

**UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ**

**Letícia Maria da Silva  
Stefanie Pereira de Medeiros**

**A INTER-RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL  
E DOENÇA DE ALZHEIMER:  
revisão de literatura**

**Taubaté  
2020**

**Letícia Maria da Silva**  
**Stefanie Pereira de Medeiros**

**A INTER-RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL  
E DOENÇA DE ALZHEIMER:  
revisão de literatura**

Trabalho de graduação apresentado ao  
Departamento de Odontologia da Universidade de  
Taubaté como parte dos requisitos para obtenção do  
título de bacharel em Odontologia  
Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Priscila de Macedo Máximo

**Taubaté**  
**2020**

**Grupo Especial de Tratamento da Informação - GETI  
Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI  
Universidade de Taubaté – UNITAU**

S586i

Silva, Letícia Maria da

A inter-relação entre doença periodontal e doença de Alzheimer: revisão de literatura / Letícia Maria da Silva , Stéfanie Pereira de Medeiros. -- 2020.

40 f. : il.

Monografia (graduação) – Universidade de Taubaté, Departamento de Odontologia, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Priscila de Macedo Máximo, Departamento de Odontologia.

1. Doença de Alzheimer. 2. Doença periodontal. 3. Porphyromonas gengivalis. I. Medeiros, Stéfanie Pereira de. II. Universidade de Taubaté. Departamento de Odontologia. III. Título.

CDD – 617.632

**LETÍCIA MARIA DA SILVA  
STÉFANIE PEREIRA DE MEDEIROS  
A INTER-RELAÇÃO ENTRE DOENÇA  
PERIODONTAL E DOENÇA DE ALZHEIMER:  
revisão de literatura**

Trabalho de graduação apresentado ao  
Departamento de Odontologia da Universidade de  
Taubaté para obtenção do Certificado de Graduação  
pelo curso de Odontologia  
Área de Concentração: Periodontia

Data: 23/11/2020

Resultado:

**BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Priscila de Macedo Maximo

Universidade de Taubaté

Assinatura

Prof. Dr. Davi Romeiro Aquino

Universidade de Taubaté

Assinatura

Prof<sup>a</sup>. Isabelle Schalch de Oliveira Campos

Universidade de Taubaté

Assinatura

## **DEDICATÓRIAS**

Dedico este trabalho aos meus pais, sem os quais nada seria possível, aos meus irmãos e ao meu namorado, que me deram suporte em toda trajetória.

Letícia Silva

Dedico este projeto aos meus pais agradeço pelo apoio incondicional em todos os momentos difíceis da minha trajetória acadêmica e por terem me ajudado a tornar esse sonho realidade, ao meu namorado por me apoiar sempre e me ajudar, e a minha vó por ter me incentivado desde cedo a importância do conhecimento.

Stéfanie Medeiros

## **AGRADECIMENTOS**

Devemos inteiramente à Deus o sucesso deste trabalho.

Agradecemos aos nossos professores da graduação por todo o esforço e empenho em passar seus conhecimentos, contribuindo para a nossa formação durante esses 4 anos.

A nossa orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Priscila de Macedo Máximo, por nos guiar na realização deste trabalho, sempre com palavras bondosas e de inspiração.

Agradecemos às nossas amigas, em especial Ana Carolina Reis, Gabriela Paula, Isabella Moraes, Larissa Silva e Larissa Nobre por dividir todas as alegrias e angústias durante os anos da faculdade.

E por fim, gostaríamos de agradecer a todos que de forma indireta contribuíram para construção desse trabalho.

*“Eu sonho com um país onde a educação  
prevalecerá”*

Malala Yousafzai

## RESUMO

O presente trabalho objetivou correlacionar a periodontite, uma das patologias bucais mais prevalentes no mundo, com a doença de Alzheimer, doença neurodegenerativa, que ocorre entre os idosos, por meio dos fatores envolvidos na sua etiologia e na sua patogênese. Para tanto foi realizada uma revisão de literatura baseada em artigos científicos, nas seguintes bases de dados: Google acadêmico, PubMed e Scielo, utilizando as palavras-chave: doença de Alzheimer, doença periodontal e *Porphyromonas gingivalis*. Foi apresentada uma discussão levando em consideração os aspectos inflamatórios e a microbiota existente em pacientes com ambas as doenças. Os resultados demonstraram que há pesquisas afirmando a doença periodontal como precursora e/ou contribuinte para progressão das doenças neurodegenerativas, e outras que não estabelecem uma associação significativa entre as doenças. Concluiu-se que há a necessidade da realização de mais estudos para a comprovação da possível inter-relação, pois não foram encontradas conclusões concretas.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Doença periodontal. *Porphyromonas gingivalis*.



## ABSTRACT

The present study aims to correlate periodontitis, one of the most prevalent oral diseases in the world, with Alzheimer's disease, the neurodegenerative disease, which occurs among the elderly, through the factors involved in its etiology and pathogenesis. For this purpose, a literature review based on scientific articles was carried out in the following databases: Google Scholar, PubMed and Scielo, using the keywords: Alzheimer's disease, periodontal disease and *Porphyromonas gingivalis*. A discussion was presented about the inflammatory aspects and the microbiota present in patients with both diseases. The results showed that there is an affirmative research on periodontal diseases as precursors and / or contributors to the progress of neurodegenerative diseases, and others that do not establish a significant association between these diseases. It was concluded that it is necessary further studies to prove the possible interrelationship, as no conclusions concrete were found.

**Keywords:** Alzheimer's Disease. Periodontal Disease. *Porphyromonas gingivalis*.

## **LISTAS DE TABELAS**

Tabela 1 - Classificação da periodontite com base nos estágios .....	18
Tabela 2 - Classificação da periodontite com base em graus .....	20

## LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 - Patogênese da periodontite .....	22
Figura 2 - Estágios da doença de Alzheimer.....	25
Figura 3 - Possíveis vias para a patogênese da doença de Alzheimer .....	29
Figura 4 - Esquema de diferentes doenças sistêmicas e sua associação com patógenos orais.....	31

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Dados de doenças neurodegenerativas nos Estados Unidos, 2020.....	25
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

*A.a* - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

*P.g* - *Porphyromonas gingivalis*

*P.i* - *Prevotella intermedia*

*F.n* - *Fusobacterium nucleatum*

*T.f* - *Tannerella forsythia*

*E.c* - *Eikenella corrodens*

*T.d* - *Treponema denticola*

DA - Doença de Alzheimer

LPS - Lipopolissacarídeo

IL 1 $\alpha$  - Interleucina -1 $\alpha$

IL1 $\beta$  - Interleucina - 1 $\beta$

IL6 - Interleucina - 6

TNF - Fator de necrose tumoral

MMP - Metaloproteinases da matriz

PMNs - Polimorfonucleares

PGs - Prostaglandinas

MCI - Déficit cognitivo leve

HbA1c - Hemoglobina glicada

hsCRP - Proteína C reativa de alta sensibilidade

DP - Doença periodontal

SNC - Sistema nervoso central

APP - Proteína precursora de amilóide

A $\beta$ P - Proteína beta amilóide

NFTs - Emaranhados neurofibrilares

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral- $\alpha$

PCR - Proteína-C reativa

IMC - Índice de massa corporal

PIC - Perda de inserção clínica

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

$\beta$ -amilóide - Proteína beta amilóide

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	16
2.1 Doença Periodontal .....	16
2.1.1 Classificação da doença periodontal.....	17
2.1.2 Etiologia da doença periodontal .....	21
2.1.3 Patogênese da doença periodontal.....	22
2.2 Doença de Alzheimer.....	24
2.2.1 Estágios da Doença de Alzheimer .....	25
2.2.2 Diagnóstico e tratamento .....	26
2.3 Inter-relação entre doença periodontal e doença de Alzheimer.....	28
<b>3 DISCUSSÃO</b> .....	33
<b>4 CONCLUSÕES</b> .....	37
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	38

## 1 INTRODUÇÃO

A periodontite, último estágio da doença periodontal, é uma inflamação que atinge o periodonto de suporte. A periodontite pode ser definida como uma doença inflamatória, crônica, multifatorial associada ao biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental (Papapanou et al., 2018). Estudos epidemiológicos de doenças destrutivas em áreas urbanas e isoladas da América Latina, indicam sua alta prevalência e a baixa extensão da perda de inserção periodontal (Oppermann et al., 2015).

