

ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER E A IMPORTÂNCIA DA ATUAÇÃO DO CIRURGIÃO-DENTISTA NO PACIENTE PORTADOR DESSAS CONDIÇÕES

ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND ALZHEIMER'S DISEASE AND THE
IMPORTANCE OF DENTIST PERFORMANCE IN PATIENTS WITH THESE CONDITIONS

Ingrid Paula Telles

Acadêmica do Curso de Odontologia do Centro Universitário São José

Julia De Matos Soares Silva

Acadêmica do Curso de Odontologia do Centro Universitário São José

Priscila Pavan Vidal

Especialista e Mestre em Periodontia – UFRJ

Professora de Periodontia do Centro Universitário São José

RESUMO

O avanço técnico-científico da odontologia moderna veio acompanhada de estudos a respeito da patogênese de determinadas doenças, como a demência senil. Novos estudos apontam uma possível associação entre a doença de Alzheimer e a doença periodontal. A Doença Periodontal é um processo inflamatório que acomete o tecido gengival e o periodonto de sustentação, caracteriza-se pela perda de inserção do ligamento periodontal e destruição do tecido ósseo adjacente. Já a demência, sendo mais comum a doença de Alzheimer, é uma desordem mental que afeta o Sistema Nervoso Central, o que pode gerar o comprometimento cognitivo do paciente. Essa associação se dá a partir da presença de mediadores inflamatórios comuns em ambas as doenças, assim, sugere-se que a doença Periodontal tem relação com o desenvolvimento e gravidade da doença de Alzheimer. Nesse contexto, em forma de revisão de literatura, temos como objetivo verificar essa associação entre as duas doenças, verificar a possível associação da bactéria *Porphyromonas gingivalis* presente na doença periodontal com a doença de Alzheimer, e sobre a atuação do cirurgião-dentista para orientar sobre a higiene bucal não só para pacientes com Alzheimer ou idosos, mas também para cuidadores e familiares, afim de prevenir que ocorra a doença Periodontal, já que a mesma, além de ser um fator agravante de várias outras doenças, ainda é um possível da Doença de Alzheimer. O levantamento bibliográfico foi obtido através da base de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico.

Palavra Chaves: periodontite, alzheimer, mediadores inflamatórios, associação

ABSTRACT

The technical-scientific advance of modern dentistry has been accompanied by studies on the pathogenesis of certain diseases, such as senile dementia. New studies indicate a possible association between Alzheimer's disease and periodontal disease. Periodontal Disease is an inflammatory process that affects the gingival tissue and the sustaining periodontium. It is characterized by loss of insertion of the periodontal ligament and destruction of adjacent bone tissue. Alzheimer's disease is the neurodegenerative disorder that affects the central nervous system. Progressively and irreversibly, being more common in the elderly. This association is based on the presence of common inflammatory mediators in both diseases, thus, it is suggested that Periodontal disease is related to the development and severity of Alzheimer's disease. In this context, as a literature review, we aim to verify this association between the two diseases, to verify the possible association of the bacterium *Porphyromonas gingivalis* present in periodontal disease with Alzheimer's disease, and on the role of the dentist to advise on Oral hygiene not only for Alzheimer's patients or the elderly, but also for caregivers and family members, in order to prevent periodontal disease, since it, besides being an aggravating factor of several other diseases, is still a possible disease. Alzheimer's disease. The bibliographic survey has been obtained through the database Scielo, Pubmed and Google Scholar.

Keywords: Periodontitis, Alzheimer's, inflammatory mediators, association

INTRODUÇÃO

O aumento no número de idosos, consequente do avanço da medicina e do acesso em saúde, é uma realidade atual tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Devido ao envelhecimento populacional, tornou-se presente a preocupação a respeito de doenças comuns na terceira idade, como a doença de Alzheimer, a qual compromete a condição neurocognitiva do paciente.

