



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Daniella Slaviero

**É possível prevenir a Doença de Alzheimer com controle da doença periodontal crônica, causada por *Porphyromonas gingivalis*? Uma revisão de escopo.**

Florianópolis

2023

Daniella Slaviero

**É possível prevenir a Doença de Alzheimer com controle da doença periodontal crônica, causada por *Porphyromonas gingivalis*? Uma revisão de escopo.**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Lúcia Schaefer Ferreira de Mello

Florianópolis

2023

Slaviero, Daniella

É possível prevenir a Doença de Alzheimer com controle da doença periodontal crônica, causada por Porphyromonas gingivalis? Uma revisão de escopo. / Daniella Slaviero ; orientadora, Ana Lúcia Schaefer Ferreira de Mello, 2023.  
43 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Porphyromonas gingivalis. 3. Doença de Alzheimer. 4. Periodontite crônica. 5. Doença periodontal. I. Mello, Ana Lúcia Schaefer Ferreira de. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Odontologia. III. Título.

Daniella Slaviero

**É possível prevenir a Doença de Alzheimer com controle da doença periodontal crônica, causada por *Porphyromonas gingivalis*? Uma revisão de escopo.**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Cirurgiã Dentista e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Odontologia

Florianópolis, 12 de maio de 2023.



Coordenação do Curso

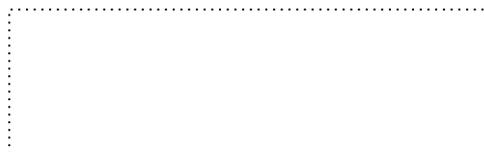
**Banca examinadora**



Profa. Ana Lúcia Schaefer Ferreira de Mello, Dra.  
Orientadora.



Prof. Mario Vinicius Zendron, Dr.  
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina.



Mateus Cardoso Pereira, Mestre  
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 2023

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, em primeiro lugar, que me permitiu estar aqui.

A meu esposo, por sempre me apoiar, ser meu porto seguro em tudo que me proponho a fazer na vida, sempre acreditar em mim e ser meu maior incentivador.

Aos meus pais, por todo apoio e incentivo nessa caminhada, a eles devo tudo que sou, são meus exemplos de força e determinação.

A minha orientadora, por acreditar em mim e me ajudar em todas as etapas deste lindo trabalho, sempre com muito carinho e paciência.

Ao curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina, por me proporcionar a melhor formação que eu poderia ter, ao qual me orgulho muito de fazer parte.

Aos pacientes, que me permitiram aprender e me ensinam todos os dias.

Aos meus colegas, por todo conhecimento compartilhado.

## RESUMO

O presente trabalho objetivou revisar a literatura científica sobre a presença da bactéria *Porphyromonas gingivalis* (Pg) no desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA) e o papel do controle da doença periodontal, nesse contexto. Procurou-se identificar e discutir possíveis estratégias de prevenção da DA, baseadas na prevenção e no tratamento precoce da doença periodontal crônica, causada pela bactéria Pg. Trata-se de uma revisão de escopo, cuja pesquisa foi realizada nas bases de dados *Pubmed*, *CINAHL*, *COCHRANE Library*, *PsycINFO*, *Scopus*, *Web of Science*, *LILACS*, *ProQuest*, *OATD* e *LIVIVO* com artigos publicados entre os anos de 2017 e 2023, contemplando 24 estudos incluídos. Os estudos incluídos apresentam um leque de intervenções possíveis para o manejo de pacientes com DA e doença periodontal causada pela Pg, apresentando associação entre ambas condições e propostas terapêuticas e/ou preventivas para a DA. Dentre as intervenções encontradas, estão a erradicação da Pg, tratamento periodontal e precoce de gengivite, práticas de higiene bucal e antibioticoterapia agressiva associada, inibidores de *gingipains*,  $GSK3\beta$  e Catepsina B, e terapias com peptídeos antimicrobianos, ácido salvanólico (SalB), Lactoferrina e Fototerapia. Ainda que os achados da pesquisa apontem para evidências fortes de ligação entre as duas patologias, estudos longitudinais prospectivos são necessários para a comprovação do elo causal. No entanto, algumas estratégias podem ser colocadas em prática visando a prevenção da DA com a prevenção e o tratamento da doença periodontal crônica.

**Palavras-chave:** *Porphyromonas gingivalis*; Doença de Alzheimer; periodontite crônica; doença periodontal.

## ABSTRACT

This study aimed to review the scientific literature on the presence of the bacteria *Porphyromonas gingivalis* (Pg) in the development of Alzheimer's Disease (AD) and the role of controlling periodontal disease in this context. We tried to identify and discuss possible AD prevention strategies, based on the prevention and early treatment of chronic periodontal disease, caused by the Pg bacteria. This is a scope review, whose search was carried out in Pubmed, CINAHL, COCHRANE Library, PsycINFO, Scopus, Web of Science, LILACS, ProQuest, OATD and LIVIVO databases with articles published between 2017 and 2023, covering 24 included studies. The included studies present a range of possible interventions for the management of patients with AD and periodontal disease caused by Pg, showing an association between both conditions and therapeutic and/or preventive proposals for AD. Among the interventions found are the eradication of Pg, periodontal and early treatment of gingivitis, practices of oral hygiene and associated aggressive antibiotic therapy, inhibitors of gingipains, GSK3 $\beta$  and Cathepsin B, and therapies with antimicrobial peptides, salvanolic acid (SalB), Lactoferrin and Phototherapy. Although the research findings point to strong evidence of a link between the two pathologies, prospective longitudinal studies are needed to prove the causal link. However, some strategies can be put into practice aimed at preventing AD with the prevention and treatment of chronic periodontal disease.

**Keywords:** Porphyromonas gingivalis; Alzheimer's disease; chronic periodontitis; periodontal disease.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção das publicações.....	20
---	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resumo de achados nos artigos selecionados para revisão.....	21
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPs	Peptídeos Antimicrobianos
ApoE	Apolipoproteína E
A $\beta$	Beta Amilóide
A $\beta$ PP <sub>770</sub>	Proteína precursora de beta-amilóide no tecido hepático
BACE1	Beta-Secretase 1
BHE	Barreira hematoencefálica
CatB	Catepsina B
DA	Doença de Alzheimer
ECR	Ensaio Controlados Randomizados
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GSK3 $\beta$	Glicogênio Sintase Quinase 3 $\beta$
HR	Taxa de risco
IAM	Inibidor não seletivo da cisteína protease iodoacetamida
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
Kgp	Categoria das <i>gingipains</i> específicas de lisina K
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LPS	Lipopolissacarídeos
LPS-Pg	Lipopolissacarídeo da <i>Porphyromonas gingivalis</i>
NF-K $\beta$	Fator nuclear Kappa B
PCR	Proteína C reativa
Pg	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
RgpB	Subcategoria das <i>gingipains</i> específicas de arginina R
SalB	Ácido salvianólico B
SH-SY5Y	Células de neuroblastoma humano
TLR	Receptor Toll-Like
TNF- $\alpha$	Fator de necrose Tumoral $\alpha$

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
3.1	TIPO DE ESTUDO .....	16
3.2	PERGUNTA DE PESQUISA .....	16
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	16
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	16
3.5	FONTES DE INFORMAÇÃO .....	16
3.6	ESTRATÉGIAS DE BUSCA .....	17
3.7	SELEÇÃO DE ESTUDOS .....	17
3.8	EXTRAÇÃO DE DADOS .....	18
3.9	ANÁLISE DE DADOS E SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES .....	18
<b>4</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>32</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>35</b>
	<b>ANEXO A - ATA DE DEFESA</b> .....	<b>42</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A literatura científica atual aponta uma possível associação entre a *Porphyromonas gingivalis* (Pg), um patógeno periodontal, e doenças neurodegenerativas, especialmente a Doença de Alzheimer (DA) (GAUR *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2023). Embora a natureza desta associação não seja muito clara, pela escassez de estudos longitudinais que comprovem a ordem cronológica com que os eventos acontecem, evidências apontam um papel importante da doença periodontal crônica, tendo o patógeno como um potencial agente etiológico no desenvolvimento da DA (DESTA, 2021).

Segundo o relatório da OMS de 2017, a DA é a forma mais comum de demência no mundo, e pode acometer de 60 a 70% dos casos. Em 2015, 47 milhões de pessoas foram acometidas pela DA no mundo (5% da população idosa mundial) e a previsão é de que em 2030 esse número chegue a 75 milhões, além dos casos subnotificados. Cerca de 60% dos casos são de países de baixa e média renda, e estima-se que 71% desses novos casos, sejam desses países. Já a doença periodontal crônica registra cerca de 1 bilhão de casos em pessoas acima de 15 anos de idade, isso gera uma prevalência global de 19%, sendo o número maior de casos em países de renda média-baixa (437 milhões de casos) e menos nos de baixa renda (80 milhões). Esta prevalência da doença periodontal crônica inicia no fim da adolescência e tem seu pico aos 55 anos de idade, permanecendo alta até a velhice, segundo relatório da OMS de 2022.

A DA não tem sua fisiopatologia bem definida, sendo caracterizada clinicamente pelo declínio cognitivo, perda de memória, distúrbio comportamental, podendo levar à morte (KANTARCI *et al.*, 2020). A ausência de um fator etiológico preciso dificulta o diagnóstico, no entanto, sabe-se que a neuroinflamação tem um papel crucial no desenvolvimento dessa patologia (IDE *et al.*, 2016). Entretanto, alguns achados são muito importantes para o diagnóstico deste distúrbio, como a formação de placas beta amiloides (peptídeo antimicrobiano) e presença de emaranhados neurofibrilares contendo compostos de proteína tau absurdamente fosforilada no cérebro, levando à perda de sinapses interneuronais e degradação neuronal (GURAV, 2014; OLSEN; SINGHRAO, 2015). A origem destes fatores, embora distintas, quando juntas, levam à neurodegeneração (KANAGASINGAM *et al.*, 2020). Acredita-se ainda, que essa neuroinflamação seja de origem infecciosa, com

ativação microglial e de inflamassoma, assim como ativação do complemento e perfil de citocinas alterados (ELWISHAHY, 2021).