A associação entre as doenças periodontais e algumas condições sistêmicas têm sido destacadas por apresentarem fatores biológicos, etiológicos, genéticos e ambientais similares (Albandar et al., 2018). Atualmente, existe uma evidência científica que associa eventos adversos à distância como: acidente vascular cerebral (Dregan et al., 2014), artrite reumatoide (Molon et al., 2019), doenças cardiovasculares (Seitz et al., 2019), doença de Alzheimer (DA) (Bui et al., 2019), entre outras às doenças periodontais.

A doença periodontal (DP) apresenta alguns microrganismos predominantes como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a), *Porphyromonas gingivalis* (P.g), *Prevotella intermedia* (P.i), *Fusobacterium nucleatum* (F.n), *Tannerella forsythia* (T.f), *Eikenella corrodens* (E.c) e *Treponema denticola* (T.d) (Socransky & Haffajee, 2005; Filoche et al., 2010), alguns deles podem estar presentes também na microbiota da DA. Estudos têm demonstrado que o P.g, é um dos microrganismos que apresenta forte correlação entre periodontite e a DA (Singh et al., 2015; Dominy et al., 2019).

Por sua vez, há mais de uma década a DA é tida como a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade (Serenikil & Vittall, 2008). Esta doença caracteriza-se por um comprometimento progressivo e irreversível da memória, do pensamento, da linguagem e da aprendizagem (Bui et al., 2019).

A demência da DA refere-se a um início e cursos específicos de declínio cognitivo e funcional associados à idade, juntamente com uma neuropatologia específica (Gurav, 2014). Foi descrito pela primeira vez pelo médico psiquiatra e neuropatologista alemão, Alois Alzheimer, em 1906.

Critérios modernos de diagnóstico clínico foram desenvolvidos e propostos para reconhecer estágios pré-clínicos da doença, com o uso de biomarcadores. De acordo com Soria Lopez et al., 2019, o uso de testes com biomarcadores contribui

para a precisão dos diagnósticos sobre a presença da DA e sua extensão, já que esses testes vão apoiar um diagnóstico clínico de DA no contexto de apresentações atípicas (variantes comportamentais, de linguagem ou visuais; idade) ou quando critérios de diagnóstico para outras etiologias são atendidos.

Assim, o objetivo desse estudo foi verificar a inter-relação entre a periodontite e a DA, por meio dos fatores envolvidos na sua etiologia e na sua patogênese.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Doença Periodontal

O periodonto trata-se de um sistema dinâmico que tem como função sustentar e proteger os dentes, é uma palavra de origem grega onde “peri” significa “em torno de” e “odonto” significa “dente”. A DP pode atingir e destruir os tecidos que compõem o periodonto de sustentação dos dentes, composto por osso alveolar, ligamento periodontal e cimento radicular.

De acordo com Gurav (2014), a periodontite é definida como a infecção oral mais comum que afeta o ser humano, sendo a principal causa de perda dentária em adultos em todo o mundo. É caracterizada por sangramento, podendo ou não haver secreção purulenta na gengiva, aprofundamento progressivo do sulco, halitose oral, espaçamento entre dentes e mobilidade dentária em estágios avançados.

Steffens & Marcantonio (2018) baseados no Workshop Mundial para a Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares, realizado do dia 9 a 11 de novembro de 2017 em Chicago, nos Estados Unidos, em conjunto com a Academia Americana de Periodontia e com a Federação Europeia de Periodontia publicaram um estudo com o intuito de atualizar a classificação vigente desde 1999. De acordo com a nova classificação, o grupo pode ser dividido em: doenças periodontais necrosantes, periodontite e periodontite como manifestação de doenças sistêmicas.

A periodontite é definida como “doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental” (Papapanou et al., 2018).

O periodonto saudável apresenta sulco gengival de até 3 mm de profundidade, passando a ser chamado de bolsa periodontal quando ocorre o seu aprofundamento patológico. A bolsa periodontal é colonizada por patógenos periodontais gram negativos, anaeróbios, em especiais: *A.a*, *P.g*, *P.i*, *F.n*, *T.f*, *E.c* e *T.d* (Gurav, 2014).

No contexto do Workshop Mundial de 2017, Tonetti, Greenwell e Kornman (2018) explanam que um paciente é diagnosticado como portador de periodontite se ao exame periodontal: 1. A perda de inserção clínica (PIC) interdental é detectável em  $\geq 2$  dentes não adjacentes ou 2. A PIC apresentar  $\geq 3$  mm com bolsa e  $>3$  mm é detectável em  $\geq 2$  dentes.

### **2.1.1 Classificação da doença periodontal**

A periodontite é classificada de acordo com seu grau e estágio. Papapanou et al. (2018) explicam que o estágio depende da gravidade da doença, da sua complexidade e ainda inclui uma descrição da extensão e distribuição da doença na dentição.

Tonetti, Greenwell e Kornman em 2018, afirmaram que a característica determinante para classificar a periodontite, de acordo com seu estágio, é a PIC, e em sua ausência utiliza-se a perda óssea radiográfica. Contudo, na presença de fatores de complexibilidade, a doença pode ser classificada em um estágio superior, como por exemplo, um caso de envolvimento de furca grau II ou III, passará para o estágio III ou IV, independente da perda de inserção clínica. Em pacientes pós-tratamento deve-se atentar que, se um fator de complexibilidade de mudança de estágio for eliminado, o estágio não deve retroceder para o seu antecessor, pois esse fator deve ser considerado na fase de manutenção.

Segundo Steffens & Marcantonio (2018), para todos os estágios deve-se classificar ainda quanto à extensão: localizada (até 30% dos dentes afetados), generalizada (mais de 30% dos dentes) ou padrão molar/incisivo.

**Tabela 1 - Classificação da periodontite com base nos estágios definidos pela gravidade (de acordo com o nível de perda de inserção clínica interdental, perda óssea radiográfica e perda dentária), complexidade, extensão e distribuição**

Estágio da periodontite		Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	Estágio 4
Gravidade	Perda de inserção clínica (local de maior perda)	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Perda óssea na radiografia	Terço coronal (<15%)	Terço coronal (15% a 33%)	Estendendo-se ao terço médio ou apical da raiz	
	Perda dentária	Sem perda dentária devido a periodontite		Perda dentária devido a periodontite em ≤ 4 dentes	Perda dentária devido a periodontite em ≥ 5 dentes
Complexidade	Local	Profundidade de sondagem máxima ≤ 4mm Perda óssea principalmente horizontal	Profundidade de sondagem máxima ≤ 5 mm Perda óssea principalmente horizontal	Além da complexidade do estágio 2: Profundidade de sondagem ≥ 6 mm Perda óssea vertical ≥ 3 mm Envolvimento de furca classe 2 ou 3 Defeito moderado na crista	Além da complexidade do estágio 3: Necessidade de reabilitação complexa devido a: Disfunção mastigatória Trauma oclusal secundário (dente com grau de mobilidade ≥ 2) Defeito grave na crista Colapso da mordida Menos de 20 dentes restantes (10 pares opostos)

**Fonte:** Journal of Clinical Periodontology (Papapanou et al., 2018)

Quanto ao grau, Papapanou et al. (2018) dissertam que este reflete o risco de progressão da doença e seus efeitos na saúde sistêmica. Ele fornece informações adicionais sobre características biológicas da doença, incluindo avaliação do risco de progressão, análise da taxa de progressão, análise de possíveis resultados negativos do tratamento e avaliação do risco que a doença ou seu tratamento podem causar no estado de saúde geral do paciente.