Estudos mais recentes apontam uma possível associação entre a doença de Alzheimer e a doença periodontal, evidenciando, portanto, a necessidade do cuidado de higiene bucal em pacientes nestas condições.

Esta revisão de literatura tem como função relatar a correlação entre a doença de Alzheimer e a doença periodontal, visto que as citocinas inflamatórias são encontradas em ambas as doenças (ARAÚJO VMA, 2018). Além disso, é essencial que o cirurgião-dentista saiba não somente lidar com a doença, mas também com o aspecto psicossocial e familiar do paciente com algum grau de demência. (MIRANDA AF, 2010; AMORIM RFB, 2011).

Ademais, é importante que o cirurgião-dentista saiba atuar em pacientes nestas condições, para o diagnóstico precoce da demência e o planejamento multidisciplinar e odontológico correto, visando melhorar a qualidade de vida do paciente.

Este consistiu em levantamento bibliográfico de estudos acerca da associação entre a doença de Alzheimer e doença Periodontal, e sobre ambas as doenças de forma isolada. Foram realizadas busca na base de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico.

Justifica-se na importância das informações para uma maior prevenção da doença periodontal e possibilidade de melhorias na saúde oral e sistêmica dos pacientes portadores da doença de Alzheimer e do conhecimento do cirurgião-dentista para o tratamento do paciente nessas condições, em todas as fases da doença.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A demência é denominada uma desordem neurodegenerativa que afeta o Sistema Nervoso Central, de forma progressiva e irreversível, sendo a doença de Alzheimer a mais comum entre os idosos (MONTENEGRO, 2009). O acometimento da doença ocorre por volta de 40% em pacientes na faixa de 85 anos de idade, sendo mais frequente em hispânicos, negros e mulheres. (SPEZZIA, 2018).

Essa patologia afeta as funções intelectuais, resultando na gradual deterioração da memória, aprendizado, orientação, estabilidade emocional e capacidade de comunicação (MONTENEGRO, 2009). Dessa forma, pode haver dificuldade em hábitos rotineiros, como tomar banho ou a higienização bucal, o que consequentemente favorece o surgimento da doença periodontal e o acometimento por cárie rampante, em razão da incapacidade da prática do autocuidado com saúde oral e da diminuição do fluxo salivar, devido ao uso de medicamentos anticolinesterásicos (SPEZZIA F, 2018).

Apresenta etiologia desconhecida, sendo influenciada por fatores sistêmicos e genéticos, como sexo, histórico familiar, déficits imunológicos, idade avançada, grau de escolaridade, doença cerebrovascular, traumas cerebrais decorrentes de quedas, tumores, ocupação profissional e qualidade vida comprometida (uso de drogas, hipertensão arterial, tabagismo, hipercolesterolemia) (SPEZZIA F, 2018).

Não há cura, porém o acompanhamento multiprofissional tem como objetivo impedir a progressão da doença, melhorar a cognição e tratar os sintomas e alterações comportamentais, a fim de melhorar a qualidade de vida do paciente (MONTENEGRO FLB, 2009).

A doença periodontal é uma das principais patologias que acometem a saúde bucal de pacientes com Alzheimer. É caracterizada por um processo inflamatório que acomete a região oral, mas especificamente o tecido gengival e o periodonto de sustentação, que pode ter origem patogênica ou não, e destacando algumas infecções que podem ter relação com o acúmulo de biofilme. Essa condição favorece a reabsorção óssea e a perda do elemento dentário (GURAV AN, 2014).

A periodontite pode estar associada a várias doenças, como doenças cardiovasculares, Síndrome de Down e a doença de Alzheimer (PAULA TS, 2016). Trata-se de uma condição inflamatória, que apresenta mediadores de inflamação na circulação sanguínea, o que pode contribuir para exacerbar várias doenças. Sendo assim, estudos mais recentes apontam uma associação entre a inflamação periférica e a Doença de Alzheimer, visto que as citocinas inflamatórias também estão presentes na periodontite. (ARAÚJO VMA, 2018).