A periodontite, por sua vez, é uma doença inflamatória que destrói progressivamente os tecidos de sustentação dos dentes, podendo ainda, estar associada a diversos fatores sistêmicos (BORSA, *et al.*, 2021). Um estudo de coorte observacional pontuou que a periodontite crônica está associada a um aumento de citocinas pró-inflamatórias e Proteína C reativa (PCR), com redução nos marcadores anti-inflamatórios (Interleucina 10), sendo assim, apontada em associação com um aumento do estado pró-inflamatório corporal e da taxa de declínio cognitivo na DA (IDE *et al.*, 2016). Pesquisas apontam que dez anos são suficientes para que a periodontite crônica se torne um fator de risco considerável para a DA (PRITCHARD *et al.*, 2017).

A *Porphyromonas gingivalis* é uma bactéria anaeróbia gram-negativa de fundamental importância no estabelecimento da doença periodontal crônica, não sendo a única responsável por tal condição, porém, ganha destaque nos estudos por sua capacidade de invadir o sistema nervoso central (OLSEN; SINGHRAO, 2015). Esta bactéria é capaz de causar a destruição primária dos tecidos periodontais e consequente invasão dos tecidos extraorais pela corrente sanguínea, incluindo o sistema nervoso central, atravessando a barreira hematoencefálica (HASHIOKA, 2019). Ela produz e secreta uma família de proteases, chamada de “*gingipains*”, que são essenciais para a patogenicidade da mesma pois possuem propriedades que inativam o sistema de defesa do hospedeiro (CARTER, 2017), expressando papel importante na formação de placas beta-amilóides (A $\beta$ ) e hiperfosforilação das proteínas tau, distúrbios bem característicos para a DA (KANAGASINGAM *et al.*, 2020). Além disso, o lipopolissacarídeo presente em sua membrana externa (LPS-Pg), aumenta a atividade da glicogênio sintase quinase (GSK)-3 $\beta$ , promovendo neuroinflamação e aumento da expressão de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e hiperfosforilação das proteínas tau (JIANG *et al.*, 2021)

As proteínas tau são proteínas associadas aos microtúbulos, fundamentais para a efetiva função dos neurônios (RYDER; XENOUDI, 2021). Segundo Dominy *et.al.* (2019), moléculas de *gingipains* em emaranhados de proteínas tau foram encontradas no cérebro de pessoas com DA. Testes realizados identificaram que a proteína tau é fragmentada por influência das *gingipains*, assim como sua posterior fosforilação e ligação com os emaranhados neurofibrilares. Outro alvo importante das

*gingipains* é a Apolipoproteína E (ApoE). O estudo sugere que a ApoE sofre proteólise pelas *gingipains*, podendo inclusive, gerar fragmentos de ApoE neurotóxicos no cérebro de pacientes com DA (LÖNN *et al.*, 2018). Em resposta à injúria causada por exposição crônica aos lipopolissacarídeos de *P. gingivalis* (LPS-Pg), aumenta a concentração de Catepsina B (enzima lisossômica) microglial, induzindo a neuroinflamação e contribuindo para o desenvolvimento da DA (NAKASISHI *et al.*, 2020)

Estudos *in vitro* demonstram que a *P. gingivalis* é capaz de produzir alterações neurodegenerativas semelhantes à DA (KANAGASINGAM *et al.*, 2020). Assim como, um estudo de coorte observacional demonstrou um aumento no declínio cognitivo da DA associado à doença periodontal crônica (IDE *et al.*, 2016). Outro estudo realizado *in vitro* utilizando neurônios derivados de células-tronco pluripotentes induzidas, cultivadas e infectadas por *P. gingivalis* e com expressão persistente de *gingipains* ativas, demonstrou neurodegeneração semelhante à DA, resultando em perda de 25% dos neurônios em 3 dias. Ainda, foram encontradas *gingipains* em mais de 90% dos cérebros de pessoas com a DA, analisados *post-mortem* (HADITSCH *et al.*, 2020).

O tronco cerebral e o periodonto se comunicam por meio do nervo trigêmeo (KANAGASINGAM *et al.*, 2020). Por sua vez, o gânglio trigeminal está localizado adjacente a um núcleo subcortical bem específico no tronco cerebral, o “*locus coeruleus*”, onde foram descritos envoltimentos precoces de emaranhados neurofibrilares contendo compostos de proteína tau super fosforilada nos indivíduos com a DA, sendo apontado inclusive, como a primeira região em que a DA se desenvolve (GOTO *et al.*, 2020). O *Locus coeruleus* é onde o cérebro libera norepinefrina em resposta às emoções e controla também a atenção e o estado de alerta, assim, qualquer alteração nesta região pode afetar o comportamento e humor do indivíduo, o que acontece na DA (PISANI, 2023). Outro local apontado como uma das primeiras áreas do cérebro danificadas pela DA é o hipocampo, sendo que a DA também está associada à atrofia da substância cinzenta no córtex cerebral (BACHTIAR; PUTRI, 2021; DOMINY *et al.*, 2019).

Pesquisas visando o desenvolvimento de inibidores de *gingipains* no possível tratamento da DA, têm ganhado cada vez mais força nos últimos anos (OLSEN; SINGHRAO, 2020). Estas proteases, se mostraram neurotóxicas tanto *in vivo* quanto *in vitro* (DOMINY *et al.*, 2019), tornando a infecção por *P. gingivalis* um fator de risco determinante para o desenvolvimento e progressão da DA (HADITSCH *et al.*, 2020).

Embora muitas ainda estejam em fase de testes, um estudo realizado *in vivo*, utilizando camundongos, confirma a teoria e demonstra, ainda, uma abordagem potencial com o uso de inibidores de *gingipains* no tratamento da periodontite crônica e da DA, demonstrando redução da neuroinflamação e resgate de neurônios no hipocampo (DOMINY *et al.*, 2019). Outra pesquisa com inibidores foi realizada com base na síntese de drogas, teste em animais e testes de Fase 1 e Fase 2/3 da *Food and Drug Administration* (FDA), com aplicação de COR388, um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com bons resultados iniciais, chegando à Fase 2/3, (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823404>) (RYDER, 2020). O desenvolvimento da droga foi suspenso pela FDA, por conta de suas reações adversas, no entanto, um segundo inibidor já concluiu a fase 1 de testes em humanos, o COR588 (NCT04920903), sem dados ainda publicados (RYDER, 2022).

Outras terapias foram apontadas em estudos recentes, visando o tratamento e/ou prevenção da DA, partindo de uma possível relação com a doença periodontal causada pela *P. gingivalis*, como o tratamento periodontal (MEI *et al.*, 2020; HAO *et al.*, 2022), práticas de higiene bucal associadas à antibioticoterapia agressiva (FRENCH, 2022), inclusão de saúde bucal como fator de risco modificável para a DA (KANAGASINGAM *et al.*, 2020), terapias com peptídeos antimicrobianos (LI, 2021), erradicação da *P. gingivalis* (BEYDOUN *et al.*, 2020), tratamento da gengivite com a remoção da placa supragengival (OLSEN, 2021a), terapias com Lactoferritina (OLSEN, 2021b), ácido salviânico B (composto fenólico extraído da Sálvia) (LIU *et al.*, 2020), fototerapia e uso de compostos prebióticos (MAITRE *et al.*, 2021), além de sugerir novos estudos que envolvam como alvo terapêutico a Catepsina B (NAKASISHI *et al.*, 2020; NIE *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2017; RYDER, 2022) e GSK3 $\beta$  (JIANG *et al.*, 2021).

O objetivo desta revisão de escopo é levantar literatura científica sobre a associação entre a bactéria *Porphyromonas gingivalis* e a Doença de Alzheimer, bem como propostas de intervenção terapêutica, com o intuito de discutir potenciais procedimentos de prevenção da DA, baseadas no controle da doença periodontal causada por Pg.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar a literatura sobre a presença da bactéria *Porphyromonas gingivalis* no desenvolvimento da Doença de Alzheimer e o papel do controle da doença periodontal crônica nesse contexto.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a possível associação da bactéria *Porphyromonas gingivalis* na fisiopatologia da Doença de Alzheimer.
- Analisar estudos que contenham propostas de intervenção terapêutica para a doença periodontal crônica e Doença de Alzheimer.
- Discutir possíveis estratégias de prevenção da Doença de Alzheimer, baseadas no tratamento precoce da doença periodontal crônica, causada pela bactéria *Porphyromonas gingivalis*.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Este trabalho trata-se de uma revisão de escopo, método de pesquisa que tem como objetivo explorar a amplitude de estudos disponíveis na literatura, mapeando e resumindo evidências e sugerindo propostas futuras de pesquisas voltadas ao tema, sendo úteis quando o intuito é de analisar evidências emergentes (PETERS *et al.*, 2020). Para a realização desta revisão, as etapas de construção tomaram como base as recomendações do *Joanna Briggs Institute Reviewer's* (PETERS *et al.*, 2015), utilizando o PRISMA *Extension for Scoping Reviews* (TRICCO *et al.*, 2018). É composto por 22 itens, em formato de *checklist*, que comportam os capítulos obrigatórios para realização da revisão de escopo, sendo eles: Título, Resumo, Introdução, Método, Resultados, Discussão e Orçamento.

#### 3.2 PERGUNTA DE PESQUISA

A pergunta que norteou essa revisão de escopo foi: É possível traçar uma estratégia de prevenção da Doença de Alzheimer, por meio do tratamento precoce da doença periodontal crônica, causada pela *P. gingivalis*, com os estudos da atualidade?

#### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos estudos que investigaram a associação da bactéria *P. gingivalis* com o desenvolvimento da DA, incluindo estudos com propostas de intervenção terapêutica, que nos proporcionem base para discussão de possíveis estratégias preventivas. Nenhuma restrição de idioma foi imposta, exceto quando a base de dados permitia apenas um ou mais idiomas.

