

Relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer

Revisão sistemática integrativa

Clara María Cimadevila Martínez

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)

Gandra, 26 de setembro de 2022

Clara María Cimadevila Martínez

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)

Relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer

Revisão sistemática integrativa

Trabalho realizado sob a Orientação da Professora Doutora Filomena
Salazar.

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Agradecimentos

Esta dissertação foi possível graças a ajuda de muitas pessoas

Queria começar por meu namorado, Cristian, quem esteve do início ao fim de todo o percurso.

Por confiastes em mim e dar-me forças para continuar nos piores momentos.

A meus pais e avôs quem sempre me brindaram o apoio necessário para tornar o meu sonho possível.

A meu irmão Antonio, que desde que nasci me ensinou a diferenciar o bom do mau e ficou a meu lado e me apoiou por cima de tudo.

A minha binômio e amiga, a doutora Patricia, por fazer do meu último ano o melhor de todos.

A meus amigos, especialmente Noela, Maria e Marcos que tornam mais fácil o estar longe.

E a minha orientadora, a Professora Doutora, Filomena Salazar por toda a ajuda e paciência na hora de realizar correções e atualizações.

RESUMO

A periodontite é uma doença que afeta aos tecidos de suporte do dente e é a doença mais comum mundialmente..

Esta doença apresenta como manifestações clínicas a perda de osso alveolar, sangramento, mobilidade dentária, aumento da profundidade de sondagem e perda de inserção clínica devido a existência de microrganismos sub-gengivais.

Foram achadas bactérias em pacientes com doença de Alzheimer e/ou demência que relacionam estas duas doenças sendo que os microrganismos são os mesmos.

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a existência de uma associação entre a periodontite e a doença de Alzheimer e quais os patogénios comuns entre estas duas patologias.

Foi realizada uma pesquisa em PUBMED, SciElo e Mendeley com as palavras-chave "Periodontitis" OR "Periodontal disease" AND "Alzheimer" AND "Neurodegeneration". Na pesquisa foram identificados 124 artigos dos quais 122 foram incluídos utilizando no fim 7 metanálises, 5 estudos coorte, 3 randomizados e 11 revisões sistemáticas.

Na análise dos estudos conclui-se que há uma relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer sendo que bactérias como a *Treponema denticola* e a *Porphyromonas Gengivalis* são comuns para as duas doenças e quer uma como a outra contribuem para uma inflamação crônica.

Palavras-chave: Periodontitis; periodontal disease; neurodegeneration; Alzheimer

Abstract

Periodontitis is a disease that affects tooth support tissues and is the most common disease worldwide according to WHO. This disease presents as clinical manifestations the loss of alveolar bone, bleeding, tooth mobility, increased depth of probing and loss of clinical insertion due to the existence of subgingival microorganisms. Bacteria were found in patients with Alzheimer's disease and/or dementia that relate these two diseases and microorganisms are the same. The aim of this systematic review is to evaluate the existence of an association between periodontitis and Alzheimer's disease and what are the common pathogens between these two pathologies. A survey was conducted in PUBMED, SciELO and Mendeley with the keywords "Periodontitis" OR "Periodontal disease" AND "Alzheimer's" AND "Neurodegeneration". In the study, 124 articles were identified, of which 122 were included using 7 meta-analyses, 5 cohort studies, 3 randomized studies and 11 systematic reviews. In the analysis of the studies it is concluded that there is a relationship between periodontitis and Alzheimer's disease and bacteria such as *Treponema denticola* and *Porphyromonas Gengivalis* are common for both diseases and either as the other contribute to a chronic inflammation.

Key-words: Periodontitis; periodontal disease; neurodegeneration; Alzheimer

Índice geral

RESUMO	vi
1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo principal	16
2.2 Objetivo secundário.....	16
3-MATERIAL E MÉTODOS	17
3.1 Pergunta PICO.....	17
3.2 Critérios da pergunta PICO	17
3.3 Estratégia da pesquisa	17
3.4 Critérios de inclusão	18
3.5 Critérios de exclusão.....	18
3.6 Extração de dados e métodos de análise	18
4. RESULTADOS	20
4.2. Resultados da pesquisa	20
4.2. Caracterização da amostra do desenho dos estudos	21
5- DISCUSSÃO	25
5.1 Doença de Alzheimer.....	25
5.2 Doença Periodontite.....	26
5.3 Associação entre a Doença de Alzheimer e a Doença Periodontite	28
6. CONCLUSÃO	32
7. BIBLIOGRAFIA	32

Índice de figuras

Figura 1 – Esquema da pesquisa bibliográfica.....	21
Figura 2 – Tabela de caracterização da amostra do desenho dos estudos	22
Figura 3 – Tabela PICO	23

Lista de abreviaturas

AA – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

BHE – Barreira hematoencefálica

CAL – Perda de inserção clínica

CCL – Comprometimento cognitivo leve

CPOD – Dentes cariados perdidos ou obturados

DA – Doença de Alzheimer

DF – Declínio cognitivo subjetivo

DP – Doença periodontal

Ec – *Eikenella corrodens*

Fn – *Fusobacterium nucleatum*

MCI – Comprometimento cognitivo leve

PD – Profundidade de sondagem

Pg – *Porphyromonas gingivalis*

Pi – *Prevotella intermédia*

RR – Risco relativo

SCD – Declínio cognitivo subjetivo

Td – *Treponema denticola*

Tf – *Tannerella forsythensis*

1. INTRODUÇÃO

Com o passar dos anos, a esperança média de vida tem vindo a aumentar e isto deve-se à evolução da medicina no seu geral. Uma grande desvantagem do envelhecimento é que está diretamente relacionado com a diminuição das defesas, o que predispõe um maior desenvolvimento de patologias, como a Doença de Alzheimer (DA). Caracteriza-se por ser a patologia neurodegenerativa mais frequentemente associada à idade e constitui 70 % de todas as demências. ⁽¹⁾