Para essa classificação, Steffens & Marcantonio (2018) identificaram 3 graus distintos: grau A – taxa lenta de progressão. Sua característica determinante é a evidência direta de não progressão de PIC por 5 anos ou indireta de perda óssea/ano de até 0,25 mm. Como característica secundária apontaram pacientes

com grande acúmulo de biofilme, mas pouca destruição periodontal. Este grau não apresenta fatores de risco que possam modificar a graduação; grau B – taxa moderada de progressão. Sua característica determinante é a evidência direta de progressão de PIC inferior a 2 mm em 5 anos ou indireta de perda óssea/ano de 0,25 -1 mm. Sua característica secundária é indicada por destruição compatível com depósitos de biofilme. Apresenta fatores de risco que podem modificar a graduação como fumantes abaixo de 10 cigarros ao dia ou HbA1c < 7% em pacientes com diabetes mellitus; grau C – taxa rápida de progressão. Sua característica determinante é a evidência direta de progressão de PIC igual ou superior a 2 mm em 5 anos ou indireta de perda óssea/ano superior a 1 mm. A característica secundária é caracterizada por destruição excedente ao esperado para a quantidade de biofilme. Fatores de risco que podem modificar a graduação incluem tabagismo (10 ou mais cigarros/dia) ou pacientes com diabetes mellitus (HbA1c igual ou superior a 7%). Um fator de risco deve mudar a classificação para um valor mais alto, independentemente do critério principal representado pela taxa de progressão.

Desse modo, segundo Tonetti, Greenwell e Kornman (2018), sempre que disponível deve-se usar a evidência direta para classificação da periodontite e na sua ausência, a estimativa indireta é utilizada, baseando-se na perda óssea em função da idade no dente mais afetado ou apresentação do caso (fenótipo).

**Tabela 2 - Classificação da periodontite com base em graus que refletem características biológicas da doença, incluindo evidência ou risco de rápida progressão, resposta antecipada ao tratamento e efeitos na saúde sistêmica**

Grau da periodontite			Grau A: taxa lenta de progressão	Grau B: taxa moderada de progressão	Grau C: taxa rápida de progressão
Critérios primários	Evidência direta de progressão	Dados longitudinais (Perda óssea radiográfica ou perda de inserção clínica)	Evidência de nenhuma perda em 5 anos	< 2 mm em 5 anos	≥ 2 mm em 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% perda óssea/ idade	< 0,25	0,25 a 1,0	> 1,0
		Fenótipo do caso	Depósitos de biofilme com baixos níveis de destruição	Destruição proporcional aos depósitos de biofilme	A destruição excede a expectativa devido aos depósitos de biofilme;  Padrões clínicos específicos sugestivos de períodos de rápida progressão e/ ou doenças precoces  Falta de resposta esperada a terapias padrão de controle bacteriano
Modificadores de grau	Fatores de risco	Fumar	Não fumante	Fuma < 10 cigarros / dia	Fuma ≥ 10 cigarros / dia
		Diabetes	Normoglicêmico / sem diagnóstico de diabetes	HbA1c <7% em pacientes com diabetes	HbA1c ≥ 7% em pacientes com diabetes
Risco de impacto sistêmico da periodontite	Carga inflamatória	Alta sensibilidade CRP (hsCRP)	< 1 mg/L	1 a 3 mg/L	> 3 mg/L
Biomarcadores	Indicadores de perda de inserção clínica e perda óssea	Saliva, fluido crevicular gengival, soro	?	?	?

**Fonte:** Journal of Clinical Periodontology (Papapanou et al., 2018)

\* As células coloridas de cinza referem-se a dados que necessitam de comprovação com evidências específicas

### **2.1.2 Etiologia da doença periodontal**

De acordo com Gasner & Schure (2020) a DP tem etiologia multifatorial. Os fatores de risco específicos do paciente podem ser subdivididos em fatores de risco modificáveis, como tabagismo, higiene bucal inadequada, diabetes e gravidez, e fatores de risco não modificáveis, como idade, hereditariedade e doenças genéticas.

O diabetes mellitus é um dos principais contribuintes para as doenças periodontais. Os fluidos gengivais têm maiores concentrações de mediadores inflamatórios, incluindo diferentes tipos de citocinas, em pacientes diabéticos com periodontite em comparação aos indivíduos não diabéticos com periodontite (Nazir, 2017).

Práticas inadequadas de higiene bucal desempenham papel importante no início e no desenvolvimento da DP, pois levam ao acúmulo de bactérias e placa bacteriana nos dentes, iniciando uma inflamação na gengiva, a gengivite e potencialmente progredindo para a periodontite. Os microrganismos anaeróbicos responsáveis pela progressão da DP colonizam áreas mais profundas do periodonto, onde podem executar suas ações destrutivas, causando inflamação ao desencadear a liberação de mediadores inflamatórios, e outros produtos defensivos do hospedeiro (Ridgeway, 2000; Nazir, 2017; Gasner & Schure, 2020).

O tabagismo, um fator de risco de destaque para a DP, pode aumentar o risco de DP em 5 à 20 vezes e está associado com maiores níveis de perda óssea, PIC, bolsas periodontais profundas associadas à doença e perda dentária, quando comparados aos não fumantes. Além do aumento da gravidade das doenças periodontais, o tabagismo também está associado a uma diminuição significativa no eficácia dos tratamentos (Bergstrom, 2004; Zee, 2009; Gasner & Schure, 2020).

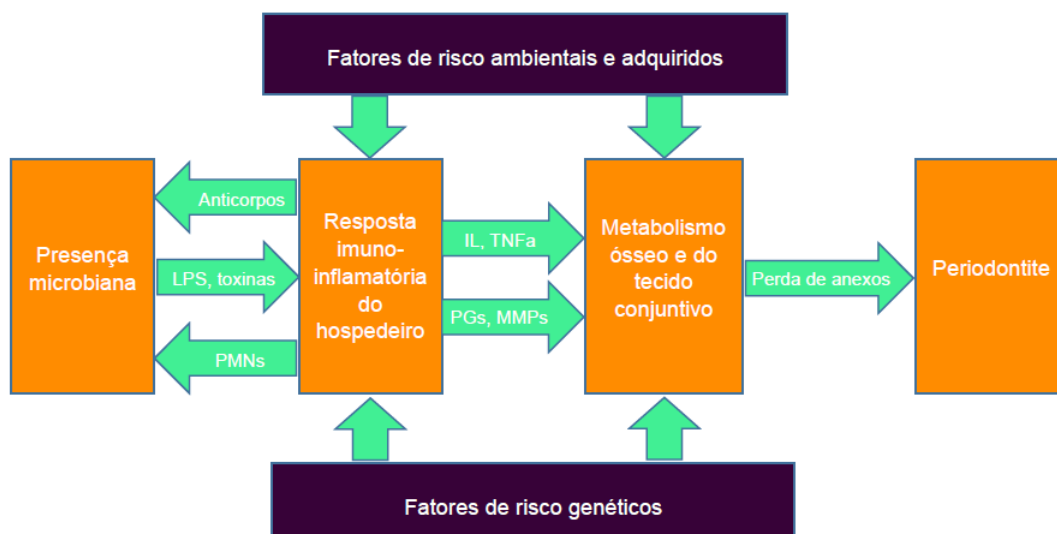
### 2.1.3 Patogênese da doença periodontal

Refere-se ao modo como os patógenos periodontais agredem o organismo e os mecanismos pelos quais o hospedeiro responde à essa agressão. Um dos modelos para explicar a patogênese da DP foi proposto por Page & Kornman em 1997, no qual afirmaram que a periodontite humana é iniciada e perpetuada por um grupo de microrganismos, composto predominantemente por bactérias gram negativas, anaeróbias ou microaerofílicas que colonizam a área subgingival.