#### 3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos artigos que associam a doença periodontal à DA, sem incluir a bactéria em questão, *P. gingivalis*, ou que associam com outras bactérias.

#### 3.5 FONTES DE INFORMAÇÃO

As pesquisas foram realizadas nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *CINAHL*, *COCHRANE Library*, *PsycINFO*, *Scopus*, *Web of Science*, *LILACS*, *ProQuest*, *OATD* e *LIVIVO*.

### 3.6 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A fim de recrutar o máximo de estudos possíveis, realizou-se uma reunião com a bibliotecária da Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFSC para elaboração da estratégia de busca nas bases de dados, com protocolo realizado.

Os descritores utilizados como estratégias na pesquisa foram: "Alzheimer disease", "*Porphyromonas gingivalis*" e "periodontitis". Junto aos descritores, foram utilizados operadores booleanos, tais como: AND e OR, compondo as chaves de busca que foram utilizadas para a pesquisa: ("*Alzheimer Disease*" OR "*Acute Confusional Senile Dementia*" OR "*Alzheimer Dementia*" OR "*Alzheimer Dementias*" OR "*Alzheimer Diseases*" OR "*Alzheimer Sclerosis*" OR "*Alzheimer Syndrome*" OR "*Alzheimer Type Dementia*" OR "*Alzheimer Type Dementia (ATD)*" OR "*Alzheimer Type Senile Dementia*" OR "*Alzheimer's Disease*" OR "*Alzheimer's Diseases*" OR "*Alzheimer-Type Dementia (ATD)*" OR "*Alzheimers Diseases*" OR "*Early Onset Alzheimer Disease*" OR "*Familial Alzheimer Disease (FAD)*" OR "*Familial Alzheimer Diseases (FAD)*" OR "*Focal Onset Alzheimer's Disease*" OR "*Late Onset Alzheimer Disease*" OR "*Presenile Alzheimer Dementia*" OR "*Presenile Dementia*" OR "*Primary Senile Degenerative Dementia*" OR "*Senile Dementia*") AND ("*Porphyromonas gingivalis*" OR "*P. gingivalis*" OR "*Bacteroides gingivalis*") AND ("*Periodontitis*" OR "*Pericementitides*" OR "*Pericementitis*" OR "*Periodontitides*" OR "*Pyorrhea*").

### 3.7 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Em um primeiro momento, foram realizadas as buscas nas bases de dados conforme estratégias de busca estruturadas. A pesquisa foi realizada em fevereiro de 2023.

Todos os estudos encontrados foram reunidos na plataforma digital *Mendeley*, retirando as duplicatas. Foram recrutados os estudos com base no título e leitura do resumo, bem como nas palavras-chave, identificando se eles atendiam aos critérios de inclusão para responder à pergunta de pesquisa. A pesquisadora principal leu e selecionou individualmente os estudos nessa etapa.

Os estudos que preencheram os requisitos, foram lidos na íntegra, para verificar compatibilidade com os critérios de inclusão e exclusão. As referências de todos os artigos selecionados foram também analisadas nos moldes da seleção, com o intuito de abranger ainda mais estudos, enriquecendo a pesquisa. Essa etapa

também foi realizada pela pesquisadora principal, individualmente. Dúvidas foram resolvidas após discussão e consenso com a pesquisadora, segundo revisora.

### 3.8 EXTRAÇÃO DE DADOS

Nesta etapa foram selecionadas as informações mais importantes de cada estudo que, de forma coerente, se enquadrassem nos critérios de seleção e respondessem à pergunta de pesquisa.

Foram coletadas as seguintes informações dos estudos: Autores, ano de publicação, tipo de artigo/desenho do estudo, país (localização da realização do estudo) e resultados principais. A pesquisadora principal organizou um quadro no software processador de textos Word para organizar os dados que eram coletados.

### 3.9 ANÁLISE DE DADOS E SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES

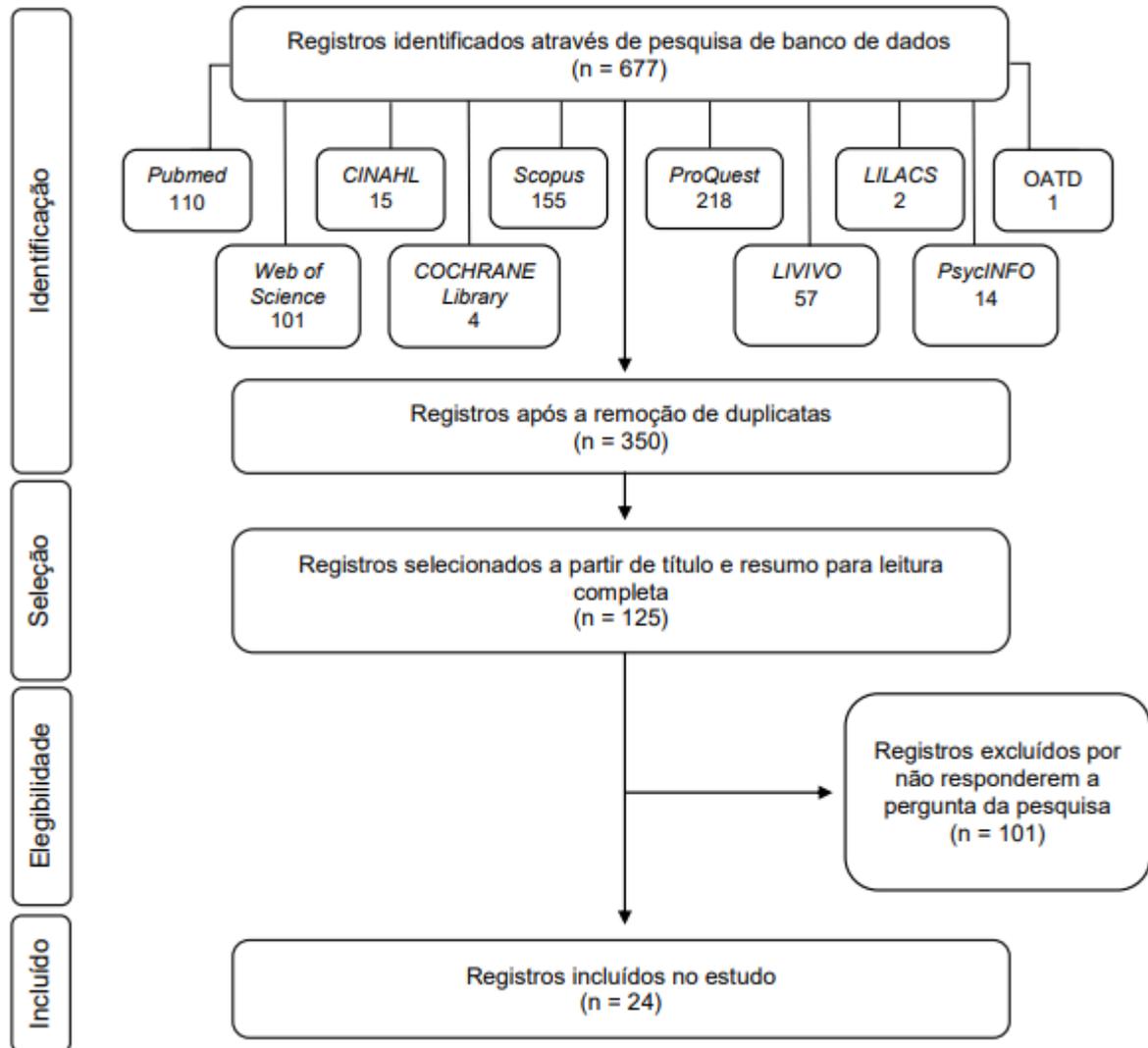
Os dados coletados foram resumidos em um quadro e discutidos retomando a pergunta de pesquisa e objetivos do estudo, a fim de responder a pergunta da revisão, seguindo os critérios pré-estabelecidos. Os resultados foram apresentados de forma descritiva. Também foram sugeridas pesquisas futuras relacionadas ao tema, ou seja, propostas de prevenção relacionadas ao problema de pesquisa.

#### 4 REVISÃO DA LITERATURA

A busca inicial nas bases de dados obteve como resultado 677 publicações, sendo elas: 110 *Pubmed*, 15 *CINAHL*, 4 *COCHRANE Library*, 14 *PsycINFO*, 155 *Scopus*, 101 *Web of Science*, 2 *LILACS*, 218 *ProQuest*, 1 *OATD* e 57 *LIVIVO*. Após a remoção das duplicatas, por meio da plataforma digital *Mendeley Desktop*, restaram 350 publicações. Destes, os títulos e resumos foram lidos resultando em 125 artigos na triagem inicial para realização da leitura completa. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 24 estudos na revisão.

A Figura 1 apresenta o processo de busca, identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos encontrados.

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção das publicações



Fonte: Elaborada pela autora

Dos 125 artigos selecionados na triagem inicial, 101 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, não respondendo à pergunta da pesquisa diretamente, não focando na bactéria *Porphyromonas gingivalis* ou não aprofundando o assunto do objetivo da pesquisa. Os 24 estudos incluídos na pesquisa, todos publicados entre os anos de 2017 e 2023, foram lidos na íntegra e os seus dados foram coletados para realização deste estudo.

O quadro 1 expõe, de forma resumida, os resultados coletados nestes estudos incluídos.

Quadro 1. Resumo de achados nos artigos selecionados para revisão. Florianópolis, 2023.

