



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS VIII – PROFESSORA MARIA DA PENHA– ARARUNA
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIA E SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA**

GLÓRIA MARIA DANTAS MARQUES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A DOENÇA DE
ALZHEIMER: REVISÃO DE LITERATURA**

ARARUNA-PB

2022

GLÓRIA MARIA DANTAS MARQUES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A DOENÇA DE
ALZHEIMER: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à banca avaliadora do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para conclusão de curso.

Área de concentração: Periodontia

Orientador: Me. Nayanna Lana Soares Fernandes

Coorientador: Me. Arella Cristina Muniz Brito

ARARUNA-PB

2022

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

M357a Marques, Gloria Maria Dantas.
Associação entre a doença periodontal e a doença de alzheimer [manuscrito] : revisão de literatura / Gloria Maria Dantas Marques. - 2022.
35 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências, Tecnologia e Saúde , 2022.

"Orientação : Profa. Ma. Nayanna Lana Soares Fernandes , Coordenação do Curso de Odontologia - CCTS."

"Coorientação: Profa. Ma. Arella Cristina Muniz Brito , Coordenação do Curso de Odontologia - CCBS."

1. Odontologia. 2. Saúde bucal. 3. Demência. I. Título

21. ed. CDD 617.6

GLÓRIA MARIA DANTAS MARQUES

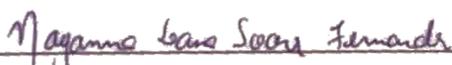
**ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A DOENÇA DE
ALZHEIMER: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à banca avaliadora do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para conclusão de curso.

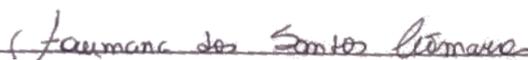
Área de concentração: Periodontia

Aprovado em: 21/07/22

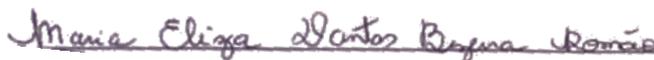
BANCA EXAMINADORA:



Me. Nayanna Lana Soares Fernandes (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Me. Faumana dos Santos Câmara
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Me. Maria Eliza Dantas Bezerra Romão
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Aos meus pais, que são meus exemplos de força, amor e proteção, DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, pela minha vida, por ter permitido que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar, por ter me dado força e coragem para suportar a distância de casa e não desistir diante das muitas dificuldades enfrentadas todos esses anos.

Ao meu pai, José Marques Filho, por todas às vezes que abriu mão de seus próprios sonhos para realizar os meus, por ser o meu maior incentivador, meu espelho, meu exemplo de força e coragem e por sempre confiar e nunca desistir de mim. Agradeço por não medir esforços para me proporcionar uma educação de qualidade durante toda a minha vida.

A minha mãe, Isabel Modesta Dantas Marques, que é sinônimo de força e resiliência, por sempre ser o meu colo, meu abrigo, minha proteção e por sempre fazer tudo que for possível para me ver bem. Pelas vezes que pensei em desistir e com toda sabedoria me fez ser forte e continuar. Essa conquista é mais sua que minha.

A minha querida irmã, Eugênia Maria Dantas Marques, por sempre me incentivar, pelo companheirismo, pela preocupação, paciência, admiração, amor e cuidado. Agradeço por sempre vibrar comigo as minhas conquistas.

A minha saudosa avó, Modestina Anísia Dantas da Rocha (*in memoriam*), por todo cuidado, amor e dedicação. Gostaria tanto de tê-la ao meu lado no meu grande dia, no dia da minha formatura. Esse era o seu maior desejo, mas guardarei todos os seus ensinamentos e estará para sempre no meu coração e na minha memória. Foi e sempre será o grande amor da minha vida.

Aos meus lindos sobrinhos, Benjamim e Yuri Kalebe, por tornar tudo na minha vida mais fácil com apenas um sorriso no rosto. Tia Glória ama vocês demais e está morrendo de saudades.

Ao meu amor, Nidegar Batista, por tudo que vêm fazendo por mim nesses últimos meses, por entender minhas ausências, por ser além de tudo, meu amigo, parceiro e grande incentivador. Agradeço por celebrar minhas vitórias como se fossem suas e sempre me confortar em momentos difíceis.

A toda a minha família, pelas orações, por todo o apoio e ajuda que muito contribuíram para que esse sonho se tornasse possível, por sempre estarem

presentes na minha vida e por sempre torcerem por mim.

A minha dupla de clínica, Érica Gomes, pela parceria e por todos os conhecimentos compartilhados durante os atendimentos. Tenho certeza que formamos uma bela equipe.

Aos meus amigos, que mesmo distante sempre torceram pelo meu sucesso e por tornarem meus dias mais leves e alegres.

A todos os meus professores e a minha banca, que de alguma forma participaram na minha formação. Em especial as professoras Nayanna Fernandes e Arella Brito por compartilharem seus conhecimentos e terem contribuído para a melhoria deste trabalho.

Por fim, a todos os pacientes que tive o prazer de atender durante esses anos de graduação, pela confiança depositada em mim. Obrigada.

“Frequentemente é necessário mais coragem para ousar fazer certo do que temer fazer errado.”

(Abraham Lincoln)

RESUMO

O termo "doença periodontal" inclui todas as doenças que afetam as estruturas protetoras e de suporte do periodonto. A deposição de biofilme na superfície dental é a principal causa para o desenvolvimento da doença periodontal. A medida que o conhecimento sobre a etiologia e a patogênese da doença periodontal se desenvolveram, foi estabelecido que a falta de higiene bucal e o acúmulo de biofilme pode afetar significativamente a saúde extrabucal. Numerosos estudos avaliaram a relação entre periodontite e doenças sistêmicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, parto prematuro e baixo peso ao nascer, doença pulmonar crônica, doença inflamatória intestinal crônica, câncer colorretal e doença de Alzheimer. A patogênese da doença de Alzheimer não é clara, mas a inflamação pode desempenhar um papel muito importante. Portanto, o processo inflamatório associado à doença periodontal pode agravar a inflamação no nível do Sistema Nervoso Central, ocasionando a doença de Alzheimer. Sendo assim, este presente trabalho teve por objetivo abordar a correlação entre doença periodontal e a doença de Alzheimer, ressaltando a importância do cirurgião-dentista no tratamento multidisciplinar da doença de Alzheimer. Os artigos científicos utilizados nessa revisão foram selecionados através de uma busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicos PubMed, Scielo e Google acadêmico. Foram consultados artigos originais de revisão, em inglês ou português, referentes ao tema deste trabalho. Assim pode-se concluir que é essencial compreender a relação bidirecional existente entre essas duas patologias e empregar uma abordagem multidisciplinar no manejo da doença de Alzheimer.

Palavras-Chaves: Odontologia. Saúde bucal. Demência

ABSTRACT

The term "periodontal support" includes all periodontal support and protective periodontal diseases and support. Biofilm deposition on the tooth surface is the main cause for the development of periodontal disease. The pathogenesis of periodontal disease has significantly gone oral health and biofilm treatment can significantly improve extraoral health. Numerous studies assess periodontal disease and systemic diseases, cardiovascular disease, diabetes and childbirth, such as low birth weight, chronic lung disease, inflammatory bowel disease and chronic disease, rectal cancer and chronic disease. The pathogenesis of Alzheimer's disease is unclear, but inflammation may play a very important role. Therefore, the process associated with periodontal disease can aggravate inflammation at the level of the Central Nervous System, causing Alzheimer's disease. Therefore, this work aims to approach the disease between periodontal disease and Alzheimer's disease, emphasizing the importance of dental surgery in the multidisciplinary treatment of Alzheimer's disease. The scientific articles used in this review were selected through a literature in the electronic databases, Scielo and Google Research PubMed. The original review articles were consulted, in English or Portuguese, references to the work topic. Thus, it can be understood that it is essential to understand the relationship between two pathologies and to employ a multidisciplinary approach in the management of Alzheimer's disease.

