

Silva Junior, E.B.; Lima, K.C.; Feitosa, G.T.



REVISÃO

A influência da bactéria periodontal *Porphyromonas gingivalis* na doença Alzheimer

The influence of periodontal bacteria Porphyromonas gingivalis on Alzheimer's disease
La influencia de la bacteria periodontal Porphyromonas gingivalis en la enfermedad Alzheimer

Evaldo Barbosa da Silva Júnior¹, Ketly Costa Lima², Giselle Torres Feitosa³

RESUMO

Objetivo de verificar a correlação da bactéria *P. gingivalis* no desenvolvimento e progressão da doença Alzheimer. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com artigos em inglês do período de 2013 a 2018, nas bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs, abordando o tema proposto. Artigos com diferentes metodologias identificaram resultados que mostram que a doença periodontal é um fator de risco para o aparecimento da doença Alzheimer, sendo a bactéria *P. gingivalis* uma das principais responsáveis pelo comprometimento cognitivo desses pacientes. Conclui-se que pode existir correlação entre as bactérias periodontais, em especial a *P. gingivalis*, e a doença Alzheimer, levando também em consideração a presença de genes, como alelo ApoE 4, existentes em indivíduos predispostos ao aparecimento da doença Alzheimer. **Descritores:** *Porphyromonas gingivalis*, Doença de Alzheimer, Doenças periodontais.

ABSTRACT

Objective to verify the history of *P. gingivalis* infection in the development and progression of Alzheimer's disease. This is an integrative review of the literature based on the year 2013 to 2018, in the databases Pubmed, Scielo and Lilacs, addressing the proposed theme. Articles with different methodologies identified the results that show that periodontal disease is a risk factor for the appearance of Alzheimer's disease, being a bacterium. It is possible to find among the periodontites, especially a *P. gingivalis*, and Alzheimer's disease, a competition also presents in genes, such as the allergy to ApoE 4, the disease in predisposed to the appearance of Alzheimer's disease. **Descriptors:** *Porphyromonas gingivalis*, Alzheimer's disease, Periodontal diseases.

RESUMEN

Objetivo verificar la correlación de la bacteria *P. gingivalis* en el desarrollo y progresión de la enfermedad Alzheimer. Se trata de una revisión integrativa de la literatura con artículos en inglés del período de 2013 a 2018, en las bases de datos Pubmed, Scielo y Lilacs, abordando el tema propuesto. Artículos con diferentes metodologías identificaron resultados que muestran que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad Alzheimer, siendo la bacteria *P. gingivalis* una de las principales responsables por el compromiso cognitivo de esos pacientes. Se concluye que puede existir correlación entre las bacterias periodontal, en especial la *P. gingivalis*, y la enfermedad Alzheimer, teniendo en cuenta la presencia de genes, como alelo ApoE 4, existentes en individuos predisuestos a la aparición de la enfermedad Alzheimer. **Descritores:** *Porphyromonas gingivalis*, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedades periodontales.

¹ Graduando em Odontologia no Centro Universitário UNINOVAFAPI. Teresina - PI, Brasil. Quadra 164, cs 15, Dirceu II. Email: evaldo_bsj@outlook.com.

² Graduando em Odontologia no Centro Universitário UNINOVAFAPI.

³ Professora Mestre em Odontologia. Centro Universitário UNINOVAFAPI.

Silva Junior, E.B.; Lima, K.C.; Feitosa, G.T.

INTRODUÇÃO

A doença Alzheimer é uma das formas mais comuns de demência que acomete, frequentemente, pessoas acima de 60 anos de idade e do sexo feminino (ARAGÓN et al., 2018). Ela é caracterizada por um declínio da capacidade cognitiva e perda de memória gradativa, podendo levar à morte (CHEN, WU, CHANG, 2017). A doença leva à degeneração progressiva do sistema nervoso central e periférico, provocando alterações nas condições mentais do indivíduo (TEIXEIRA et al., 2017).

A capacidade de avaliar a prevalência da doença se torna difícil pelo fato de serem usados diferentes critérios para diagnóstico, além da falta de marcadores biológicos característicos do Alzheimer (CERAJEWSKA, DAVIES, WEST, 2015). A sua etiologia complexa faz com que o aumento dos esforços da medicina se torne imprescindível para a prevenção e diagnóstico precoce da mesma (SWALLOW, 2017).