#	Autores (Ano)	Tipo de artigo e Desenho do estudo	País de origem	Resultados
1	BEYDOUN e cols. (2020)	Artigo original Estudo de coorte retrospectivo	USA	O estudo fornece evidências para associação entre os patógenos periodontais (incluindo Pg) e a DA. Os títulos de IgG de Pg foram ligados a um risco elevado de demência da DA, principalmente entre mulheres ( $p = 0,004$ ) e pacientes acima de 55 anos ( $HR = 1,06$ ) ou 65 anos ( $HR = 1,12$ ) no começo do estudo. Estes títulos também foram associados a um aumento do risco de mortalidade por DA em pacientes com 65 anos ou mais ( $p=0,010$ ); os riscos aumentam conforme o fator idade. Sugere que a erradicação de Pg poderia ser um meio eficaz de retardar o início da DA, além de sugerir uma linha de investigação, com ECR sobre a eficácia do tratamento periodontal contra o surgimento ou desenvolvimento da DA.
2	DOMINY e cols. (2019)	Artigo original Estudo transversal em humanos, <i>post-mortem</i> , animais e <i>in vitro</i>	USA	O DNA da Pg foi encontrado no LCR e saliva de pacientes com DA por qPCR. As cargas de <i>gingipains</i> , Tau e ubiquitina foram maiores na DA do que em tecido cerebral de controle. RgpB (subcategoria das <i>gingipains</i> específicas de arginina R) co-localizada com neurônios, astrócitos, emaranhados de tau e A $\beta$ intraneuronal no hipocampo humano da DA. Kgp (categoria das <i>gingipains</i> específicas de lisina K) e DNA da Pg encontrados no córtex cerebral de DA e em 5 de 6 cérebros-controle. Após injeção de <i>gingipains</i> , o hipocampo de camundongos mostrou neurodegeneração quando comparados aos controles, e a aplicação de inibidores de <i>gingipains</i> diminuiu a neurodegeneração. Pg colonizou o cérebro de camundongos em 6 semanas após infecção e a invasão foi reduzida pelo tratamento com inibidores de Kgp, em análise por PCR. Os camundongos infectados com W83 (cepa de Pg) apresentaram índices maiores de A $\beta$ 1-42 do que os outros 4 grupos. As células SH-SY5Y (células de neuroblastoma humano) mostraram perda de t-tau dose-dependente após 1 hora de infecção por Pg quando comparadas às células não infectadas. Os níveis de t-tau em células infectadas por Pg mutada (deficiente em <i>gingipains</i> ) são semelhantes às células não infectadas. A junção de RpgB

				e Kgp induziu a agregação das células SH-SY5Y e o pré-tratamento com IAM (inibidor não seletivo da cisteína protease iodoacetamida) inibiu a agregação celular. A $\beta$ 1-42 e RgpB foram localizadas na superfície da Pg A $\beta$ 1-42 reduziu a viabilidade de Pg em comparação com outros três grupos.
3	FRENCH (2022)	Artigo de Revisão	Austrália	A revisão aborda o papel da Pg como agente causador da DA e fornece suporte para a possibilidade de tratamento e prevenção da DA, diagnosticada precocemente. Aponta práticas de higiene como meios de prevenção e antibioticoterapia agressiva após diagnóstico de DA de início precoce. Sugere mais estudos.
4	HAO e cols. (2022)	Artigo original Estudo em animais	USA	O estudo mostra uma piora no comportamento, cognição e aceleração do acúmulo de A $\beta$ após infecção oral de Pg em camundongos com DA. Evidencia uma piora no estado neuroinflamatório na DA através da infecção periodontal e consequente invasão de Pg no cérebro e suas complicações. Estes achados são possibilidades para direcionar um fator etiológico, tendo o tratamento periodontal como base para melhora das manifestações clínicas da DA e sua menor prevalência.
5	JIANG e cols. (2021)	Artigo original Estudo em animais	China	O estudo demonstra que a atividade de GSK3 $\beta$ (uma das tauquinases) tem papel importante nas patologias de tau durante infecção sistêmica por LPS-Pg, ativada por via TLR2 e TLR4. Assim, o estudo aponta GSK3 $\beta$ como possível ligação entre a doença periodontal (causada pela Pg ou LPS-Pg) à DA, e potencial alvo terapêutico na prevenção da progressão da DA causada pela periodontite.
6	KANAGASINGAM e cols. (2020)	Artigo de Revisão	Reino unido	A revisão reúne estudos que associam a doença periodontal (incluindo a Pg) com a DA, critérios que tornam a Pg um fator de risco para a DA, assim como as <i>gingipains</i> , associação com a neurodegeneração em si, deterioração da memória, formação de lesões características da DA, como a formação de placas A $\beta$ , emaranhados neurofibrilares de proteínas tau hiperfosforiladas, além do envolvimento das <i>gingipains</i> em filamentos helicoidais emparelhados. A revisão conclui um parecer favorável para o patógeno Pg como agente etiológico potencialmente significativo na fisiopatologia da DA, defende o incentivo à pesquisas voltadas ao uso de inibidores de <i>gingipains</i> como ferramenta importante na prevenção e/ou

				desaceleração do avanço da DA. Por fim, sugere a inclusão de saúde bucal como um fator de risco modificável nas informações de saúde pública da DA.
7	LI e cols. (2021)	Artigo de Revisão	Austrália	A revisão reúne estudos que associam a neuroinflamação induzida por diversos agentes etiológicos microbianos, incluindo a bactéria Pg, com a DA, em especial, a DA de início precoce. Os autores sugerem a terapia com AMPs como agentes antibióticos alternativos na intervenção da DA.
8	LIU e cols. (2020)	Artigo original Estudo em animais	China	Foram realizados testes cognitivos e comportamentais em camundongos infectados com Pg e tratados com SalB (um composto fenólico encontrado na planta da Sálvia). Os resultados comprovaram que o tratamento com SalB (20 e 40mg/kg) por 4 semanas diminuiu os níveis de IL-1 $\beta$ e IL-6, aumentou os níveis de mRNA de bdnf e ngf (fatores neurotróficos) no cérebro destes camundongos, diminuindo o nível de A $\beta$ . O estudo conclui que SalB possui propriedades neuroprotetoras e poderia melhorar o comprometimento cognitivo, inibindo a neuroinflamação e diminuindo o nível de A $\beta$ .
9	MAITRE e cols. (2021)	Artigo de Revisão	França	Compila estudos que associam a microbiota oral, com certo foco na bactéria Pg, e a DA. Aponta diversas limitações dos estudos atuais e sugere estudos longitudinais como essenciais para compreender tal associação. O impacto de tal associação abre propostas terapêuticas complementares, como a fototerapia, compostos prebióticos e cepas prebióticas para um controle global, com foco na microbiota oral e influenciando assim o curso da DA.
10	MEI e cols. (2020)	Artigo de Revisão	China	A revisão aponta diversas associações entre a bactéria Pg e doenças sistêmicas, incluindo neurodegenerativas como a DA. Apresenta estudos que fazem esta associação, com diversos marcadores associados a ambas as doenças. Por fim, a pesquisa reúne estratégias de controle da Pg para o tratamento potencial destas doenças sistêmicas, incluindo a DA, citando os inibidores de <i>gingipains</i> como principal meio de bloquear a neurodegeneração induzida por <i>gingipains</i> , resgatar neurônios do hipocampo e reduzir a produção de A $\beta$ no cérebro de camundongos. Enfatiza a importância da redução da carga de Pg através da intervenção periodontal

				para alcançar benefícios com impacto direto na saúde geral, incluindo o declínio da DA.
11	MOGHADAM e cols. (2022)	Artigo Original Estudo transversal em humanos	Irã	O estudo demonstrou que as cargas de bactérias periodontais, incluindo a Pg, se mostraram maiores na DA quando comparadas ao grupo controle. O maior número de Pg da cavidade oral do grupo com DA, mostrou relação significativa com o aumento dos níveis séricos de IL-1 ( $p = 0,65$ , $p = 0,008$ ) e IL-6 ( $p = 0,60$ , $p = 0,018$ ). Faz associação de seus resultados com outros estudos, justificando a diferença de alguns resultados possivelmente pelo tamanho das amostras. Sugere que o aumento do número destas bactérias patogênicas e consequente aumento da inflamação sistêmica sejam possíveis fatores associados à DA e, devido à inexistência de tratamentos médicos eficazes contra esta doença, a descoberta destas alterações poderia traçar estratégias terapêuticas e preventivas.
12	NAKASISHI e cols. (2020)	Artigo de revisão	Japão	A revisão aborda estudos que fazem a associação da bactéria Pg e a DA, com foco principal na CatB (protease de cisteína lisossômica) microglial que é fortemente induzida pelo LPS-Pg. Aponta a CatB e as <i>gingipains</i> como potenciais alvos para possíveis procedimentos terapêuticos que visem a prevenção da DA relacionada à periodontite, tanto a nível de desencadear, quanto ao nível de progressão.
13	IE e cols. (2019)	Artigo Original Estudo em animais	China	O estudo consiste em três injeções intraperitoneais d Pg, por semana, durante três semanas, em camundongos. Resulta em um aumento da expressão de mRNA de A $\beta$ PP770, enquanto a expressão da enzima conversora (BACE1) não obteve diferença significativa quando comparada ao grupo controle. Um co-cultivo de macrófagos com Pg culminou na elevação do nível de A $\beta$ PP770. Camundongos infectados com <i>gingipains</i> apresentaram aumento da expressão de IL-1 $\beta$ , A $\beta$ PP770, CatB e A $\beta$ no fígado. LPS-Pg e <i>gingipains</i> ativaram inflamassomas NLRP3 dos macrófagos e produziram IL-1 $\beta$ e ativação da sinalização NF-K $\kappa$ B. O estudo sugere a CatB como um novo alvo terapêutico para a prevenção do início e progressão da DA relacionada à periodontite.
				A revisão aborda o patógeno periodontal Pg que induz a produção sistêmica de A $\beta$ e interferindo no sistema