Nestes casos, os pacientes apresentam manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas que resultam numa deficiência progressiva e incapacitação, que vai afetar conseqüentemente a higiene oral. A higiene oral é muito importante durante toda a nossa vida, não só para se ter um sorriso bonito, mas também para diminuir o risco de muitas doenças graves. ⁽²⁾

A Periodontite, é uma das doenças periodontais, caracterizada por uma inflamação crónica que afeta principalmente a dentição das pessoas adultas. Esta patologia atinge especificamente os tecidos duros e moles que garantem sustentação e proteção do dente. ⁽³⁾

Evidências emergentes sugerem que, a bactéria *Porphyromonas Gingivalis*, envolvida na patogénese da periodontite, também poderá contribuir para a acumulação de proteínas tóxicas no cérebro, a que vários cientistas associaram ao desenvolvimento da doença de Alzheimer. Agentes infecciosos já foram implicados no desenvolvimento e progressão da doença de Alzheimer, mas as evidências de causa não foram convincentes. ⁽²⁾ Novos desenvolvimentos científicos sobre as bactérias patogénicas envolvidas na periodontite revelam que estas podem circular por todo o corpo, libertando toxinas que estão na origem do desenvolvimento da doença de Alzheimer. ⁽⁴⁾

É crucial que o médico dentista, esteja atento a todos os sintomas e sinais que estes pacientes apresentem na cavidade oral, para que seja possível uma atuação precoce. Deve também educar os cuidadores para supervisionarem a higiene pessoal e oral de forma a assegurarem o auxílio profissional apropriado nos diferentes estádios evolutivos da doença. ⁽⁵⁾ O foco deve estar na elaboração de um plano de ação focado essencialmente na

prevenção da progressão da doença e que institua, uma colaboração estrita com o prestador de cuidados do paciente com DA. ⁽⁶⁾

Dado o número impressionante de pessoas diagnosticadas com doença de Alzheimer e outros tipos de demência todos os anos ⁽⁷⁾ é importante obtermos uma compreensão mais profunda da relação entre a doença oral e o declínio cognitivo.⁽⁸⁾

A justificação para o nosso estudo tem como finalidade reunir um conjunto de evidências científicas disponível e avaliar através de uma análise aprofundada a possível relação entre a doença de Alzheimer e a periodontite, sabendo que os estudos baseados nos microrganismos orais e o curso de outras doenças sistémicas inflamatórias crónicas, e em particular, os microrganismos periodontopáticos, têm sido fortemente associados. Por tudo isto, despertou em nós a curiosidade científica de analisar e avaliar o estado atual do conhecimento entre a relação da periodontite com a doença de Alzheimer.⁽²⁾

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

- Avaliar a relação entre a doença periodontite e a doença de Alzheimer.

2.2 Objetivo secundário

- Identificar as principais bactérias patogénicas que podem contribuir para a relação entre estas duas doenças
- Qual a relação entre os patogénicos periodontais com a progressão da doença de Alzheimer
- Identificar o principal mecanismo que possa contribuir para uma associação da periodontite com a Doença de Alzheimer

3-MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Pergunta PICO

Foi desenvolvido um protocolo detalhado e de acordo com a declaração PRISMA (guia de referência para revisões sistemáticas) para o nosso estudo Revisão Sistemática Integrativa. Esta revisão sistemática pretende avaliar se realmente há uma relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer focando-se na seguinte questão PICO:

“A periodontite tem uma relação direta com o curso da doença de Alzheimer?”
e “A alteração do curso da doença de Alzheimer está relacionado com os microrganismos periodonto-patogénicos presentes num estado de periodontite?”

3.2 Critérios da pergunta PICO

Os critérios aplicados à pergunta PICO são:

- População: pacientes com doença de Alzheimer em qualquer estadio, ou com problemas cognitivos relacionados com a idade e com ou sem doença periodontal associada
- Intervenção: observação, análise e avaliação clínica e microbiológica entre os grupos estudados.
- Comparação: Identificar e comparar os microrganismos periodontais presentes na periodontite e no curso da Doença de Alzheimer
- Outcome: taxa de incidência da Doença de Alzheimer em pacientes com periodontite e a presença de microrganismos periodontopáticos circulantes

3.3 Estratégia da pesquisa

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nos seguintes bancos de dados: *PUBMED*, *SciElo* e *Mendeley* utilizando uma combinação das palavras-chave.

Assim, a pesquisa bibliográfica foi realizada incluindo as palavras-chave :

"*Periodontal disease*" ou "*periodontitis*", "*Alzheimer*" e "*Neurodegeneration*" utilizando uma estratégia de pesquisa que agregou as palavras-chave através dos marcadores booleanos da seguinte forma:

((periodontitis) OR (periodontal disease)) AND ((alzheimer) OR (neurodegeneration))

3.4 Critérios de inclusão

- Estudos que relacionam a doença periodontal e doença de Alzheimer a nível bacteriano, podendo incluir revisões sistemáticas com metanálise, estudos coorte e randomizados
- Estudos em humanos e *in vivo*
- Estudos em língua inglesa, espanhola ou portuguesa
- Restrição temporal dos estudos de 10 anos
- Revisões sistemáticas com o fim de incluir uma fundamentação teórica mais sólida

3.5 Critérios de exclusão

- Artigos não estão relacionados diretamente com a doença periodontal e o Alzheimer
- Artigos em que não é possível obter o texto completo.