Os principais fatores de risco identificados para a doença Alzheimer são: baixa escolaridade, tabagismo, sedentarismo, depressão, hipertensão, diabetes mellitus, meia-idade e obesidade leve. De forma conjunta, esses fatores modificáveis podem contribuir para 30% a 50% dos casos da doença (TEIXEIRA et al., 2017). Outro fator de risco, com perfil inflamatório semelhante ao do acidente vascular cerebral, relacionado à

incidência de demência, é a periodontite (NOBLE et al., 2014).

A periodontite é uma das doenças bucais crônicas mais comuns em humanos, caracterizada pela destruição dos tecidos de sustentação do dente e podendo levar à perda do mesmo (SINGHRAO et al., 2015). Seu início se dá por bactérias específicas que residem na cavidade oral, sendo a *P. gingivalis* o patógeno principal. A presença de tais bactérias na circulação do hospedeiro provoca efeitos antagônicos na imunidade sistêmica, que fazem parte da resposta do organismo aos patógenos periodontais. Além dos efeitos locais dentro da cavidade, a doença periodontal tem um potencial negativo, relacionado ao impacto na saúde geral do indivíduo, devido a associações com outras doenças inflamatórias crônicas (CERAJEWSKA, DAVIES, WEST, 2015).

A *Porphyromonas gingivalis* é uma bactéria Gram negativa, intimamente ligada à periodontite, e aos seus componentes tóxicos, tais como fimbria e lipopolissacarídeos (DING et al., 2018). A estratégia de invasão da bactéria no organismo tem importância tanto a nível geral, como a invasão de fatores de virulência aos órgãos sistêmicos. Dessa forma, a *P. gingivalis* e seus produtos, podem potencialmente alcançar órgãos, como o cérebro (SINGHRAO et al., 2015).

Segundo Leira et al. (2017), as bactérias periodontais que residem no

Silva Junior, E.B.; Lima, K.C.; Feitosa, G.T. biofilme oral, em especial a *P. gingivalis*, podem invadir o tecido cerebral através da corrente sanguínea ou por meio de nervos periféricos, acelerando o processo de neuroinflamação. Esse mecanismo relaciona a periodontite com o possível aparecimento da doença de Alzheimer em pacientes idosos, sendo a bactéria periodontal *P.gingivalis*, um dos patógenos responsáveis pela invasão aos tecidos cerebrais.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura com artigos publicados entre o período de 2013 a 2018, na língua inglesa, encontrados nas bases de dados PubMed, Scielo e Lilacs, de acordo com o tema em questão, utilizando como descritores, "*Porphyromonas gingivalis*", "Alzheimer's disease", "periodontal diseases". Durante a pesquisa foram encontrados inicialmente 120 artigos, após a coleta dos artigos, foram selecionados 15 desses artigos, de acordo com critérios de inclusão e exclusão.

- Critérios de inclusão: artigos relacionados com o tema e compreendidos no período cronológico de 2013 a 2018 e os primeiros artigos que evidenciaram a relação das duas patologias.
- Critérios de exclusão: artigos que abordavam apenas a doença periodontal sem relacionar com a doença Alzheimer e artigos que correlacionavam com outras bactérias

A influência da bactéria periodontal...

que não eram a bactéria em questão (*P. gingivalis*).

RESULTADOS E DISCUSSÃO DOS DADOS

Os estudos incluídos nesta revisão sugerem o aumento do risco de aparecimento da doença Alzheimer, através de bactérias de origem periodontal que foram deslocadas para o cérebro, por meio do mecanismo de neuroinflamação, como a bactéria *P. gingivalis*.

Quadro 1: Tabela comparativa de resultados com todos os artigos que foram selecionados.