14	OLSEN e cols. (2020)	Artigo de Revisão	Noruega	imunológico periférico destinado a proteger as estruturas cerebrais através de suas proteases ( <i>gingipains</i> ). A invasão de Pg, <i>gingipains</i> e LPS no cérebro devido a um defeito da BHE pode levar ao acúmulo de placas A $\beta$ (peptídeo antimicrobiano) intracerebral, contribuindo para a patogênese da DA. Este acúmulo pode levar 10 a 20 anos para evidenciar o declínio cognitivo da DA, com isso a revisão sugere a necessidade de higiene oral como uma medida profilática viável para a DA.
15	OLSEN (2021)a	Artigo de Revisão	Noruega	A revisão estabelece a relação entre a DA e a periodontite crônica, através da Pg, antecedida pela gengivite. Deste modo, sugere que a neuroinflamação pode ter início antes mesmo do estabelecimento da doença periodontal crônica, através do desenvolvimento da gengivite grave generalizada, embora a concentração de Pg neste período seja baixa. O estudo sugere que a intervenção profilática contra a DA seja feita ainda no período pré-doença periodontal, através da remoção da placa supragengival, embora exista a necessidade de estudos que visem o impacto da gengivite na patogênese da DA.
16	OLSEN (2021)b	Artigo de Revisão	Noruega	O estudo aborda que a Pg invade o tecido cerebral à procura de Ferro, pela desregulação da homeostase do ferro e formação de placas A $\beta$ intracerebrais. Neste contexto, a revisão sugere que os quelantes de ferro, como a Lactoferritina, que se ligam ao ferro livre, tenham um papel importante no tratamento da DA, além de inibir o crescimento da Pg, proteinases e sua capacidade de formar biofilme.
17	PUTRI e cols. (2021)	Artigo de Revisão	Indonésia	O estudo aborda a etiopatogenia da DA, bem como a bactéria Pg e o mecanismo de associação entre as duas. No entanto a revisão frisa a importância da prevenção biomolecular na prevenção da DA, não apenas a manutenção da higiene oral, com isso sugere o uso e aprofundamento de estudos com inibidores de <i>gingipains</i> , como a COR271 Kgp, que reduz a concentração de Pg intracerebral e previne a ruptura interna no hipocampo.
				O artigo é baseado em uma apresentação feita pelo autor no Dia de Celebração para <i>Steven Offenbacher</i> . Reúne estudos sobre a associação entre a periodontite, causada pela

18	RYDER (2020)	Artigo de Reflexão	USA	bactéria Pg e a DA, além de estudos sobre o mecanismo biológico e propostas terapêuticas voltadas ao uso de inibidores de <i>gingipains</i> para tratar tanto a periodontite quanto a DA.
19	RYDER e cols. (2021)	Artigo de revisão	USA	O artigo reúne estudos que fazem associação, expõem os mecanismos biológicos e potenciais terapias associadas à DA e os patógenos periodontais envolvidos na doença periodontal, incluindo a Pg. O estudo traz diversas reflexões acerca das contradições entre os estudos apresentados e questionamentos acerca do tema. Apontando os inibidores de <i>gingipains</i> como possível alternativa terapêutica eficaz para prevenção e tratamento da DA, assim como o papel essencial do dentista no manejo da doença periodontal em pacientes com DA, promovendo a remoção mecânica e controle de placa, bem como a preservação da dentição e melhora cognitiva nestes casos.
20	RYDER (2022)	Artigo de Revisão	USA	A revisão reúne estudos sobre a associação e correlação entre a DA e a periodontite, com foco na Pg, além de trabalhos de intervenção que fortalecem a ligação destas. Reúne artigos que abordam os benefícios da terapia periodontal na prevenção da DA, com melhora da cognição, o uso de antivirais anti-herpéticos, como o aciclovir, demonstrando menor prevalência e gravidade do declínio cognitivo, assim como inibidores de CatB e inibidores de <i>gingipains</i> . Sugere estudos sobre abordagens antimicrobianas sistêmicas de longo e curto prazo para eliminar Pg e fortalecer a hipótese de causalidade na DA.
21	SINGHRAO e cols. (2020)	Artigo de Revisão	Reino unido	A revisão reúne estudos que fazem associação e demonstram os mecanismos biológicos da progressão da DA, através da infecção por Pg e consequente neuroinflamação. Além de citar o desenvolvimento de inibidores de <i>gingipains</i> , como possível proposta terapêutica, o estudo defende que a carga de patógenos, gerada pela má higiene bucal, constitui risco provável para o desenvolvimento da DA em qualquer idade.
22	SINGHRAO e cols. (2019)	Artigo de Revisão	Reino unido	A revisão reúne estudos que associam a exposição à periodontite crônica (incluindo da Pg) por 10 anos ao risco aumentado de desenvolvimento da DA. Assim como, os efeitos da LPS-Pg no cérebro, reforçando a ideia de

				prevenção da doença periodontal com boa higiene bucal ao longo da vida, prevenindo o surgimento da DA.
23	SUREDA e cols. (2020)	Artigo de Revisão	Espanha	O estudo reúne evidências de associação causal da doença periodontal (incluindo o patógeno Pg) e a DA, assim como os LPS-Pg causando neuroinflamação, deposição de placas A $\beta$ e defeitos na memória. Sugere estratégias para equilibrar a microbiota oral, incluindo abordagens baseadas em vacinas polivalentes como possíveis propostas, demonstrando a imunização intranasal com vacina divalente inibindo a perda óssea induzida pela Pg, junto aos cuidados com a saúde bucal, tratamentos com antibióticos, inibição da formação de biofilme, motilidade bacteriana e síntese de enzimas, toxinas e surfactantes produzidos na defesa bacteriana, assim como grandes estudos de coorte que ampliem a compreensão dos mecanismos causais, da microbiota oral e o risco à DA.
24	WU e cols. (2017)	Artigo original Estudo em animais	Japão	O estudo testou a CatB como possível fator desencadeador da neuroinflamação e disfunção neural após exposição sistêmica crônica ao LPS-Pg em camundongos, com injeção intraperitoneal de 1mg/kg por dia, durante 5 semanas. Demonstrou que a exposição crônica de LPS-Pg induz o surgimento de marcadores importantes que se assemelham ao fenótipo da DA, como os déficits de memória e aprendizagem, acúmulo de A $\beta$ neuronal e neuroinflamação no hipocampo de camundongos de meia-idade, dependente de CatB. Tais marcadores foram suprimidos pela inibição genética e farmacológica da CatB. A pesquisa sugere a CatB como alvo terapêutico na prevenção do declínio cognitivo associado à DA e a periodontite.

Fonte: Elaborado pela autora

Siglas: DA (Doença de Alzheimer), Pg (*Porphyromonas gingivalis*), HR (taxa de risco), ECR (Ensaio Controlado Randomizado), LCR (Líquido Cefalorraquidiano), RgpB (subcategoria das *gingipains* específicas de arginina R) Kgp (categoria das *gingipains* específicas de lisina K), PCR (proteína C reativa), A $\beta$  (Beta Amilóide), SH-SY5Y (células de neuroblastoma humano), IAM (inibidor não seletivo da cisteína protease iodoacetamida), LPS (Lipopolissacarídeos), LPS-Pg (Lipopolissacarídeo da *Porphyromonas gingivalis*), TLR (Receptor Toll-Like), GSK3 $\beta$  (Glicogênio Sintase Quinase 3), AMPs (Peptídeos Antimicrobianos), SalB (ácido salvanólico B), IL-1 (Interleucina 1), IL-6 (Interleucina 6), CatB (Catepsina B), BACE1 (Beta-Secretase 1), A $\beta$ PP770 (proteína precursora de beta-amilóide no tecido hepático), NF-Kb (Fator nuclear Kappa B), BHE (Barreira hematoencefálica).

Os resultados reúnem uma gama de propostas terapêuticas e preventivas possíveis para tal condição de associação. Todos os estudos com seus respectivos achados estão resumidos e apresentados no quadro 1, sendo a maioria deles, cerca de 25%, realizados nos Estados Unidos (6 publicações), seguidos de 16,6% realizados na China (4 publicações), incluindo revisões da literatura, artigos originais, estudos *in vitro* e *in vivo*.

Os estudos incluídos abordam a associação entre a doença periodontal crônica causada pela bactéria *Porphyromonas gingivalis* e a DA, bem como, trazem propostas de intervenções ou sugerem estudos focados na prevenção ou tratamento da DA relacionados diretamente ao quadro de periodontite, seguindo os critérios de inclusão impostos por esta revisão.

Dentre os resultados obtidos na revisão, a intervenção periodontal toma destaque como possibilidade viável de diminuir a carga bacteriana da Pg e obter melhora nas manifestações clínicas da DA (HAO *et al.*, 2022; MEI *et al.*, 2020), a erradicação da Pg é apontada como meio eficaz de retardar o desenvolvimento inicial da DA (BEYDOUN *et al.*, 2020), assim como a prevenção da própria doença periodontal em si, com uma boa higiene bucal no decorrer da vida, prevenindo assim o surgimento da DA (SINGHRAO *et al.*, 2019). Outros estudos, antecedem ainda mais as intervenções, se tratando de propostas de prevenção, ainda no período pré-periodontite, estabelecendo o tratamento da gengivite, com a remoção da placa bacteriana supragengival, uma vez que a periodontite pode levar de 10 a 20 anos para desenvolver a DA (OLSEN, 2021a). Levando em conta também as boas práticas, uma higiene bucal meticulosa é apontada como uma medida profilática viável para a DA (OLSEN; SINGHRAO, 2020) associada à antibioticoterapia agressiva após diagnóstico precoce da DA (FRENCH, 2022). Ainda, incluindo a saúde bucal como um fator de risco modificável para a DA, nas cartilhas informativas da saúde pública (KANAGASINGAM *et al.*, 2020), bem como, o papel fundamental do dentista no manejo do tratamento periodontal de pacientes com DA, promovendo preservação da saúde bucal e melhora cognitiva (RYDER *et al.*, 2021).

Levando em conta a invasão bacteriana, causada pela Pg, como principal causa dos distúrbios subsequentes que caracterizam a DA, alguns estudos sugerem ensaios com a terapia antimicrobiana sistêmica, de longo e curto prazo para eliminar a Pg como possibilidade terapêutica da DA (RYDER, 2022), estabelecendo

estratégias que visem o equilíbrio da microbiota oral, assim como a inibição do biofilme, da motilidade bacteriana e da síntese de enzimas, toxinas e surfactantes gerados pela defesa bacteriana, como terapias complementares no tratamento e diminuição do declínio cognitivo da DA. Sugerem ainda, estudos sobre abordagens vacinais polivalentes como estratégias terapêuticas contra a periodontite, uma vez que a placa bacteriana é polimicrobiana (SUREDA *et al.*, 2020). Sendo contraindicada a administração de antibióticos sistêmicos tradicionais por períodos muito extensos, a terapia alternativa com peptídeos antimicrobianos (AMPs) se torna viável, ainda que combinada com outras terapias, no manejo e tratamento da DA (LI *et al.*, 2021).

