



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS VIII- PROF.^a. MARIA DA PENHA
CENTRO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA**

MÁRLON LEITE NASCIMENTO

ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COM A DOENÇA DE ALZHEIMER

**ARARUNA-PB
2019**

MÁRLON LEITE NASCIMENTO

ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião – Dentista.

Orientador: Prof.^a Me. Amanda Lira Rufino de Lucena

**ARARUNA-PB
2019**

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.

N244a Nascimento, Marlon Leite.
associação da doença periodontal com a doença de alzheimer [manuscrito] / Marlon Leite Nascimento. - 2019.
23 p. : il. colorido.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências, Tecnologia e Saúde, 2019.
"Orientação : Profa. Ma. Amanda Lira Rufino de Lucena ,
Coordenação do Curso de Odontologia - CCTS."
1. Doença de Alzheimer. 2. Doença periodontal. 3. Fator de risco. I. Título
21. ed. CDD 617.632

MÁRLON LEITE NASCIMENTO

ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião – Dentista.

Aprovado em: 21/11/2019.

BANCA EXAMINADORA

Amanda Lira Rufino de Lucena
Prof. Me. Amanda Lira Rufino de Lucena (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Danielle do Nascimento Barbosa
Prof. Me. Danielle do Nascimento Barbosa
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Ivalter José Ferreira
Prof. Ivalter José Ferreira
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

A Deus, pois sem ele nada disso seria possível, a minha família por todo apoio ao longo desses anos, aos meus amigos por sempre estarem na torcida, a minha professora e orientadora Amanda Lira por todo apoio e dedicação na construção desse trabalho.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Artigos selecionados para leitura completa.....	11
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APOE	Apolipoproteína E.
DA	Doença de Alzheimer.
DP	Doença periodontal.
FAD	Familial Alzheimer's Disease.
LOAD	Late Onset Alzheimer's Disease.
MEEM	Mini Exame de Estado Mental
NEP	Neprisylin
NFTs	Neurofibrilares intraneuronais.
OMS	Organização Mundial da Saúde.
TNF- α	Fator de necrose tumoral.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	METODOLOGIA	10
2.1	Critérios de elegibilidade	11
<i>2.1.1</i>	<i>Critérios de inclusão</i>	11
<i>2.1.2</i>	<i>Critérios de exclusão</i>	11
2.2	Estratégia de busca	11
3	RESULTADOS	11
4	REVISÃO	15
5	CONCLUSÃO	22
	REFERÊNCIAS	23

ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COM A DOENÇA DE ALZHEIMER

Márlon Leite Nascimento*¹

Amanda Lira Rufino de Lucena**

RESUMO

A doença periodontal, se não tratada é considerada fator de risco para a doença de Alzheimer (DA). A DA é uma condição neurodegenerativa progressiva e irreversível que surge em indivíduos com a idade mais avançada e considerada a causa mais comum de demência em idosos. Acredita-se que o elo entre essas duas condições é a inflamação. O objetivo do presente trabalho é revisar como se dá a associação da doença periodontal com a DA. Trata-se de uma revisão de literatura, com artigos apenas de língua inglesa, publicados nos últimos 5 anos e que tiveram relação com o tema. Ao realizar a busca na base de dados pubmed foram encontrados 42 artigos e seguindo os critérios de elegibilidade totalizaram 17 artigos para leitura completa. De acordo com diversos estudos atuais há associação entre a DP e a progressão e patogênese da DA. Pode ocorrer de forma direta ou indiretamente com a invasão de patógenos periodontais em áreas cerebrais ou com elevação da carga inflamatória sistêmica. Com o entendimento da participação de patógenos periodontais na etiopatogenia dessa doença, permite maior possibilidade de criação de intervenções para diminuir a progressão da DA, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos acometidos por essa condição.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Doença periodontal. Fator de risco.

ABSTRACT

Periodontal disease if not treated is considered a risk factor for Alzheimer's disease (AD) AD is a progressive and irreversible neurodegenerative condition that arises in older people and is considered the most common cause of dementia in the elderly. The link between these two conditions is believed to be inflammation. The aim of this paper is to report on the association between periodontitis and AD. This is a literature review, with articles in English only, published in the last 5 years and related to the theme. After searching the pubmed database, 42 articles were found and following the eligibility criteria, 17 articles were read for complete reading. According to several current studies, there is an association between PD and the progression and pathogenesis of AD. It can occur directly or indirectly with the invasion of periodontal pathogens in brain areas or with increased systemic inflammatory load. Understanding the participation of periodontal pathogens in the etiopathogenesis of this disease, allows greater possibility of creating interventions to slow the progression of AD, improving the quality of life of individuals affected by this condition.

Keywords: Alzheimer disease. Periodontal disease. Factor risk.

* Aluno de Graduação em Odontologia na Universidade Estadual da Paraíba-Campus VIII.
E-mail: marlon.leite@hotmail.com

** Professora do curso de Odontologia na Universidade Estadual da Paraíba-Campus VIII.
E-mail: amandalira78@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) se não tratada é um fator de risco para várias doenças sistêmicas, é uma patologia inflamatória, crônica e progressiva que afetam os tecidos de sustentação dos dentes como a gengiva, o ligamento periodontal e osso alveolar caracterizada por sangramento, aprofundamento do sulco gengival (designado como formação de bolsa), mobilidade dentária, cálculo dentário e halitose devido a mudanças inflamatórias crônicas multifatoriais nos tecidos periodontais. O principal fator etiológico da DP é o biofilme dentário e nele estão presentes os principais patógenos periodontais predominantes que são as espécies de bactérias gram negativas e bactérias anaeróbias, o diagnóstico da mesma se dá através de exame clínico, radiográficos e laboratoriais (GURAV, 2014; DAVIES et al, 2015).

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva e irreversível associada com a idade, causa mais comum de demência em idosos, o diagnóstico de DA é feito usando mecanismos de avaliação de demência chamados ferramentas de avaliação cognitiva, clinicamente, é caracterizada por uma descida progressiva da função cognitiva, que se inicia por um progressivo declínio na memória, pensamento, linguagem e capacidade de aprendizagem (GURAV, 2014; DAVIES et al, 2015; LEIRA et al, 2017).

