

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DOM BOSCO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

LUCAS LOPES PIRANGY

ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E PERIODONTITE: há confirmação?

São Luís
2020

LUCAS LOPES PIRANGY

ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E PERIODONTITE: há confirmação?

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dr^a Adriana Cutrim de Mendonça Vaz

São Luís

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Centro Universitário - UNDB / Biblioteca

Pirangy, Lucas Lopes

Associação da doença de Alzheimer e periodontite: há confirmação?
/ Lucas Lopes Pirangy. __ São Luís, 2020.

34f.

Orientador: Prof^ª. Dra. Adriana Cutrim de Mendonça Vaz.

Monografia (Graduação em Odontologia) - Curso de Odontologia –
Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco –
UNDB, 2020.

1. Periodontite. 2. *Porphyromonas gingivalis*. 3. Doença de
Alzheimer. I. Título.

CDU 616.314.17:616.831

LUCAS LOPES PIRANGY

**ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E PERIODONTITE: há
confirmação?**

Monografia apresentada ao Curso de Odontologia do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Aprovado em ____ de _____ de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Adriana Cutrim de Mendonça Vaz
Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

Profª Drª. Danielli Maria Zucateli Feitosa
Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

Profª Msc. Tatiana Valois de Sá Ferroni
Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco

A Deus e aos meus pais, pelo apoio
incondicional ao longo dessa caminhada

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, por sua suprema e sua infinita bondade e misericórdia, por ter sonhado e concretizado esta tão almejada conquista.

Aos meus pais, este curso é impossível de ser concluído sem o trabalho árduo desses anos.

À minha orientadora, Prof. Dr^a Adriana de Mendonça Cutrim Vaz, pela sua simpatia, disponibilidade, competência, exigência que me fez evoluir ao longo deste trabalho.

Às companheiras que me acompanharam na reta final do curso por sua alegria e cumplicidade Ana Luísa e Anna Beatriz.

A todo corpo docente do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco que me acompanharam ao longo desses anos.

A todo corpo de funcionários da clínica Dr. José Pinho Rodrigues por sua dedicação e paciência.

“Necessitamos um do outro, para sermos nós mesmos.”
Santo Agostinho

RESUMO

A periodontite é uma infecção / sintoma inflamatório crônico da cavidade oral, identificada como fonte de mediadores inflamatórios no sangue, que podem levar ao agravamento de muitas doenças. Há evidências crescentes de que a inflamação desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da doença de Alzheimer. Embora a inflamação exista em ambas as doenças, pouco se sabe sobre o mecanismo exato e a ligação cruzada entre a periodontite e a DA. *Porphyromonas gingivalis*, um patógeno chave da periodontite crônica, foi identificado no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer. Uma protease tóxica de uma bactéria chamada *gingipains* também foi encontrada no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer, cujo nível está relacionado à proteína de tau e ubiquitina. A infecção bucal por *Porphyromonas gingivalis* em experimentos com camundongos levou à colonização do cérebro e aumenta a produção de A β ₁₋₄₂, um componente das placas amilóides. Para prevenir essa neurotoxicidade, projetou-se e sintetizou-se inibidores de pequenas moléculas para gengivas. O presente trabalho visa caracterizar DA e periodontite, correlacionar os dois mecanismos imunopatológicos e verificar como a presença de periodontite afeta o desenvolvimento da DA.

Palavras-chave: Doença Periodontal. Doença de Alzheimer. Demência.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory infection / symptom of the oral cavity, identified as a source of inflammatory mediators in the blood, which can lead to the worsening of many diseases. There is growing evidence that inflammation plays a key role in the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD). Although inflammation exists in both diseases, little is known about the exact mechanism and cross-link between periodontitis and AD. *Porphyromonas gingivalis*, a key pathogen in chronic periodontitis, has been identified in the brains of patients with Alzheimer's disease. A toxic protease from a bacterium called gingipains has also been found in the brains of patients with Alzheimer's disease, the level of which is related to the pathology of tau and ubiquitin. Oral infection by *Porphyromonas gingivalis* in experiments with mice led to colonization of the brain and increased production of A β ₁₋₄₂, a component of amyloid plaques. To prevent this neurotoxicity, small molecule inhibitors for gums were designed and synthesized. The present work aims to characterize AD and periodontitis, to correlate the two immunopathological mechanisms and to verify how the presence of periodontitis affects the development of AD.

Keywords: Periodontal disease. Alzheimer's disease. Dementia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TABELA 1	_ Estágios da Periodontite.....	21
Figura 1	_ Vias de processamento da APP.	16
Figura 2	_ Propagação da Doença de Alzheimer	18
Figura 3	_ Constituintes do periodonto	20
Figura 4	_ Patogênese da DA e doença periodontal e sua relação.....	25
Figura 5	_ Os inibidores da gingipaina.....	27
TABELA 2	_ Tratamento da Doença Periodontal.....	22

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	METODOLOGIA	13
3	REVUSÃO DE LITERATURA	14
3.1	Epidemiologia	14
3.2	Etiologia	15
3.2.1	Diabetes	15
3.2.2	Hipertensão	15
3.2.3	Colesterol	16
3.3	Diagnóstico	16
3.4	Fisiopatologia	17
3.5	Tratamento	19
4	Periodontite	19
4.1	Etiologia	21
4.2	Tratamento	22
5	Relação da Doença de Alzheimer e periodontite	22
6	Contribuição da periodontite para a neuroinflamação	25
7	Os inibidores da gingipaina de pequenas moléculas são neuroprotetores	26
	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é considerada uma doença infecto-inflamatória que agride os tecidos de suporte (gengiva) e sustentação (cimento, ligamento periodontal e osso). Manifesta-se pela perda de inserção do ligamento periodontal e destruição do tecido ósseo adjacente, sendo referida como uma doença crônica, multifatorial, progressiva, ocasionada, principalmente, por bactérias Gram-Negativas, onde compreende sucessivos eventos que acometem a saúde bucal e pode levar à perda de dentes. Sendo como principais espécies bacterianas associadas a DP, a *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* e *Actinonacillus actinomycetemcomitans* (; GONÇALVES, 2010; ABREU et al., 2010, RAMOS et al., 2013; ANTONINI et al., 2013).