Segundo Page e Kornman (1997), a flora patogênica periodontal libera uma série de enzimas proteolíticas que são capazes de clivar proteínas e estão ligadas diretamente à destruição de tecidos moles e duros que sustentam os dentes. Os lipopolissacarídeos (LPS) presentes nas bactérias gram negativas também contribuem para a destruição do tecido periodontal, amplificando a resposta do hospedeiro e gerando fatores pró-inflamatórios como: interleucinas (IL): IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF –  $\alpha$ ), prostanoídes, e metaloproteinases da matriz (MMP), pelo tecido hospedeiro.

Os mecanismos de defesa do hospedeiro acionam células de defesa como neutrófilos e monócitos, que secretam citocinas como IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , TNF –  $\alpha$  na região do periodonto que está sofrendo a agressão. Apesar dessas citocinas serem secretadas como movimentos de defesa pelo organismo, elas atuam como fator de reabsorção óssea e autodestruição dos tecidos devido à expressão exagerada das enzimas proteolíticas teciduais, sendo chamada pelos autores de “faca de dois gumes” (Page e Kornman, 1997).

Figura 1 - Patogênese da periodontite



Fonte: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction (Page e Kornman, 1997)

Segundo Dioguardi et al. (2020), após o acúmulo de placa e produtos bacterianos nos dentes, o hospedeiro responde com uma reação inflamatória na tentativa de remover os microrganismos patogênicos. Quando essas reações não são capazes de realizar a eliminação dos agentes etiológicos, podem tornarem-se crônicas, com o recrutamento de diferentes populações celulares (como granulócitos, macrófagos e linfócitos) e produção de citocinas pró-inflamatórias, causando remodelação tecidual e destruição periodontal. Os danos teciduais são causados, predominantemente, pelas proteases liberadas pelo sistema imunológico do hospedeiro, como as collagenases de neutrófilos, que degradam o colágeno do tecido conjuntivo para produzir o espaço necessário para a infiltração inflamatória.

Na DP o equilíbrio entre a resposta imune e os microrganismos subgengivais é alterado, levando à inflamação descontrolada, caracterizada pela produção de um alto nível de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF, levando à destruição tecidual.



## 2.2 Doença de Alzheimer

A demência é uma patologia que atinge sobretudo os aspectos cognitivos do paciente, como memória, capacidade de discernir e assimilar conhecimento, comumente relacionada aos idosos. O principal tipo de demência é a doença de Alzheimer, que pode ocorrer em qualquer idade, mas tem maior prevalência em idosos, sendo uma doença que causa danos e morte das células cerebrais, apresentando como consequência desde a perda de memória leve até a incapacidade física, de acordo com o estágio da patologia.

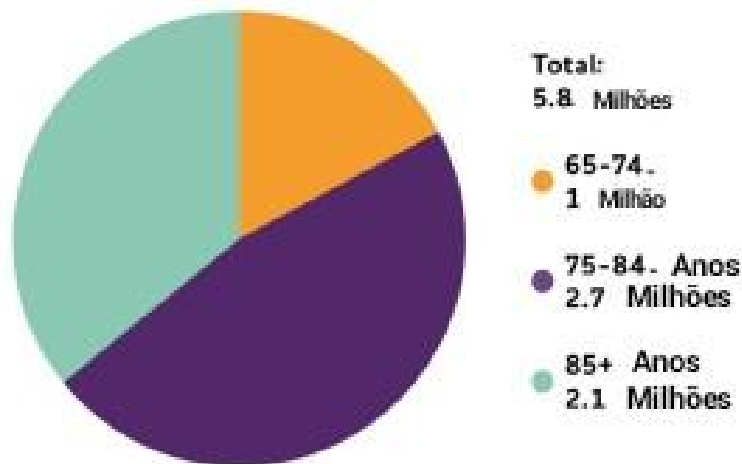
Segundo Teixeira et al. (2017) a DA está associada a maioria dos casos de demências, suas características patológicas incluem perda sináptica, presença de placas senis e emaranhados neurofibrilares (NFTs). As placas senis são formadas a partir do acúmulo da proteína beta amiloide ( $\beta$ -amilóide), e os NFTs são causados por alteração química na estrutura da proteína tau, que é a proteína encarregada pela formação dos microtúbulos que realizam o deslocamento de nutrientes e informações dos prolongamentos do neurônio até o seu corpo celular e vice-versa.

A demência é uma condição comum e um problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento, os estudos no Brasil demonstraram uma prevalência em torno de 12% na população acima de 65 anos. Na América Latina, 49,9% a 84,5% dos pacientes apresentam a DA como etiologia da demência (Amado e Brucki, 2018).

As características patológicas cerebrais da DA também interferem na comunicação entre os neurônios e no momento de realizar as sinapses, além de apresentar inflamação e atrofia (Jornal da associação de Alzheimer, Alzheimer's & Dementia 2020).

Dados atuais, relatam que nos Estados Unidos a DA atinge principalmente mulheres, estima-se que 5,5 milhões de pessoas têm a DA, dos quais cerca de 5,3 milhões têm mais de 65 anos, sendo a sexta maior causa de morte neste país, matando mais pessoas do que o câncer de mama e câncer de próstata combinados (Sandrameli et al., 2020).

**Gráfico 1:** Dados de doenças neurodegenerativas nos Estados Unidos, 2020.

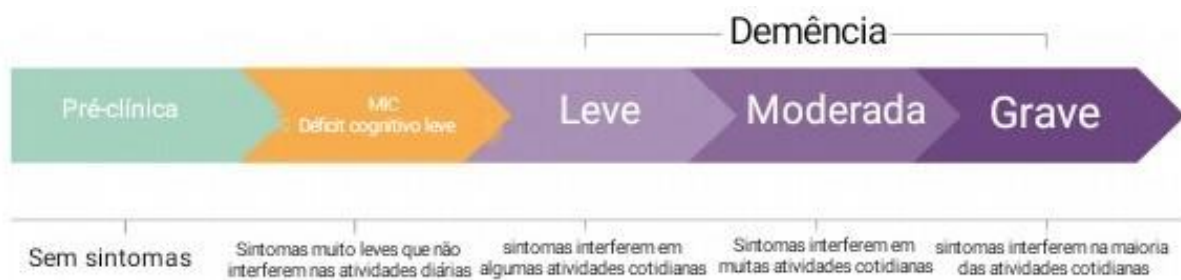


**Fonte:** Jornal da associação de Alzheimer (Alzheimer's & Dementia, 2020. Criado de dados de Hebert et al.)

### 2.2.1 Estágios da Doença de Alzheimer

A DA apresenta três estágios, com características diferentes, sendo eles: a fase pré-clínica, a fase do déficit cognitivo leve (MCI) e a demência que é subdividida em leve, moderada e severa ou grave.

**Figura 2 - Estágios da doença de Alzheimer**



**Fonte:** Jornal da associação de Alzheimer (Alzheimer's & Dementia, 2020)

De acordo com o Jornal da associação de Alzheimer (Alzheimer's & Dementia 2020), na fase pré-clínica os pacientes apresentam alterações cerebrais que indicam os primeiros sinais da DA, que são níveis anormais de  $\beta$ -amilóides e metabolismo diminuído da glicose, mas ainda não desenvolveram sintomas como perda de memória, porque nesse momento o cérebro faz uma compensação, essa fase é reversível e pode ou não evoluir. Na fase conseguinte a MCI, ocorre um déficit cognitivo leve, há também alteração nos biomarcadores cerebrais associados aos

problemas sutis de memória e pensamento, já que o cérebro não consegue mais compensar os danos e mortes de células nervosas, a maioria dos estudos aponta que ocorre o desenvolvimento da doença nesse período, mas há relatos de que a doença foi revertida ou estagnada nessa fase. A fase final da doença é definida como demência, e tem como características a perda de memória, dificuldade de processar os pensamento e sintomas comportamentais que, dificultam o dia a dia, juntamente com evidências de alterações cerebrais relacionadas à DA, ela ainda é classificada em leve, moderada e grave ou severa, de acordo com o grau de danos às células nervosas. A demência leve não incapacita em muitas áreas o indivíduo, mas é possível que exija assistência em algumas atividades para manter a independência e a segurança do paciente. A demência moderada é o estágio mais longo para o paciente, causando dificuldade na comunicação e ao executar tarefas rotineiras, incluindo atividades da vida diária como tomar banho e se vestir, tornando por vezes incontinente, e o indivíduo começa a ter personalidade e mudanças comportamentais, incluindo suspeita e agitação. No estado grave ou severo de DA, o paciente precisa de ajuda com as atividades da vida diária e provavelmente exigirão de cuidados 24 horas por dia; a saúde física também é afetada, já que nesse estágio há danos nas áreas cerebrais envolvidas nos movimentos, desencadeando diversas patologias, pela necessidade de ficarem acamados.