3.6 Extração de dados e métodos de análise

Os dados foram extraídos em tabelas de extração de dados da seguinte forma:

- Autor;
- Ano;
- Tipo de estudo;
- Duração do estudo;
- Objetivos do estudo;
- População;
- Parâmetros de intervenção estudo;
- Parâmetros de comparação de estudo;
- Resultados dos estudos;
- Conclusões/Outcomes;

4. RESULTADOS

4.2. Resultados da pesquisa

Da pesquisa realizada foram identificados um total de 124 artigos, sendo que, após a remoção dos duplicados restaram 122. Seguida a leitura do título apenas se selecionaram 110 de interesse, os quais, após a leitura do abstract foram reduzidos a 104 artigos, tendo sido realizada a sua leitura completa e análise. Deste modo, foram então excluídos 77 artigos por não apresentarem informações relevantes para o estudo em questão, permanecendo então 27, que os podemos classificar em metanálises (7), estudos de coorte (5), randomizados (3) e revisões sistemáticas (12) com o fim de esclarecer algumas definições e aclarações pontuais obtendo um resultado de 15 artigos baseados em estudos e 12 revisões sistemáticas (Fig. 1).

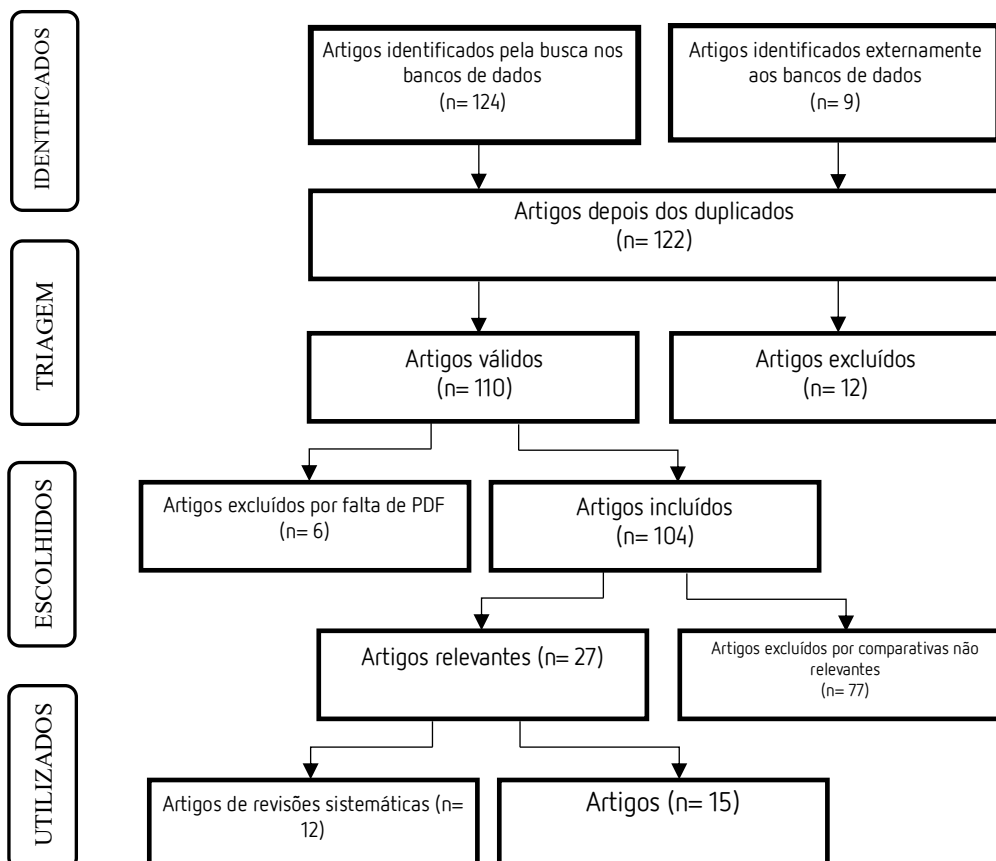


Figura 1: Esquema da pesquisa bibliográfica

4.2. Caracterização da amostra do desenho dos estudos

Dos vinte e sete estudos selecionados quinze foram selecionados para constituir a amostra do nosso estudo cuja a avaliação e análise têm como objetivo responder às nossas perguntas pergunta PICO . A figura 2 caracteriza a amostra do desenho dos estudos onde está incluído o ano e os autores correspondentes.

#	AUTOR	ANO	TIPO DE ESTUDO
1	Do-Hyung Kim et al.	2020	Estudo Caso-controlo
2	Holmer J, Aho V, Eriksdotter M et al.	2021	Estudo descritivo exploratório
3	Leblhuber F, Huemer J et al.	2020	Estudo descritivo comparativo
4	Aragón F, Zea-Sevilla M, Montero J et al.	2018	Estudo Caso-controlo
5	Lee Y, Hu H, Huang L et al.	2017	Estudo retrospectivo de coorte
6	Hasturk H, Schulte F et al.	2021	Estudo controlo randomizado
7	Fereshtehnejad S, Garcia-Ptacek S et al.	2018	Estudo longitudinal
8	Holmer J, Eriksdotter M et al.	2018	Estudo caso-controlo
9	Maldonado A, Laugisch O et al.	2018	Revisão sistemática com meta-análise
10	Dioguardi M, Di Gioia G et al.	2019	Revisão sistemática com meta-análise
11	Xin Hu, Jing Zhang et al	2021	Revisão sistemática com meta-análise
12	Guo H, Chang S et al.	2021	Revisão sistemática com meta-análise
13	Gusman D, Mello-Neto J et al.	2018	Revisão sistemática com meta-análise
14	Nadim R, Tang J et al	2020	Revisão sistemática com meta-análise
15	Chen C, Wu Y et al.	2017	Estudo retrospectivo de coorte