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa frequentemente associada à faixa etária dos idosos. Clinicamente é caracterizada por uma gradativa diminuição da função cognitiva, iniciando-se com a deterioração da memória. Histopatologicamente, apresenta perda sináptica e morte neuronal. Fundamentado nesses marcadores neuropatológicos, duas principais propostas foram apresentadas para explicar a etiologia da doença. A hipótese da cascata amiloida e a hipótese colinérgica (SERENIKI; VITAL, 2008; GURAV, 2014).

Dois mecanismos foram propostos para evolução da DP que influenciariam na DA: o mecanismo inflamatório e bacteriano. O primeiro implica que a DP por meio da carga inflamatória sistêmica pode aumentar a inflamação do cérebro. Já o segundo indica que as bactérias e/ou produtos bacterianos contribuem para a inflamação do cérebro (MARTINS, 2015).

A presente revisão bibliográfica teve como objetivo caracterizar a associação da periodontite crônica (PC) e da infecção por *Porphyromonas gingivalis* – patógeno este essencial para a progressão da PC – foi apontada como fator de risco para a progressão de placas amilóide- β (A β) – caracterizada recentemente como peptídeo antimicrobiano onde estimulou o interesse em comprovar uma provável causa infecciosa da DA.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho se caracteriza por ser um a revisão bibliográfica da associação entre a DA e PC. Sendo uma pesquisa quantitativa com abordagem exploratória.

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos publicados entre 2008 e 2019, utilizando os motores de busca *Scielo*, *PubMed*, *Elsevier* e *Google Scholar*, com as seguintes palavras-chave: periodontia, doença de Alzheimer, fisiopatologia da Doença de Alzheimer e Doença Periodontal, demência, e suas respectivas traduções em inglês *Alzheimer's disease*, *Pathophysiology of Alzheimer's Disease and Periodontal Disease*, *Dementia*.

Foram excluídos artigos que não contemplaram o período de publicação e sem justificativa fundamentada. Também foram excluídas, capítulos de livros, livros, guias médicos, comentários, resenhas, informativos governamentais, mantendo-se somente os artigos que foram analisados em relação ao ano de publicação, área científica, foco de interesse, tópico principal e análise compreensiva.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Em 1907 o médico alemão Alois Alzheimer (1864-1915), descreveu pela primeira vez estudos sobre a DA. Apresenta-se como uma desordem neurodegenerativa progressiva e irreversível, que leva à demência. O médico alemão estudou o cérebro *pos mortem* de uma paciente de 51 anos de idade constatando uma morte neuronal massiva e alterações estruturais no tecido cerebral: placas neuríticas, constituídas principalmente por depósitos da proteína β -amilóide (A β P) extracelularmente e tranças neurofibrilares intraneuronais, correspondendo a filamentos fosforilados de uma proteína associada com microtúbulos – a proteína tau (MARTINS, 2015).

Histopatologicamente a DA caracteriza-se pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal constatada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral. Ressalta-se que as características histopatológicas presentes no parênquima cerebral de pacientes portadores da DA incluem depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, também acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e consequente formação de novos neurofibrilares (NFT), perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação (SERENIKE e VITAL, 2008).

3.1 Epidemiologia

A DA, também conhecida como síndrome demencial, apresenta condições variadas para sua causa. O predomínio da demência aumenta paulatinamente com o envelhecimento, sendo um dos maiores riscos a idade. Na terceira idade, a partir dos 65 anos, sua preponderância dobra a cada 5 anos (ABRAZ, 2018).

Na faixa etária entre os 60 e 64 anos apresenta prevalência de 0,7%, passando para 5,6% entre 70 e 79 anos, e chegando a 38,6% nos octogenários. Estima-se que a prevalência da DA é 2 vezes maior em mulheres que em homens em parte isso devido a maior expectativa de vida entre as mulheres. A estatística no Brasil é muito semelhante é equivalente à mundial. Hoje, aproximadamente, 29 milhões de pessoas estão acima dos 60 anos, de acordo com o IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e

Estatística, presume-se que 2 milhões possuem demência e em torno de 40 a 60% são do tipo Alzheimer (IBGE, 2019).

3.2 Etiologia

A maioria dos casos é circunstancial e tem início tardio (≥ 65 anos) e de etiologia incerta. O envelhecimento cerebral está correlacionado a uma diminuição progressiva de grupamentos neurológicos de áreas do córtex e subcórtex, assim colaborando para os sintomas da demência (MANGIALASCHE et al., 2012).

Mesmo que em menor incidência, as alterações genéticas também podem estar relacionadas por aumentar o risco gradual da demência de Alzheimer. Ao menos 5 lócus genéticos diversos, localizados nos cromossomos 1, 12, 14, 19 e 21, influenciam o início e a progressão da doença de Alzheimer (MANGIALASCHE et al., 2012).

3.2.1 Diabetes

Outra causa que pode exercer um impacto negativo é a diabetes, afetando a função cognitiva através de várias vias. A hiperglicemia estimula a formação de mediadores patogênicos das complicações diabéticas (AGEs), que foram encontrados nas placas neuríticas e tranças neurofibrilares intracelulares. A variação das concentrações plasmáticas de glicose podem afetar a função cognitiva (SHINOHARA E SATO, 2017).

A incidência da resistência à insulina e subsequente hiperinsulinemia também contribuem. A insulina inibe a degradação da beta-amiloide, produto principal no processo da DA por inibição competitiva da enzima que desgasta a insulina no cérebro, aumentando assim a deposição da proteína amiloide em placas (ZHANG, 2016).

3.2.2 Hipertensão

A hipertensão compreende indivíduos no estágio I (pressão arterial sistólica (PAS) entre 140 e 160mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) entre 90 e 100mmHg) e estágios mais avançados, estágio II, PAS até 180mmHg e PAD até 110mmHg. Logo

depois de um AVC a demência é um problema clínico relevante, ocorrendo em cerca de 30% a 40% dos hipertensos dentro de três meses após o episódio. A pressão arterial elevada afeta negativamente na função cognitiva (OIGMAN, 2014).