Keywords: Dentistry. Oral health. Dementia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Gengivite severa associada à placa.....	17
Figura 2 - Sangramento à sondagem com profundidade de 3mm.	17
Figura 3 - Associações relacionadas entre periodontite e doenças sistêmicas.	21
Figura 4 - Os efeitos da DP em várias doenças sistêmicas.	22
Figura 5 - Diferenças esquemáticas entre um neurônio saudável (A) e um neurônio de um paciente com DA.	25
Figura 6 - Inflamação na Doença de Alzheimer.	26

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Distribuição dos artigos encontrados nas bases de dados. 15

Quadro 1 - Resumo das principais características do tratamento periodontal em etapas.....30

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AAP	Academia Americana de Periodontologia
AVC	Acidente Vascular Cerebral
A β	Peptídeo β Amiloide
A β PP	Precursor da proteína amiloide- β
DA	Doença de alzheimer
DP	Doença periodontal
EFP	Federao Europeia de Periodontologia
IFN- γ	Interferon-gama
IL-1 β	Interleucina-1beta
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL6	Interleucina-6
LPS	Lipossacardeo
OMS	Organizao Mundial da Saúde
Pg-LPS	Lipopolissacarídeo da Porphyromona Gingivalis
P-tau	Proteína Tau Hiperfosforilada
SBGG	Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UNISC	Universidade de Santa Cruz do Sul

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	METODOLOGIA	15
3	REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO	16
3.1	Doença periodontal	16
3.1.1	Diagnóstico da doença periodontal.....	16
3.1.2	Epidemiologia da doença periodontal.....	17
3.1.3	Etiopatogenia da doença periodontal.....	19
3.2	Medicina periodontal: inter-relação com doenças sistêmicas	20
3.3	Doença de Alzheimer	22
3.3.1	Diagnóstico da doença de Alzheimer.....	22
3.3.2	Epidemiologia da doença de Alzheimer.....	23
3.3.3	Etiopatogenia da doença de Alzheimer.....	24
3.4	Relação entre doença periodontal e Alzheimer: evidências científicas ...	26
3.5	Papel do cirurgião-dentista: tratamento periodontal e encaminhamento multidisciplinar	28
3.6	Limitações e vantagens do estudo	30
4	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS; ;	32

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é a condição infecto-inflamatória mais comum na cavidade bucal. A higiene bucal deficiente pode levar ao acúmulo de biofilme dental, proporcionando inicialmente o desenvolvimento da gengivite, que consiste na inflamação da gengiva e a forma mais branda e reversível da DP. Com a crescente concentração de biofilme associado a fatores de risco específicos e inerentes ao paciente, essa condição potencialmente irá progredir para a periodontite, que representa o estado de doença destrutiva e irreversível, ocasionando intensa destruição tecidual e perda dentária (GASNER, N.S.; SCHURE, R.S., 2022).

A periodontite consiste em uma doença crônica multifatorial caracterizada pela gradativa destruição do periodonto de sustentação dentário. As principais características clínicas incluem perda de suporte de tecido periodontal, manifestada por perda de inserção clínica e perda óssea alveolar, formação de bolsas periodontais e inflamação gengival (PAPAPANOU et al., 2018).

A fisiopatologia da periodontite desencadeia a ativação de proteinases, sendo enzimas que quebram ligações peptídicas entre os aminoácidos de outras proteínas, provenientes do hospedeiro que provoca a perda das fibras do ligamento periodontal marginal, migração apical do epitélio juncional e permite a disseminação apical do ligamento periodontal. No entanto, o diagnóstico clínico precisa ser mais abrangente e é necessário levar em consideração não apenas as alterações bucais, mas também as possíveis implicações sistêmicas da doença (TONETTI et al., 2018).

Nos últimos 30 anos, com a evolução do conhecimento em relação à etiologia e patogênese das doenças periodontais, foi possível identificar que a falta de higiene bucal influencia consideravelmente na saúde extrabucal. Muitos estudos avaliaram a associação entre periodontite e doenças sistêmicas, um desses estudos foi realizado por D'Aiuto et al, em 2018, que avaliou impacto do tratamento periodontal no controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2. Além da diabetes, a DP possui relação com diversas outras condições sistêmicas, como doenças cardiovasculares, parto prematuro e baixo peso ao nascer, doenças pulmonares crônicas, doença inflamatória intestinal crônica, câncer colorretal e doença de alzheimer. O termo que descreve como a inflamação periodontal pode afetar a saúde geral é conhecido como medicina periodontal (FISCHER et al.,2021).

Dentre as doenças que mais acometem a população idosa, podemos destacar também a doença de alzheimer (DA), sendo o tipo mais comum de demência em idosos. Essa condição foi descrita no artigo publicado em 1907 “A characteristic serious disease of the cerebral cortex”, pelo psiquiatra e neuropatologista Alois Alzheimer como uma doença neurodegenerativa que danifica de forma progressiva e irreversível os tecidos do cérebro e acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos.

A literatura tem buscado compreender a relação entre DP e DA, e uma das possíveis interações pode ser explicada pela disseminação e migração de agentes infecciosos ou inflamatórios da cavidade bucal para o cérebro. Em contrapartida, pacientes com DA são mais propensos a higiene bucal inadequada e possuem tendência maior ao desenvolvimento de DP em comparação com pessoas sem DA (BORSA et al., 2021).

De acordo com estudos patológicos, clínicos, com animais e laboratoriais, foi demonstrado que a doença periodontal pode estimular a inflamação sistêmica, ruptura da barreira hematoencefálica, neuroinflamação, amiloide cerebral, neurodegeneração e comprometimento cognitivo. Por se tratar de vias patogênicas comuns da doença de alzheimer, concluiu-se que a doença periodontal, através de sua carga inflamatória e bacteriana, poderia ser “um fator de risco biologicamente plausível” para a DA (KAMER et al., 2020). Com base nessas considerações, e tendo em vista que ambas as doenças acometem principalmente a população idosa e progridem de acordo com a idade, este presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a correlação entre doença periodontal e a doença de alzheimer, ressaltando a importância do cirurgião dentista no tratamento multidisciplinar da doença de Alzheimer.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura recente sobre a associação entre doença periodontal e a doença de Alzheimer. Os artigos científicos utilizados nessa revisão foram selecionados através de uma busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicos PubMed, Scielo e Google acadêmico. Foram consultados artigos originais de revisão referentes ao tema deste trabalho.

Como estratégia de busca dos artigos foram selecionadas palavras chaves através dos descritores em ciência da saúde (DeCS): os termos em inglês “Dentistry”, “Oral health” e “Dementia”. Em português “Odontologia”, “Saúde bucal” e “Demência”. Para leitura e seleção dos artigos foi criado um acervo no gerenciador de referências Mendeley Desktop (version 1.16.1, Mendeley Ltd., Elsevier Inc., NY, USA).

Os critérios de inclusão foram os trabalhos completos com disponibilidade na íntegra, em inglês ou português, publicados durante o período de 2015 a 2022, relacionados a associação existente entre a Doença Periodontal e Doença de Alzheimer. Foram excluídos aqueles estudos que não apresentaram relevância com o tema e aqueles sem visualização completa.

Um único pesquisador fez a leitura do título e do resumo dos artigos encontrados, e aqueles que se enquadravam nos critérios de inclusão foram selecionados para leitura criteriosa na íntegra. Por fim, foram incluídos no estudo um total de 50 artigos com relevância ao assunto em questão (TABELA 1).

Tabela 1 - Distribuição dos artigos encontrados nas bases de dados.