### **2.2.2 Diagnóstico e tratamento**

Não há um teste único para realizar o diagnóstico da DA, então normalmente uma equipe médica usa uma variedade de abordagens e ferramentas para ajudar a fazer um diagnóstico, como: histórico médico familiar, informações sobre mudanças nas habilidades e no comportamento do pensamento, testes cognitivos e de memória e exames laboratoriais e de imagens (Jornal da associação de Alzheimer, Alzheimer's & Dementia 2020). Portanto, é tão importante a orientação, caso ocorra alguns dos sintomas citados, e exames de rotina, principalmente na população idosa, já que só o médico poderá diferenciar a DA da demência senil.

Na atualidade não há nenhum medicamento para retardar ou interromper os danos e a destruição aos neurônios que causam os sintomas da DA, mas estão disponíveis medicamentos empregados na melhora temporária dos sintomas de reconhecimento, aumentando a quantidade de neurotransmissores no cérebro. A

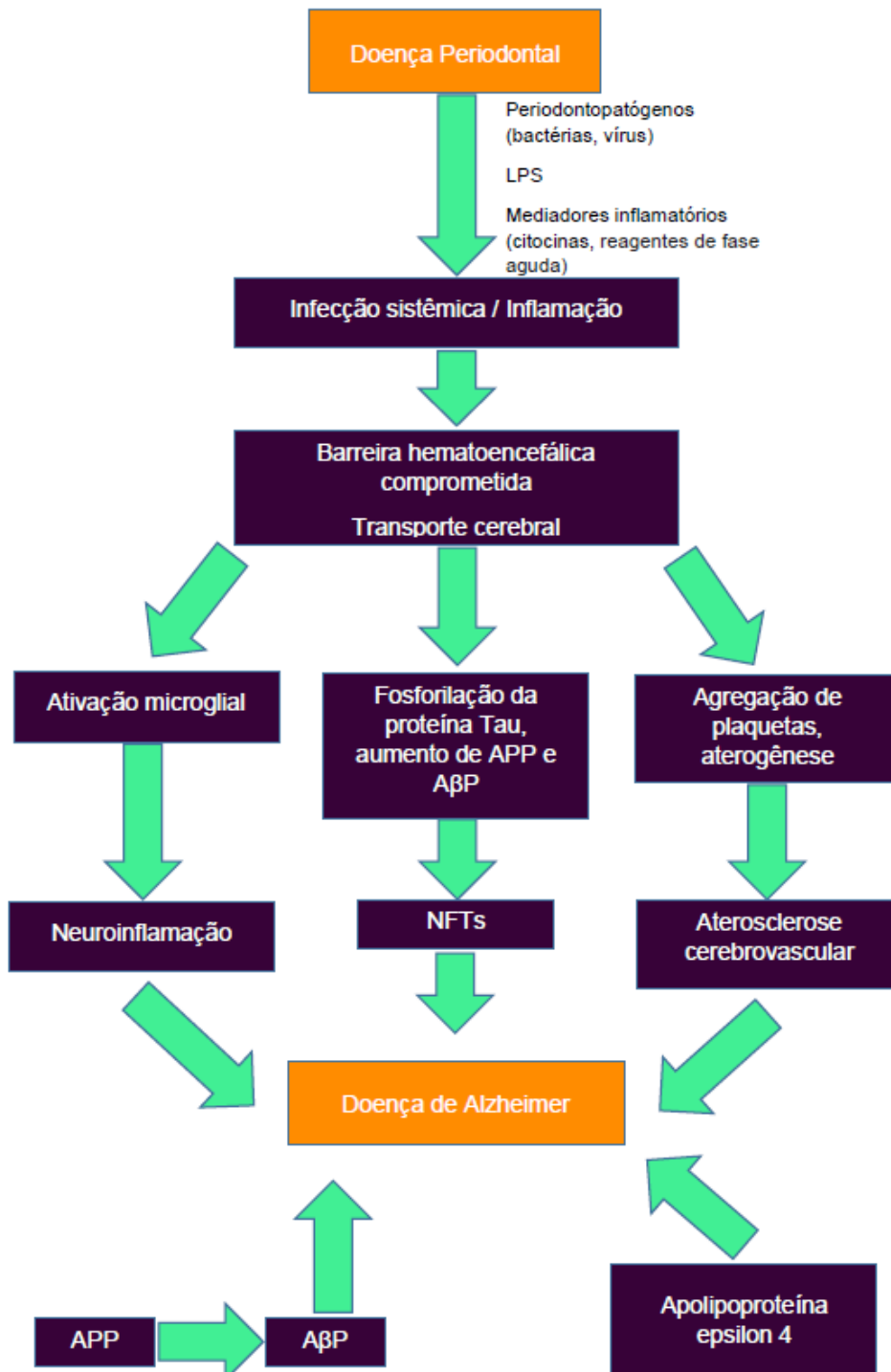
eficácia desses medicamentos varia de pessoa para pessoa e tem duração limitada (Jornal da associação de Alzheimer, Alzheimer's & Dementia 2020).

### 2.3 Inter-relação entre doença periodontal e doença de Alzheimer

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 5% a 20% dos idosos adultos (idade  $\geq$  65 anos) sofrem formas graves de periodontite; e a doença de Alzheimer, uma aflição da velhice, sendo uma das principais causas de demência em todo o mundo. (Gaur & Agnihotri, 2015)

Gurav (2014) propõe que a DP pode levar à progressão da DA por dois mecanismos prováveis: 1. Periodontite precedente a inflamação sistêmica/ infecção: patógenos periodontais e resposta do hospedeiro elevam os níveis de citocinas inflamatórias que são secretadas na circulação sistêmica, aumentando consequentemente a carga inflamatória sistêmica. Essas moléculas pró-inflamatórias podem romper a barreira hematoencefálica e obter acesso às regiões cerebrais. Isso pode resultar em ativação de células microgliais (células imunológicas do cérebro) e as repercussões adversas que levam aos danos neurais; 2. Influência bacteriana e viral: envolve a invasão do cérebro por bactérias e vírus residentes no biofilme através da corrente sanguínea ou por nervos periféricos. Sendo que os principais microrganismos envolvidos são *A.a*, *P.i*, *F.n*, *T.f*, *E.c*, *T.d* e, em especial, *P.g*, que se comporta como invasor de tecidos. Já entre os biomarcadores séricos e plasmáticos encontrados na DA, o TNF- $\alpha$  é considerado o crucial, pois regula a cascata celular de eventos na resposta neuroinflamatória, exacerbando a gliose, a desmielinização, a inflamação, a deterioração da barreira hematoencefálica e também a morte celular.

Figura 3 - Possíveis vias para a patogênese da doença de Alzheimer



Fonte: Alzheimer's disease and periodontitis – an elusive link (Gurav, 2014)

Singh et al. (2015) apresentaram em seus resultados que múltiplos aspectos epidemiológicos, clínicos e estudos moleculares mostraram que a DP está associada ao aumento do risco de demência, por afetarem a memória através da liberação de citocinas em resposta à infecção. Afirmaram que a *P.g* consegue

contornar a vigilância imunológica do hospedeiro, provocando uma falha na defesa, colonizando e se disseminando para outros órgãos, como o cérebro. Desse modo, concluíram que cepas de *P.g* podem ter acesso ao sistema nervoso central (SNC) durante estágios saudáveis, mas somente aqueles indivíduos com características de suscetibilidade inflamatória vão desenvolver inflamação progressiva, representando processos de doenças neurodegenerativas.