3.2.3 Colesterol

O colesterol age diretamente na cascata proteolítica da proteína precursora amiloide (APP), estimulando o aumento da secreção anormal de β A. Atuando na superfície da membrana celular de neurônios, as concentrações elevadas de colesterol livre podem causar a formação de regiões chamadas “bolsas lipídicas”, áreas da membrana ricas em colesterol, onde a APP, β e γ -secretases tendem a colocalizarem-se. Sendo favorável para a formação de tais regiões, os níveis aumentados de colesterol na membrana podem resultar no processamento preferencial de APP para a secreção de $A\beta$. Ademais, nessas regiões da membrana podem ocorrer outros eventos desfavoráveis, como sinalização para a morte celular por apoptose e stress oxidativo (CASSERLY e TOPOL, 2004).

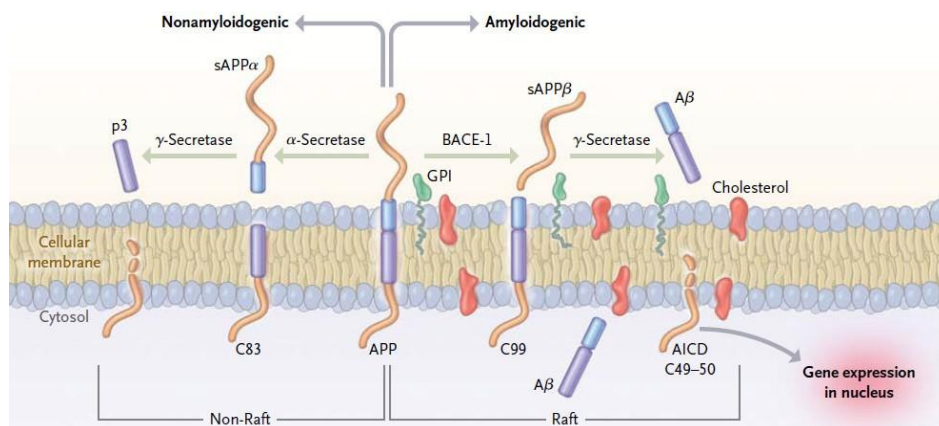


Figura 1. Vias de processamento da APP. Processamento amiloidogênico, através das enzimas β -secretase (BACE-1) e γ -secretase, gerando o peptídeo $A\beta$. Processamento não amiloidogênico, mediado pelas enzimas α -secretase e γ -secretase, não havendo geração do peptídeo $A\beta$ (Adaptado de Querfurth and LaFerla, 2011).

3.3 Diagnóstico

Geralmente as características da DA são semelhantes a outros diagnósticos de demências. Para McKhann et al. (2011) sugerem um método de diagnóstico baseado em algumas etapas:

1. Início Insidioso (meses ou anos);
2. Observação de piora cognitiva;
3. Déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes numa das seguintes categorias:
 - Aspecto amnésico (deve haver outro domínio afetado).
 - Aspecto não-amnésico (deve haver outro domínio afetado).
 - Linguagem (lembranças de palavras).
 - Visual-espacial (cognição espacial, agnosia para objetos ou faces, simultâneo-agnosia, e alexia).
 - Funções executivas (alteração do raciocínio, julgamento e solução de problemas).

Não obstante, desvios desses critérios não excluem o diagnóstico de DA, sobretudo porque os pacientes podem apresentar demências mistas.

Conforme Clifford et al. (2011) as diretrizes de diagnóstico mais recentes (2011) da National Institute on Aging–Alzheimer's Association também incluem biomarcadores para o processo fisiopatológico da doença de Alzheimer:

- Baixo nível de beta-amiloide no LCR;
- Depósitos beta-amiloides no cérebro detectados por imagiologia PET usando o marcador radioativo que liga-se especificamente a placas beta-amiloides (p. ex., composto B de Pittsburgh [PiB], florbetapir);

Outros biomarcadores indicam degeneração ou lesão neuronal a jusante:

- Níveis elevados da proteína tau no LCR;
- Diminuição do metabolismo cerebral no córtex temporoparietal medida usando PET com deoxiglicose marcada com flúor-18 (18F) (fluorodeoxiglicose, ou FDG);
- Atrofia local nos lobos temporais mediais, basais e laterais e córtex parietal medial, detectados por RM.

3.4 Fisiopatologia

Histopatologicamente, a DA caracteriza-se pela perda progressiva de sinapses e pela morte neuronal. As presentes características histopatológicas no parênquima cerebral de pacientes portadores desta patologia incluem depósitos

fibrilares amiloidais presentes nas paredes dos vasos sanguíneos, em conformidade a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, perda neuronal e sináptica, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e consequente formação de novos neurofibrilares (NFT), ativação da glia e inflamação. O rápido declínio cognitivo descreve os indivíduos que apresentam os primeiros sintomas de deterioração cognitiva (habitualmente, na memória episódica), porém mantêm uma independência funcional nas atividades diárias (CASSERLY E TOPOL, 2004).

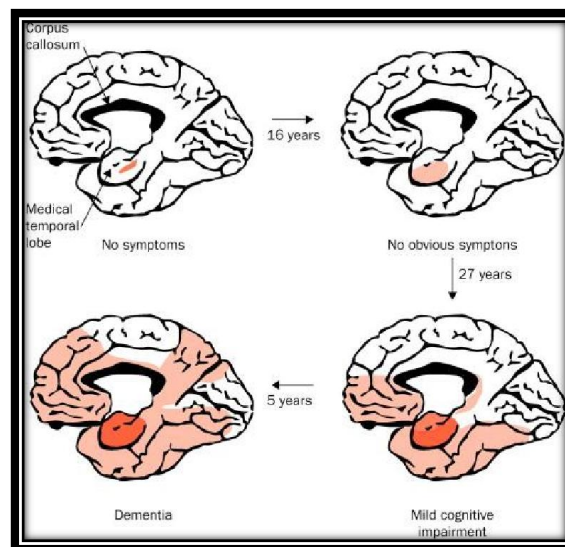


Figura 2. Propagação da doença de Alzheimer. (Adaptado de Casserly e Topol, 2004)

A figura 2 apresenta uma demência, que corresponde à última etapa da DA quando as alterações cognitivas são consideravelmente severas e interferem significativamente na independência funcional do indivíduo. A fase da demência associada à DA traduz-se a nível histológico por perda neuronal e redução do número de sinapses, o que acarreta a uma atrofia cerebral cortical, que se manifesta preferencialmente nas fases iniciais, observando-se também placas neuríticas - que são estruturas extracelulares constituídas por um núcleo de proteína β -amiloide rodeado de processos neuríticos em degeneração -, e as tranças neurofibrilares - que são inclusões intraneuronais citoplasmáticas constituídas por agregados de filamentos helicoidais de proteína tau híper fosforilada.