O aumento dos níveis de mediadores pró-inflamatórios, como a interleucina-1 beta (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-) sugerem que a inflamação sistêmica crônica agrave os processos inflamatórios no cérebro, o que pode contribuir para a progressão da demência (ARAÚJO VMA, 2018).

Rangel (2012) propôs dois mecanismos que possam estar associados à progressão da doença periodontal e influenciam na doença de Alzheimer: o mecanismo inflamatório e o bacteriano. De acordo com o primeiro mecanismo, a inflamação no cérebro pode ser aumentada pela carga inflamatória sistêmica da doença periodontal. Já o segundo indica que a doença periodontal poderia contribuir na inflamação cerebral, através de bactérias ou produtos bacterianos. Espécies como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Fusobacterium nucleatum* seriam capazes de invadir o cérebro e estimular citocinas pró-inflamatórias e, assim, contribuindo para os mecanismos patogênicos da doença de Alzheimer (DOTTO PP, 2018; GURAV AN, 2014).

PARTICULARIDADES E ASSOCIAÇÃO ENTRE AS DOENÇAS

A doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva irreversível e a causa mais comum da demência (GANESH et al., 2017; SHIP, 2000). Apresenta uma evolução clínica de aproximadamente 10 anos a partir da descoberta da fase inicial. As individualidades de cada etapa da doença são importantes para o início do plano de tratamento e subsequente acompanhamento dos pacientes portadores.

Com o avanço da doença, sintomas comportamentais e psicológicos podem evoluir, incluindo agressões físicas, inquietação, agitação, e comportamentos sociais inadequados. Conforme a doença progride, os pacientes acabam perdendo a condição de serem membros autônomos na sociedade, podendo tornar-se completamente dependentes de outros tanto física como mentalmente, colocando uma carga considerável sobre seus cuidadores. Sendo assim, a DA tem um impacto substancial sobre o cotidiano dos pacientes e daqueles que os apoiam. (PALOMBO et al., 2016)

A DA é um distúrbio complexo associado a pacientes idosos com múltiplas causas para sua forma de iniciação e avanço. Entretanto, até agora não temos um modelo afirmativo sobre a fisiopatologia desta doença. A particularidade com mais significância nessa desordem é a formação de placas de peptídeo β -amiloide extracelular e emaranhados neurofibrilares intraneurais de proteína tau hiper-fosforilada, subsequentemente a perda de sinapses neurais e degeneração neuronal. Isso leva a atenuação de neurotransmissores essenciais (ZETTERBERG, 2006).

Doença periodontal

A Doença Periodontal (DP) é uma doença inflamatória e infecciosa que afeta o periodonto. Costuma ser causada pela má higiene bucal e subsequente acúmulo de biofilme nas faces dos dentes, o que leva a gengivite e, em casos mais avançados, a periodontite. (LINDHE et al., 2005)

A gengivite é uma doença inflamatória reversível que é delimitada a gengiva e pode ser caracterizada por eritema, edema, sangramento e aumento gengival. A periodontite, segundo Slots e Kamma (2001) é uma infecção crônica que está correlacionada a microrganismos anaeróbios como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e outras bactérias, que são exclusivas da cavidade bucal e podem se dispersar pelo corpo, levando a infecções nos órgãos vitais. Inicialmente são observadas bactérias aeróbias gram-positivos que são substituídos, lentamente, por gram-negativos com a progressão da doença periodontal.

A extensão e gravidade da doença periodontal podem interferir na progressão da inflamação, visto que estão relacionadas ao nível de resistência e resposta do hospedeiro aos fatores microbianos. Estas respostas envolvem alguns mediadores inflamatórios, como: citocinas e prostaglandinas; fatores de crescimento; recrutamento de células inflamatórias e recrutamento de osteoclastos. (WAHL et al., 1993; ALEXANDER et al., 1996; ASSUMA et al., 1998).