A patogênese da doença é caracterizada por perda neuronal e a presença de placas senis, que contêm β - amiloide (A β) proteína e emaranhados neuro fibrilares da proteína tau hiper-fosforiladas, seguido por consequente perda de sinapses neuronais e degeneração neuronal levando a uma diminuição dos neurotransmissores essenciais, a etiologia exata e mecanismo fisiopatológico da doença ainda não é totalmente compreendido. No entanto, a hipótese de que, neuro inflamação desempenha um papel crítico na patogênese da DA (GURAV, 2014; DAVIES et al, 2015; LEIRA et al, 2017).

Pesquisas recentes fortalecem a associação da DP com a doença de Alzheimer, indicando que patógenos periodontais são possíveis contribuintes para a inflamação neural, no entanto a patogenicidade dos microrganismos relacionados à doença periodontal e seus resultados inflamatórios sistêmicos, podem desenvolver um processo inflamatório no cérebro (CHEN et al, 2017; SENSEVER et al, 2018).

Mediadores inflamatórios associados a DP, como a proteína C reativa, a IL -1 β , IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF- α) induzem à inflamação sistêmica, podendo acessar o cérebro por meio da circulação sistêmica a partir do tecido periodontal, levando a um aumento das citocinas que poderão atuar sobre as células gliais previamente imunizadas, resultando numa reação amplificada e eventual progressão da doença (CHEN et al, 2017; SENSEVER et al, 2018).

A DP pode ter o potencial de afetar a progressão da DA, compartilhando de duas características importantes na patogênese da doença neurodegenerativa: o dano oxidativo e a inflamação, a DP pode ser tratada e, portanto, é um fator de risco modificável para a DA (GURAV, 2014).

O presente trabalho tem como objetivo revisar como se dá a associação da doença periodontal com a doença de Alzheimer, a fim de prevenir e criar terapias com o objetivo de minimizar o início e progressão da doença e assim promover qualidade de vida aos indivíduos acometidos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura que foi realizada através de uma busca no banco de dados do PubMed.

2.1 Critérios de elegibilidade

2.1.1 Critérios de inclusão

- ◆ Foram incluídos artigos com todos os tipos de estudo;
- ◆ Artigos aceitos e publicados nos últimos 5 anos;
- ◆ Relevância com o tema.

2.1.2 Critérios de exclusão

- ◆ Foram excluídos os estudos nos quais na amostra os pacientes com DA apresentem outros tipos de demência como: demência vascular, demência de corpo volumoso ou demência frontotemporal e aqueles desenvolvidos em animais;
- ◆ Estudos que não tinha relação com a associação ou não da DP e DA;
- ◆ Artigos sem visualização completa.

2.2 Estratégia de busca

Inicialmente foram selecionadas palavras chaves através dos descritores em ciência da saúde (DECS): doença de Alzheimer (Alzheimer disease), doença periodontal (periodontal disease) e fatores de risco (Risk factors).

A estratégia de busca foi ([“Alzheimer disease” AND “periodontal”], [“Alzheimer disease” AND “periodontal disease”] e [“Alzheimer disease” AND “periodontitis”]).

3 RESULTADOS

A busca eletrônica forneceu 42 artigos científicos. Após leitura dos títulos e resumos foram excluídos 25 artigos. Totalizando 17 estudos para leitura completa.

Tabela 1: Artigos selecionados para leitura completa.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Alvo da pesquisa	Objetivo	Considerações
Fahrad	2014	Caso controle	80 pacientes com DA	Avaliaram o efeito da periodontite crônica nos níveis séricos do fator de necrose tumoral- α na doença de Alzheimer.	Parece haver uma diferença entre os níveis séricos do fator de necrose tumoral- α em pacientes com Alzheimer e periodontite crônica e pacientes com doença de Alzheimer e periodonto saudável. O nível de fator de necrose tumoral- α no soro pode atuar como um marcador diagnóstico da doença periodontal em pacientes com doença de Alzheimer.
Gurav	2014	Transversal	38 idosos saudáveis	Testar a hipótese de que em indivíduos cognitivamente normais a magnitude da carga da doença periodontal está associada à carga amilóide cerebral.	A Infecção periodontal pode aumentar o risco de deposição de amilóide no cérebro, consequentemente o risco de desenvolver DA.
Martande et al	2014	Caso controle	58 indivíduos com DA e 60 indivíduos adultos cognitivamente normais	Comparar o estado de saúde periodontal em indivíduos com e sem doença de Alzheimer.	O estado de saúde periodontal de indivíduos com DA deteriora-se com a progressão da doença e estava intimamente relacionado à sua função cognitiva.
Noble et al	2014	Coorte	219 indivíduos (110 casos de DA incidentes e 109 controles sem comprometimento cognitivo incidente no último acompanhamento)	Estudar a IgG sérica para a microbiota periodontal como possíveis preditores de DA incidente.	Os níveis séricos de IgG na microbiota periodontal comum estão associados ao risco de desenvolver DA incidente.
Rolim et al	2014	Caso controle	29 pacientes com DA leve	Descrever a dor orofacial, características dentárias e fatores associados em pacientes com doença de Alzheimer submetidos a tratamento odontológico.	O tratamento odontológico contribuiu para reduzir as comorbidades associadas à DA e deve ser rotineiramente incluído na avaliação desses pacientes.
Gaur, Agnihotri	2015	Revisão de literatura	-	Relatar a relação entre periodontite crônica e AD, e as implicações dentárias deste último.	A DP pode não iniciar a DA, mas promove sua progressão. Com isso, a associação entre as duas condições pode infundir novas esperanças de intervenções terapêuticas que poderiam impedir a progressão e agravamento da ambas as condições.
Singhrai et al	2015	Revisão de literatura	-	Discutir a relevância de encontrar o patógeno periodontal fundamental <i>P.</i>	<i>P. gingivalis</i> acessa o SNC durante estágios saudáveis, mas apenas aqueles