3.5 Tratamento

De modo geral, o tratamento da doença de Alzheimer é semelhante ao de outras demências. A abordagem nutricional traz muitos benefícios para a saúde do indivíduo acometido por tal patologia, pois apresentam riscos baixos de efeitos colaterais. Estudos apontam que uma dieta mediterrânea rica em vegetais, azeite e peixe, quantidade de vinho moderada e baixas quantidades de carne vermelha, pode influenciar positivamente na DA (KNOPMAN, 2009).

Fármacos como inibidores da colinesterase e memantina melhoram ponderadamente a função cognitiva e a memória de alguns pacientes. Geralmente a donepezila, rivastigmina e galantamina são semelhantes e eficazes, porém a tacrina raramente é usada por causa da sua hepatotoxicidade (SOZIO, 2013).

Os inibidores da colinesterase são os fármacos mais indicados, pois são bem absorvidos em todas as vias: dérmica, respiratória e digestiva, e tem como solução concentrações mais elevadas de acetilcolina, que por sua vez conduz a um acréscimo de interação entre as células nervosas, que resulta, temporariamente, na melhora ou estabilização dos sintomas da demência. Como exemplo: Risperdal Consta, Reminyl ER, Sulfato de Atropina, entre outros (FROZZA, 2013).

4 Periodontite

O periodonto é composto por ligamento periodontal (LP), gengiva, cemento e osso alveolar, e é fundamental por manter o dente inserido no osso alveolar das arcadas dentárias e pela integridade da mucosa mastigatória da cavidade oral, suportando as forças geradas pela deglutição, fonação e mastigação. Aquele é constituído pelo periodonto de proteção (gengiva) e periodonto de inserção (LP, cemento radicular e osso alveolar) (LINDHE, 2010).

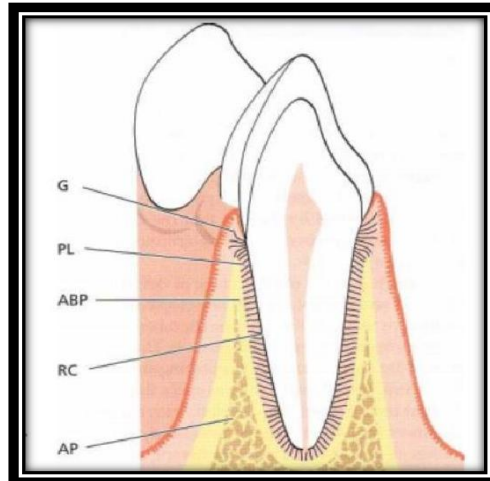


Figura 3. Constituintes do periodonto. G-gingiva; PL-ligamento periodontal; ABP- osso alveolar propriamente dito; RC- cemento radicular; AP- osso alveolar. (Adaptado de Lindhe, 2010)

De acordo com Tariq et al. (2012), a doença periodontal (DP) é considerada a doença dentária localizada e inflamatória mais comum, originada por infecção bacteriana associada à placa dental. A DP está associada a diversas condições patológicas, como a inflamação da gengiva (gingivite), degeneração do ligamento periodontal, cemento dental e a perda de osso alveolar.

Segundo Nath e Raveendran (2011), a DP tem sido classicamente descrita como uma doença gradativa, passando por várias fases, ou seja, as fases iniciais e as avançadas, sendo que as lesões avançadas contém células plasmáticas predominantes. O termo doença periodontal, em seu sentido mais preciso, refere-se tanto a gingivite como a periodontite.

Sendo como principais espécies bacterianas associadas a DP, a *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* e *Actinonacillus actinomycetemcomitans* (ANTONINI et al., 2013).

A periodontite é caracterizada por inflamação e destruição da gengiva, osso alveolar, e outras estruturas que compõem o suporte dos dentes. Apresenta, por muitas vezes, aprofundamento do sulco gengival - chamado de bolsa periodontal -, halitose, espaçamento e mobilidade dentária em estágios mais evoluídos. A principal causa apontada como acometimento da periodontite é a placa bacteriana.

A nova classificação propõe a utilização de 4 Estágios de periodontite (Tabela 1) (PAPAPANOU et al., 2018; TONETTI et al., 2018).

1. Doenças periodontais necrosantes
a. Gengivite necrosante
b. Periodontite necrosante
c. Estomatite necrosante
2. Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas
A classificação destas condições deve ser baseada na doença primária de acordo com os códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (https://icd.who.int/)
3. Periodontites
a. Estágios: baseados na Gravidade ¹ e na Complexidade de Manejo ²
Estágio I: Periodontite inicial
Estágio II: Periodontite moderada
Estágio III: Periodontite avançada com potencial para perda dentária adicional
Estágio IV: Periodontite avançada com potencial para perda da dentição
b. Extensão e distribuição ³ : localizada; generalizada; distribuição molar-incisivo
c. Graus: Evidência ou risco de progressão rápida ⁴ , resposta de tratamento antecipada ⁵
i. Grau A: Taxa lenta de progressão
ii. Grau B: Taxa moderada de progressão
iii. Grau C: Taxa rápida de progressão

4.1 Etiologia

A infecção por bactérias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Campylobacter restus*, *Prevotella intermedia* e *Eikenella corrodens* está associada à periodontite. Alguns hábitos nocivos podem estar associados à periodontite, como Diabetes, HIV, desordens imunológicas e gravidez contribuem para o agravamento da condição periodontal (NEWMAN et al., 2012).

Outras desordens podem ser a base ou estarem associadas a tal condição: doenças causadas pelo biofilme periodontal, doenças com manifestações periodontais, doenças genéticas com manifestações periodontais.

4.2 Tratamento

Segundo Lindhe (2010), é importante fazer um diagnóstico detalhado de todas as condições e determinar os requisitos para um bom plano de tratamento. Na maioria dos casos, é difícil tomar decisões finais sobre todos os estágios do tratamento corretivo nos estágios iniciais.