Figura 2 – Tabela da caracterização da amostra do desenho dos estudos

4.3 Caraterização da amostra populacional do estudo

Os resultados da amostra do nosso estudo são constituídos por 15 evidencias científicas parametrizados, na figura 3 com a extração de dados precisos, que configuram a população estudada, a intervenção executada, a comparação da intervenção em cada estudo e os resultados obtidos por estudo

AUTOR	DURAÇÃO DO ESTUDO	OBJECTIVOS DO ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	OUTCOMES	CONCLUSÕES
Do-Hyung Kim et al. (2020) (17)	2002-2015	Avaliar associação entre periodontite grave com poucos dentes e demência	20.230 saudáveis 50% doentes	Seleção dos pacientes de estudo baseando-se na saúde oral e na ausência de demência anterior ao ano 2003	Comparar os resultados clínicos de DA obtidos entre um grupo de pacientes com periodontite grave (1-9 dentes) e um grupo de pacientes periodontalmente saudáveis.	Os riscos de DA foram significativamente maiores em pacientes com periodontite grave com 1 a 9 dentes	A periodontite grave com 1-9 dentes remanescentes pode ser considerada um fator de risco modificável para o desenvolvimento de DA
Holmer J, Aho V, Eriksdotter M et al. (2021) (23)	2013-2017	Comparação da microbiota subgingival entre pacientes com DA, comprometimento cognitivo leve e pacientes saudáveis.	n= 195 DA= 46 MCI= 40 SCD= 46 Controle= 63	Seleção de amostras por quadrantes com uma cureta estéril sendo o lugar selecionado a bolsa periodontal mais profunda.	Comparação entre a microbiota subgingival dos 4 grupos selecionados mediante um chi-quadrado	A riqueza e uniformidade microbiana foram maiores nos casos do que nos controles	Em indivíduos com déficit cognitivo ou DA, a microbiota subgingival apresenta alterações típicas da doença periodontal.
Leblhuber F, Huemer J et al. (2020) (15)	-	Relação entre os patógenos orais e a doença de Alzheimer	n= 20	Calcular a relação de quineurina a triptofano como índice de descomposição do triptofano e análise do líquido alveolar para detetar a presença de diferentes bactérias.	Comparar as bactérias presentes nas bocas de pacientes com DA e periodontite estágio III e IV e os pacientes com DA e saúde periodontal ou periodontite estágio I e II.	A presença de Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola e quineurina foi encontrada em pacientes com Alzheimer positivos versus negativos para Tannerella forsythia	Os dados indicam uma possível associação de patógenos periodontais específicos com comprometimento cognitivo
Aragón F, Zea-Sevilla M, Montero J et al. (2018) (12)	-	Avaliar os índices de saúde bucal CPOD/CPOD, CPI, condição protética, higiene bucal, volume salivar e pH.	n= 106 DA= 70 Controle= 36	Obtenção de duas amostras de saliva por paciente para determinar o risco microbiológico de carie e realização de exploração neurológica	Comparação dos hábitos de higiene, número de dentes, fluxo salivar e incidência de cândida entre o grupo com DA e o grupo controle.	Os pacientes com DA apresentam menor número de dentes, menor saúde periodontal, pior higiene oral, maior incidência de infecção por cândida e menor fluxo salivar e capacidade tampão	Os pacientes com DA apresentaram pior saúde oral, mais lesões nas mucosas e pior quantidade e qualidade da saliva.
Lee Y, Hu H, Huang L et al. (2017) (10)	1-1-2000 até 31-12-2010	Determinar a magnitude e o aspecto temporal do efeito da má saúde bucal e da doença periodontal (DP) na demência.	n=182.747	Dividiram-se os grupos em relação aos tratamentos efetuados sendo: profilaxia dentária, tratamento periodontal intensivo, extração dentária ou nenhum tratamento	Comparação entre as diferenças de avanço da DA em pacientes com doença periodontal tratada (de diferentes modos) e não tratada.	A incidência de demência foi significativamente maior no grupo com doença periodontal que não recebeu tratamento e no grupo que teve dentes extraídos do que no grupo que fez tratamento intensivo com DP e o grupo que recebeu profilaxia dentária	Indivíduos que tiveram doença periodontal mais grave ou não receberam tratamento periodontal tiveram maior risco de desenvolver demência.
Hasturk H, Schulte F et al. (2021) (3)	Duração de 28 dias	Determinar a segurança e eficácia preliminar de um análogo de LXA4 em pacientes com	n= 127	Realização de 2 grupos nos quais 1 utilizou um enxague oral contendo um mimético LXA4, éster metílico-	Comparação da eficácia da lavagem oral com enxague contendo LXA4, éster metílico-benzo-lipoxina A4 uma vez por dia.	A lavagem uma vez ao dia com BLXA4 por 28 dias resultou em uma diminuição maior na inflamação gengival em comparação com os grupos controle	A lipoxina A4 (LXA4), um membro dos mediadores lipídicos pró-resolução especializados que conduzem a resolução da inflamação através das vias mediadas pelo