| Autores | Título | Objetivos | Materiais e Métodos | Conclusão |
|-----------------------|--|---|--------------------------------|---|
| SWALLOW et al., 2017 | Expectant futures and an early diagnosis of Alzheimer's disease: Knowing and its consequences | Visar os formuladores de políticas e, consequentemente, os profissionais, engajando na construção e constituição das expectativas do paciente em torno de um futuro com a doença. | Estudo etnográfico | Não está clara a correlação entre a periodontite e o possível aparecimento do Alzheimer. |
| ARAGON et al., 2018 | Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study | Realizar uma avaliação de saúde bucal em um grupo de pacientes com Alzheimer e estabelecer uma hipótese sobre a implicação das características da doença e o tratamento da saúde bucal. | Estudo de caso-controle | Não está clara a correlação entre a periodontite e o possível aparecimento do Alzheimer. |
| POOLE et al., 2015 | Active Invasion of Porphyromonas gingivalis and Infection-Induced Complement Activation in ApoE-/- Mice Brains | Explorar a possibilidade de patógenos orais específicos alterar o funcionamento normal do cérebro em animais experimentais com periodontite estabelecida. | Estudo de caso-controle | Evidenciou-se que na ausência da deposição fibrilar A β , os neurônios permanecem vulneráveis para complementar o dano mediado pela <i>P. gingivalis</i> acessando o cérebro. |
| CHEN, WU, CHANG, 2017 | Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study | Determinar se os pacientes que apresentam a periodontite crônica estão em maior risco de desenvolver a doença Alzheimer. | Estudo de coorte retrospectivo | Evidenciou-se que a presença da periodontite foi associada com um aumento no risco de desenvolver a doença Alzheimer. |
| SINGHRAU et al., 2015 | Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease | Discutir a relevância de se encontrar o patógeno periodontal <i>P. gingivalis</i> no cérebro de pacientes com Alzheimer e sua contribuição plausível para a hipótese etiológica desta condição de demência. | Revisão da literatura | Evidenciou-se que a bactéria <i>P. gingivalis</i> pode desenvolver o Alzheimer em indivíduos com características de suscetibilidade inflamatória |
| NOBLE et al., 2014 | Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated with Incident Alzheimer Disease | Verificar se os marcadores sorológicos da periodontite podem servir como preditores do comprometimento cognitivo incidente entre os adultos mais velhos | Estudo de caso-coorte | Os níveis séricos de IgG para a microbiota periodontal comum estão associados ao risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. |

Silva Junior, E.B.; Lima, K.C.; Feitosa, G.T.

| | | | | |
|--|---|--|-------------------------|--|
| MCGEER Patrick, 2001; MCGEER Edith, 2001 | Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. | Verificar e analisar a hipótese da neuroinflamação na doença Alzheimer. | Revisão da literatura | Evidencia que o processo de neuroinflamação na doença Alzheimer é provocado por células inflamatórias |
| TEIXEIRA et al., 2017 | Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation | Discutir as descobertas que podem esclarecer a influência da periodontite na doença Alzheimer e destacar os achados clínicos indicando uma possível comorbidade entre a periodontite e a doença de Alzheimer. | Revisão da literatura | Pacientes com periodontite devem ser informados e tratados em um esforço para diminuir a microbiota e a resposta inflamatória na hiperprodução de citocinas, o que pode levar ao aparecimento da doença Alzheimer. |
| GAUR, AGNIHOTRI, 2015 | Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? | Discutir a relação plausível entre a periodontite crônica e a doença de Alzheimer, e suas implicações dentárias. | Revisão da literatura | Não mostrou clara a associação entre a periodontite e a doença Alzheimer. |
| LEIRA et al., 2017 | Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis | Identificar se existe a possível relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer, além de esclarecer a importância do controle da higiene bucal em pacientes, em especial aos predispostos à doença de Alzheimer. | Revisão da literatura | Mostrou evidente a relação entre a doença periodontal e a doença Alzheimer. |
| SINGHARU et al., 2016 | Apolipoprotein E Related Co-Morbidities and Alzheimer's Disease | Abordar especificamente a suscetibilidade do alelo do gene da apolipoproteína E 4 para a etiologia de doenças periodontais e, finalmente, progredir para demência. | Revisão da literatura | Não deixou clara a correlação entre a periodontite e a doença Alzheimer. |
| DING et al., 2018 | <i>Porphyromonas gingivalis</i> , a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice | Discutir uma possível relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer, especialmente entre a infecção periodontal pela <i>Porphyromonas gingivalis</i> e as características patológicas da doença de Alzheimer. | Estudo de caso-controle | Evidenciou-se que a infecção periodontal pela <i>P. gingivalis</i> pode causar comprometimento cognitivo, levando ao aparecimento da doença Alzheimer. |
| SAUNDERS et al., 1993 | Apolipoprotein E 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases | Avaliar a influência do alelo ApoE 4 no desenvolvimento da doença Alzheimer. | Revisão da literatura | O alelo ApoE 4 é um fator de risco genético para o possível aparecimento do Alzheimer. |
| CARTER et al., 2017 | The <i>Porphyromonas gingivalis</i> /Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases | Comparar o inter-genoma da <i>P. gingivalis</i> com os genes de suscetibilidade envolvidos na doença Alzheimer e síndromes metabólicas. | Revisão da literatura | Evidenciou-se que a bactéria <i>P. gingivalis</i> possui associação com a incidência e progressão da doença Alzheimer. |
| CERAJEW SKA, DAVIES, WEST, 2015 | Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. | Apresentar evidências contemporâneas da associação entre a periodontite e a doença de Alzheimer de início tardio esporádica. | Revisão da literatura | Não foi clara a associação entre a periodontite e a doença Alzheimer, sendo necessárias mais pesquisas para provar e determinar a razão dessa associação. |