				<i>gingivalis</i> em cérebros com DA e sua contribuição plausível para a hipótese etiológica dessa condição de demência.	indivíduos com características de suscetibilidade inflamatória provavelmente desenvolvem componente inflamatório progressivo representando processos de doença neurodegenerativa. Assim, <i>P. gingivalis</i> pode haver um elo perdido que, com o tempo, revelará se a inflamação causada pela infecção representa o estágio inicial do desenvolvimento da patologia da DA, seguido pelo aparecimento de proteínas marcantes.
Cestani et al	2016	Caso controle	21 DA 19 MCI 21 Controles	Investigar a prevalência de infecções orais e os níveis sanguíneos de IL-1 beta, TNF- alfa e IL-6 em pacientes Com DA, comprometimento cognitivo leve.	O aumento dos níveis de TNF alfa e IL-6 neste estudo sugere sua implicação nos mecanismos de sobreposição entre infecções orais e DA.
Ide et al	2016	Coorte	60 indivíduos com DA	Determinar se a periodontite na doença de Alzheimer está associada ao aumento da gravidade da demência e ao declínio cognitivo e ao aumento do estado pró-inflamatório sistêmico.	periodontite está associada a um aumento no declínio cognitivo da doença de Alzheimer , independente do estado cognitivo basal , que pode ser mediado por efeitos na inflamação sistêmica.
Chen, Wu, Chang	2017	Coorte retrospectivo	9291 pacientes recém diagnosticados com PC e 18672 pacientes sem PC.	Determinar se os pacientes com PC apresentam maior risco de desenvolver DA.	Demonstram que a exposição ao PC em 10 anos foi associada a um aumento de 1,707 vezes no risco de desenvolver DA. Esses achados destacam a necessidade de prevenir a progressão da doença periodontal e promover serviços de saúde em nível nacional.
Leira et al	2017	Revisão sistemática	-	Investigar se existe link ou não entre DA e DP.	Observaram associação significativa entre DP e DA, porém são necessários mais estudos para investigar a direção da associação e os fatores que podem confundir-la, em especial, trabalhos de caso controle.
Silvestre et al	2017	Revisão de literatura	-	Relação entre DA e doença periodontal (DP).	Para a DA não existem fatores modificáveis, como idade ou fatores genéticos, mas que existem outros fatores que poderiam ser evitados, modificados ou controlados, como a inflamação periférica periodontal.

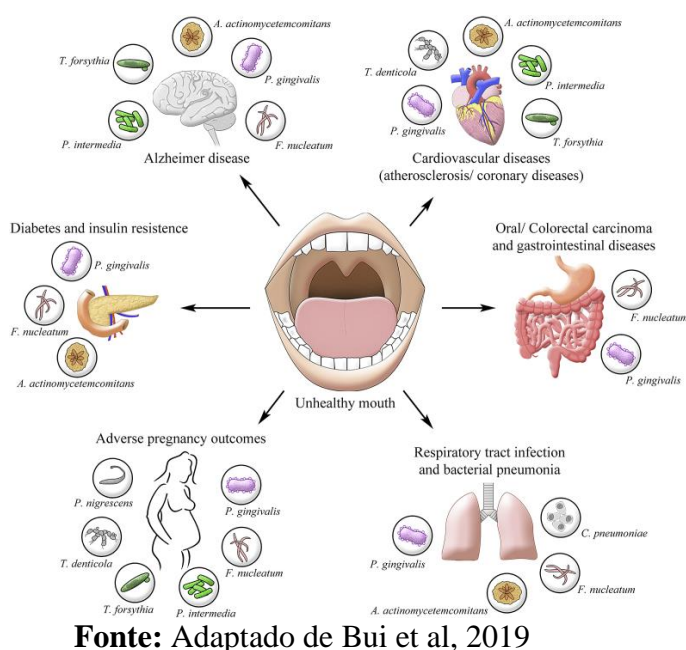
Sochocka, Zvolinska, Ierzy	2017	Revisão de literatura	-	Estabelecer a relação entre infecções e etiologia da doença de Alzheimer (DA), especialmente a doença tardia (LOAD).	Infecções virais, bacterianas e fúngicas crônicas podem ser fatores causais da via inflamatória na DA.
Wu et al	2017	Experimental	Camundongos	Objetivou examinar o efeito da deficiência genética de CatB (<i>CatB</i> ^{-/-}) e a administração de um inibidor específico de CatB no comportamento de aprendizado e memória , acúmulo de A β e neuroinflamação mediada por micróglia usando ratos adultos jovens e de meia-idade após exposição sistêmica crônica ao PgLPS.	a exposição sistêmica crônica ao PgLPS, um componente das bactérias periodontais, induz fenótipos do tipo AD, incluindo déficits de aprendizado e memória, neuroinflamação mediada por microglia e acúmulo de A β em camundongos de meia idade; além disso, esses efeitos são dependentes de CatB. Essas observações sugerem fortemente que o CatB desempenha um papel crítico na ligação entre periodontite e DA. Portanto, CatB pode ser um alvo terapêutico para prevenir o declínio cognitivo associado à periodontite na DA.
Aguayo et al	2018	Revisão de literatura	-	Verificar se existe associação entre doenças infecciosas bacterianas orais e DA.	O controle de doenças mediadas por biofilme poderia ser um importante mecanismo potencial de prevenção para o desenvolvimento de DA.
Aragon et al	2018	Caso controle	-	Realizar uma avaliação da saúde bucal em pacientes com Alzheimer e estabelecer hipótese sobre a implicação das características da doença e o tratamento da saúde bucal.	Os pacientes com Alzheimer tinham mais cárie e doença periodontal, mais lesões nas mucosas (queilite e candidíase) e pior quantidade e qualidade de saliva.
Ilievski et al	2018	Experimental	Camundongos	Avaliar se há relação entre a periodontite e a DA.	Mostrou a neurodegeneração e formação de A β extracelular em camundongos adultos jovens após aplicação oral repetida de Pg. As características neuropatológicas observadas neste estudo sugerem fortemente que a infecção periodontal crônica por patógenos periodontais de baixo grau pode resultar no desenvolvimento de neuropatologia consistente com a DA.

4 REVISÃO DE LITERATURA

A doença periodontal (DP) é uma patologia inflamatória oral crônica e progressiva mais comum que atinge a população, é a principal causa de perda dentária em adultos, pode se iniciar ou não com uma gengivite que é uma resposta inflamatória reversível que se não tratada pode evoluir para uma periodontite que afeta a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar, devido a alterações inflamatórias multifatoriais crônicas nos tecidos periodontais, como resultado da resposta do hospedeiro a patógenos periodontais (GURAV, 2014).