		inflamação gengival.		benzo-lipoxina A4 e o grupo 2 utilizou um enxague oral placebo ou diretamente sem utilizar enxague. Os dois grupos foram controlados por 28 dias		placebo e sem enxague	recetor GPC, ofereceu vantagens terapêuticas em modelos pré-clínicos de periodontite.
Fereshtehnejad S, Garcia-Ptacek S et al. (2018) (19)	2007 - 2015	Investigar a tendência de mudança na utilização de atendimento odontológico e o número de dentes antes e depois de ser diagnosticado com demência.	n= 58.037	Observar o número de visitas ao médico dentista antes e após o diagnóstico de demência ou DA	Comparar a taxa de visitas ao médico dentista em pacientes recém diagnosticados com demência e pacientes saudáveis	Após diagnóstico, a taxa de visitas ao dentista diminuiu significativamente	A redução é mais proeminente naqueles com comprometimento cognitivo progressivo rápido e naqueles com carga extra de fragilidade.
Holmer J, Eriksdotter M et al. (2018) (22)	Duração de 3 anos	Testar a hipótese de que a doença periodontal contribuiu para o aumento do risco de comprometimento cognitivo leve (CCL), declínio cognitivo subjetivo (DF) e doença de Alzheimer (DA).	n= 230	Observação de número de dentes, implantes, restaurações e lesões em pacientes com diferentes estágios de demência	Comparação da progressão da DA em pacientes com DP em diferentes estágios	Má saúde oral e perda óssea alveolar marginal foram mais prevalentes entre os casos do que entre os controles. O grupo de casos foi associado à perda óssea alveolar marginal generalizada aumento do número de bolsas periodontais profundas e cáries dentárias	Os resultados sugerem que a periodontite marginal está associada com comprometimento cognitivo precoce e DA. No entanto, o desenho do estudo não exclui explicações não causais.
Maldonado A, Laugisch O et al. (2018) (11)	-	Avaliar potenciais diferenças nas variáveis clínicas periodontais entre pacientes com demência e indivíduos não dementes.	-	A análise de profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, nível clínico de inserção e índice de placa foram incluídos como variáveis periodontais na meta-análise	Comparação das diferentes variáveis clínicas periodontais em relação a pacientes com e sem demência	Os pacientes com demência apresentam variáveis clínicas periodontais significativamente piores.	Esses achados parecem apoiar a suposta ligação entre doença periodontal e demência. Consequentemente, a necessidade de triagem periodontal e tratamento de idosos com demência deve ser enfatizada.
Dioguardi M, Di Gioia G et al. (2019) (18)	-	Investigar problemas relacionados à saúde oral e à perda de elementos dentários em pacientes idosos com DA e considerar se processos inflamatórios locais poderiam afetar a	-	Identificar uma ligação entre as causas que levam à perda dentária e o início/progressão da doença de Alzheimer.	Comparar se há uma maior incidência de perda dentária e edentulismo entre os pacientes de Alzheimer.	Os pacientes com doença de Alzheimer são caracterizados por um maior número de elementos dentários perdidos e edentulismo geral em comparação aos grupos controle.	Os pacientes com doença de Alzheimer têm um risco aumentado de perda dentária e condição edentulosa

		etiopatogenia da doença de DA					
Xin Hu, Jing Zhang et al. (2021) (9)	-	Avaliar sistematicamente a correlação entre a DP e o risco de DA ou deficiência cognitiva.	-	Avaliar sistematicamente a correlação entre a doença periodontal e o risco de DA ou deficiência cognitiva.	Comparar se há relação entre a DP e a DA segundo estudos de metanálises	Em comparação com a população sem DP, o risco de DA e deficiência cognitiva em pacientes com DP foi significativamente maior e especialmente em aqueles pacientes com doença periodontal grave	Esta meta-análise indicou que a DP estava relacionada a um risco elevado de DA e comprometimento cognitivo, e que deveria receber intervenção precoce.
Guo H, Chang S et al. (2021) (14)	-	Analisar de forma abrangente o efeito da periodontite na demência e no comprometimento cognitivo, e avaliar o estado periodontal de pacientes com DA	-	Analisar os estudos para poder classificar se se trata de DA severa ou moderada e qual a consistência dos resultados das metanálises utilizadas	Comparativa da relação entre doença periodontal e doença de Alzheimer baseada no índice periodontal e perda de inserção clínica	A análise revelou que a periodontite moderada ou grave foi significativamente associada à demência	Houve associação entre periodontite e comprometimento cognitivo, sendo a periodontite moderada ou grave um fator de risco para demência. Além disso, a deterioração do estado periodontal foi observada entre os pacientes com demência.
Gusman D, Mello-Neto J et al. (2018) (24)	-	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a gravidade da periodontite em indivíduos com demência.	-	Utilizar as médias de profundidade de sondagem (PD) e perda de inserção clínica (CAL) em pacientes com ou sem demência.	Comparativa de artigos sobre estudos sobre a prevalência de DA em pacientes com doença periodontal	As metanálises incluindo o estudo transversal demonstraram associação significativa entre demência e doença periodontal	A meta-análise não suporta a associação entre demência e gravidade da doença periodontal.
Nadim R, Tang J et al. (2020) (21)	-	Investigar a associação da DP com o risco de desenvolver demência em estudos de base populacional e estimar o número de pessoas a serem salvas de sofrerem demência através da prevenção e tratamento da DP no mundo.	-	Calcularam o risco relativo (RR) de demência em relação à DP e computamos o número de casos de demência salvos por meio da redução da prevalência de DP	Comparar uma associação de DP com demência ou qualquer tipo de demência, um estudo de corte ou caso-controle de todos os ambientes, incluindo residência na comunidade, casa de repouso ou hospital	Seis populações estudadas na Ásia mostraram um risco aumentado de 1,20 para demência em relação à DP, e de sete estudos na Europa foi de 1,38	Se a prevalência atual de DP na população pudesse ser reduzida pela metade, 850.000 casos de demência poderiam ser evitados globalmente.
Chen C, Wu Y et al. (2017) (16)	1997 - 2004	Determinar se os pacientes com PC apresentam risco aumentado de desenvolver DA.	n= 323	Realização de um estudo de coorte retrospectivo usando o National Health Insurance Research Database de Taiwan	Comparação de casos-controle onde 115 pacientes padecem DP, dos quais 1,24 % desenvolveram DA e 208 pacientes sem DP, dos quais 1,11% desenvolveram DA	Pacientes com 10 anos de exposição à PC apresentaram maior risco de desenvolver DA do que os grupos não expostos	A exposição de 10 anos à DP foi associada a um aumento de 1,707 vezes no risco de desenvolver DA.

