto Correa 1; Bairro: Guama

CEP: 66075-110 – Belém – PA – Brasil

Tel.: (91) 99171-4696

E-mail: ricardofonseca285@gmail.com