A avaliação periodontal envolve a revisão do histórico médico e odontológico de cada pessoa, seguido por um exame clínico, incluindo a profundidade da exploração e o nível de perda óssea. A gravidade da doença pode ser quantificada como inexistente, leve, moderada e grave. O tratamento da doença periodontal pode ser cirúrgico ou não cirúrgico (Tabela 2). No tratamento inicial da doença periodontal é realizado um procedimento denominado descalcificação e alisamento radicular, no qual a placa é removida mecanicamente nas raízes. Uma vez que a saúde periodontal é restaurada, a manutenção se torna uma parte importante (JEFFCOAT, et al., 2007).

Tabela 2. Tratamento da doença periodontal

<u>Não-cirúrgico</u>	<u>Cirúrgico</u>
Raspagem e alisamento radicular	Procedimentos de redução da bolsa periodontal
Manutenção	Procedimentos regenerativos

(Adaptado de Jeffcoat, Clothier e Stringer, 2007)

Segundo Watts et al. (2008), embora a redução das infecções periodontais possa ajudar a reduzir a inflamação sistêmica, o tratamento mais eficaz para a periodontite ainda não está claro.

5 Relação da Doença de Alzheimer e periodontite

A relação da PC e da infecção por *Porphyromonas gingivalis* – patógeno este essencial para a progressão da PC – foram apontados como fatores de risco para a progressão de placas amilóide- β ($A\beta$) – caracterizada recentemente como peptídeo antimicrobiano onde estimulou o interesse em comprovar uma provável causa infecciosa da DA (DOMINY et al., 2019).

Os pacientes com DA manifestam neuroinflamação consistente com infecção, incluindo ativação microglial, ativação de inflamassoma, ativação de complemento e perfis alterados de citocinas. Agentes infecciosos foram encontrados no cérebro e postulados como envolvidos com a DA, mas evidências robustas de causalidade não foram estabelecidas. A recente caracterização do amilóide- β ($A\beta$) como peptídeo antimicrobiano aperfeiçoou o interesse em identificar uma possível causa infecciosa da DA (WYSS-CORAY; ROGERS, 2012).

A primeira hipótese baseia-se no fato de que microrganismos localizados no biofilme dentário podem penetrar no cérebro através da corrente sanguínea ou dos nervos periféricos (principalmente através do nervo trigêmeo) (RIVIERE et al., 2002). Cerca de 85% do biofilme subgengival tem por componente bactérias Gram-negativas contendo LPS (lipossacarídeo) (SOCRANSKY e HAFFAJEE, 2002).

As marcas patológicas da DA incluem a perda sináptica e a presença de placas senis e emaranhados neurofibrilares. As placas senis são compostas principalmente de peptídeo β -amilóide ($A\beta$), que é um peptídeo de 39-43 aminoácidos formado por processamento proteolítico, por β - e γ -secretases, a expressão da proteína precursora de amilóide (APP) é uma glicoproteína transmembrana expressa de forma ubíqua. A hipótese da cascata $A\beta$ na patogênese da DA assume que o aumento no acúmulo de $A\beta$ parece estar relacionado à perda gradual de sinapses e morte neuronal, levando a déficits cognitivos (KAMER et al., 2009).

Porphyromonas gingivalis é principalmente encontrado durante infecções gengivais e periodontais; todavia, também pode ser encontrado em níveis baixos em 25% dos indivíduos saudáveis sem doença bucal (ISHIKAWA et al., 2013). A bacteremia transitória de *Porphyromonas gingivalis* pode acontecer durante atividades comuns como escovação, uso do fio dental e mastigação, assim como durante procedimentos odontológicos, resultando em translocação documentada para uma variedade de tecidos, incluindo artérias coronárias, placenta e fígado. Recentemente um estudo constatou que 100% dos pacientes com doença cardiovascular apresentaram colonização arterial por *Porphyromonas gingivalis* (MOUGEOT et al., 2017).

O *Porphyromonas gingivalis* é uma bactéria anaeróbica Gram-negativa asacolítica que causa fatores de virulência principais conhecidos como gengivinas, que são proteases de cisteína que consistem em lisina-gengivina (Kgp), arginina-gengivina A (RgpA) e arginina-gengivina B (RgpB). As gengivinas são expelidas,

conduzidas para as superfícies externas da membrana bacteriana e parcialmente liberadas no meio extracelular nas formas solúveis e associadas à vesícula da membrana externa (OMV). Kgp e RgpA / B são fundamentais para a sobrevivência e patogenicidade de *Porphyromonas gingivalis*, exercendo papéis críticos na colonização do hospedeiro, inativação das defesas do hospedeiro, aquisição de ferro e nutrientes e destruição de tecidos. Foi demonstrado que as gengivinas mediam a toxicidade de *Porphyromonas gingivalis* nas células endoteliais, fibroblastos e células epiteliais (STATHOPOULOU, 2009). Ademais, como o tratamento com antibióticos de extenso espectro raramente erradica *Porphyromonas gingivalis* e pode levar à resistência, as gengivinas são implicadas como alvos de virulência de espectro estreito. O bloqueio da atividade proteolítica da gengivina com análogos peptídicos curtos reduz a virulência de *Porphyromonas gingivalis* (DOMINY et al., 2019).

Com essas evidências a principal hipótese foi de que a infecção por *P. gingivalis* atua na patogênese da DA através da secreção de gengivinas para promover danos neuronais. Descobriu-se que a imunorreatividade (IR) da gengivina nos cérebros com DA era significativamente maior do que nos cérebros de indivíduos não-DA. Ademais, identificamos o DNA de *Porphyromonas gingivalis* no cérebro de DA e o líquido cefalorraquidiano (LCR) de indivíduos vivos diagnosticados com provável DA, sugerindo que o DNA de *Porphyromonas gingivalis* no LCR pode servir como um marcador diagnóstico diferencial. Foi desenvolvido e testado inibidores potentes, seletivos, penetrantes do cérebro e de moléculas pequenas da gengivina *in vivo*. Os resultados foram que a inibição de pequenas moléculas de gengivinas tem o potencial de modificar a doença na DA (DOMINY et al., 2019).