A lesão de DP abriga comunidades mistas de bactérias inflamatórias que podem propagar-se ao redor dos dentes e invadir o sistema circulatório, provocando efeitos imunomodulares sistêmicas, além dos efeitos locais intra-orais, a DP tem um impacto potencialmente negativo para a saúde em geral, devido a associação com outras doenças, como doenças cardiovasculares, câncer bucal e colorretal, doenças gastrointestinais, infecção do trato respiratório e pneumonia, resultados negativos na gravidez, resistência ao diabetes e à insulina (SINGHRAO, et al, 2015; CERAJEWSKA, et al, 2015; BUI et al, 2019). Dentre doenças com possibilidade de associação com a DP estudos recentes têm relatado a DA (GURAV, 2014; ABBAYYA et al., 2015; CERAJEWSKA, et al, 2015; GAUR; AGNIHOTRI, 2015; OLSEN et al., 2016; GANESH et al., 2017; LEIRA et al 2017; NEZU et al., 2017; SOCHOCKA et al., 2017; SOCHOCKA; ZWOLINSKA; LESZEK, 2017; ARAGON et al, 2018; BUI et al, 2019).

FIGURA 1. Diferentes doenças sistêmicas associadas a patógenos orais.



A gengivite é a doença mais prevalente para afetar o periodonto, atingindo 60% dos adolescentes e 40 a 50% dos adultos, se manifesta após alguns dias ou semana devido o acúmulo de biofilme dental, já a periodontite leva mais tempo para se desenvolver. Pesquisas recentes nos EUA mostraram que 47,2% dos adultos com 30 anos ou mais tinham periodontite (SINGHRAO, et al, 2015; CERAJEWSKA, et al, 2015).

A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível, que afeta o sistema nervoso central e periférico, sendo a causa mais comum de demência entre os idosos, ela é vista como uma interação entre fatores genéticos e ambientais e se caracteriza por declínio

cognitivo progressivo (fase pré-clínica) e perda de memória, inevitavelmente, levando à completa perda das faculdades mentais. A perda de memória envolve não só dificuldade em lembrar eventos recentes, mas também deficiências na realização de informação em mente durante curtos períodos de tempo, a prevalência da DA aumenta significativamente com a idade, chegando a quase 50% em indivíduos com idades entre 85 anos e tornou-se um importante problema de saúde, especialmente nos países desenvolvidos (GURAV, et al, 2014; CERAJEWSKA et al, 2015; CHEN et al, 2017; LEIRA et al, 2017).

Segundo o relatório Mundial de Alzheimer de 2010, há uma estimativa de que exista 35,6 milhões de pessoas com demência em todo o mundo, este número pode duplicar a cada 20 anos principalmente nos países em desenvolvimento, cerca de 58% das pessoas com demência vive em países em desenvolvimento (MARTANDE, et al, 2014).

Em outros estudos foi relatado que em 2011 havia cerca de 24 milhões de pessoas acometidas pela DA no mundo. Prevendo que até 2030 este número atinja 72 milhões. No Brasil não existe muitos dados sobre a incidência de DA, mas estima-se que um milhão de pessoas sofram dessa doença no país, e que com a crescente expectativa de vida e as mudanças de estilo poderá aumentar esses números (KAMER, et al, 2015; FALCO, et al, 2016).

A DA afeta principalmente pessoas com mais de 65 anos, com uma maior prevalência em mulheres embora haja casos que começam antes dos 65 anos de idade (MARTANDE, et al, 2014). A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem alertado sobre as possíveis repercussões em relação a essa realidade e aconselha vários governos e autoridades a tomar as medidas apropriadas para reduzir o impacto social e melhorar a saúde dessa doença devastadora (ARAGON et al, 2018).

O primeiro estudo sobre a DA foi publicado há mais de um século pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, os sintomas relatados incluíam falhas na memória recente, problemas comportamentais e de linguagem, assim como um cérebro atrófico e com sinais de deposições proteicas anômalas (observados em exames post-mortem), as quais foram posteriormente denominadas placas senis e emaranhados neuro fibrilares (MÖLLER, et al, 1998).

A medida que a DA vai afetando as funções do cérebro, as áreas neurais mais comprometidas são a parte inferior e frontal, regiões de hipocampo e gânglios basais que lidam com a percepção cognitiva e linguística, responsáveis exclusivamente com a memória e atenção, e o cerebelo que trabalha com a análise e as habilidades de resolução de problemas, o que justifica os sintomas iniciais da doença como comprometimento da memória, incapacidade de concentração, confusão, declínio nas habilidades verbais, depressão e outras mudanças de personalidades até que a rigidez e incontinência dos membros se manifeste como parte desse declínio surgirem de modo gradual (SENSEVER, et al, 2018). O diagnóstico é feito utilizando mecanismos de avaliação de demência chamados de ferramentas de avaliação cognitiva (SENSEVER, et al, 2018). E sua etiopatogenia não é totalmente elucidada (SILVESTRE et al, 2017).

Em síntese, a DA é caracterizada por duas características patológicas principais no cérebro: placas senis e emaranhados neurofibrilares (NFTs). As placas senis são extracelulares e são predominantemente constituídas por amiloide- β ($A\beta$), um peptídeo clivado do precursor da proteína amiloide- β muito mais longo ($A\beta$ PP). Emaranhados neurofibrilares são intracelulares e compreendem proteína tau anormalmente fosforilada. A proteína Tau está normalmente associada a microtúbulos nos neurônios e contribui para a patologia da DA em seu estado fosforilado (DE PAULA et al, 2012).

A DA tem a tendência de induzir inflamação, incluindo o peptídeo $A\beta$ -amilóide ($A\beta$ 42) encontrado em placas senis, proteína tau hiperfosforilada (P-Tau) compreendendo os NFTs ou componentes de neurônios degenerados. Essas alterações patológicas, por sua vez

provavelmente estimularão células microgлияis. Essas células são de natureza protetora em baixos níveis (concentração). Eles ajudam a manter uma homeostase no cérebro, agindo como fagócitos mononucleares contra qualquer lesão nociva no sistema nervoso central (SNC). Em indivíduos saudáveis, as células microgлияis desempenham uma função neuroprotetora limpando as placas de A β P. Com o avanço da idade e a predisposição genética, a capacidade neuroprotetora normal das células microgлияis fica comprometida, resultando na persistência da resposta inflamatória crônica no SNC. Isso resulta em células microgлияis do cérebro para direcionar seus fenótipos para produzir substâncias neurotóxicas quando expostas aos sinais inflamatórios sistêmicos. Essa resposta das células microgлияis contribui para a patogênese da DA em vez de fornecer uma resposta protetora aos sinais inflamatórios. Essas células induzidas agora chamadas de "células microgлияis ativadas" alteram sua morfologia e secretam antígenos celulares, o que resulta em expressão descontrolada de fatores pró-inflamatórios. Essa expressão descontrolada dos níveis de fatores como na DA pode induzir neurodegeneração, sugerindo que a expressão de moléculas inflamatórias contribuirá para a progressão da DA (ABBAYYA et al, 2015; SILVESTRE et al, 2017).