Base de dados	Resultado da busca	Artigos selecionados
PubMed	82	26
Scielo	15	4
Google acadêmico	1190	20

Fonte: Próprio autor, 2022

3 REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

3.1 Doença periodontal

O termo "doença periodontal" compreende todas as enfermidades que afetam as estruturas do periodonto de proteção e suporte dentário. O periodonto de proteção é composto pela gengiva livre, gengiva inserida e gengiva interdental, exercendo a função de revestir e conservar a integridade da articulação alvéolo-dentária dos traumas da mastigação e também da invasão microbiana, enquanto o periodonto de suporte é formado pelo cemento, ligamento periodontal e osso alveolar, possuindo como papel principal inserir e ancorar o dente no alvéolo (OLIVEIRA et al., 2015).

A definição de gengivite foi simplificada em duas grandes categorias: gengivite induzida pelo biofilme (FIGURA 1) e doenças gengivais não induzidas pelo biofilme. Ademais, os especialistas optaram por agrupar a periodontite crônica e agressiva em uma só categoria chamada periodontite, sendo dividida em estádios (I, II, III e IV) e graus (A, B e C). Os estádios representam a gravidade, definem a extensão da periodontite e ajudam na obtenção do prognóstico. Enquanto o grau é usado como um indicador da progressão da periodontite, bem como uma análise do risco que a doença ou tratamento pode representar para a saúde geral do paciente (MARÍN, MULLER FILHO e SCHEIDT, 2020).

3.1.1 Diagnóstico da doença periodontal

Para obtenção do diagnóstico e tratamento adequado, assim como para a pesquisa da etiologia, patogênese e história natural da doença, a classificação das doenças e condições periodontais e perimplantares é de suma importância (CATON et al., 2018). Na nova classificação de 2018 foi estabelecido três grupos de situações possíveis: Saúde Gengival, Doenças e Condições Gengivais; Periodontite e outras condições que afetam o periodonto.

Figura 1 - Gengivite severa associada à placa.



Fonte: Arquivos MARÍN, C. (2020)

É necessário avaliar detalhadamente as condições clínicas dos tecidos periodontais para o correto diagnóstico. Com a sonda periodontal milimetrada é realizado um exame criterioso através de alguns índices importantes (porcentagem de sangramento à sondagem (FIGURA 2), profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e lesões de furca). É imprescindível que seja feito uma anamnese rigorosa sobre as condições sistêmicas do paciente que podem estar associados ao desenvolvimento da DP. Somando a isso, o cirurgião-dentista pode utilizar exames complementares para aprimorar o diagnóstico e elaborar um plano de tratamento apropriado para o paciente (CASTRO et al., 2016).

Figura 2 - Sangramento à sondagem com profundidade de 3mm.



Fonte:Arquivos MARÍN, C. (2020)

3.1.2 Epidemiologia da doença periodontal

Segundo Rösing (2019), os levantamentos epidemiológicos têm como

finalidade principal detalhar a incidência de uma doença na população, apontando os prováveis fatores de risco e determinantes sociais. Devido a elevada prevalência das doenças periodontais na população mundial, é indispensável a identificação dos aspectos epidemiológicos dessas patologias. A periodontite está presente na vida de 45% a 50% dos adultos em suas formas mais leves. Em pessoas com mais de 65 de anos de idade essa porcentagem aumenta para mais de 60%. A periodontite grave é a sexta doença humana mais comum, afetando cerca de 11,2% da população adulta global (GENCO e SANZ, 2020).

Uma pesquisa foi realizada em indivíduos com faixa etária entre 40 a 70 anos, na Clínica de Odontologia da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), esse estudo teve como resultado que a faixa etária de 50 a 59 anos apresentava-se mais atingida pela doença em estágio severo. Além disso, foi constatado que a presença da DP está diretamente relacionada com a classe socioeconômica e escolaridade, visto que 61% dos pacientes de classe alta e média (A-B1) apresentavam saúde periodontal e 42% dos pacientes com periodontite severa eram analfabetos e 47% de classe baixa (C2-D-E) (BORBA et al., 2016).

A DP é bastante frequente na população idosa, sua prevalência e gravidade progridem com o avanço da idade e é uma das maiores causas de edentulismo na população adulta. De acordo com o mais recente levantamento epidemiológico de âmbito nacional em saúde bucal (SB BRASIL, 2012), 99,2% dos idosos na faixa etária de 65 a 74 anos apresentam algum problema periodontal. Existe ainda a grande possibilidade desses idosos possuírem outras condições sistêmicas debilitantes que limitam sua autonomia e independência, favorecendo o desenvolvimento das doenças periodontais (MOURA, S.K. et al., 2016).

Em uma revisão sistemática sobre saúde bucal em idosos residentes em casas de repouso, foram incluídas 25 pesquisas com 19 países analisados. O nível de evidência relatado por esses estudos foi de moderado a forte. A higiene bucal e a saúde relatada pelos idosos institucionalizados pesquisados eram ruins (50% dos moradores possuíam cálculo dentário) e em relação a DP, aproximadamente, 30% dos residentes dentados apresentavam periodontite moderada a grave (WONG; NG; LEUNG, 2019).

Portanto, é comprovado que a DP está associada a baixas condições socioeconômicas, falta de acesso aos cuidados de saúde e fatores de risco como tabagismo, abuso de álcool, dietas ricas em carboidratos, hipertensão arterial

sistêmica, diabetes, menopausa e higiene bucal deficiente, sendo uma consequência da desigualdade social em todo o mundo (MENESES et al., 2019).

3.1.3 Etiopatogenia da doença periodontal

A microbiota oral é constituída por uma grande diversidade de espécies, incluindo bactérias, arqueas, protozoários, fungos e vírus. Esses microrganismos desempenham funções distintas na cavidade oral e atuam de forma significativa na harmonia entre saúde e doença. No entanto, o desequilíbrio nesse microbioma, que compreende todos os microrganismos presentes nos tecidos humanos e fluidos corporais, desempenha um papel crucial na etiologia e avanço de várias patologias, não apenas de maneira local, mas também sistemicamente (ZHANG et al., 2018).

O depósito de biofilme na superfície dental é o fator etiológico determinante para a DP. As bactérias pioneiras são os estreptococos orais, principalmente do grupo *Streptococcus mitis*. Se for desorganizado com frequência através da higiene bucal, o biofilme dental será composto em especial por esses estreptococos orais que são considerados a microflora residente. Entretanto, se não for removido, o biofilme se tornará uma comunidade polimicrobiana complexa, podendo conter até 100 espécies bacterianas (LARSEN e FIEHN, 2017).

O biofilme periodontopatogênico é formado predominante por microrganismos específicos gram-negativos. As bactérias proteolíticas anaeróbicas irão colonizar e causar inflamação gengival, além da ruptura de fibras periodontais de suporte e consequentemente a perda dentária. As principais bactérias encontradas nas doenças periodontais são: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* e *Treponema denticola* (NEVES et al., 2019).

No entanto, a presença do biofilme microbiano isoladamente não é suficiente para a ocorrência da doença. A DP ocorre quando se perde a homeostase entre o biofilme microbiano e o hospedeiro, devido à disbiose polimicrobiana oral e a resposta imune e inflamatória exagerada produzida pelo hospedeiro, de níveis e gravidade distintas, provocando assim, nos casos mais complexos, a destruição tecidual (KINANE et al., 2017; COLOMBO et al., 2016; MUÑOZ et al., 2018).

Nesse contexto, a DP é caracterizada pela disseminação de patógenos agressores presentes no ambiente bucal, gerando uma resposta inflamatória no

hospedeiro. Essa resposta causa a liberação de mediadores como citocinas, que são substâncias necessárias para conduzir a resposta inflamatória. A patogênese da periodontite detém altos níveis de citocinas pró-inflamatórias. As citocinas IL6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ e IL-2 estão associadas ao desenvolvimento da periodontite. (SANTOS et al., 2016).