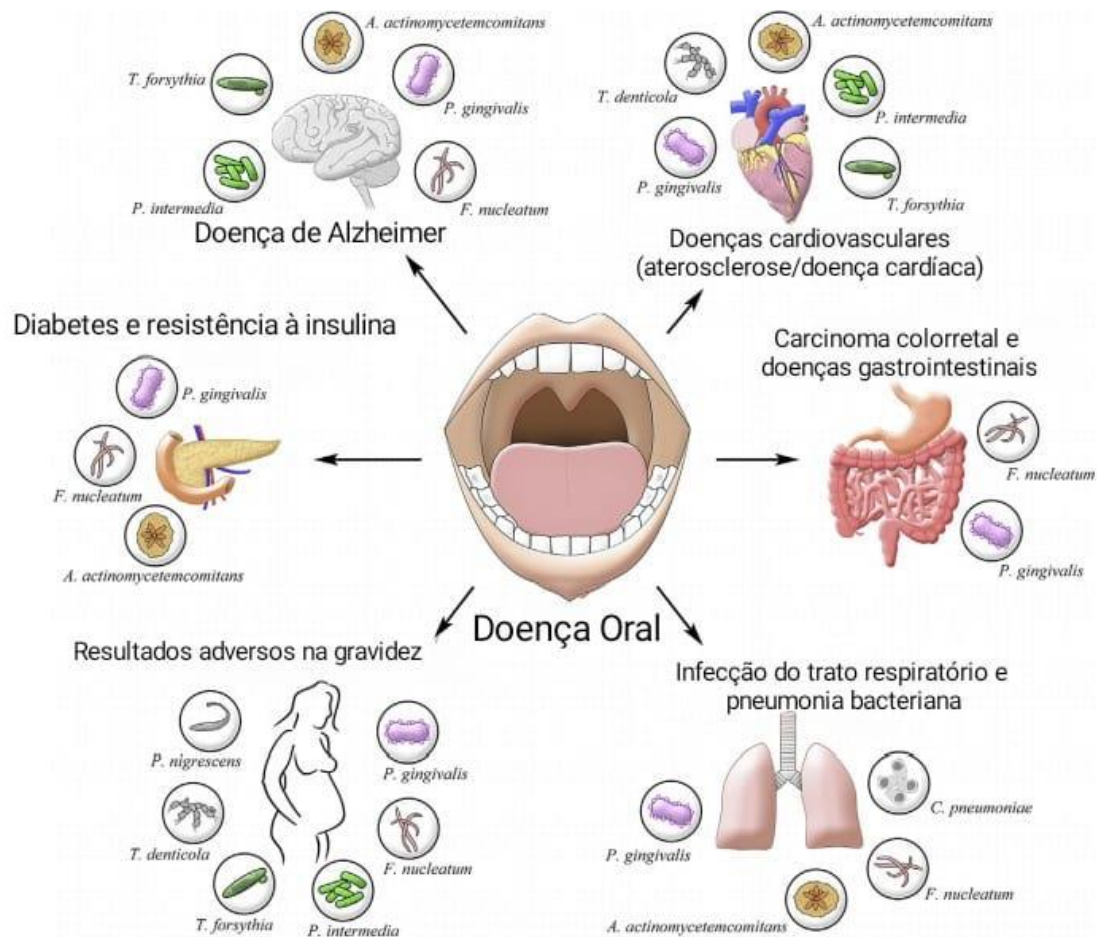
Gaur & Agnihotri (2015) observaram que durante o envelhecimento normal e em várias doenças do SNC, incluindo a DA, certas mudanças ocorrem na barreira hematoencefálica que facilitam a passagem do sistema imunológico periférico para células e mediadores inflamatórios (por exemplo, IL-1 e IL-6), que são ativamente transportados para o SNC. Eles se ligam aos receptores endoteliais da vascularização cerebral, com liberação subsequente de outros mediadores (por exemplo, moléculas de adesão celular endotelial, quimiocinas, óxido nítrico e prostaglandinas) que dificultam a coesão da barreira hematoencefálica. Também foi sugerido pelos autores que há uma relação bidirecional entre periodontite crônica (classificação das doenças periodontais segundo a Academia Americana de Periodontologia de 1999) e DA e isso pode ser explicado como: higiene bucal inadequada na DA, falta de destreza manual para realizar movimentos adequados e conseqüentemente medidas de higiene ou incapacidade do indivíduo de comparecer ao dentista para atendimento profissional, resultando em periodontite crônica e, finalmente, perda dentária.

Dominy et al. (2019) realizaram uma pesquisa com camundongos e concluíram que camundongos com infecção oral ocasionada por *P.g*, mas não por outras bactérias orais, resultavam em infecção cerebral e ativação da via do sistema complemento. Além disso, foi detectado LPS de *P.g* no cérebro humano com DA, promovendo a hipótese de que esse microrganismo é um patógeno fundamental no desenvolvimento da periodontite crônica e desempenha um papel na patogênese da DA.

Segundo Bui et al. (2019) um grupo crescente de pesquisadores vêm sugerindo uma ligação entre periodontite e doenças sistêmicas. Essas doenças incluem câncer, doenças cardiovasculares, gastrointestinais, diabetes, resistência insulínica, além de doenças do trato respiratório, da DA e até mesmo eventos adversos durante a gestação. A presença de patógenos periodontais na cavidade

oral e seus subprodutos metabólicos podem modular a resposta imune além da cavidade oral, promovendo assim determinadas condições sistêmicas.

**Figura 4 - Esquema de diferentes doenças sistêmicas e sua associação com patógenos orais**



**Fonte:** Association between periodontal pathogens and systemic disease (Bui et al., 2019)

Sandrameli et al. (2020) afirmam que a ligação entre a periodontite e a DA apresenta como mecanismo de associação a entrada de agentes patogênicos através do nervo trigêmeo, evasão desses agentes para a corrente sanguínea através do tecido inflamado vascularizado, inflamação sistêmica crônica de baixo grau e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Recentemente, em estudo com base em um modelo animal de periodontite e tecido cerebral humano (após a morte) com a DA, indicou que a *P.g* (ou o seu subproduto gingipain) são translocados para o cérebro.



Ide et al. (2016) buscaram determinar se a DP está associada ao aumento da gravidade da demência e ao declínio cognitivo e ao aumento do estado pró-inflamatório sistêmico em pacientes com DA. Foi realizado um estudo de campo observacional por 6 meses, com 60 participantes portadores de Alzheimer de grau leve a moderado. A doença foi avaliada cognitivamente e uma amostra de sangue foi coletada para marcadores inflamatórios sistêmicos e anticorpos para *P.g*. Os resultados obtidos não apontaram associação significativa entre os níveis séricos basais, níveis de anticorpos e taxa de declínio cognitivo. Os autores concluíram que não há uma relação clara entre a gravidade da demência e o grau de periodontite.

### 3 DISCUSSÃO

A expectativa de vida da população tem aumentado em todo mundo, devido aos exames diagnósticos, campanhas de prevenção às doenças e cuidados com a saúde. Dados da Organização das Nações Unidas (ONU) demonstram que a população com 60 anos ou mais, está crescendo a uma taxa de cerca de 3% por ano. E em 2050, a população com 60 anos de idade ou mais deverá atingir cerca de 22% da população mundial (Prince et al., 2013). E esta realidade se reflete na odontologia, permitindo que a população envelheça com dentes, e havendo a possibilidade de aumentar a prevalência de periodontite entre os idosos, por exemplo.