As *gingipains* se tornaram um alvo terapêutico para a DA em estudos recentes, sendo essenciais para a patogênese da Pg, por escapar do sistema imunológico do hospedeiro. A prevenção ou tratamento da DA por meio da abordagem biomolecular, como o desenvolvimento de inibidores para tais proteases, ganhou destaque em diversas pesquisas incluídas nesta revisão, uma vez que demonstrou ser uma alternativa eficaz na diminuição da neuroinflamação causada pela Pg na DA, atenuando a concentração de DNA de Pg, A $\beta$  e TNF- $\alpha$  no cérebro de pessoas com DA, diminuindo os efeitos neurotóxicos da infecção por Pg (RYDER, 2020). A molécula COR271, inibidor irreversível de Kgp, demonstrou-se capaz de reduzir a infecção de Pg intracerebral e prevenir a ruptura interna do hipocampo (PUTRI *et al.*, 2021), um inibidor análogo foi desenvolvido, o COR388, com propriedades farmacocinéticas superiores e testado in vivo, assim como o COR271, demonstrando eficácia dose-dependente, diminuição da carga bacteriana, A $\beta$  e TNF- $\alpha$  cerebral. Assim, o composto foi alvo de estudos com aplicação de novas drogas, como o NCTC03823404, um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que concluiu os ensaios clínicos de Fase 1a/b (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03418688>), com excelentes resultados, diminuindo inclusive a quantidade de fragmentos de ApoE (Apolipoproteína E) no líquido cefalorraquidiano (outro marcador importante da DA), partindo então para um estudo em Fase 2/3 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823404>). Os resultados do estudo foram apresentados em conferências e os manuscritos estão sendo ainda preparados. Ao longo do estudo foram analisados vários biomarcadores, medidas de cognição e avaliações clínicas, no entanto, a formulação da droga foi colocada em “plena espera clínica” pela Divisão de Neurologia 1 (DN1) da FDA, por apresentar alterações hepáticas em seus participantes. Em contrapartida, um segundo inibidor já

concluiu a fase 1 de testes em humanos, o COR588 (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT04920903), tem se mostrado promissor, mas seus dados ainda não estão publicados (RYDER, 2022).

O Glicogênio sintase quinase (GSK)-3 $\beta$ , é uma enzima quinase abundante no sistema nervoso central e hiperativa no cérebro de pessoas com DA. O estudo sugere que GSK3 $\beta$  é considerada uma tau quinase, induzida por LPS-Pg, envolvida na patologia de tau e conseqüentemente, no desenvolvimento da DA, tornando-se assim uma importante ligação entre a doença periodontal e a DA, podendo ser levantada como alvo terapêutico relevante para prevenir a progressão da doença (JIANG *et al.*, 2021).

Outro alvo relevante para possíveis intervenções terapêuticas visando a prevenção da DA apontado em estudos recentes, é a Catepsina B (CatB), uma enzima lisossômica da família das proteases de cisteína lisossômicas, que é ativada pela exposição crônica ao LPS-Pg, elevando suas concentrações na microglia (NAKASISHI *et al.*, 2020). A CatB promove o processamento e a secreção de IL-1 $\beta$  madura pela microglia ativada e está envolvida na formação de A $\beta$ , contribuindo para o início e/ou progressão da DA (WU *et al.*, 2017; NIE *et al.*, 2019). Considerada essencial para as vias neuroinflamatórias mediadas por LPS-Pg, o desenvolvimento de inibidores de CatB se torna uma alternativa viável no tratamento da DA (RYDER, 2022).

Uma hipótese plausível para a invasão de Pg no sistema nervoso central, é sua busca por ferro, já que não possui sideróforos e captura o ferro do meio extracelular por meio das *gingipains* e LPS. O ferro é encontrado no cérebro humano e em concentrações maiores com o aumento da idade, é abundante nas placas A $\beta$  e acelera a sua agregação. Com isso, pesquisas sugerem o uso de quelantes de ferro, como a Lactoferrina, que podem prevenir o acúmulo de ferro e inibir a agregação de placas A $\beta$ , sendo importante para tratamento da DA (OLSEN, 2021b).

Uma vez que a carga bacteriana de Pg é maior em pacientes com DA, quando comparada ao grupo controle, demonstrando ainda uma elevação dos níveis séricos de IL-1 e IL-6, caracterizando níveis de inflamação sistêmica, se estabelece por si, uma ligação entre a DA e a doença periodontal causada pela Pg (MOGHADAM *et al.*, 2022). Com isso, tratamentos e propostas de estratégias preventivas alternativas e

complementares surgem a partir desta associação, como a fototerapia e uso de compostos prebióticos para modulação do microbioma oral (MAITRE *et al.*, 2021), bem como o ácido salvanólico B (composto fenólico encontrado na Sálvia) que possui propriedades neuroprotetoras, com diminuição do nível de A $\beta$  intracerebral e de marcadores pró-inflamatórios sistêmicos, inibindo a neuroinflamação, podendo promover a melhora do comprometimento cognitivo (LIU *et al.*, 2020).

## 5 DISCUSSÃO

Os dados obtidos e compilados nessa revisão proporcionaram informações relevantes a respeito da fisiopatologia da DA, a patogenia da doença periodontal causada pela bactéria em foco, *Porphyromonas gingivalis*, bem como seu *modus operandi*, a associação entre essas condições e por fim, estratégias preventivas e terapêuticas da DA.

Tendo a neuroinflamação de origem infecciosa, com ativação da microglia e inflamassomas como fator determinante para o surgimento da DA (ELWISHAHY, 2021) as propostas relacionadas a agentes antibióticos apresentam grande destaque em possível tratamento da DA, com uma antibioticoterapia agressiva associada à higiene bucal (FRENCH, 2022), inibição do biofilme e equilíbrio da microbiota oral com cuidados à saúde bucal (SUREDA *et al.*, 2020) e o uso de AMPs (LI *et al.*, 2021) como alternativa de erradicação do principal patógeno periodontal apresentado neste estudo, a *Porphyromonas gingivalis* (BEYDOUN *et al.*, 2020). Assim como o tratamento periodontal (MEI *et al.*, 2020; HAO *et al.*, 2022), uma higiene bucal meticulosa (OLSEN; SINGHRAO, 2020) e o uso de inibidores de *gingipains* (DOMINY *et al.*, 2019; PUTRI *et al.*, 2021; RYDER, 2022), catepsina B (NAKASISHI *et al.*, 2020) e GSK3 $\beta$  (JIANG *et al.*, 2021).

Levando em conta o período de 10 anos suficientes para que a *P. gingivalis*, pela instalação da doença periodontal crônica, se torne um fator de risco para a DA (PRITCHARD *et al.*, 2017), a prevenção da doença periodontal por meio de boas práticas de higiene bucal adotadas ao longo da vida (SINGHRAO *et al.*, 2020) e do tratamento da gengivite, com remoção da placa supragengival (OLSEN, 2021a) se torna uma alternativa de prevenção importante.

Parte dos resultados obtidos podem ser expressamente explicados como terapias que tratam por si a doença periodontal, como instruções de higiene bucal, a remoção de biofilme pela terapia periodontal não-cirúrgica e antibioticoterapia, capazes de criar impacto no microbioma oral, diminuindo a concentração bacteriana e conseqüentemente a melhora do quadro de periodontite (STEFANO *et al.*, 2022). Além disso, o tratamento periodontal proposto, interage diretamente com os marcadores pró-inflamatórios séricos, como as citocinas IL-6, diminuindo seus níveis e minimizando o quadro inflamatório sistêmico (BRESOLIN *et al.*, 2014).

Outros resultados são justificados, sendo significativos os que sugerem o uso de inibidores, como os de *gingipains*, pois estas proteases representam o fator de virulência mais importante para o avanço da Pg e evadem o sistema imunológico do hospedeiro, tornando o ambiente propício para a sobrevivência da mesma, bem como sua invasão (SHEETS *et al.*, 2008). Os inibidores de GSK3, sendo a enzima glicogênio sintase quinase 3 um componente chave para o desenvolvimento da doença neurodegenerativa, atuando diretamente na formação de placas A $\beta$  e dos emaranhados neurofibrilares, característicos da DA (KAYTOR, Michael D.; ORR, Harry T., 2002). Assim como também, os inibidores de Catepsina B (CatB), sendo esta uma enzima lisossômica que atua na degradação de proteínas. É apontada como uma enzima-chave da neuroinflamação na DA, uma vez que na DA a formação dos peptídeos amilóides promovem a ruptura dos lisossomos e liberam a CatB no citosol, induzindo assim a morte celular, sua inibição causa a redução dos efeitos neurotóxicos induzidos pelas placas A $\beta$  (MORENO *et al.*, 2022).

O desafio maior a ser enfrentado em um diagnóstico de DA é principalmente a inexistência de tratamentos, pois não se tem uma patogenia bem definida. Uma vez traçado uma possível via pela qual o desenvolvimento da Doença de Alzheimer acontece, sendo a *P. gingivalis* um agente etiológico provável e a doença periodontal crônica um fator de risco em potencial, é possível conceber meios de prevenção e tratamento eficazes contra a patologia.

Cabe pontuar que a principal limitação desta revisão foi a quantidade reduzida de publicações que respondem aos critérios de inclusão impostos, junto a metodologia ineficaz de alguns estudos que não comprovam a ordem causal das patologias, bem como reúnem amostras muito reduzidas que não permitem analisar o impacto causado a longo prazo pela doença periodontal no risco de desenvolver DA.