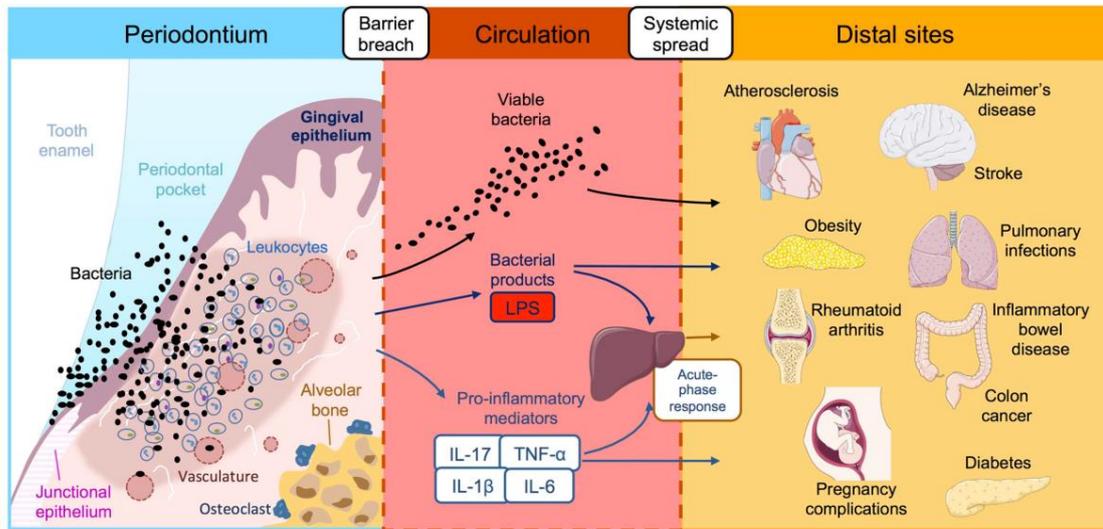
Essas citocinas possuem a função de modular a resposta celular, induzindo a migração das células aos locais de infecção e aumentando a síntese de outras citocinas pró-inflamatórias. O crescimento da massa bacteriana resulta na ativação da imunidade adquirida. Isso ocorre através do processamento e apresentação de antígenos por linfócitos, macrófagos e células dendríticas e é regulado por citocinas de imunidade adaptativa, incluindo IFN- γ e IL-2 e IL-4. Assim, paradoxalmente, tais processos defensivos explicam a maior parte do dano tecidual observado na gengivite e periodontite. (STEFANO et al., 2022).

3.2 Medicina periodontal: inter-relação com doenças sistêmicas

Apesar do enorme progresso feito na medicina periodontal desde o início da década de 90, novas associações continuam surgindo e, sobretudo, a elucidação dos mecanismos biológicos de tais associações. Em 2016 foi realizada uma revisão sistemática constatando que a periodontite está associada a outras 57 doenças sistêmicas. A medicina periodontal sempre foi dinâmica e em evolução, porém o desafio pela frente será demonstrar de forma concludente que a prevenção e o tratamento da periodontite será benéfico para outras patologias (FISCHER et al., 2021).

A maior parte das evidências vinculando DP à doença sistêmica sinalizam que patógenos microbianos, seus produtos e mediadores inflamatórios presentes nas bolsas periodontais se alastram pela circulação em razão da proximidade anatômica existente entre o biofilme periodontal e a corrente sanguínea dos tecidos gengivais. A inflamação crônica aliada ao periodonto ricamente vascularizado leva à ulceração da barreira epitelial oral e, conseqüentemente, maior acesso de bactérias patogênicas e seus produtos à corrente sanguínea (Figura 3) (KONKEL; O'BOYLE; KRISHNAN, 2019).

Figura 3 - Associações relacionadas entre periodontite e doenças sistêmicas.

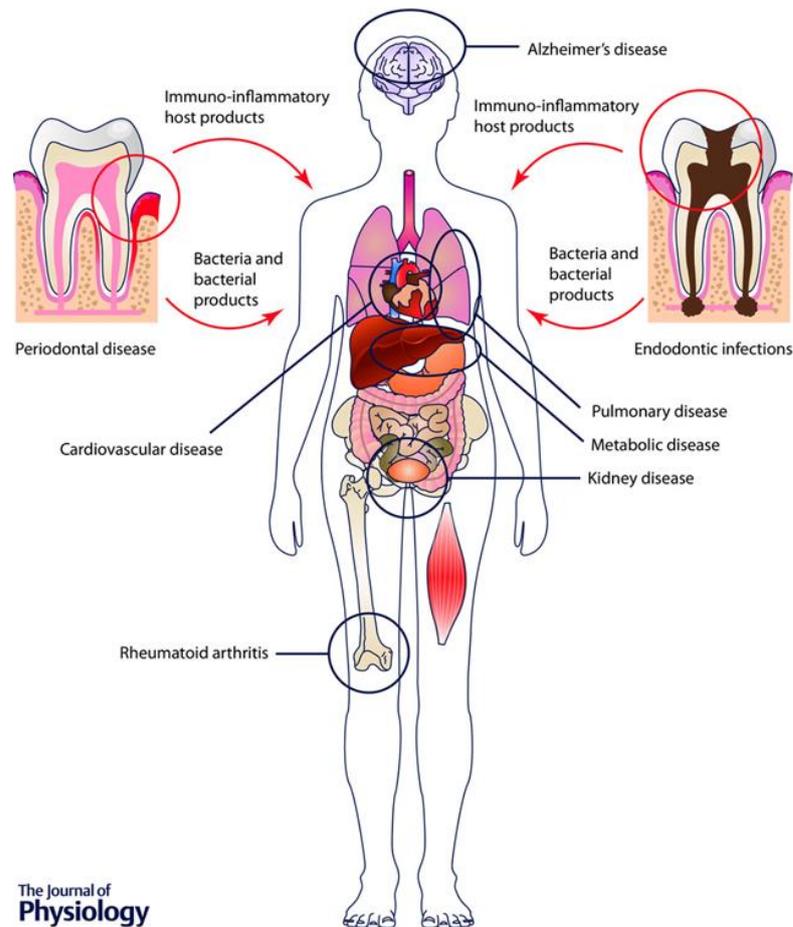


Fonte: KONKEL et al. (2019, p. 4)

Uma vez em circulação, os patógenos orais possuem uma série de fatores de virulência responsáveis por induzir as células a produzirem mediadores inflamatórios localizados, em uma resposta natural do corpo a inflamação. Bactérias e mediadores inflamatórios podem se espalhar por todo o corpo e ter um grande impacto na inflamação sistêmica. Quando a inflamação permanece e se torna crônica, o tecido é controlado por células de defesa, como os macrófagos. As toxinas e proteases bacterianas dos macrófagos resultam na destruição dos tecidos moles e duros do hospedeiro. Através disso, pode-se constatar a conexão entre a DP e a doença sistêmica (MELO et al., 2020).

As lesões inflamatórias e a microbiota associada à DP afetam condições sistêmicas complexas comuns, como demonstrado na Figura 4, incluindo aterosclerose, artrite reumatoide, diabetes, partos pré-maturos, doença de Alzheimer e doenças respiratórias, como pneumonia e doença pulmonar obstrutiva crônica. Essas doenças e agravos são considerados importantes problemas de saúde pública, pois acarretam alta mortalidade e morbidade na população mundial e o consequente aumento dos custos com a saúde (SABHARWAL et al., 2018).

Figura 4 - Os efeitos da DP em várias doenças sistêmicas.