5- DISCUSSÃO

5.1 Doença de Alzheimer

A demência da doença de Alzheimer (DA) refere-se a um início e curso particular de declínio cognitivo e funcional associado à idade, juntamente com uma neuropatologia específica. Foi descrito pela primeira vez por Aloís Alzheimer em 1906 sobre um paciente que ele encontrou pela primeira vez em 1901. ⁽⁷⁾

A doença de Alzheimer é um transtorno cerebral irreversível neurodegenerativo que pode levar a comprometimento cognitivo, perda de memória, distúrbios de linguagem e distúrbios psicocomportamentais, é uma das cargas de doença mais significativas em uma sociedade em envelhecimento. ⁽⁹⁾

A OMS define a doença de Alzheimer (DA) como uma doença neurodegenerativa de etiologia desconhecida, caracterizando-a como uma perda progressiva de memória e da função cognitiva, que representa aproximadamente um 50-70 % de todos os casos de demência. ⁽¹⁰⁾

Os principais fatores de risco evitáveis identificados para DA em todo o mundo são: baixa escolaridade, tabagismo, sedentarismo, depressão, hipertensão da meia-idade, diabetes mellitus e obesidade leve. Juntos, esses sete fatores de risco modificáveis podem contribuir de 30% a 50% dos todos os casos de DA ⁽⁴⁾

Estima-se que o numero de pessoas com demência que existia em 2010 era de cerca de 35,6 milhões por todo o mundo, e que este numero será o dobro em 2030 e o triplo em 2050. ⁽⁴⁾ Os indivíduos com maior prevalência da DA estão entre os >85 anos, 33-50%, ⁽¹¹⁾ A DA é a causa mais comum de demência, representa cerca de 70 % dos casos em todo o mundo. ⁽⁸⁾ A demência é caracterizada por um estado persistente de perda cognitiva; a agitação, depressão e ansiedade podem ser notados no início do processo da doença. ⁽¹²⁾

Embora os mecanismos da demência ainda não estejam muito clarificados ⁽⁶⁾, evidências crescentes indicam que a inflamação desempenha um papel importante na demência/deficiência cognitiva. ⁽¹³⁾ Por exemplo, um aumento de IL-6, IL-1, TNF- α e proteína C-Reativa foi observado em pacientes com demência ⁽¹⁴⁾

5.2 Doença Periodontite

O periodonto é constituído por gengiva, ligamento periodontal, osso alveolar e cimento; a infeção destas estruturas, constitui a doença periodontal (DP). A periodontite é uma doença inflamatória crónica multifatorial associada com o biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva de toda a estrutura periodontal culminando na perda do dente. ⁽¹³⁾

Os fatores epidemiológicos da doença periodontal vão desde a idade até fatores ambientais sendo que a relação é a seguinte: ^{(3) (11) (15) (16) (17) (18)}

- Idade: alguns estudos demonstraram que a prevalência da patologia aumenta com a idade do paciente. Mas nem todos os estudos mostram uma relação direta, sendo que não todos os científicos fazem uma relação tão direta; fatores de hábitos de higiene e cuidados orais dos mais idosos os que estão a agravar esta patologia.
- Género: há uma prevalência no sexo masculino em relação ao sexo feminino de 2:1 na prevalência de periodontite, o principal fator e o que justifica esta prevalência é, o sexo feminino apresentar melhores práticas de higiene oral que o sexo masculino
- Raça/etnia: é considerado um outro fator importante, principalmente, pelo facto da ausência ou presença de recursos adequados para efetuar uma boa higiene oral. Sendo que também podemos adicionar neste ponto o nível socioeconómico.
- Fatores ambientais como a microbiota específica: a presença de microrganismos orais por falta ou deficiência de higiene oral favorece o aparecimento desta patologia sendo que, o único tratamento é a remoção de placa bacteriana e tártaro para eliminar com sucesso a colonização (pois, vai eliminar com sucesso a colonização bacteriana)

- Tabagismo: atualmente é considerado um dos piores fatores de risco para a periodontite, sendo que a presença do tabaco na cavidade oral afeta a vascularização, as respostas imunológicas humorais e celulares.
- Diabetes mellitus: os pacientes com diabetes têm maior prevalência, gravidade e extensão da periodontite pois há um pior controlo metabólico deles.

A principal causa de periodontite é a presença de placa bacteriana, que se agrava em pacientes com higiene deficiente, saliva com pH mais alcalinos (própria ou alterada por medicamentos), medicamento comprometidos e situação económica mais limitada; têm uma probabilidade maior de desenvolver periodontite comparativamente a pacientes que não apresentem estas condições. ⁽¹⁹⁾

O microrganismos patogénicos periodontais libertam uma série de enzimas proteolíticas, que são responsáveis pela destruição dos tecidos moles e duros que sustentam os dentes. Os lipopolissacarídeos (LPS) são uns desses produtos libertados pelas bactérias que contribuem fortemente para a destruição tecidual amplificando a resposta do hospedeiro, resultando na expressão de fatores pró-inflamatórios como interleucina (IL)-1 α e -1 β , IL-6, fator de necrose tumoral (TNF) – α , recetores de prostanoídes, e metaloproteínases (MMP), pelas células do tecido do hospedeiro. ⁽²⁰⁾

Células de defesa do hospedeiro como neutrófilos, monócitos secretam citocinas como IL-1 α e 1 β , TNF - α provocando inflamação e destruição do tecido de suporte da peça dentária sendo que os patógenos periodontais predominantes envolvidos na periodontite são *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Tannerella forsythensis* (Tf), *Eikenella Corrodens* (Ec) e *Treponema denticola* (Td) ⁽²⁰⁾