Este estudo ofereceu resultados em que oferecem evidências de que *Porphyromonas gingivalis* e gengivinas no cérebro desempenham um papel central na patogênese da DA, provendo uma nova estrutura conceitual para o tratamento da doença. De modo consequente, demonstrou-se a presença de DNA de *P. gingivalis* e antígenos de gengivina nos cérebros com DA e mostrou-se *in vivo* que a administração oral de inibidores de gengivina de moléculas pequenas bloqueia a neurodegeneração induzida por gengivina, reduz significativamente a carga de *P. gingivalis* no cérebro de camundongos e restringe significativamente resposta do hospedeiro A β ₁₋₄₂ à infecção cerebral por *Porphyromonas gingivalis* (DOMINY et al., 2019).

Por fim, projetou-se um inibidor de Kgp penetrante no cérebro, biodisponível, atualmente sendo testado em estudos clínicos em humanos para DA. Os dados relatados indicam que o tratamento com um inibidor Kgp potente e seletivo contribuirá para a redução a infecção por *Porphyromonas gingivalis* no cérebro e retardará ou impedirá mais neurodegeneração e acúmulo de patologia em pacientes com DA (DOMINY et al., 2019).

6 Contribuição da periodontite para neuroinflamação

Complicações entre DP e DA foram relatadas em duas linhas de frente. A primeira linha de evidência é que os pacientes com DA apresentam maiores prejuízos à saúde bucal devido ao comprometimento cognitivo progressivo, que afetará seus hábitos de higiene bucal (KAMER et al., 2008; MANCINI et al., 2010; GAUR e AGNIHOTRI, 2015). O segundo problema é que a DP não controlada desencadeia ou exacerba a neuroinflamação observada na DA (KAMER et al., 2008; TEIXEIRA et al., 2014; GAUR e AGNIHOTRI, 2015). No entanto, deve-se reconhecer que ainda faltam estudos de intervenção relatando que a periodontite está diretamente relacionada à DA.

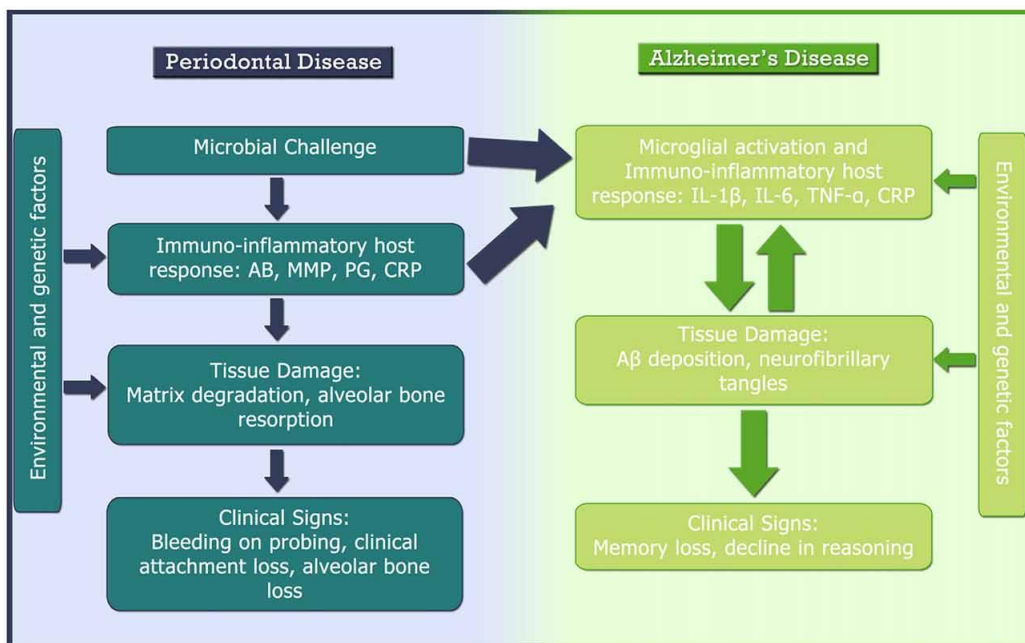


Figura 4. Patogênese da DA e doença periodontal e sua relação. AB, anticorpo; Proteína amilóide A β , β ; BoP, sangramento na sondagem; CAL, perda de inserção clínica; PCR, proteína C reativa; IL, interleucina; MMP, metaloproteinase de matriz; PG, prostaglandina; TNF- α , fator de necrose tumoral- α .

Na periodontite, a resposta inflamatória intensificada do hospedeiro está relacionada a maior dano ao tecido (KAMER et al., 2008). Anticorpos contra patógenos periodontais indicam a resposta imune inflamatória sistêmica do hospedeiro contra patógenos periodontais, como *Porphyromonas gingivalis*, *T. forsythiae* e *Treponema denticola* (POOLE et al., 2013; NOBLE et al., 2014). Além do mais, os pacientes com diagnóstico de periodontite apresentam níveis mais elevados de mediadores inflamatórios séricos, como a proteína C reativa (PCR) em pacientes com periodontite crônica (BANSAL et al., 2014; ARDILA e GUZMÁN, 2015), e a leptina em pacientes com periodontite agressiva (SHI et al., 2015).

Estudos têm mostrado que infecções periodontais e respostas imunoinflamatórias contra patógenos periodontais podem aumentar a sensibilidade do hospedeiro a doenças sistêmicas, incluindo osteoporose (MARTELLI et al., 2017), diabetes (HANES e KRISHNA, 2010; OTOMO-CORGEL et al., 2012; PRESHAW et al., 2012), câncer (MARTELLI et al., 2017), doenças autoimunes e cardiovasculares (FRIEDEWALD et al., 2009; PEJCIC et al., 2011; OTOMO-CORGEL et al., 2012; MARTELLI et al., 2017), demência (PAZOS et al., 2016) e doenças neurodegenerativas como a DA (KAMER et al., 2008, 2015; ROGERS, 2008; KUBOTA et al., 2014; GAUR e AGNIHOTRI, 2015; GANESH et al., 2017; SOCHOCKA et al., 2017a).

7 Os inibidores da gingipaina de pequenas moléculas são neuroprotetores

Para determinar se as gengivas são tóxicas para os neurônios in vitro, expôs-se células SH-SY5Y diferenciadas a RgpB ou Kgp por 24 horas. A aplicação combinada de RgpB e Kgp aumenta significativamente a agregação célula. (Fig 5). O pré-tratamento das gengivas com o inibidor irreversível da cisteína protease iodoacetamida pode prevenir a agregação induzida pela gengiva, indicando que a atividade proteolítica das gengivas é a causa das alterações morfológicas (DOMINY, 2019).