A DA pode ser diferenciada de duas maneiras, a DA de início tardio ou esporádica LOAD (Late Onset Alzheimer's Disease) e precoce ou familiar FAD, (Familial Alzheimer's Disease). A FAD se caracteriza pelo surgimento prematuro, atinge pessoas abaixo dos 60 anos de idade, é geneticamente determinado e representa 1% a 6% de todos os casos. A LOAD, é a forma mais comum da doença, tem surgimento tardio após os 60 anos e possui etiologia multifatorial complexa, sendo acreditados como resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais. Ambas as formas da doença são definidas pelas mesmas características patológicas (ABBAYYA et al, 2015; FALCO, et al, 2016).

Fatores de risco para DA tardia incluem história familiar, educação, dieta hiperlipídica, hipertensão, diabetes, histórico de traumatismo craniano e genes de suscetibilidade, como a apolipoproteína E (APOE). Sendo idade, histórico familiar e alelo APOE 4 considerados os mais aceitos. A periodontite também é considerada um dos fatores de risco prováveis para a DA (ABBAYYA et al, 2015).

Segundo Martande et al, (2014) e Gaur, Agnihotri, (2015) acredita-se que há uma relação bidirecional entre DP e DA. a falta de higiene bucal na DA se dá devido à falta de destreza manual para a execução de medidas adequadas de higiene bucal ou à incapacidade de ir ao dentista para atendimento profissional, levando a condições como cárie dental, doenças periodontais e em casos mais avançados a perda dentária. Com a DP instalada podem desenvolver déficits nutricionais e redução no estímulo da mastigação, diminuindo o número de células piramidais no cérebro e os níveis de acetilcolina no hipocampo o que resulta na queda da memória, ou seja, a falta de higiene de indivíduos com DA causa periodontite e está pode desencadear a progressão da Alzheimer, pois a periodontite acelera a inflamação cerebral.

Essa hipótese de que há um aumento na falta de higiene bucal em pacientes com DA pode ser comprovada através de vários estudos como Aragon et al (2018) que realizaram um trabalho de caso-controle objetivando fazer uma avaliação de saúde bucal em um grupo de pacientes com Alzheimer e estabelecer uma hipótese sobre a implicação das características da doença e o tratamento da saúde bucal. Foram avaliados 70 pacientes com Alzheimer e 36 saudáveis. Foram avaliados índices de saúde bucal condição protética, higiene bucal, volume salivar e pH e os parâmetros microbiológicos específicos para o risco de desenvolver cárie. Os pacientes de Alzheimer tiveram pior saúde bucal (cárie e doença periodontal), mais lesões nas mucosas (queilite e candidíase) e pior quantidade e qualidade de saliva.

Kothari, spin-neto, Nielsen, 2016 também afirmaram que indivíduos com lesão cerebral tiveram uma prevalência mais alta de parâmetros inadequados de saúde bucal e periodontite crônica generalizada. Indivíduos com déficits na higiene bucal com diagnóstico

de periodontite aumenta indiretamente o risco de DA, isso porque a resposta inflamatória sistêmica sustentada após a periodontite, acelera a inflamação cerebral. e que além disso fatores de confusão, como baixo status socioeconômico, podem resultar em uma relação dose-dependente entre as duas condições (GAUR; AGNIHOTRI, 2015). A associação entre a DP e a DA podem ser diretas através da invasão do cérebro por patógenos periodontais ou diminuição da sinalização dos neurônios centrais a partir de ligamentos periodontais ou indiretas com a elevação da carga inflamatória sistêmica ou efeitos alimentares de uma dentição comprometida (SCANNAPIECO; CANTOS, 2016; KOTHARI, SPIN-NETO, NIELSEN, 2016).

Essa inflamação pode servir como um elo entre a periodontite e a DA (ABBAYYA et al, 2015). A microbiota oral pode causar inflamação oral, mas também pode contribuir diretamente para a inflamação sistêmica. A associação entre inflamação oral e inflamação sistêmica é fundamental para a compreensão dos efeitos prejudiciais da inflamação oral em vários sistemas orgânicos e da capacidade da doença oral de aumentar o risco de desenvolver doença não oral (BUI et al 2019). seria sempre aconselhável e melhor opção prevenir a progressão da doença periodontal para evitar outros resultados sistêmicos. (ABBAYYA et al, 2015).

De forma geral os mecanismos aceitos para explicar a forma como a DP pode afetar a homeostase do SNC são por meio da translocação de bactérias para a corrente sanguínea (bacteremia) ou invasão no cérebro através do nervo trigeminal e produção de citocinas pró-inflamatórias que entram na corrente sanguínea e atuam sistematicamente ou que atingem o cérebro através da via nervosa periférica (GURAV, 2014; ABBAYYA et al., 2015; CERAJEWSKA, et al, 2015; GAUR; AGNIHOTRI, 2015; OLSEN et al., 2016; GANESH et al., 2017; LEIRA et al 2017; NEZU et al., 2017; SOCHOCKA et al., 2017; SOCHOCKA; ZWOLINSKA; LESZEK, 2017).

Um dos mecanismos existentes é que a periodontite pode levar à progressão da DA com os microrganismos periodontopáticos e a resposta do hospedeiro causando um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Isso resulta em uma série de citocinas e agentes pró-inflamatórios que são jorrados na circulação sistêmica, levando a uma carga inflamatória sistêmica, resultando em um estado de inflamação sistêmica / periférica. Essas moléculas pró-inflamatórias são capazes de comprometer a barreira hematocefálica e entrar nas regiões cerebrais. Isso leva à ativação das células microgliais e às repercussões adversas que levam a danos neuronais (ABBAYYA et al, 2015).

Outro mecanismo aceito é que à invasão do cérebro por microorganismos presentes no biofilme dental, ou seja, os microrganismos do biofilme dental podem entrar no cérebro através da corrente sanguínea ou através dos nervos periféricos. Esses microrganismos e seus produtos provocam um mecanismo inflamatório no sistema nervoso central. A presença de inflamação no SNC resulta em comprometimento cognitivo, como o observado na DA. Esse comprometimento inflamatório é atribuído a interações arbitrarias de citocinas entre neurônios e células da glia. As citocinas liberadas devido à inflamação incluem a família IL, TNF- α , fator de crescimento transformador- β e quimiocinas (proteína quimiotática de monócitos, IL-8, fator inibidor da migração de macrófagos (LEE et al, 2009; GAUR; AGNIHOTRI, 2015).