Este estado inflamatório é uma resposta imune clássica semelhante em alguns aspectos à observada na DA, pela via do TLR-2 e TLR-4, também relacionada a interações de citocinas (incluindo interleucinas, TNF- α , fator de crescimento transformador β) e quimiocinas.

proteína quimiotática de monócitos, IL-8, fator inibidor de migração de macrófagos e monocina induzida por γ -interferon) liberada por neurônios e células gliais. Além disso, observa-se também o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), bem como a ativação do sistema complemento. A associação desses fatores desencadeia mecanismos de morte celular e aumenta a inflamação crônica já estabelecida por doenças residentes ou contribui para o desenvolvimento de novas patologias ⁽⁴⁾

Os macrófagos, também são uma parte importante no processo da periodontite, criando condições pró-inflamatórias e destrutivas para os tecidos como a IL-1, fatores de necrose tumoral TNF-alfa e prostaglandina E2. ⁽⁵⁾

5.3 Associação entre a Doença de Alzheimer e a Doença Periodontite

A Doença Periodontite (DP) torna-se um problema significativo para os pacientes sendo que além de levar a perda de peças dentárias também está relacionado com outro tipo de doenças inflamatórias sistêmicas como a Doença de Alzheimer (DA). ⁽¹⁶⁾

O nosso estudo mostra que nem todas as evidências científicas analisadas têm as mesmas conclusões mesmo demonstrado associação entre as doenças, Nadim R. e col. (2020) ⁽²¹⁾ e Chen C. e col.(2017) evidenciaram que há uma relação direta entre a DA e a DP, ao contrário do que dizem Maldonado e col. (2018) ⁽¹¹⁾ e Holmer e col. (2018) ⁽²²⁾ que também concluem uma associação entre a DP e o comprometimento cognitivo mas não encontram uma relação direta causal entre DP e DA,

Em 2021 Holmer e col. num estudo que se seguiu ao que publicou em 2018, cujo o estudo teve como objetivo a comparação da microflora subgengival de indivíduos com doença de Alzheimer (DA), comprometimento cognitivo leve (CCL), declínio cognitivo subjetivo (DF) e indivíduos cognitivamente saudáveis. Os resultados evidenciaram diferenças na microflora subgengival entre indivíduos com disfunção cognitiva e indivíduos cognitivamente saudáveis. As alterações foram atribuídas principalmente à maior prevalência de

periodontite dos grupos com diferentes graus de disfunção cognitiva. Esta evidencia é relevante para a melhor compreensão da possível associação entre doença periodontite e doença de Alzheimer.⁽²³⁾

Aragon F. e col. em 2018 num estudo caso-controle propuseram-se a avaliar a saúde oral num grupo de pacientes com Doença de Alzheimer e concluiu que estes pacientes têm uma pior condição de saúde oral, tendo em conta a influencia da idade, tais como lesões cariosas, doença periodontal e lesões das mucosas e pior quantidade e qualidade de saliva. Isto também é corroborado por outros autores no nosso estudo.^{(12) (22) (23)}

Os pacientes com declínio cognitivo rápido reduzem as visitas aos médicos dentistas como avaliaram os autores Fereshtehnejad SM. e col. em 2017 no seu estudo longitudinal em concluíram que o estadio mais avançado da DA por falta de um acompanhamento da saúde oral pode alterar a progressão da periodontite.⁽¹⁹⁾

Outros estudos relatam outros fatores tais como um estudo caso controle dos autores Do-Hyung K. e col.⁽¹⁷⁾ que numa população de com 20.230 indivíduos (50 % saudáveis/ 50 % com DA) concluem que a periodontite grave com 1-9 dentes remanescentes pode ser considerada um fator de risco modificável para o desenvolvimento de DA. Este está em concordância com o estudo de Guo H. e col.⁽¹⁴⁾ Contrariamente ao que concluem os autores Gusman D. e col. numa revisão sistemática com meta-análise onde propuseram uma avaliação da progressão da periodontite em indivíduos com demência e concluíram que não há uma associação entre demência e a progressão da periodontite.⁽²⁴⁾

Dioguardi M. e col. em 2019 realizou uma revisão sistemática com meta-análise sobre estudos de casos-controle com o objetivo de relacionar a saúde oral e a perda de dentes em pacientes idosos com DA cjos resultados evidenciaram uma maior incidência de perda dentária e edentulismo entre os pacientes com Alzheimer e assim concluíram que os pacientes com DA têm um risco aumentado para a perda dentário e uma condição edêntula.

⁽¹⁸⁾



Segundo os autores Xin H. e col. em 2017 a doença periodontite deveria ser tratada precocemente com o fim de evitar o risco de desenvolver qualquer tipo de deficiência cognitiva. Os maus hábitos de higiene oral são uma realidade que prejudica gravemente o estado oral das pessoas por criar um ambiente propício para o desenvolvimento de bactérias patogênicas. ⁽⁹⁾

Num estudo de coorte de Lee Y e col.; os indivíduos que tiveram doença periodontal mais grave ou não receberam tratamento periodontal tiveram maior risco de desenvolver demência. Este estudo foi realizado num prazo de 10 anos e com um total de 182.747 indivíduos que se dividiram em grupos realizando-se no primeiro (1) uma profilaxia dentária, no segundo (2) um tratamento periodontal intensivo, no terceiro (3) uma extração e no quarto (4) em nenhum tratamento diferenças de progressão, apresentarem piores prognósticos os grupos 3 e 4 em relação com os grupos 1 e 2. ⁽¹⁰⁾