Ainda que o estudo apresente evidências importantes que apontam para uma ligação plausível entre as duas condições, é necessário o desenvolvimento de estudos longitudinais prospectivos, que comprovem a causalidade e a cronologia em que os eventos acontecem. Uma vez que a DA é uma doença neurodegenerativa que causa um declínio da função cognitiva, é importante que se pense na possibilidade de que ela tenha surgido antes da presença da doença periodontal, tendo em vista que as mudanças comportamentais afetam a saúde bucal diretamente.

## 6 CONCLUSÃO

Os achados desta revisão sugerem uma ligação importante entre a infecção periodontal causada pela bactéria *P. gingivalis* e a DA, trazendo informações relevantes para a atuação do cirurgião-dentista e demais profissionais que cuidam das pessoas acometidas pela DA, além de apresentarem algumas propostas terapêuticas e/ou medidas preventivas. Entretanto, novos e mais estudos aprofundados são necessários para dar seguimento à investigação e traçar uma rota causal, desde a infecção do indivíduo saudável pela *P. gingivalis*, o desenvolvimento da doença periodontal crônica, o aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, a neuroinflamação, levando, por fim, ao quadro da DA, para que tais propostas terapêuticas e preventivas sejam colocadas em prática e efetivamente sejam comprovadas.

Levando em conta que a DA não tem uma fisiopatologia bem definida, sendo uma enfermidade de causa multifatorial e ainda desconhecida, e que vários caminhos podem levar ao seu desenvolvimento, é lícito questionar se a doença periodontal causada pela infecção por *P. gingivalis* é uma dessas vias. As evidências significativas apresentadas aqui apontam para este caminho. Em sendo a DA uma patologia ainda sem tratamento, cabe considerar algumas dessas estratégias aqui apresentadas para a prevenção e o tratamento da doença periodontal em si e o controle do patógeno *P. gingivalis* da microbiota oral, uma vez identificado, pensando em real prevenção da DA.

## REFERÊNCIAS

BACHTIAR, Endangwiniati; PUTRI, Citraferiana. Infection of Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's Disease and the Suppression of Immunity. **Dental Hypotheses**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 174, 2021. Medknow.

[http://dx.doi.org/10.4103/denthyp.denthyp\\_38\\_21](http://dx.doi.org/10.4103/denthyp.denthyp_38_21).

BAHAR, Bojlul; SINGHRAO, Sim K.. An evaluation of the molecular mode of action of trans-resveratrol in the Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide challenged neuronal cell model. **Molecular Biology Reports**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 147-156, 8 dez. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11033-020-06024-y>.

BEYDOUN, May A.; BEYDOUN, Hind A.; HOSSAIN, Sharmin; EL-HAJJ, Ziad W.; WEISS, Jordan; ZONDERMAN, Alan B.. Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [S.L.], v. 75, n. 1, p. 157-172, 5 maio 2020. IOS Press.

<http://dx.doi.org/10.3233/jad-200064>.

BORSA, Leslie; DUBOIS, Margaux; SACCO, Guillaume; LUPI, Laurence. Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: a systematic review. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 18, n. 17, p. 9312, 3 set. 2021. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18179312>.

BRESOLIN, Adriana Chassot; PRONSATTI, Mariana Menegassi; PASQUALOTTO, Larissa Nicole; NASSAR, Patrícia Oehlmeyer; JORGE, Alex Sandro; SILVA, Edson Antonio Alves da; NASSAR, Carlos Augusto.

Effectiveness of periodontal treatment on the improvement of inflammatory markers in children. **Archives Of Oral Biology**, [S.L.], v. 59, n. 6, p. 639-644, jun. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.03.010>.

CARTER, Chris J.; FRANCE, James; CREAM, Stjohn; SINGHRAO, Sim K.. 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, p. 1-9, 12 dez. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00408>.

ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier: NCT03418688. *A Multiple Ascending Dose Study of COR388*. Bethesda (MD): **National Library of Medicine** (US). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03418688>.

ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier: NCT03823404 *GAIN Trial: Phase 2/3 Study of COR388 in Subjects With Alzheimer's Disease*. Bethesda (MD): **National Library of Medicine** (US) Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03823404>.

DESTA, N.T. Pathophysiological association between periodontal disease and Alzheimer's disease: importance of periodontal health in the elderly. **Journal Of Oral Biosciences**, [S.L.], v. 63, n. 4, p. 351-359, dez. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.job.2021.08.007>.

DOMINY, Stephen S.; LYNCH, Casey; ERMINI, Florian; BENEDYK, Malgorzata; MARCZYK, Agata; KONRADI, Andrei; NGUYEN, Mai; HADITSCH, Ursula; RAHA, Debasish; GRIFFIN, Christina. 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, p. 1-21, jan. 2019. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>.

ELWISHAHY, Abdelrahman; ANTIA, Khatia; BHUSARI, Sneha; ILECHUKWU, Nkorika Chiamaka; HORSTICK, Olaf; WINKLER, Volker. Porphyromonas Gingivalis as a Risk Factor to Alzheimer's Disease: a systematic review. **Journal Of Alzheimer'S Disease Reports**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 721-732, 13 set. 2021. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/adr-200237>.

FRENCH, Peterw. Unfolded p53 in non-neuronal cells supports bacterial etiology of Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, [S.L.], v. 17, n. 12, p. 2619, 2022. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.339476>.

GAUR, Sumit; AGNIHOTRI, Rupali. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association?. **Geriatrics & Gerontology International**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 391-404, 16 dez. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ggi.12425>.

Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. **Geneva**: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. **Geneva**: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

GOTO, Tetsuya; KURAMOTO, Eriko; DHAR, Ashis; WANG, Rachel P.-H.; SEKI, Haruka; IWAI, Haruki; YAMANAKA, Atsushi; MATSUMOTO, Shin-Ei; HARA, Hiromitsu; MICHIKAWA, Makoto. Neurodegeneration of Trigeminal Mesencephalic Neurons by the Tooth Loss Triggers the Progression of Alzheimer's Disease in 3×Tg-AD Model Mice. **Journal Of Alzheimer'S Disease**, [S.L.], p. 1-17, 9 jul. 2020. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-200257>.

GURAV, Abhijit N. Alzheimer's disease and periodontitis - an elusive link. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 60, n. 2, p. 173-180, 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.015>.

HADITSCH, Ursula; ROTH, Theresa; RODRIGUEZ, Leo; HANCOCK, Sandy; CECERE, Thomas; NGUYEN, Mai; ARASTU-KAPUR, Shirin; BROCE, Sean; RAHA, Debasish; LYNCH, Casey C. Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in Porphyromonas gingivalis Infected Neurons with Persistent Expression of Active Gingipains. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [S.L.], v. 75, n. 4, p. 1361-1376, 15 jun. 2020. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-200393>.

HASHIOKA, Sadayuki; INOUE, Ken; MIYAOKA, Tsuyoshi; HAYASHIDA, Maiko; WAKE, Rei; OH-NISHI, Arata; INAGAKI, Masatoshi. The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: more than psychosocial mechanisms. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 15, p. 3723, 30 jul. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20153723>.

HAO, Xiaoxiao; LI, Zhaofei; LI, Wei; KATZ, Jannet; MICHALEK, Suzanne M.; BARNUM, Scott R.; POZZO-MILLER, Lucas; SAITO, Takashi; SAIDO, Takaomi C.; WANG, Qin. Periodontal Infection Aggravates C1q-Mediated Microglial Activation and Synapse Pruning in Alzheimer's Mice. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 13, p. 1-15, 1 fev. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.816640>.

IDE, Mark; HARRIS, Marina; STEVENS, Annette; SUSSAMS, Rebecca; HOPKINS, Viv; CULLIFORD, David; FULLER, James; IBBETT, Paul; RAYBOULD, Rachel; THOMAS, Rhodri. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. **Plos One**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 1-9, 10 mar. 2016. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>.

INOUE, Erika; MINATOZAKI, Shiyo; KATSUTA, Yui; NONAKA, Saori; NAKANISHI, Hiroshi. Human  $\beta$ -Defensin 3 Inhibits Porphyromonas Gingivalis Lipopolysaccharide-Induced Oxidative and Inflammatory Responses of Microglia by Suppression of Cathepsins B and L. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 23, p. 15099, 1 dez. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232315099>.

JIANG, Muzhou; ZHANG, Xinwen; YAN, Xu; MIZUTANI, Shinsuke; KASHIWAZAKI, Haruhiko; NI, Junjun; WU, Zhou. GSK3 $\beta$  is involved in promoting Alzheimer's disease pathologies following chronic systemic exposure to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide in amyloid precursor proteinNL-F/NL-F knock-in mice. **Brain, Behavior, And Immunity**, [S.L.], v. 98, p. 1-12, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2021.08.213>.

KANAGASINGAM, Shalini; CHUKKAPALLI, Sasanka S.; WELBURY, Richard; SINGHRAO, Sim K.. Porphyromonas gingivalis is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer'S Disease Reports**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 501-511, 14 dez. 2020. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/adr-200250>.

KANTARCI, Alpdogan; TOGNONI, Christina M.; YAGHMOOR, Wael; MARGHALANI, Amin; STEPHENS, Danielle; AHN, Jae-Yong; CARRERAS, Isabel; DEDEOGLU, Alpaslan. Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-10, 29 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-75517-4>.

KAYTOR, Michael D.; ORR, Harry T.. The GSK3 $\beta$  signaling cascade and neurodegenerative disease. **Current Opinion In Neurobiology**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 275-278, 1 jun. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0959-4388\(02\)00320-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0959-4388(02)00320-3).

LI, Feijie; HEARN, Milton; BENNETT, Louise E.. The role of microbial infection in the pathogenesis of Alzheimer's disease and the opportunity for protection by anti-microbial peptides. **Critical Reviews In Microbiology**, [S.L.], v. 47, n. 2, p. 240-253, 8 fev. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/1040841x.2021.1876630>.

LIU, Jianwei; WANG, Yiling; GUO, Jing; SUN, Jinyan; SUN, Qinfeng. Salvianolic Acid B improves cognitive impairment by inhibiting neuroinflammation and decreasing A $\beta$  level in Porphyromonas gingivalis-infected mice. **Aging**, [S.L.], v. 12, n. 11, p. 10117-10128, 9 jun. 2020. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.103306>.