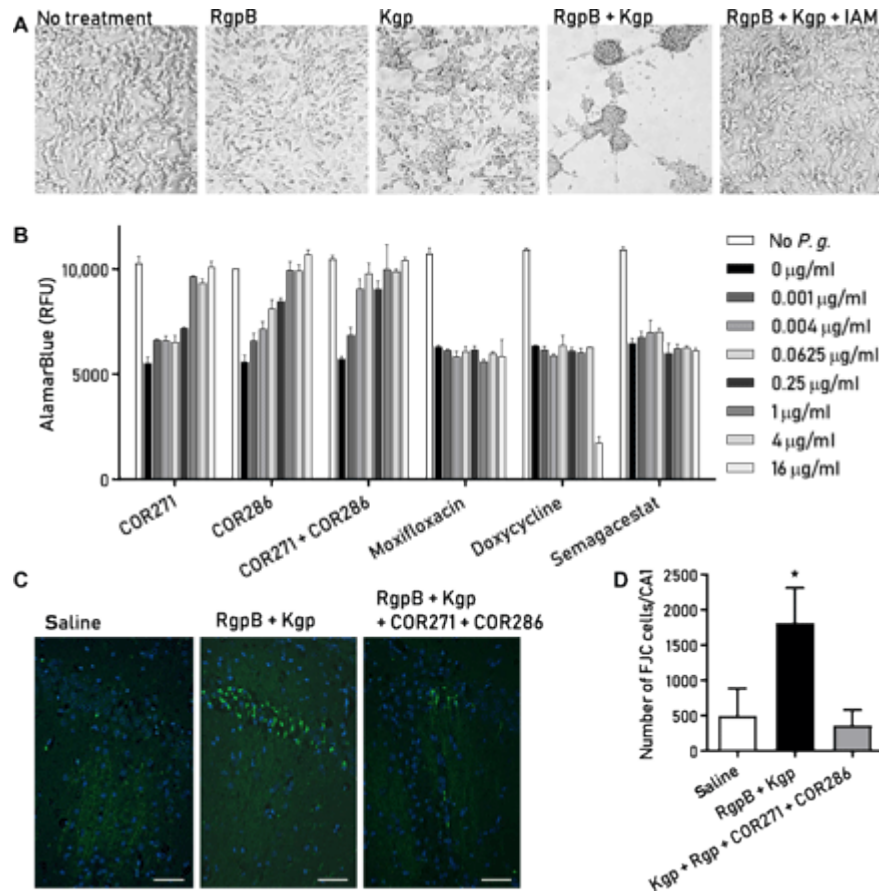


Figura 5. Os inibidores da gingipaina de molécula pequena protegem as células neuronais contra *P. gingivalis* - e toxicidade induzida pela gingipain in vitro e in vivo.

CONCLUSÃO

As descobertas revisadas aqui indicam claramente que a inflamação desempenha um papel importante na periodontite e na DA. Por ser a periodontite um fator passível de prevenção e tratamento, os indivíduos com diagnóstico de periodontite devem ser informados e tratados para diminuir o desafio de microrganismos e a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, visando melhorar a qualidade de vida, principalmente nos idosos. Mais importante ainda, embora hajam estudos clínicos mostrando periodontite e comorbidades com DA, e anticorpos séricos contra patógenos periodontais tenham sido encontrados na DA, pode-se concluir que pode haver uma relação entre bactérias da microbiota periodontal (especialmente *Porphyromonas gingivalis*) e doença de Alzheimer.

A cavidade oral é a primeira passagem para organismos externos entrarem no corpo humano. A bacteremia temporária ocorre após escovar os dentes e passar fio dental e após uma cirurgia dentária normal. Para indivíduos com boas condições de saúde oral e imunológica, a bacteremia transitória quase não tem consequências, os indivíduos com infecções periodontais apresentam um alto nível de acúmulo de patógenos e a bacteremia transitória se reproduz várias vezes ao dia.

REFERÊNCIAS

ABREU, LMG et al. Doença periodontal e condições sistêmicas: mecanismos de interação. **Rev Pesq Saúde**, São Luis, v. 2, n. 11, p.52-56, set. 2010.

ANTONINI, R. et al. Fisiopatologia da Doença Periodontal. **Revista Inova Saúde**, Criciúma, v. 2, n. 2, p.90-207, nov. 2013.

ARDILA CM., GUZMÁN IC. Comparação dos níveis séricos de proteína amilóide A e proteína C reativa como marcadores inflamatórios na periodontite. **J. Periodontal Implant Sci.** 45 , 14–22, 2015.

Associação Brasileira de Alzheimer. www.abraz.org.br Acesso em: 27/10/2020

BANSAL T., DHARUVAKUMAR D., PANDEY A. Avaliação comparativa da proteína C reativa no sangue periférico de pacientes com gengiva sã, gengivite e periodontite crônica: uma imunob análise turbidimétrica com intensificação de partículas e clínica. **J. Indian Soc. Periodontol.** 18 , 739–743, 2014.

CASSERLY, I. e TOPOL, E.. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins, **The Lancet.**, 363, pp. 1139-46, 2014.

CLIFFORD RJ. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement.** 7 (3):257–262, 2011.

DOMINY, SS. et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. **Science Advances**, [s.l.], v. 5, n. 1, eaau3333, jan/2019.

FRIEDEWALD VE., et al. O consenso dos editores do jornal americano de cardiologia e do jornal de periodontologia: periodontite e doença cardiovascular aterosclerótica. **Sou. J. Cardiol.** 104 , 59–68, 2009.

FROZZA, R., et al. Neuroprotective Effects of Resveratrol Against A β Administration in Rats are Improved by Lipid-Core Nanocapsules, **Mol Neurobiol.**, pp. 1066-1080, 2013.

GANESH P., et al. Um papel potencial da inflamação periodontal na doença de Alzheimer: uma revisão . **Oral Health Prev. Dente.** 15 , 7–12, 2017.

GAUR S., AGNIHOTRI R. Doença de Alzheimer e periodontite crônica: existe associação? **Geriatr. Gerontol. Int.** 15 , 391–404, 2015.