Fonte: KUMAR P.S. (2017, p. 465)

3.3 Doença de Alzheimer

A demência é uma síndrome de curso lento e de natureza crônica, sendo a doença de Alzheimer (DA) a principal causa de demência no mundo. A DA é uma patologia neurodegenerativa, progressiva e irreversível que desencadeia distúrbios na cognição e memória, além de prejudicar as habilidades motoras dos portadores da doença. A principal característica da DA é a perda de memória, mas outros sintomas como alterações de humor, agressividade, dificuldade nas atividades diárias e até mesmo desconexão completa da realidade em que vive podem aparecer rapidamente (MATTOS e KOVÁCS, 2020; CAETANO, SILVA e SILVEIRA, 2017).

3.3.1 Diagnóstico da doença de Alzheimer

Os critérios diagnósticos para a DA evoluíram com o conhecimento da

doença, porém ainda assim o diagnóstico precoce dessa patologia continua sendo um grande desafio para os médicos. O diagnóstico é baseado em análises clínicas, incluindo exames para medir sinais de declínio cognitivo, exames de sangue para excluir outras hipóteses e exames de neuroimagem, como tomografia computadorizada ou ressonância magnética, que permitem visualizar atrofia ou dano cerebral (DUBOIS et al., 2016;SOUZA, SANTOS e SILVA, 2021).

3.3.2 Epidemiologia da doença de Alzheimer

A DA está rapidamente se tornando uma das doenças mais graves e letais deste século. Segundo dados do Worlds Alzheimer's Report de 2018, existem 50 milhões de pessoas que vivem com demência no mundo atualmente, e estima-se que esse número mais que triplicará até 2050. É comprovado que dois terços das pessoas afetadas pela doença vivem em países de baixa e média renda. Essa patologia é identificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma prioridade mundial de saúde pública com enormes implicações para os indivíduos e a sociedade (SCHELTENS et al., 2021).

De acordo com pesquisas epidemiológicas a DA é responsável por 50% a 75% das pessoas com demência na Austrália e Nova Zelândia. Representando cerca de 30% das 25.938 pessoas na Austrália com demência com início abaixo dos 65 anos. A demência é a maior causa isolada de incapacidade para australianos com mais de 65 anos, e a segunda principal causa de morte na Austrália. É comprovado que a DA se torna mais comum com o avanço da idade, com prevalência de 10% a 30% em pessoas com mais de 65 anos e pelo menos dobrando a cada 10 anos após os 60 anos de idade (ERATNE et al., 2018).

No Brasil, segundo dados da OMS a possibilidade é de que existam cerca de 1,2 milhões de pessoas com DA. Conforme pesquisas recentes é estimado que a prevalência de alterações neurodegenerativas na população com idade superior a 65 anos seja de 7,1% (RÖSING e RIBAS, 2017). Dessa maneira, no Brasil, o número de novos casos estimados todos os anos de demência é de 55 mil, segundo a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG), sendo que a maioria corresponde a DA (BOAVENTURA, 2020).

3.3.3 Etiopatogenia da doença de Alzheimer

A etiologia da DA é atualmente desconhecida, mas foi demonstrado que o início da doença ocorre de 10 a 20 anos antes dos sintomas clínicos aparecerem e possui fatores que podem ser impulsionadas por interações complexas entre fatores genéticos e ambientais. Acredita-se que as causas que podem estar envolvidos no desenvolvimento da doença incluem hábitos de vida como dieta, falta de exercícios, formação educacional, cognição, envelhecimento imunológico, inflamação crônica, infecção latente, problemas de sono e outros (PLUTA et al., 2020).

Embora o avanço da idade seja o fator de risco primordial para a DA, existem muitos outros fatores de risco que afetam a progressão ou o desenvolvimento dessa doença. Há evidências crescentes que associam a obesidade ao aumento da hipertensão, AVC e diabetes. Essas patologias aumentam o risco de declínio cognitivo, estando indiretamente ligadas ao desenvolvimento da DA. Índícios epidemiológicos sugerem que o exercício físico e a educação podem proteger contra a DA e diminuir o risco de demência (ROBINSON, LEE e HANE, 2017).

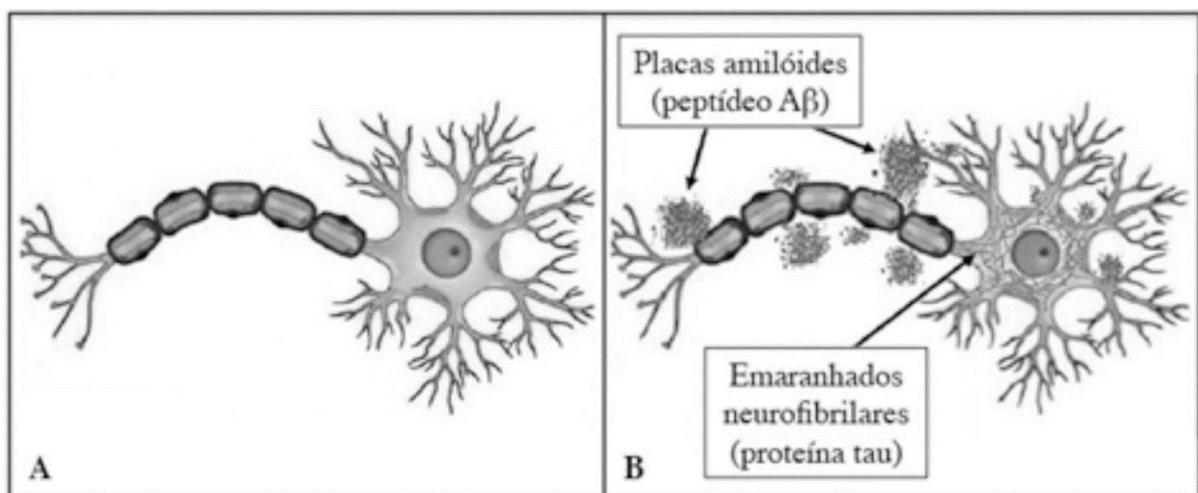
Diferentes hipóteses sobre as bases moleculares da DA têm sido apontadas, mudando gradativamente devido aos avanços tecnológicos ocorridos ao longo do tempo. A ativação microglial em resposta à deposição de amiloide é reconhecida por atuar de forma relevante na patogênese da DA. O modelo fisiopatológico predominante é descrito pela hipótese da cascata amiloide, em que a proteína precursora ($A\beta$ PP) é sequencialmente clivada a partir do processamento proteolítico pelas enzimas β e γ -secretases, esse processamento amiloidogênico produz o peptídeo $A\beta$, que é depositado nas células nervosas, originando as placas senis. A deposição de $A\beta$ é tóxica para os neurônios, prejudica as funções sinápticas, provoca a morte neuronal e acarreta deficiências cognitivas (SANTOS et al., 2017).

De acordo com Teixeira (2017), a neuroinflamação têm sido frisada na patogênese da DA, devido a fatores do complemento ao redor das placas senis serem encontrados no tecido cerebral post mortem de pacientes acometidos com a doença. Segundo esse autor as principais características patogênicas da DA são as formações dessas placas senis, emaranhados neurofibrilares e a existência de perda sináptica.

Os dados neuropatológicos mais importantes em pacientes com DA são a presença de atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular, perdas neuronais e

sinápticas envolvendo vários sistemas de neurotransmissão, presença de placas senis extracelulares compostas de agregados filamentosos da proteína β -amiloide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares composto especialmente pela proteína tau. (FIGURA 5). Embora seja possível a presença destas alterações no cérebro de idosos saudáveis, os sintomas não são observados com a mesma intensidade como em pacientes afetados pela DA (FALCO et al., 2016).