LIU, Sixin; BUTLER, Catherine A.; AYTON, Scott; REYNOLDS, Eric C.; DASHPER, Stuart G.. Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Critical Reviews In Microbiology**, [S.L.], p. 1-11, 4 jan. 2023. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/1040841x.2022.2163613>.

LÖNN, J.; LJUNGGREN, S.; KLARSTRÖM-ENGSTRÖM, K.; DEMIREL, I.; BENGTSSON, T.; KARLSSON, H.. Lipoprotein modifications by gingipains of Porphyromonas gingivalis. **Journal Of Periodontal Research**, [S.L.], v. 53, n. 3, p. 403-413, 17 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jre.12527>.

MAITRE, Yoann; MAHALLI, Rachid; MICHENEAU, Pierre; DELPIERRE, Alexis; AMADOR, Gilles; DENIS, Frédéric. Evidence and Therapeutic Perspectives in the Relationship between the Oral Microbiome and Alzheimer's Disease: a systematic review. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 18, n. 21, p. 11157, 24 out. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18211157>.

MEI, Feng; XIE, Mengru; HUANG, Xiaofei; LONG, Yanlin; LU, Xiaofeng; WANG, Xiaoli; CHEN, Lili. Porphyromonas gingivalis and Its Systemic Impact: current status. **Pathogens**, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 944, 13 nov. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9110944>.

MOGHADAM, Majid Taati; AMIRMOZAFARI, Nour; MOJTAHEDI, Ali; BAKHSHAYESH, Babak; SHARIATI, Aref; JAZI, Faramarz Masjedian. Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease:

a pilot study. **Journal Of Clinical Laboratory Analysis**, [S.L.], v. 36, n. 7, p. 1-11, 11 jun. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.24483>.

MORENO, Rafaela Indalecio; ZAMBELLI, Vanessa O.; PICOLO, Gisele; CURY, Yara; MORANDINI, André C.; MARQUES, Antonio Carlos; SCIANI, Juliana Mozer. Caspase-1 and Cathepsin B Inhibitors from Marine Invertebrates, Aiming at a Reduction in Neuroinflammation. **Marine Drugs**, [S.L.], v. 20, n. 10, p. 614, 29 set. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/md20100614>.

NAKANISHI, Hiroshi; NONAKA, Saori; WU, Zhou. Microglial Cathepsin B and Porphyromonas gingivalis Gingipains as Potential Therapeutic Targets for Sporadic Alzheimer's Disease. **Cns & Neurological Disorders - Drug Targets**, [S.L.], v. 19, n. 7, p. 495-502, 26 nov. 2020. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1871527319666200708125130>.

NIE, Ran; WU, Zhou; NI, Junjun; ZENG, Fan; YU, Weixian; ZHANG, Yufeng; KADOWAKI, Tomoko; KASHIWAZAKI, Haruhiko; TEELING, Jessica L.; ZHOU, Yanmin. Porphyromonas gingivalis Infection Induces Amyloid- $\beta$  Accumulation in Monocytes/Macrophages. **Journal Of Alzheimer'S Disease**, [S.L.], v. 72, n. 2, p. 479-494, 12 nov. 2019. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-190298>.

OLSEN, Ingar. Can Porphyromonas gingivalis Contribute to Alzheimer's Disease Already at the Stage of Gingivitis? **Journal Of Alzheimer'S Disease Reports**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 237-241, 6 abr. 2021. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/adr-210006>. [a]

OLSEN, Ingar. Porphyromonas Gingivalis May Seek the Alzheimer's Disease Brain to Acquire Iron from Its Surplus. **Journal Of Alzheimer'S Disease Reports**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 79-86, 20 jan. 2021. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/adr-200272>. [b]

OLSEN, Ingar; SINGHRAO, Sim K.. Porphyromonas gingivalis infection may contribute to systemic and intracerebral amyloid-beta: implications for alzheimer's disease onset. **Expert Review Of Anti-Infective Therapy**, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 1063-1066, 14 jul. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1792292>.

OLSEN, Ingar; SINGHRAO, Sim K.. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? **Journal Of Oral Microbiology**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 29143, jan. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3402/jom.v7.29143>.

OLSEN, Ingar; SINGHRAO, Sim K.. Interaction between genetic factors, Porphyromonas gingivalis and microglia to promote Alzheimer's disease. **Journal Of Oral Microbiology**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1820834, 1 jan. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/20002297.2020.1820834>.

PETERS MD, GODFREY CM, KHALIL H, MCINERNEY P, PARKER D, SOARES CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc*. 2015; 13:141-6.

PETERS MDJ, GODFREY C, MCINERNEY P, MUNN Z, TRICCO AC, KHALIL, H. Chapter 11: Scoping Reviews. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis, JBI, 2020.

PISANI, Flavio; PISANI, Valerio; ARCANGELI, Francesca; HARDING, Alice; SINGHRAO, Sim K.. Locus Coeruleus Dysfunction and Trigeminal Mesencephalic Nucleus Degeneration: a cue for periodontal infection mediated damage in alzheimer's disease?. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 1007, 5 jan. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph20021007>.

PRITCHARD, Anna B.; CREAN, Stjohn; OLSEN, Ingar; SINGHRAO, Sim K.. Periodontitis, Microbiomes and their Role in Alzheimer's Disease. **Frontiers In Aging Neuroscience**, [S.L.], v. 9, p. 1-10, 24 out. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00336>.

PUTRI, Citraferiana; BACHTIAR, Endangwiniati. Infection of Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's Disease and the Suppression of Immunity. **Dental Hypotheses**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 174, 2021. Medknow. [http://dx.doi.org/10.4103/denthyp.denthyp\\_38\\_21](http://dx.doi.org/10.4103/denthyp.denthyp_38_21).

RYDER, Mark I. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: recent findings and potential therapies. **Journal Of Periodontology**, [S.L.], v. 91, n. 1, p. 45-49, 6 ago. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jper.20-0104>.

RYDER, Mark I.; XENOUDI, Pinelopi. Alzheimer disease and the periodontal patient: new insights, connections, and therapies. **Periodontology 2000**, [S.L.], v. 87, n. 1, p. 32-42, 31 ago. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12389>.

RYDER, Mark I. The Link Between Periodontitis and Alzheimer's Disease: reality or yet another association. **Current Oral Health Reports**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 157-166, 23 set. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40496-022-00319-8>.

SHEETS, Shaun M.; ROBLES-PRICE, Antonette G.; MCKENZIE, Rachelle Me; CASIANO, Carlos A.; FLETCHER, Hansel M.. Gingipain-dependent interactions with the host are important for survival of Porphyromonas gingivalis. **Frontiers In Bioscience**, [S.L.], v. , n. 13, p. 3215, 2008. IMR Press. <http://dx.doi.org/10.2741/2922>.

SINGHRAO, Sim K.; HARDING, Alice. Is Alzheimer's disease a polymicrobial host microbiome dysbiosis? **Expert Review Of Anti-Infective Therapy**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 275-277, 19 fev. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1729741>.

SINGHRAO, Sim K.; OLSEN, Ingar. Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's

disease. **Journal Of Oral Microbiology**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1563405, 1 jan. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/20002297.2018.1563405>.

STEFANO, Mattia di; POLIZZI, Alessandro; SANTONOCITO, Simona; ROMANO, Alessandra; LOMBARDI, Teresa; ISOLA, Gaetano. Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: a critical review on prevention and treatment. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 5142, 5 maio de 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23095142>.

SUREDA, Antoni; DAGLIA, Maria; CASTILLA, Sandro Argüelles; SANADGOL, Nima; NABAVI, Seyed Fazel; KHAN, Haroon; BELWAL, Tarun; JEANDET, Philippe; MARCHESE, Anna; PISTOLLATO, Francesca. Oral microbiota and Alzheimer's disease: do all roads lead to rome?. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 151, p. 104582, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104582>.

TRICCO, Andrea C.; LILLIE, Erin; ZARIN, Wasifa; O'BRIEN, Kelly K.; COLQUHOUN, Heather; LEVAC, Danielle; MOHER, David; PETERS, Micah D.J.; HORSLEY, Tanya; WEEKS, Laura. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 169, n. 7, p. 467-473, 2 out. 2018.

WU, Zhou; NI, Junjun; LIU, Yicong; TEELING, Jessica L.; TAKAYAMA, Fumiko; COLLCUTT, Alex; IBBETT, Paul; NAKANISHI, Hiroshi. Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. **Brain, Behavior, And Immunity**, [S.L.], v. 65, p. 350-361, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.002>.

## ANEXO A – ATA DE DEFESA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE ODONTOLOGIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

### ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 12 dias do mês de maio de 2023, às 14:00 horas, em sessão pública, via Plataforma Google Meet, na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora Dra. Ana Lúcia Schaefer Ferreira de Mello e pelos examinadores: 1- Prof. Dr. Mario Vinicius Zendron, e 2 - Mestre Mateus Cardoso Pereira, a aluna Daniella Slaviero apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: “É possível prevenir a Doença de Alzheimer com controle da doença periodontal crônica, causada por *Porphyromonas gingivalis*? Uma revisão de escopo”, como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela aprovação do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pela aluna orientanda.



Documento assinado digitalmente  
**Ana Lucia Schaefer Ferreira de Mello**  
Data: 12/05/2023 15:26:30-0300  
CPF: \*\*\*.076.029-\*\*  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

#### Presidente da Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente  
**MARIO VINICIUS ZENDRON**  
Data: 12/05/2023 15:35:45-0300  
CPF: \*\*\*.940.469-\*\*  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

#### Examinador 1



Documento assinado digitalmente  
**MATEUS CARDOSO PEREIRA**  
Data: 12/05/2023 15:38:47-0300  
CPF: \*\*\*.531.789-\*\*  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

#### Examinador 2



Documento assinado digitalmente  
**Daniella Slaviero**  
Data: 12/05/2023 15:59:02-0300  
CPF: \*\*\*.574.169-\*\*  
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Aluno