O principal fator etiológico da DP são as bactérias, as quais são capazes de ativar a resposta imune inata do hospedeiro induzindo uma resposta inflamatória.⁽²⁵⁾ Devemos ter em consideração que a *Porphyromonas gingivalis* associa-se de igual modo a DP e DA, mas a *P. Gingivalis* no cérebro não é consequência de um cuidado oral deficiente ou uma consequência da DA em etapa tardia, é um evento antecipado que pode explicar a patologia que atopamos em pacientes de mediana idade antes do deterioro cognitivo. ⁽²⁶⁾

Também a perda de peças dentárias por DP leva a perda de função mastigatória; a perda de função mastigatória também conclui no deterioro cognitivo ao DA do paciente. Pelo que além das bactérias também podemos considerar mais hipóteses. A lavagem com BLXA4 uma vez ao dia durante 28 dias resulta na diminuição da inflamação gengival comparado com a não utilização por conter lipoxina A4, que é um mediador lipídico pró-resolução especializado na eliminação da inflamação ⁽²⁷⁾

As limitações do nosso estudo baseiam-se na dificuldade de obtenção de dados por falta de estudos longitudinais, e concomitantemente estudos que explorem os mecanismos

fisiopatológicos subjacentes e estas associações entre as duas doenças que ainda não estão bem clarificadas.

6. CONCLUSÃO

- Os estudos sugerem uma relação entre a periodontite e a Doença de Alzheimer sendo que as duas se caracterizam por serem doenças inflamatórias crônicas.
- A maioria da evidencia sugere o os pacientes com Doença de alzheimer apresentam uma microbiota subgengival típica da encontrada no estado de periodontite.
- Agentes patogénicos comuns como a *P. gingivalis* ou o *Treponema denticola* sugerem o mecanismo que vá estabelecer a relação entre as duas doenças.
- O facto de os mecanismos imunopatológicos da periodontite serem semelhantes aos mecanismos da DA, leva a acreditar que pode existir uma interação entre as duas.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol.* 2015;7(1):29143.
2. Experimental Biology. "Gum bacteria implicated in Alzheimer's and other diseases: Scientists trace path of bacterial toxins from the mouth to the brain and other tissues." *ScienceDaily.* ScienceDaily, 7 April 2019
3. Hasturk H, Schulte F, Martins M, Sherzai H, Floros C, Cugini M, et al. Safety and preliminary efficacy of a novel host-modulatory therapy for reducing gingival inflammation. *Front Immunol.* 202; 12:704163.
4. 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;9:327.
5. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Asociación entre enfermedad periodontal y demencia. Revisión de la bibliografía. *Neurol (Engl Ed).* 2018;33(9):602–13.
6. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Apr;15(4):391–404. 1.
7. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231–55.1.
8. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):242–71
9. Hu X, Zhang J, Qiu Y, Liu Z. Periodontal disease and the risk of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics.* 202;21(5):813–25.
10. Lee Y-L, Hu H-Y, Huang L-Y, Chou P, Chu D. Periodontal disease associated with higher risk of dementia: Population-based cohort study in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2017 65(9):1975–80.

11. Maldonado A, Laugisch O, Bürgin W, Sculean A, Eick S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia-a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2018 22(7):2463–74.
12. Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, et al. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Investig.* 2018;22(9):3061–70.
13. Poole S, Singhraj SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(4):665–77.
14. Guo H, Chang S, Pi X, Hua F, Jiang H, Liu C, et al. The effect of periodontitis on dementia and cognitive impairment: A meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(13):6823.
15. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(17–18):493–8.
16. Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2017 9(1):56.
17. Kim DH, Jeong SN, Lee JH. Severe periodontitis with tooth loss as a modifiable risk factor for the development of Alzheimer, vascular, and mixed dementia: National Health Insurance Service-National Health Screening Retrospective Cohort 2002-2015. *J Periodontal Implant Sci* 2020 50(5):303–12.
18. Dioguardi M, Gioia GD, Caloro GA, Capocasale G, Zhurakivska K, Troiano G, et al. The association between tooth loss and Alzheimer's Disease: A systematic review with meta-analysis of case control studies. *Dent J.* 2019;7(2):49.
19. Fereshtehnejad S-M, Garcia-Ptacek S, Religa D, Holmer J, Buhlin K, Eriksdotter M, et al. Dental care utilization in patients with different types of dementia: A longitudinal nationwide study of 58,037 individuals. *Alzheimers Dement.* 2018 14(1):10–9.
20. Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis--an elusive link. *Rev Assoc Med Bras.* 2014;60(2):173–80

21. Nadim R, Tang J, Dilmohamed A, Yuan S, Wu C, Bakre AT, et al. Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(9):821–33.
22. Holmer J, Erikdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2018 45(11):1287–98.
23. Holmer J, Aho V, Erikdotter M, Paulin L, Pietiäinen M, Auvinen P, et al. Subgingival microbiota in a population with and without cognitive dysfunction. *J Oral Microbiol*;13(1):1854552.
24. Gusman DJR, Mello-Neto JM, Alves BES, Matheus HR, Ervolino E, Theodoro LH, et al. Periodontal disease severity in subjects with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018; 76:147–59.
25. Luis Muñoz-Carrillo J, Elizabeth Hernández-Reyes V, Eduardo García-Huerta O, Chávez-Ruvalcaba F, Isabel Chávez-Ruvalcaba M, Mariana Chávez-Ruvalcaba K, et al. Pathogenesis of periodontal disease. En: *Periodontal Disease - Diagnostic and Adjunctive Non-surgical Considerations.* IntechOpen; 2020.
26. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer’s disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019;5(1):eaau3333.
27. Han JH, Lee H-J, Han JW, Suh SW, Lee JR, Byun S, et al. Loss of functional dentition is associated with cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2020;73(4):1313–20