Fonte: Elaborado pelo autor.

está associada a um aumento de 1707 vezes no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. Esses achados destacam a necessidade de prevenir a progressão da doença periodontal e promover serviços de atenção à saúde bucal, Poole e colaboradores (2015) apoiam a hipótese de que infecções bacterianas poderiam contribuir para o desenvolvimento da patologia da doença de Alzheimer por meio de mecanismos envolvendo proteínas na fase aguda, incluindo citocinas e a cascata do complemento, que é o mecanismo efetivador da imunidade humoral, tanto inata como adquirida, que tem um papel importante na defesa do organismo contra as infecções.

Carter e colaboradores (2017) sugerem que patógenos e genes condicionam os efeitos de cada patologia, não estando claro como ou se polimorfismos nestes genes de suscetibilidade influenciam nos efeitos promotores das doenças. Também é provável que tais interações entre gene e patógeno poderiam determinar até que ponto a *P. gingivalis* pode influenciar o estado agudo ou aspectos crônicos da periodontite ou outros componentes da microbiota oral. Já para Poole e colaboradores (2015) e Mcgeer e Mcgeer (2001), os polimorfismos de citocinas inflamatórias têm evidência poderosa de que o auto ataque é um fator importante na patogênese da doença Alzheimer, porque indicam a intensidade de uma resposta inflamatória pode afetar profundamente o início da patologia neuroinflamatória. Também é significativo que as pistas para a investigação destes polimorfismos como

Chen, Wu, Chang (2017), evidenciaram na sua pesquisa que a presença de periodontite crônica num período de 10 anos, R. Interd. v. 12, n. 4, p. 69-74, out. nov. dez. 2019

Silva Junior, E.B.; Lima, K.C.; Feitosa, G.T. fatores de risco na doença de Alzheimer vieram principalmente através da descoberta de sua associação com distúrbios inflamatórios. Singhrao e colaboradores (2015) deixaram claro que os principais patógenos periodontais, em especial a *P. gingivalis*, são responsáveis por invadir o Sistema Nervoso Central de pacientes em estados saudáveis, porém, em indivíduos com características de suscetibilidade inflamatória podem desenvolver a doença Alzheimer.

Já no estudo de Leira e colaboradores (2017), o nível elevado de anticorpo para imunoglobulina G, juntamente com os patógenos periodontais (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Campylobacter rectus*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia* e *Prevotella intermedia*) seriam responsáveis pelo declínio do comprometimento cognitivo em associação a essas bactérias presentes no organismo humano. Embora o papel exato desses anticorpos na doença Alzheimer não tenha sido explicado, foi sugerido que seus níveis elevados em um indivíduo sistemicamente saudável poderiam servir como um risco para início ou progressão da doença Alzheimer.

Cerajewska, Davies, West, (2015) do mesmo modo que Teixeira e colaboradores (2017) evidenciaram que a inflamação é um papel importante tanto na periodontite quanto na doença Alzheimer, da mesma forma que os patógenos periodontais causadores de inflamações no periodonto desenvolvem risco de incidência da doença Alzheimer. Como a periodontite é um fator prevenível e tratável,

R. Interd. v. 12, n. 4, p. 69-74, out. nov. dez. 2019

A influência da bactéria periodontal...

os indivíduos diagnosticados com periodontite devem ser informados e tratados em um esforço para o desafio microbiano e a hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias, visando promover uma melhor qualidade de vida, principalmente em pessoas idosas.