O fator de transcrição fator nuclear kappa B (NF-kB) é aumentado, o que aumenta a atividade dos genes Interleucina- 1, Interleucina- 6, TNF- α , óxido nítrico sintase, óxido nítrico e genes MCP - 1 gerando moléculas, como anafilatoxinas (C3a e C5a) e opsoninas (C4b, C3b e C5b), que promovem o agrupamento de micróglia e astrócitos nos locais dos depósitos de beta amiloide, promovendo a fagocitose de células neuronais e, portanto, a morte celular (GAUR; AGNIHOTRI, 2015).

Uma quantidade aumentada de citocinas, especialmente o TNF- α secretado por macrófagos, foi relatada no plasma de indivíduos com DA. No entanto os idosos parecem abrigar um maior título de imunoglobulina G (IgG) circulante de vários patógenos periodontais e estudos clínicos apoiam isso para se correlacionar com um possível início de comprometimento cognitivo leve e até resultar em DA. A liberação crônica de citocinas acabará por alterar a permeabilidade no sangue - barreira do cérebro e reduzir o fluxo de beta amiloide do SNC na circulação sistêmica sob concentrações apropriadas de LPS / peptidoglicano, juntos, esses fatores levam à destruição dos neurônios vitais e à manutenção aprimorada da inflamação crônica, com consequências para o desenvolvimento da doença (SINGHRAO, et al, 2015).

Cestari et al. (2016) avaliaram 65 idosos, e os dividiram em 3 grupos: DA, comprometimento cognitivo leve e pacientes saudáveis. Nos resultados foram apresentados níveis séricos de citocinas elevados em pacientes com DP e DA. Os autores concluíram que o aumento de citocinas no soro sanguíneo, presente na DP, podem estar diretamente relacionadas com a progressão da DA.

Sochocka et al. (2017) observaram resultados relevantes do sangramento a sondagem e dos valores do mini-exame de estado mental. Constatou-se que as citocinas estão correlacionadas com o estado inflamatório, apresentando níveis de mediadores pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e TNF-alfa, evidenciando um declínio cognitivo e queda do valor do MEEM. Os autores constataram que é plausível cogitar que problemas de saúde periodontal podem ser considerados condições relacionadas ao comprometimento cognitivo e demência, salientando que o tratamento precoce da DP pode determinar a gravidade e progressão das lesões cognitivas.

Noble et al. (2014) apresentaram um estudo onde avaliaram a IgG sérica para a microbiota periodontal como possíveis preditores de DA incidente. Tratou-se de um estudo de coorte, com 219 indivíduos (110 com DA e 109 sem comprometimento). A pesquisa foi direcionada para as imunoglobulinas que agem como anticorpos contra a microbiota periodontal. Analisaram-se os níveis iniciais de anticorpos, apresentando correlação com a DP moderada e severa. Os resultados detectaram que o anticorpo anti-*Actinomyces naeslundii* foi correlacionado com um fator de risco significativo para a DA. E que os níveis de imunoglobulinas no soro direcionados para microbiota periodontal comum estão correlacionados com a maior possibilidade de desenvolvimento da doença.

Fahrad et al (2014) avaliaram o efeito da periodontite crônica nos níveis séricos do fator de necrose tumoral- α na doença de Alzheimer. Este estudo de caso-controle foi realizado em 80 pacientes com doença de Alzheimer. Quarenta tiveram periodontite crônica (grupo caso) e 40 pacientes tiveram periodonto saudável (grupo controle). A amostra de sangue foi coletada e os níveis séricos do fator de necrose tumoral- α foram medidos por meio de um dispositivo ELISA Reader. Parece haver uma diferença entre os níveis séricos do fator de necrose tumoral- α em pacientes com Alzheimer e periodontite crônica e pacientes com doença de Alzheimer e periodonto saudável. O nível de fator de necrose tumoral- α no soro pode atuar como um marcador diagnóstico da doença periodontal em pacientes com doença de Alzheimer.

Em resumo, as infecções periféricas, os danos nos vasos sanguíneos e estresse oxidativo podem agravar a inflamação no cérebro e desempenhar um papel importante na patogênese da demência e DA (TONSEKAR, JIANG, YUE, 2017).

Watanabe et al, (2018) sugeriram que a DP pode ser um iniciador da DA. Os patógenos periodontais como *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e *Treponema denticola* (Td) foi identificada em tecidos cerebrais e que a exposição prolongada dessas bactérias da DP causaram neuroinflamação e neurodegeneração nos neurônios cerebrais que resultou na formação de placas senis – beta amiloide intra e extracelular e produção de emaranhados

neuro fibrilares (NFTs) que são sinais patognomônicos da DA. O DNA da bactéria periodontal também foi encontrado no tecido cerebral, assim como, as proteínas bacterianas. Portanto o estudo não só demonstram o movimento de bactérias da cavidade oral para o cérebro, mas também que a infecção crônica leva a efeitos neurais semelhantes a DA.

Chen, Wu, Chang (2017) realizaram um estudo de coorte retrospectivo usando o National Health Insurance Research Database (NHIRD) de Taiwan para determinar se os pacientes com PC apresentam maior risco de desenvolver DA. Identificaram 9291 pacientes recém-diagnosticados com PC entre 1997 e 2004. Um total de 18.672 pacientes sem PC correspondeu à coorte de pacientes de acordo com sexo, idade, ano-índice, comorbidades e nível de urbanização. Análises de regressão dos riscos proporcionais de Cox foram realizadas para avaliar o risco subsequente de DA. demonstram que a exposição a PC em 10 anos foi associada a um aumento de 1,707 vezes no risco de desenvolver DA. Observaram que os processos pró-inflamatórios da DP podem provocar mudanças neurodegenerativas lentas e progressivas, que podem se estender para o desenvolvimento da DA. Esses achados destacaram a necessidade de prevenir a progressão da doença periodontal e promover serviços de saúde em nível nacional.