Entre as patologias sistêmicas relacionadas ao envelhecimento podemos destacar as doenças neurodegenerativas, sendo a doença de Alzheimer o tipo de demência mais comum, sendo sua prevalência de 5 a 7% nos maiores de 60 anos (Costa et al., 2015). Geralmente, após os 65 anos a taxa de incidência dobra a cada 5 anos. Além disso, prevê-se que o número de casos atinja 115 milhões em 2050 (Dubois et al., 2014), apresentando um ônus econômico de grande magnitude para os sistemas de saúde.

Há mais de uma década, uma possível correlação entre o comprometimento cognitivo, demência e doenças inflamatórias sistêmicas como a periodontite, têm sido investigadas (Souza, Andrade & Oliveira, 2012). A DP tem origem com uma colonização microbiana, seguida por uma resposta inflamatória do hospedeiro, o que leva a uma hiperatividade dos leucócitos e produção de citocinas gerando destruição do tecido ósseo. A produção de citocinas pró-inflamatórias é estimulada e, hipoteticamente, podem alcançar o cérebro por via sistêmica (atravessando a barreira hematoencefálica) e por vias neuronais, amplificando diretamente os níveis cerebrais de citocinas. A infecção por periodontopatógenos, como *P.g*, *A.a* e *T.d* têm uma contribuição determinante na doença, pois apresentam um potencial invasivo no tecido cerebral, induzindo uma atrofia cortical, juntamente com inflamação crônica e deposição da placa  $\beta$ -amilóide, e conseqüentemente, levando a perda neuronal. (Kamer et al., 2008; Gaur & Agnihotri, 2015; Ganesh et al., 2017).

Singh et al. (2015) sugeriram que a patogênese da DA tem origem numa desordem que ocorre nas placas  $\beta$ -amilóides e NFTs intraneuronais da proteína tau, que fica hiperfosforilada, o que leva a uma perda de sinapses e, posteriormente, à um dano neuronal. Ainda afirmam que a DP inicia-se com uma inflamação local,

podendo interferir na inflamação sistêmica, já na DA há a neuroinflamação. Em contrapartida, Telles, Silva e Vidal (2020) citando Zetterberg (2006), afirmam que na atualidade, não há um modelo afirmativo sobre a fisiopatologia desta doença. A particularidade com mais significância nessa desordem é a formação de placas de peptídeo  $\beta$ -amilóide extracelular e NFTs intraneuronais de proteína tau hiperfosforilada, subseqüentemente a perda de sinapses neurais e degeneração neuronal, levando à atenuação de neurotransmissores essenciais.

Ide et al. (2016) em estudo sobre a relação entre a DP e a DA, tendo como objetivo determinar se o grau da periodontite está associado ao aumento da gravidade da demência, seu declínio cognitivo e também ao aumento do estado pró-inflamatório sistêmico, relataram que a DP está associada a um estado pró-inflamatório sérico aumentado, demonstrado pelo aumento da PCR e citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$ , porém não foi encontrada uma relação clara entre a gravidade da demência e o grau de periodontite, assim os autores sugeriram a realização de mais estudos clínicos randomizados. Em contrapartida, Sochocka et al. (2017) tiveram como objetivo determinar se o status de saúde periodontal e de habilidade cognitiva poderiam estar correlacionados às mudanças relativas aos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias no reflexo na inflamação sistêmica, baseados em exames periodontais, neuropsiquiátricos e mensuração nos níveis de citocinas como: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e IL-10. A inflamação sistêmica e exposição crônica aos mediadores pró-inflamatórios podem exacerbar o ambiente neurodegenerativo por estimulação da produção de  $\beta$ -amilóide e proteína tau. Portanto, os autores concluíram que a prevalência de vários sintomas neuropsiquiátricos e alterações neurodegenerativas mudam ao longo da doença e é muito provável que a presença da fonte adicional de mediadores pró-inflamatórios, como os presentes na DP podem não iniciar a DA, mas exacerbar a inflamação sistêmica e, assim, aprofundar as lesões neurodegenerativas.

O estudo realizado por Chen, Wu e Chang (2017) investigou se pacientes com DP, apresentaram maior risco em desenvolver DA. Os resultados obtidos demonstraram que os pacientes com DP tiveram maior prevalência de hiperlipidemia, depressão e traumatismo craniano e a correlação significativa entre DP e DA, contudo, foi determinada somente após 10 anos de acompanhamento desde o primeiro diagnóstico de DP. Os autores concluíram que fatores pró-inflamatórios da DP podem lentamente e progressivamente induzir às alterações

neurodegenerativas, levando ao desenvolvimento da DA. Em contrapartida, Ribeiro (2017), hipotetizou que idosos portadores de déficit cognitivo, como DA, poderiam apresentar uma maior prevalência de infecções/inflamações orais, em relação aos não portadores desse tipo de demência. Os resultados obtidos não permitiram afirmar uma associação estatisticamente significativa, pelo contrário, quando comparados os dois grupos (experimental e o controle), no grupo de indivíduos sem demência, verificou-se uma maior prevalência da periodontite crônica.

Devido a importância de determinar os fatores de risco da demência, Choi et al. (2019), utilizaram uma ampla gama de covariáveis, incluindo tabagismo, consumo de álcool, idade, gênero, renda familiar, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistólica, glicose sérica em jejum, colesterol total, e prática de atividade física. Os resultados obtidos mostraram que a idade média dos participantes saudáveis e os com DP foi de 60,4 anos, as porcentagens de participantes saudáveis do gênero masculino e feminino com DP foram de 49,4% e 56,8%, respectivamente. Comparados aos participantes saudáveis, os participantes com DP tendiam a apresentar proporções mais altas relacionadas à indivíduos do gênero masculino, à renda familiar mais alta, ao tabagismo, ao maior consumo de álcool e à prática de atividade física. Os indivíduos com DP apresentaram risco de demência, em geral, 6% maior em relação aos participantes saudáveis. Anteriormente em 2015, o estudo de caso controle realizado por Gil-Montoya et al., na população italiana, com o objetivo de determinar a associação da periodontite com o comprometimento cognitivo e a demência, incluindo fatores de risco como idade, gênero, nível educacional e hábitos de higiene bucal controlados em ambos os grupos, teve como resultado uma associação moderada estatisticamente significativa, entre PIC e o comprometimento cognitivo, o que não se observou para a perda dentária. Os autores concluíram que a periodontite pareceu estar associada ao comprometimento cognitivo, após o controle das variáveis: idade, gênero, nível educacional e hábitos de higiene.

Dominy et al. (2019), encontraram a *P.g* ou sua protease, *gingipain*, no tecido cerebral de indivíduos que apresentavam a DA, além da sua prevalência ser crescente de acordo com a gravidade da doença, demonstrou-se que esse microrganismo tem papel na patogênese da DA. Corroborando com esse fato, Fujii et al. (2019) relataram que a DP sendo uma inflamação crônica, está relacionada ao acúmulo de  $\beta$ -amilóide e ao comprometimento cognitivo característico da DA. Desse

modo, a doença periodontal tem sido sugerida como um provável gatilho para a DA, a *gingipain*, uma protease produzida por *P.g*, foi detectada no cérebro de pacientes com DA. A concentração de *gingipain* é alta no cérebro de pacientes com DA, causando uma ativação na microglia e inflamação no cérebro, e as microglias ativadas causam acúmulo de  $\beta$ -amilóide e o declínio cognitivo.

Bui et al. (2019) sugeriram que a análise de biomarcadores existentes na saliva, e a inclusão do exame clínico da cavidade oral para o diagnóstico precoce de doenças sistêmicas, podem aumentar a probabilidade de sucesso no tratamento de muitas patologias à distância, como as doenças neurodegenerativas. Segundo os autores, o manejo da doença periodontal e cuidados bucais adequados podem afetar positivamente a morbidade, a mortalidade e a assistência médica associadas às doenças sistêmicas. Da mesma forma, Sandrameli et al. (2020) acreditam que é de extrema importância prevenir os processos inflamatórios orais como uma forma terapêutica abordada na prevenção da demência. Além da necessidade de haver incentivo aos profissionais de saúde permanecerem vigilantes no tratamento de periodontite, e fomentarem a discussão com seus pacientes sobre a possível ligação entre a doença de Alzheimer e a doença periodontal.