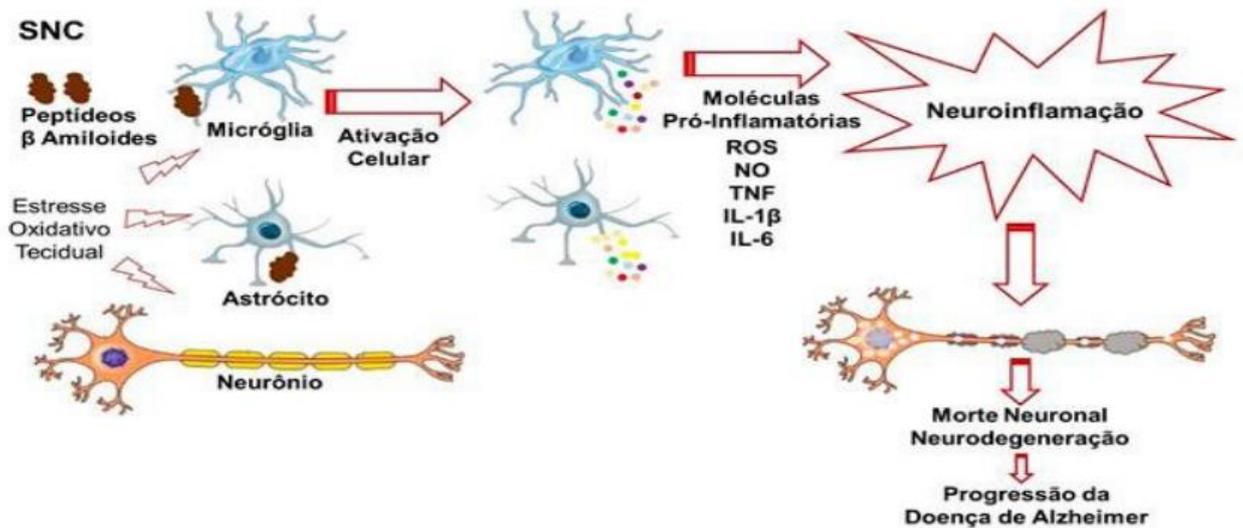
Figura 5 - Diferenças esquemáticas entre um neurônio saudável (A) e um neurônio de um paciente com DA.



Fonte: FALCO et al (2016)

A patogênese da DA envolve contribuições patogênicas de múltiplos componentes e alterações comportamentais de diferentes tipos celulares no SNC. O $A\beta$ é gerado nos neurônios e então liberado no espaço extracelular, onde pode ser degradado ou eliminado pela microglia e astrócitos. O aumento da produção dessas proteínas leva ao depósito de $A\beta$, facilitando a geração de produtos tóxicos que interferem na homeostase do cálcio, aumentam a neurotoxicidade e levam à produção de neurofilamentos, causando ativação de astrócitos e células microgliais produzindo consequentemente a neuroinflamação, morte neuronal e progressão da DA, como está ilustrado na figura 6 (GUO et al., 2020).

Figura 6 - Inflamação na Doença de Alzheimer.



Fonte: Revista Brasileira Militar De Ciências (2020)

3.4 Relação entre doença periodontal e Alzheimer: evidências científicas

Devido à complexidade da patologia da DA e aos diversos fatores de risco (sociodemográficos, saúde geral, etc.) associados à DA, é um desafio determinar como as doenças bucais afetam a DA. De acordo com a compreensão atual dessa patologia, a inflamação é um componente importante no seu início e progressão. Portanto, tem sido levantada a hipótese de que certas doenças bucais podem ter influência na DA, causando uma inflamação e ativando as células da micróglia via moléculas pró-inflamatórias, ou por invasão microbiana no cérebro (TIISANOJA et al., 2019).

A relação entre o estado de saúde bucal e diversas doenças sistêmicas tem gerado um crescente interesse em pesquisadores nas últimas décadas. Em um estudo feito por Martande et al., em 2014, foi analisada a condição periodontal dos pacientes e o resultado mostrou que os indivíduos com a DA apresentam uma piora do quadro e progressão da DP, ademais, os parâmetros clínicos da periodontite (profundidade de sondagem e o nível de inserção clínica), foram muito maiores nos grupos de pacientes com DA, quando comparados aos sem a doença. Além disso, foi relatado que a condição periodontal de pacientes com DA agrava a medida que a doença progride e é diretamente proporcional à sua capacidade

cognitiva. A hipótese seria que a higiene bucal ineficiente é a causa que torna o paciente com DA mais suscetível à DP, sustentando assim a proposta de uma relação bidirecional existente entre DP e a DA (TEIXEIRA et al., 2017; HARDING e SINGHRAO, 2022).

Pesquisas apontam a ideia de que a periodontite pode gerar distúrbios em múltiplos órgãos através da inflamação crônica. O *Porphyromonas gingivalis* é o principal periodontopatógeno e acredita-se que seu lipopolissacarídeo (LPS) acarreta a periodontite através da ativação de receptores. Em experimentos a exposição sistêmica ao Pg-LPS foi associada à aterosclerose e disfunção cardíaca em modelos de roedores. Ademais, a injeção intraperitoneal contínua de Pg-LPS em camundongos impulsionou a neuroinflamação e comprometimento na cognição (HAYASHI et al., 2019).

Existe uma gama de evidências inter-relacionando os processos biológicos periféricos e doenças neurodegenerativas do SNC. A periodontite e as doenças neurodegenerativas possuem etiologia e patogênese diferente, porém compartilham fatores de risco comuns que interferem no seu início, gravidade e progressão. Os mecanismos envolvidos na patogênese da DA não são claros, mas a inflamação provavelmente desempenha um papel muito importante. Portanto, o processo inflamatório relacionado à DP pode agravar a inflamação ao nível do SNC propiciando a ocorrência da DA.(DIOGUARDI et al., 2020).

Bactérias que podem instigar mudanças em um microbioma normalmente simbiótico para um estado disbiótico são denominadas “patógenos chave”. *Porphyromonas gingivalis* é uma bactéria gram negativa em forma de cocobacilo, que tem sido estabelecida há muito tempo como um patógeno chave para a periodontite. Esse microrganismo se torna patogênico e pode exercer sua virulência por meio de suas toxinas (KANAGASINGAM et al., 2020). Sendo assim, as condições patológicas da DA são mantidas ou intensificadas em casos infectados com *Porphyromonas Gingivalis*. Trabalhos recentes demonstram uma associação e a presença dessa bactéria em cérebros de pacientes com DA (BAHAR e SINGHRAO, 2021). As citocinas inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-6 e TNF- α são elevadas no sangue periférico em pacientes com periodontite, e esses mediadores inflamatórios podem exacerbar a inflamação cerebral (MATSUSHITA et al., 2020).

3.5 Papel do cirurgião-dentista: tratamento periodontal e encaminhamento multidisciplinar

A maior parte das manifestações neuropsiquiátricas da DA são melhor tratadas por abordagens psicológicas, comportamentais e não com fármacos. Entretanto, em situações moderadas a graves quando o paciente e o cuidador estão passando por sofrimento significativo, por exemplo, com risco de agressão física e psicose, a medicação sensata pode ser considerada (LOI et al, 2018). Nesses casos, o tratamento farmacológico dos sintomas cognitivos da DA é baseado no uso de inibidores da colinesterase e do antagonista do N-metil-D-aspartato.

Feijie li (2021) sustenta a hipótese de que infecção microbiana, incluindo invasão por periodontobactérias, bactérias intestinais, bactérias pulmonares, espiroquetas, fungos e vírus podem ser a causa principal da DA. A terapia antimicrobiana correta e direcionada pode ser eficaz no tratamento da DA. No entanto, essa abordagem possui limitações, incluindo o possível desenvolvimento de resistência à terapia antimicrobiana. Além disso, por ser uma patologia complexa, a DA necessita de outras terapias conjuntas para atingir a real eficácia.