Na revisão de literatura proposta por Sochocka, Zwolinska, Ierzy (2017) tentaram mostrar a relação entre infecções e etiologia da doença de Alzheimer, especialmente a doença tardia (LOAD). Observaram que investigações recentes indicam a associação entre as bactérias, atenção especial é focada na família das espiroquetas e nos patógenos periodontais, como *Porphyromonas gingivalis* ou *Treponema denticola*, que podem causar periodontite crônica e possivelmente contribuir para o aparecimento clínico da DA. Concluíram que infecções virais, bacterianas e fúngicas podem ser fatores causais da via inflamatória na DA. Uma outra revisão que objetivava associar a DP e DA no qual concluíram que vários estudos relacionam esses processos através da possível exposição sistêmica a certas bactérias periodontopatogênicas ou citocinas pró-inflamatórias e outros elementos. Argumenta-se que não existem fatores modificáveis, como idade ou fatores genéticos, mas que existem outros fatores que poderiam ser evitados, modificados ou controlados, como a inflamação periférica periodontal (SILVESTRE et al, 2017).

Watanabe, et al, (2018) induziram periodontite em 10 camundongos do tipo selvagem com oito semanas de idade, por aplicação oral repetida de PG por 22 semanas outras 10 cobaias serviram como grupo de controle e receberam veículo sozinhos por 22 semanas, estudaram o tecido cerebral das cobaias e verificaram o estado de saúde do cérebro, descobriram que os ratos expostos às bactérias tinham significativamente maiores quantidades acumulada de beta-amiloide - uma placa senil encontrada no tecido cerebral dos pacientes com Alzheimer. O grupo de estudo também teve mais inflamação cerebral e devido à degeneração menos neurônios intactos e maior expressão de genes associados à inflamação e degeneração.

Martande et al. (2014) compararam a situação do estado de saúde periodontal em pacientes com e sem DA. Foram avaliados um total de 58 indivíduos com DA e 60 indivíduos adultos cognitivamente normais (DE), com idades entre 50 e 80 anos, foram avaliados quanto ao estado de saúde periodontal. Os indivíduos com DA foram divididos em leve, moderado e grave, com base no grau de comprometimento cognitivo avaliado pelo Mini Exame do Estado Mental. Foram avaliados o índice gengival (IG), o índice de placa (PI), a profundidade de sondagem (DP), o nível de inserção clínica (CAL) e a porcentagem de locais de sangramento (% BOPE chegaram à conclusão de que, os parâmetros periodontais foram mais elevados em indivíduos com DA. Diante disso, os autores puderam concluir que os pacientes com DA manifestam maior destruição periodontal. E associaram estes resultados à perda de funções cognitivas e motoras, comprometendo a higiene oral.

Ide et al (2016) levantaram a hipótese que a periodontite estaria associada ao aumento da gravidade da demência e a um declínio cognitivo mais rápido na doença de Alzheimer. Objetivaram determinar se a periodontite e a doença de Alzheimer estão associados ao aumento da gravidade da demência e ao declínio cognitivo e ao aumento do estado pró-inflamatório sistêmico. Trata-se de um estudo de coorte observacional de seis meses, 60 participantes com DA leve a moderada, foram avaliados cognitivamente e uma amostra de sangue foi coletada para marcadores inflamatórios sistêmicos. A saúde dental foi avaliada por um dentista com mascaramento para os resultados cognitivos. Todas as avaliações foram repetidas em seis meses. A presença de periodontite no início do estudo não estava relacionada ao estado cognitivo inicial, mas foi associada a um aumento de seis vezes na taxa de declínio cognitivo conforme avaliado pelo ADAS-cog durante um período de acompanhamento de seis meses. Os dados mostraram que a periodontite está associada a um aumento no declínio cognitivo da doença de Alzheimer, independente do estado cognitivo basal, que pode ser mediado por efeitos na inflamação sistêmica.

Nezu et al (2017) para explorar a patogênese da periodontite, fez uma análise abrangente da expressão gênica/transcriptoma nos tecidos gengivais afetados pela periodontite já que foi constatada que a via da DA estava significativamente regulada nos tecidos gengivais afetados por essa condição oral. Então verificaram o equilíbrio entre a expressão do RNAm de beta amiloide e uma potente enzima de degradação de amiloide, neprilysin (NEP), bem como a localização de proteínas de beta amiloide e NEP foram analisadas. Utilizaram 18 tecidos gengivais afetados e 18 clinicamente saudáveis e utilizadas a reação em cadeia da polimerase em tempo real de transcrição reversa quantitativa (qRT-PCR) e para localização a imuno-histoquímica. Concluíram que a regulação positiva dos níveis de mRNA do beta amiloide e da NEP nos tecidos gengivais afetados pela periodontite em comparação com controles saudáveis foi confirmada por análises de qRT-PCR. Como a NEP é uma das principais enzimas que degrada a beta amiloide, os níveis aumentados de mRNA da NEP na periodontite podem atuar como um inibidor do acúmulo de beta amiloide nos tecidos gengivais, equilibrando a expressão aumentada de mRNA da beta amiloide.

Leira Y et al (2017) fez uma revisão sistemática para investigar se existe link ou não entre DA e DP. Foram incluídos 5 estudos (2 transversais, 2 caso-controle e um estudo de coorte) na revisão. Uma meta-análise de efeitos fixos mostrou que a presença de DP está associada à presença de DA (OR 1,69, IC 95% 1,21-2,35). E concluíram que existe associação entre ambas, considerando que o tratamento periodontal também pode reduzir a inflamação sistêmica, e conseqüentemente, diminui o risco para o desenvolvimento da doença. Os autores sugeriram que as infecções periodontais crônicas fornecem uma grande área de superfície, e ulcerações no revestimento periodontal e favorecem acesso de bactérias à circulação sistêmica. Contudo, são necessários mais estudos para investigar a direção da associação e os fatores que podem confundi-la, em especial, trabalhos de caso controle e ensaios clínicos randomizados.

Portanto a importância de se estudar essa associação é fazer com que a progressão da DA seja mais lenta, uma vez que não existe tratamento ou cura eficaz e não há consenso sobre a etiologia da DA. A compreensão da causalidade e dos fatores de risco para o desenvolvimento da DA é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de intervenção e para o tratamento desta doença (ILIEVSKI, 2018). E baseados em evidências científicas, o tratamento da periodontite crônica poderá impedir/retardar o aparecimento e a progressão do declínio cognitivo no futuro (GAUR, 2015).

De acordo com diversos estudos atuais há associação entre a DP e a progressão e patogênese da DA, porém uma das limitações da presente pesquisa é a quantidade de artigos de revisão que afirmam essa correlação.