Desse modo, é possível destacar que com o envelhecimento os aspectos comportamentais dos indivíduos podem sofrer alterações, inclusive no autocuidado. Durante a prática da odontogeriatrics frequentemente observa-se um inadequado controle do biofilme, o que pode aumentar a prevalência da periodontite em idosos, sendo assim de grande importância a atuação do cirurgião dentista na prevenção e manutenção da saúde bucal, bem como da saúde global do indivíduo.

#### **4 CONCLUSÕES**

Nessa revisão de literatura, concluiu-se que a maioria dos estudos afirmam a possível a inter-relação DP x DA, sobretudo pela observação de aumento de inflamação sistêmica causada pela liberação de citocinas mediante inflamação local provocada pela DP, levando à neuroinflamação e conseqüentemente ao dano neural; e outros estudos em que essa inter-relação e associação entre as doenças estudadas não foi constatada de forma estatisticamente significativa.

A maioria dos artigos selecionados apresentam um consenso geral da necessidade de mais estudos para determinação de conclusões mais concretas, e também da grande importância sobre discussões acerca desse tema por parte da comunidade científica. Desse modo, os cuidados com indivíduos que apresentam inflamação bucal, em especial a doença periodontal, devam ter um acompanhamento mais criterioso, pois podem ter a saúde geral afetada.

## REFERÊNCIAS

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemming TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar OS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*. 2018;89(Suppl 1): S173–S182. Doi: 10.1002/JPER.17-0721
2. Oppermann RV, Haas AN, Rösing CK, Susin C. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. *Periodontol 2000*. 2015 Feb;67(1):13-33. doi: 10.1111/prd.12061.
3. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):S171-89. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12947>. PMID:29926486
4. Dregan A., Charlton J., Chowienczyk P., Gulliford M.C. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation*. 2014; 130:837–844.
5. de Molon R.S., Rossa C. Jr, Thurlings R.M., Cirelli J.A., Koenders M.I. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *Int. J. Mol. Sci*. 2019 Sep 13; 20(18). pii: E4541. doi: 10.3390/ijms20184541
6. Seitz MW, Listl S, Bartols A, Schubert I, Blaschke K, Haux C, Van Der Zande MM. Current Knowledge on Correlations Between Highly Prevalent Dental Conditions and Chronic Diseases: An Umbrella Review. *Prev. Chronic Dis*. 2019 Sep 26; 16:E132. doi: 10.5888/pcd16.180641.
7. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*. 2019; 27-35.
8. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*. 2005;38:135-87.
9. Filoche S, Wong L, Sissons CH. Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology. *J Dent Res*.2010; 89:8-18.
10. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. Porphyromonas gingivalis periodontal infection and its putative links with Alzheimer’s disease. *Hindawi*, 2015; 1-11.<http://dx.doi.org/10.1155/2015/137357>

11. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J. Porphyromonas gengivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv* 2019 Jan 23;5(1):eaau3333. doi: z0.1126/sciadv.aau3333. eCollection 2019 Jan.
12. Serenikil A., Vital MABF. Alzheimer's disease: pathophysiological and pharmacological features. *A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e Farmacológicos. Rev Psiquiatr RS.* 2008;30 (1 Supl).
13. Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis – an elusive link. *Rev Assoc Med Bras.* 2014; 60(2):173-180. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.015>
14. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 167 (3rd series) Geriatric Neurology S.T. DeKosky and S. Asthana, Editors* <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
15. Steffens JP, Marcantonio RAC. Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: guia Prático e Pontos-Chave. 2018 Classification of Periodontal and Periimplantar Diseases and Conditions: a Practical Guide and Key Points. *Rev Odontol UNESP.* 2018 July-Aug.; 47(4): 189-197 Doi: <https://doi.org/10.1590/1807-2577.04704>
16. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* 2018;45(Suppl 20):S149-61. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12945>. PMID:29926495.
17. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. *StatPearls - NCBI Bookshelf.* 2020
18. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017 Apr-Jun;11(2):72-80
19. Ridgeway EE. Periodontal disease: diagnosis and management. *J Am Acad Nurse Pract.* 2000 Mar;12(3):79-84.
20. Bergström J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology.* 2004 Sep;92(1):1-8.
21. Zee KY. Smoking and periodontal disease. *Aust Dent J.* 2009 Sep;54 Suppl 1:S44-50.
22. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology* 2000. Vol. 14, 1997, 9-11



23. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, Lo Russo L, Lo Muzio L. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 495; doi:10.3390/jcm9020495
24. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CS, Lima RR. Periodontitis and Alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2017; vol. 9, artigo 327. Doi: 10.3389/fnagi.2017.00327
25. Amado DK, Brucki SMD. Knowledge about Alzheimer's disease in the Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(11):775-782. DOI: 10.1590/0004-282X20180106.
26. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia the Journal of the Alzheimer's Association.* 2020; 16: 391-460. Doi: 10.1002/alz.12068
27. Sandrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. *Current Opinion.* 2020; vol. 33, 230-238.
28. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15: 391–404. Doi: 10.1111/ggi.12425
29. Nações Unidas do Brasil. Nações Unidas do Brasil- A ONU e as pessoas idosas [Acesso em 9 de junho de 2020]. Disponível em <https://nacoesunidas.org/acao/pessoas-idosas/>
30. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia* 9 (2013) 63–75
31. Costa RDF, Osorio-de-Castro CGS, Silva RM, Maia AA, Ramos MCB, Caetano R. Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013. The acquisition of medication to treat Alzheimer's disease in Brazil: an analysis of federal purchases, 2008-2013. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20(12):3827-3838, 2015. Doi: 10.1590/1413- 812320152012.11542015
32. Dubois B, Feldman H, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, Dekosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, Souza LCS, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614–29
33. Souza RD, Andrade KK, Oliveira LR. Systemic involvement of periodontal disease - what are the consequences? *Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v. 10, n. 1, p. 86-94, 2012. doi: [Http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.8694](http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.8694)

34. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, Leon MJ. Alzheimer's Disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease* 2008, vol 13:437-449
35. Ganesh P, Karthikeyan R, Muthukumaraswamy A, Anand J. A Potencial role of periodontal inflammation in alzheimer's disease: a review, *Oral Health Prev Dent*, 2017, No.1, vol 15: 7-12. Doi: 10.3290/j.ohpd.a37708
36. Telles IG, Silva JMS, Vidal PP. Associação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer e a importância da atuação do cirurgião-dentista no paciente portador dessas condições. *Ciência Atual*. 2020; Vol. 15, 36-46.
37. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. *Lancet* 2006, 368: 387-403
38. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, Fuller J, Ibbett P, Raybould R, Thomas R, Puenter U, Teeling J, Perry V. H, Holmes C. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Plos One*. 2016; 1-9.
39. Sochocka1 M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A, Zwolińska K, Błachowicz O, Tomczyk T, Ziętek M, Leszek J. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilitie s. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. Bentham Science Publishers. *Current Alzheimer Research*, 2017, 14, 978-990. Doi: 10.2174/1567205014666170316163340
40. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matchedcohort study. *Alzheimer's Research & Therapy* (2017) 9:56. Doi: 10.1186/s13195-017-0282-6
41. Ribeiro JC. Estudo da Relação da Periodontite Crónica em Doentes com Alzheimer, através de parâmetros clínicos, numa população piloto. Instituto Universitário de Ciências da Saúde no Norte, 2017.
42. Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho HJ, Park SM. Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *The American Geriatrics Society*. 2019; 1-6.
43. Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, CarneroPardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, et al: Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *J Periodontol* 2015;86:244–253.
44. Fujii Y, Khasnobish A, Morita H. Relationship between Alzheimer's Disease and the Human Microbiome. *Alzheimer's Disease*, 2019; 147-158. Doi: <http://dx.doi.org/10.15586/alzheimersdisease.2019.ch9>