GONÇALVES, ELM.. **A importância da prevenção e da intervenção em doença periodontal pela equipe de saúde da família.** 2010. 35 f. Monografia (Especialização) - Curso de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Uberlândia, 2010.

GURAV, AN. Alzheimer's disease and periodontitis - an elusive link. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 60, n. 2, p.173-180, 2014.

HANES PJ, KRISHNA R. Características da inflamação comuns ao diabetes e à periodontite: o diagnóstico preditivo e as medidas preventivas direcionadas são possíveis? **EPMA J.** 1, 101-116, 2010.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. www.ibge.gov.br Acesso em: 27/10/2020

ISHIKAWA, M. et al. Oral *Porphyromonas gingivalis* se transloca para o fígado e regula a síntese hepática de glicogênio através da via de sinalização Akt / GS 3 β . **Biochim. Biophys.** 2035 – 2043, 2013.

JEFFCOAT, M., et al. Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention, **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, 21 (3), pp. 451-466, 2007.

KAMER AR., et al. TNF- α e anticorpos para bactérias periodontais discriminam entre pacientes com doença de Alzheimer e indivíduos normais. **J. Neuroimmunol.** 216 , 92–97, 2009.

KUBOTA T., et al. Expressão da proteína precursora amilóide β (A4) em tecidos gengivais afetados por periodontite humana. **Arco. Oral Biol.** 59, 586–594, 2014.

KNOPMAN, D. Mediterranean Diet and Late-Life Cognitive Impairment: A Taste of Benefit, **JAMA.** 302(6), pp. 686-687, 2009.

LINDHE J. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral.** 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

MANCINI M., et al. Saúde bucal na doença de Alzheimer: uma revisão. **Curr. Alzheimer Res.** 7, 368–373, 2010.

MANGIALASCHE, F. et al. Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. **Alzheimer's Research & Therapy.**, 4 (6), pp. 1-8, 2012.

MARTELLI ML, et al. Doença periodontal e saúde da mulher. **Curr. Med. Res. Opin.** 24 , 2017.

MARTINS, AML. **Doença de Alzheimer e Periodontite.** 61 f. Mestrado - Curso de Medicina Dentária, Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

MCKHANN GM., et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement.** 7 (3):263–269, 2011.

MOUGEOT J.-LC. et al. *Porphyromonas gingivalis* é a espécie mais abundante detectada nas artérias coronárias e femorais. **J. Oral Microbiol.**, 2017.

NATH, S. G.; RAVEENDRAN, R. A literature review on chronic and aggressive periodontitis, **J Indian Soc Periodontol.**, v.15, n 4: 318–322, 2011.

NOBLE JM., et al. **Os níveis séricos de anticorpos IgG para a microbiota periodontal estão associados à doença de Alzheimer incidente**, 2014.

NEWMAN MG, TAKEI HH, KLOKKEVOLD PR, CARRANZA Jr. FA. **Periodontia clínica.** 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

OTOMO-CORGEL J., et al. Estado da ciência: periodontite crônica e saúde sistêmica. **J. Evid. Baseado em Dent. Prato.** 12 , 20–28, 2012.

OIGMAN, W. (2014). Sinais e sintomas em Hipertensão arterial, **JBM.** 102 (5), pp.13-18.

PAPAPANOU PN., et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J Clin Periodontol** 45 (20): S162-S170, Jun 2018.

POOLE S., et al. Determinar a presença de fatores de virulência periodontopáticos no tecido cerebral da doença de Alzheimer pós-morte de curto prazo. **J. Alzheimers Dis.** 36, 665-677, 2013.

PRESHAW PM., et al. Periodontite e diabetes: uma relação bidirecional. **Diabetologia.** 55 , 21–31. 2012.

PAZOS P., et al. Associação entre doença periodontal e demência: uma revisão da literatura. **Neurologia**, 2016.

PEJCIC A., et al. Proteína C reativa como marcador sistêmico de inflamação na periodontite . **EUR. J. Clin. Microbiol. Infectar. Dis.** 30 , 407–414, 2011.

QUERFURTH, HW, LAFERLA FM. Alzheimer's Disease. **N Engl J Med.** 364 (6): 588, fev/2011.

ROGERS J. (2008). A resposta inflamatória na doença de Alzheimer. **J. Periodontol.** 79, 1535–1543. 10.1902 / jop.2008.080171

SERENIKI, A.; VITAL, MAPBF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Rev Psiquiatr**, Curitiba, v. 30, n. 1, 2008.

SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. Biofilmes dentais: alvos terapêuticos difíceis. **Periodontol.** 2000 28 , 12–55, 2002.

STATHOPOULOU P.G. et al. *Porphyromonas gingivalis* induzem apoptose em células epiteliais gengivais humanas através de um mecanismo dependente de gengivina. **BMC Microbiol.**, 107, 2009.

SHI D., et al. Associação entre o nível de leptina plasmática e marcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes com periodontite agressiva. Queixo. **Med. J. (Engl)** 128, 528–532, 2015.

SOCHOCKA M., et al. Associação entre estado de saúde periodontal e habilidades cognitivas. O papel do perfil de citocinas e da inflamação sistêmica . **Curr. Alzheimer Res.**, 2017a.

SOZIO, P. et al. Memantine-sulfur containing antioxidant conjugates as potential prodrugs to improve the treatment of Alzheimer's disease, **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, pp. 187-198, 2013.

SHINOHARA, M.; SATO, N. Bidirectional interactions between diabetes and Alzheimer's disease. **Neurochemistry International**, 2017.

TEIXEIRA FB., et al. Deficiência mastigatória como fator de risco para disfunção cognitiva. **Int. J. Med. Sci.** 11, 209–214, 2014.

TONETTI M. S., GREENWELL H., KORNMAN K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **J Clin Periodontol** 45 (20): S149-S161, Jun 2018.

WATTS, A., CRIMMINS, E. e GATZ, M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease, **Dove Medical Press Ltd.**, 4 (5), pp. 865-876, 2008.

WYSS-CORAY, T.; ROGERS, J. Inflamação na Doença de Alzheimer - Uma breve revisão da ciência básica e da literatura clínica. **Cold Spring Harb. Perspectiva. Med.** 2, 2012.

ZHANG, J. et al. An updated Meta-Analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 2016.