5 CONCLUSÃO

A falta de higiene bucal contribui para o desenvolvimento da periodontite e pode aumentar indiretamente o risco de doença de Alzheimer. Por outro lado, pacientes com doença de Alzheimer apresentam prejuízos na capacidade de manter uma higiene bucal adequada ou até mesmo visitar um dentista para atendimento profissional, o que aumenta o risco de desenvolver DP. Nesse sentido, é tentador especular que manter uma boa saúde bucal pode se tornar uma medida profilática contra a doença de Alzheimer (BUI et al, 2019).

Há associação entre a DP e a progressão e patogênese da DA. Pode ocorrer de forma direta ou indiretamente com a invasão de patógenos periodontais em áreas cerebrais ou com elevação da carga inflamatória sistêmica. Com o entendimento da participação de patógenos periodontais na etiopatogenia dessa doença, permite maior possibilidade de criação de intervenções para diminuir a progressão da DA, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos acometidos por essa condição.

REFERÊNCIAS

ABBAYYA, Keshava et al. Association between periodontitis and Alzheimer's disease. **North Am J Med Sci**, v. 7, n. 6, p. 241, 2015.

AGUAYO, Sebastian et al. Association between Alzheimer's Disease and Oral and gut microbiota: are pore forming proteins the missing link?. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 65, n. 1, p. 29-46, 2018.

Aragón, F., et al. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. **Clinical oral investigations**, v.22, n.9, p. 3061-3070, 2018.

BUI, Fiona Q. et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. **biomedical journal**, 2019

CESTARI, José Augusto Ferrari et al. Oral infections and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 52, n. 4, p. 1479-1485, 2016.

CHEN, Chang-Kai; WU, Yung-Tsan; CHANG, Yu-Chao. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. **Alzheimer's research & therapy**, v. 9, n. 1, p. 56, 2017.

CERAJEWSKA, T. L.; DAVIES, M.; WEST, N. X. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. **British dental journal**, v. 2, n. 1, p. 29-34, 2015.

De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. **Subcell Biochem**. 2012;65:329–352.

FALCO, A.D; CUKIERMAN, D.S; HAUSER-DAVIS, R.A; REY, N.A. Alzheimer disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. **Quim. Nova**, Vol. 39, No. 1, p. 63-80, 2016.

FARHAD, Shirin Zahra et al. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. **Dental research journal**, v. 11, n. 5, p. 549, 2014.

GURAV, Abhijit N. Alzheimer's disease and periodontitis-an elusive link. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 60, n. 2, p. 173-180, 2014.

GAUR, Sumit; AGNIHOTRI, Rupali. Doença de Alzheimer e periodontite crônica: existe associação? *Geriatrics e gerontologia internacional*, v. 15, n. 4, p. 391-404, 2015.

GANESH, P. et al. A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review. *Oral Health & Preventive Dentistry*, v. 15, n. 1, p. 7-12, 2017.

HARRIS, Steven A.; HARRIS, Elizabeth A. O vírus herpes simplex tipo 1 e outros patógenos são os principais fatores causadores da doença de Alzheimer esporádica. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 48, n. 2, p. 319-353, 2015.

IDE, Mark et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. **PLoS One**, v. 11, n. 3, p. e0151081, 2016.

ILIEVSKI, Vladimir et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. **PloS one**, v. 13, n. 10, p. e0204941, 2018.

KAMER, Angela R. et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. **Neurobiology of aging**, v. 36, n. 2, p. 627-633, 2015.

Kubota T, Maruyama S, Abe D et al. Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues. *Arch Oral Biol* 2014; 59: 586–594.

KOTHARI, Mohit; SPIN-NETO, Rubens; NIELSEN, Jørgen Feldbæk. Comprehensive oral-health assessment of individuals with acquired brain-injury in neuro-rehabilitation setting. **Brain injury**, v. 30, n. 9, p. 1103-1108, 2016.

LEIRA, Yago et al. Is periodontal disease associated with Alzheimer's disease? A systematic review with meta-analysis. **Neuroepidemiology**, v. 48, n. 1-2, p. 21-31, 2017.

LEIRA, Yago et al. Is periodontal disease associated with Alzheimer's disease? A systematic review with meta-analysis. **Neuroepidemiology**, v. 48, n. 1-2, p. 21-31, 2017.

MARTANDE, Santosh S. et al. Condição de saúde periodontal em pacientes com doença de Alzheimer. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, v. 29, n. 6, p. 498-502, 2014.

MÖLLER, H.-J; GRAEBER, MB O caso descrito por Alois Alzheimer em 1911. *Arquivos europeus de psiquiatria e neurociência clínica*, v. 248, n. 3, p. 111-122, 1998.

NEZU, A. et al. Expression of neprilysin in periodontitis-affected gingival tissues. *Archives of Oral Biology*, v. 79, n. 1, p. 35-41, 2017.

NOBLE, James M. et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PloS one*, v. 9, n. 12, p. e114959, 2014.

OLSEN, I.; TAUBMAN, M. A.; SINGHRAO, S. K. *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis and Alzheimer's disease. *Journal of Oral Microbiology*, v. 22, n. 8, p. 1-13, 2016.

PAZOS, P. et al. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurología*, v. 1, n. 1, p. 1-12, 2016.

ROLIM, Thaís de Souza et al. Evaluation of patients with Alzheimer's disease before and after dental treatment. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 72, n. 12, p. 919-924, 2014.

SENSEVER, F; VITALIS, G.S, DIESEL, P.G; SANTOS, B.Z; DOTTO, P.P. association of periodontal disease and alzheimer's disease. *Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria*, v. 19, n. 1, p. 113-124, 2018.

SCANNAPIECO, Frank A.; CANTOS, Albert. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. **Periodontology** 2000, v. 72, n. 1, p. 153-175, 2016.

KAMER, Angela R. et al. A doença periodontal associa-se à maior carga amilóide cerebral em idosos normais. **Neurobiologia do envelhecimento**, v. 36, n. 2, p. 627-633, 2015.

SILVESTRE, F. J. et al. Neuroinflammation, Alzheimers disease and periodontal disease: is there an association between the two processes. **J. Biol. Regul. Homeost. Agents**, v. 31, n. 2, p. 189-196, 2017.

SINGHRAO, Sim K. et al. Porphyromonas gingivalis periodontal infection and its putative links with Alzheimer's disease. **Mediators of inflammation**, v. 2015, 2015.

WU, Zhou et al. Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis in mice. **Brain, behavior, and immunity**, v. 65, p. 350-361, 2017