Para Athayde (2021), a DP pode ser um fator de risco para o surgimento e progressão da DA, mas a verdadeira etiopatologia ainda é desconhecida, pois, são poucos estudos focados na explicação de como são desencadeados as reações inflamatórias e os mecanismos que explicam a migração das bactérias para o tecido nervoso. Portanto, mais evidências são importantes para determinar se a DP realmente pode causar neurodegeneração. Ademais ao tratar um paciente com a DP, o cirurgião-dentista deve considerar o potencial de risco dessa doença para o desenvolvimento da DA.

Os pacientes afetados pela DA geralmente possuem higiene bucal deficiente porque, à medida que a doença progride, eles perdem a capacidade de autocuidado. Esses pacientes necessitam de atendimento de uma equipe multidisciplinar, incluindo a atuação de um cirurgião-dentista, que deve primeiro desenvolver um plano de tratamento odontológico para atender às necessidades desse grupo. É essencial ter conhecimento das fases desta doença, pois cada fase requer um determinado tipo de habilidade odontológica (SPEZZIA, 2018).

Na fase inicial da doença ocorre a perda de memória recente. Fase ideal para

orientação de cuidadores e familiares de como colaborar na higienização básica do paciente. Na fase intermediária o paciente não colabora ao tratamento sendo possivelmente necessário o uso de sedação em certos procedimentos odontológicos. Nessa fase é realizado remoção dos focos de infecção, como problemas periodontais e eliminação de qualquer fator que possa gerar possível dor ao paciente. A fase final da doença é determinada pela desorientação profunda, apatia, dependência total. Tratamentos extensos devem ser evitados nessa fase, tendo atuação do cirurgião-dentista apenas para remoção de focos infecciosos e sintomatologia dolorosa que prejudicam a condição de saúde geral do paciente (TELLES, SILVA e VIDAL, 2020).

O tratamento da DA é bastante complexo e requer uma equipe multidisciplinar, envolvendo uma série de profissionais de diversas áreas, incluindo médicos, enfermeiros, cirurgiões-dentistas, psicólogos, fisioterapeutas e nutricionistas. As intervenções multidisciplinares nos pacientes com DA possui o objetivo de atuar de forma positiva no controle da doença, inserindo uma abordagem integral a família e aos cuidadores do paciente. Essas intervenções possuem um papel essencial na colaboração e no manejo dos sintomas da doença, intervindo com ações voltadas à realidade na qual os pacientes estão inseridos.(MADUREIRA et al., 2018).

Portanto, o cirurgião-dentista é extremamente importante na prevenção do início e progressão da DA. Realizando orientação de higiene oral, cuidados bucais e periodontais com raspagem e alisamento radicular, juntamente com a terapia periodontal de suporte para melhoria do quadro dos pacientes acometidos. Além disso, fornecendo outras orientações importantes para a prevenção, como a prática de exercícios físicos e o consumo de uma alimentação saudável (MATSUSHITA et al., 2022) (Quadro 1).

Quadro 1 - Resumo das principais características do tratamento periodontal em etapas.

Etapas da Terapia	Intervenções	Pontos finais da terapia
<p>Primeira etapa da terapia: Em todos os pacientes periodontais.</p>	<p>Instruções de higiene oral (IHO) e outras intervenções educativas para melhorar a motivação e adesão ao controle do biofilme dental. Remoção mecânica profissional de placa bacteriana.</p>	<p>Construir motivação e adesão de pacientes periodontais à higiene oral e obter mudanças de comportamento úteis para controlar os fatores de risco relacionados a doença periodontal.</p>
<p>Segunda etapa da terapia: Em dentes com perda do periodonto de suporte e/ou periodontal formação de bolsa periodontal.</p>	<p>Remoção de cálculo dental através da raspagem e alisamento radicular. Com ou sem terapias adjuvantes (antimicrobianos sistêmicos)</p>	<p>Ausência de bolsas periodontais >4 mm.</p>
<p>Terceira etapa da terapia: Naqueles sítios com a presença de bolsas ≥ 4 mm com sangramento sondagem ou presença de bolsas periodontais profundas ≥ 6 mm.</p>	<p>Raspagem subgengival repetida com ou sem terapias adjuvantes. Intervenção cirúrgica (cirurgia periodontal de retalho) para obter mais acesso à região subgengival e realizar raspagem em campo aberto, ou para tratar lesões associadas a defeitos intra-ósseos e envolvimento de furca.</p>	<p>Obter estabilidade periodontal e colocar o paciente em Suporte Periodontal.</p>

Fonte: STEFANO et al (2022), (ADAPTADO).

3.6 Limitações e vantagens do estudo

A relação entre DP e DA é um tema com real importância e significância clínica, porém é recente e pouco explorado na literatura. Raittio e Famer (2021) descrevem algumas lacunas metodológicas de pesquisas epidemiológicas que buscam a relação entre doenças bucais e sistêmicas e concluem que são poucos estudos sobre o assunto, e que na maioria ocorre falta de clareza conceitual dos fenômenos estudados e relações causais preditivas hipotéticas.

Dessa forma, a principal limitação desse trabalho está na carência de dados e evidências científicas disponíveis na literatura, resultando em uma amostra de trabalhos pequena. Portanto, existe a necessidade de que estudos bem delineados, com modelo experimental animal ou clínicos, sejam realizados.

Ademais, esse estudo possui como vantagem principal a análise da literatura recente sobre o assunto, reunindo conceitos importantes, além de apontar inconsistências conceituais e incentivar novas pesquisas.

4 CONCLUSÃO

Portanto, através dessa revisão de literatura verificamos que a doença periodontal possui interações com diversas doenças sistêmicas, em especial com a doença de Alzheimer. Sugere-se que os patógenos periodontais ocasionam um aumento no estado pró-inflamatório local e sistêmico resultando em quadros mais graves para ambas as patologias. No entanto, é necessário que novas pesquisas sejam realizadas, com uma abordagem mais crítica, para que a associação entre a DP e DA seja estabelecida cientificamente de maneira mais clara.

Contudo, é imprescindível o entendimento dessa relação bidirecional para incluir uma abordagem multidisciplinar no tratamento da DA, com a participação ativa do cirurgião-dentista e de outros profissionais, devido à etiologia complexa e multifatorial dessa patologia. Sendo assim, é indispensável o acompanhamento odontológico, no que tange especialmente as doenças periodontais, através da prevenção e promoção de saúde.

REFERÊNCIAS

- ATHAYDE, V. H. F. M. *et al.* Possible contribution of periodontal disease to the development of Alzheimer's: a bibliographic review. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 26, 2021.
- BAHAR, B.; SINGHRAO, S. K. An evaluation of the molecular mode of action of trans-resveratrol in the Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide challenged neuronal cell model. **Molecular biology reports**, v. 48, n. 1, p. 147-156, 2021.
- BOAVENTURA, L. C. B. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO. **Revista Facto**, Jan-Abr. 2020.
- BORBA, T. T. *et al.* Associação entre periodontite e fatores sócio-demográficos, índice de massa corporal e características do estilo de vida. **Revista de epidemiologia e controle de infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 6, n. 4, out. 2016
- BORSA, L. *et al.* Análise da Ligação entre Doenças Periodontais e Doença de Alzheimer: Uma Revisão Sistemática. **Int. J. Ambiente. Res. Saúde pública**, v. 18, n. 17, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **SB Brasil 2010: Pesquisa nacional de saúde bucal: resultados principais**. Brasília: MS, 2012.
- CAETANO, L. A. O.; SILVA, F. S.; SILVEIRA, C. A. B. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. **Vínculo**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 84-93, 2017.
- CASTRO, M. L.; TREVISAN, G. L.; JUNIOR, M.T. O estado atual e os avanços no diagnóstico da doença periodontal e da cárie dentária. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent**, São Paulo, v. 70, n. 4, out./dez. 2016.
- CATON, J. G. *et al.* A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions– Introduction and key changes from the 1999 classification. **J. clin. periodontol.**, Copenhagen, v. 45, n. 20, p. S1-S8, 2018.
- DIOGUARDI, M. *et al.* The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. **J. Clin. Med.**, v. 9, n. 2, fev. 2020.
- DUBOIS, B. *et al.* Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. **Alzheimers and Dementia**, v. 12, n. 3, p. 292-323, 2016.
- ERATNE, D. *et al.* Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. **Psiquiatria Australásia**, v. 26, n. 4, p. 1-11, 2018.
- FALCO, A. *et al.* ALZHEIMER'S DISEASE: ETIOLOGICAL HYPOTHESES AND TREATMENT PERSPECTIVES. **Quím. Nova**, v. 39, n. 1, Jan. 2016.
- FISCHER, R. G. *et al.* What is the future of Periodontal Medicine? **Brazilian oral research**, v. 35, n. 2, 2021.