Gaur, Agnihotri, (2015) destacam a inflamação como sendo uma das principais características do Alzheimer e fornece base para a hipótese de que a periodontite pode ser um fator de risco para a doença Alzheimer. Devido à interação entre patógenos periodontais e a resposta do hospedeiro, uma quantidade de marcadores inflamatórios (por exemplo, interleucina [IL] - 1 β , IL-6, proteína C-reativa e fator de necrose tumoral-(α) são liberados e podem ter um papel fundamental na neuroinflamação.

CONCLUSÃO

De acordo com os estudos aqui abordados, conclui-se que pode existir relação entre as bactérias da microbiota periodontal, em especial a *P. gingivalis*, e a doença de Alzheimer, levando também em consideração a presença de genes, como alelo ApoE 4, existentes em indivíduos predispostos ao aparecimento da doença de Alzheimer. No entanto, deve-se realizar mais estudos para que se obtenha maiores descobertas.

REFERÊNCIA

ARAGÓN, F et al. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clinical Oral Investigations*, [s.l]. v.22. [s.n]. p.1-10, jan. 2018. Disponível em:<<https://link.springer.com/article/10.100>

Silva Junior, E.B.; Lima, K.C.; Feitosa, G.T. 7%2Fs00784-018-2396-z>. Acesso em: 2 marc. 2018.

CARTER Chris J. et al. The Porphyromonas gingivalis/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s.l.], v.9, n. 408, p. 1-15, dez. 2017. Disponível em:<<http://scihub.tw/https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.0408>>. Acesso em: 13 nov. 2018.

CERAJEWSKA TL, M. Davies, N. X. West. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. **British Dental Journal**, [s.l.], [s.v.], Jan 2015. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25571822>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

CHEN Chang-Kai, 2017; WU Yung-Tsan, 2017; CHANG Yu-Chao, 2017. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. **Alzheimer's Research & Therapy**, [s.l.], vol. 9, n.56, p. 2-7, aug. 2017. Disponível em:<<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>>. Acesso em: 2 marc. 2018.

DING Ye et al. Porphyromonas gingivalis, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. **Immunity & Ageing**, [s.l.], v. 15, n. 6, p. 2-8, jan 2018. Disponível em:<<https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12979-017-0110-7>>. Acesso em: 2 març. 2018.

GAUR Sumit, 2015; AGNIHOTRI Rupali, 2015. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? **Geriatr Gerontol In**, Japan, v.15, [s.n.], p. 391-404, (2015). Disponível em:<<http://scihub.tw/10.1111/ggi.12425>>. Acesso em: 13 nov. 2018

LEIRA Yago et al. Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. **Neuro Epidemiology**, [s.l.], v. 48, n.1-2, p. 1-11, jul. 2017. Disponível em:<<https://www.karger.com/Article/FullText/458411>>. Acesso em: 2 març. 2018.

MCGEER Patrick, 2001; MCGEER Edith, 2001. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease, Canada, v. 22, p. 799-809, jul. 2001. Disponível em:<[https://scihub.tw/https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00289-5](https://scihub.tw/https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00289-5)>. Acesso em: 21 ago. 2018.

NOBLE James M. Et al. Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated with Incident Alzheimer Disease. **Plos One**, v.9, n.12, p. 1-14, dec 2014. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25522313>>. Acesso em: 23 marc. 2018.

POOLE, Sophie et al. Active Invasion of Porphyromonas gingivalis and Infection-Induced Complement Activation in ApoE - / - Mice Brains. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s.l.], vol. 43, [s.n.], p. 67-80, 2015. Disponível em:<<https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad140315>>. Acesso em: 27 abr. 2018.

SINGHRAO et al. Apolipoprotein E Related Co-Morbidities and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 51, p. 935-948, 2016. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26923007>>. Acesso em: 9 out.2018.

SWALLOW, Julia. Expectant futures and an early diagnosis of Alzheimer's disease: Knowing and its consequences. **Social Science & Medicine**, United Kingdom, v. 184, p. 57-64, Jun. 2017. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.05.017>>. Acesso em: 2 marc. 2018.

TEXEIRA Francisco B. Et al. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. **Front. Aging Neurosci**, [s.l.], v. 9, art 327, p. 1-9, out. 2017. Disponível em:<<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2017.00327/full>>. Acesso em: 02 març. 2018.

Submissão: 12/12/2018

Aprovação: 10/06/2019