GASNER, N.S.; SCHURE, R.S. Periodontal Disease. **StatPearls**, 2022.

GUO, T. *et al.* Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 15, 2020.

HARDING, A.; SINGHRAO, S. K. Periodontitis and Dementia: A Bidirectional Relationship? **J. Dent. Res.**, v. 101, n. 3, p. 245-246, mar. 2022.

HAYASHI, K. *et al.* Continuous intracerebroventricular injection of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces systemic organ dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. **Experimental Gerontology**, v. 120, p.1-5, 2019.

KAMER, A. R, *et al.* Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. **Periodontology 2000**. v. 83, n. 1, p. 242-271, jun. 2020.

KANAGASINGAM, S. *et al.* *Porphyromonas gingivalis* is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease Reports**, v. 4, n. 1, p. 501-511, 2020.

KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases. **Nat Rev Dis Primers**, v. 3, n. 17038, jun. 2017.

KONKEL, J. E.; O'BOYLE, C.; KRISHNAN, S. Distal Consequences of Oral Inflammation. **Frontiers in immunology**, v. 10, n. 1403, jun. 2019.

KUMAR, P. S. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. **The Journal of physiology**, v. 595, n. 2, p. 465-476, jan. 2017.

LARSEN, T.; FIEHN, N. E. Dental biofilm infections – an update. **APMIS**, v. 125, n. 4, p. 375-384, 2017.

LI, F.; HEARN, M.; BENNETT, L. 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**, v. 47, n. 2, p. 240-253.

LOI, S. M. *et al.* Alzheimer disease: Non-pharmacological and pharmacological management of cognition and neuropsychiatric symptoms. **Australas Psychiatry**, v. 26, n. 4, p. 358-365, 2018.

MADUREIRA, B. G. *et al.* Effects of multidisciplinary rehabilitation programs on treatment of patients with Alzheimer's disease: a systematic review. **Cad. saúde colet.**, v. 26, n. 2, 2018.

MARÍN, C.; MULLER FILHO, J. C.; SCHEIDT, F. R. MANUAL DE CLASSIFICAÇÃO DAS GENGIVITES E PERIODONTITES SEGUNDO AS NORMAS DE 2018. **Editores Univali**, 2020.

MATSUSHITA, K. *et al.* Periodontal Disease and Periodontal Disease-Related Bacteria Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **Journal of Inflammation Research**, v.13, p. 275-283, 2020.

MATTOS, E. B. T.; KOVÁCS, M. J. Doença de Alzheimer: a experiência única de cuidadores familiares. **Psicologia USP**, v. 31, 2020.

MELO, S. M. A. *et al.* The influence of periodontal disease and the manipulation of periodontal tissues on systemic bacteremia: a review of the literature. **Braz J Periodontol**, v. 30, n. 03, mar./jun. 2020

MOURA, S.K. *et al.* Prevalência da Doença Periodontal entre Idosos e Fatores Demográficos Associados: Estudo Piloto. **UNICIÊNCIAS**, v. 20, n. 2, p. 70-75, 2016.

OLIVEIRA, M. R. G. *et al.* RPS (REGISTRO PERIODONTAL SIMPLIFICADO): MÉTODO RÁPIDO E SIMPLES NA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DA DOENÇA PERIODONTAL. **Odontol. Clín.-Cient.**, Recife, v. 14, n. 1, Jan./Mar. 2015.

PAPAPANOU, P.N. *et al.* Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J Clin Periodontol**, v. 45, n. 20, 2018.

PLUTA, R. *et al.* Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. **AGING (Albany NY)**, v. 12, n. 6, p. 539-5550, mar. 2020.

RAITTIO, E.; FAMER, J. Methodological Gaps in Studying the Oral-Systemic Disease Connection. **J Dent Res.**, v. 100, n. 5, p. 445-447, 2021.

ROBINSON, M.; LEE B. Y.; HANE F. T. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 57, n. 2, p. 317-330, 2017.

RÖSING, C. K. *et al.* Doença periodontal e seu impacto na saúde geral na América Latina. Seção IV: Diagnóstico. **Braz. Oral Res.**, v. 34, n. 1, 2020.

RÖSING, C. K.; RIBAS, M. E. INTER-RELAÇÃO ENTRE DOENÇA DE ALZHEIMER E DOENÇAS PERIODONTAIS: O QUE SE SABE HOJE. **clínica - international journal of brazilian dentistry**, v. 13, p. 194-197, 2017.

SABHARWAL, A. *et al.* Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update. **Periodontology 2000**, v. 78, n. 1, p. 212-226, 2018.

SANTOS, A. L. M. *et al.* ALZHEIMER'S DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2: WHAT IS THE RELATIONSHIP? **Rev Bras Neurol**, v. 53, n. 4, p. 17-26, 2017.

SANTOS, R. C.; PINHO, R. C. M.; CIMÕES, R. Salivar markers for chronic periodontitis in diabetic type 2. **Revista metodista**, v. 24, n. 48, p. 61-68, 2016.

SCHELTENS, P. *et al.* Alzheimer's disease. **Lancet. Author manuscript**. v. 397, n. 10284, abril 2021.

SOUZA, E. S.; SANTOS A. M. S.; SILVA A. J. D. Doença de Alzheimer: abordagem sobre a Fisiopatologia. **Rev. Episteme Transversalis**, Volta Redonda-RJ, v. 12, n. 2, p. 356-381, 2021.

SPEZZIA, S. Saúde bucal e doença de Alzheimer. **Revista Da Faculdade De Ciências Médicas De Sorocaba**, v. 20, n. 4, p. 191–194, 2018.

STEFANO, M. D. *et al.* Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. **Int J Mol Sci.**, v. 23, n. 9, maio 2022.

TEIXEIRA, F. B. *et al.* Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. **Front Aging Neurosci.** v. 9, n. 327, 2017.

TELLES, I. P.; SILVA, J. M. S.; VIDAL, P. P. ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND ALZHEIMER'S DISEASE AND THE IMPORTANCE OF DENTIST PERFORMANCE IN PATIENTS WITH THESE CONDITIONS. **Ciência atual**, v. 15, n. 1, 2020.

TIISANOJA, A. *et al.* Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. **Spec Care Dentist.**, v. 39, n. 2, p.158-165, 2019.

TONETTI, M.S.; GREENWELL H.; KORNMAN K.S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **J Clin Periodontol**, v. 45, n. 20, 2018.

WONG, F. M. F; NG, Y. T. Y.; LEUNG, W. K. Oral health and its associated factors among older institutionalized residents - a systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 21, p. 1-29, 2019.

ZHANG, Y. *et al.* Human oral microbiota and its modulation for oral health. **Biomed Pharmacother**, v. 99,p. 883–893, mar. 2018.