As citocinas pró-inflamatórias são importantes mediadores associados à patogênese da doença periodontal, como interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral (TNF), principalmente por macrófagos. (GARRINSON et al. 1988, AGARWAL, et al. 1995).

Essas citocinas, em especial TNF e IL-1, induzem diretamente a proliferação de progenitores de osteoclastos e estimulam, indiretamente, a atividade de reabsorção de osteoclastos maduros. Dessa forma, tais citocinas estimulam a reabsorção óssea. (ASSUMA et al. 1988). Além desses mediadores, a IL-6 aumenta a reabsorção óssea estimulada por IL-1 e por TNF (MUNDY, 1991).

Dessa forma, as citocinas podem influenciar na patogênese da periodontite e perpetuação de mediadores imuno-inflamatórios.

Associação entre DA e DP

A presença de citocinas inflamatórias na DA e DP sugere uma interligação entre as doenças. Propõe-se que a periodontite pode levar a progressão da DA por dois mecanismos: periodontite precedendo inflamação sistêmica; influência bacteriana e viral (GURAVAN, 2014).

Uma série de pesquisas indicam que pessoas idosas com demência apresentaram piores estados de sangramento gengival, DP, acúmulo de biofilme e cooperação para cuidados bucais. Desta forma, percebemos que a Doença Periodontal aparece com frequência em pacientes com Doença de Alzheimer, principalmente pela falta de capacidade em manter uma higiene bucal de acordo com a progressão da doença.

Além das duas marcas principais, β -amiloides e emaranhados neurofibrilares, a inflamação é uma particularidade da neuropatologia da DA, que pode ser originada por uma discrepância local do sistema nervoso central (SNC) e/ou por infecções periféricas. Uma relação causal entre patógenos periodontais e espécies de bactérias tem sido recomendada através da junção dos β -amiloides e inflamação. A DP equivale a uma infecção oral periférica que pode propiciar ao cérebro bactérias intactas, aspectos de virulência e mediadores inflamatórios devido à bacteremias diárias e transitórias (KAMER et al., 2008a; KAMER et al., 2008b; 2012).

Chen et al. (2017) verificou que ocorreu um aumento da progressão da DA após de 10 anos de diagnóstico de DP crônica, o que comprova uma associação entre as doenças.

Em trabalho de Cicciù et al., (2013) notou-se que infecções dentárias foram a pouco associadas como um possível fator de risco para patologias neurodegenerativas como a DA. A DP é uma infecção oral, com a presença de bactérias gram negativas e bactérias anaeróbicas, as quais têm a predisposição de ocasionar uma inflamação sistêmica de baixo nível, devido a liberação de citocinas pró-inflamatórias na corrente sanguínea (GURAV AN, 2014).

A DP e a DA podem estar concernentes devido à patogenicidade dos microorganismos correlacionados à doença periodontal e seus resultados inflamatórios sistêmicos, que podem progredir para um processo inflamatório no cérebro, contribuindo para o desenvolvimento da DA (ROMEIO, 2001).

A existência de mediadores congruentes à DP, como a proteína C reativa, a IL-1, IL-6, e o TNF- influem à inflamação sistêmica, podendo acessar o cérebro por meio da circulação sistêmica a partir do tecido periodontal. Isso leva a um crescimento das citocinas que devem atuar sobre as células gliais previamente imunizadas, ocasionando numa reação acrescida e esporádica progressão da DA (KAMER et al., 2008b).

Estudos atuais relacionando a Doença Periodontal e a Doença de Alzheimer foram realizados para comparar a presença de DP em pacientes com ou sem DA. Um deles ressaltou a associação entre os níveis de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com DA e DP que sugeria a doença periodontal como ocasionadora do aparecimento, progressão e agravamento de DA (CESTARI et al., 2016).

Os agentes responsáveis pela patogênese periodontal e a resposta do hospedeiro imunoinflamatório na DP podem acometer a função cerebral, especialmente em indivíduos idosos mais debilitados, além de cooperar para o manifesto e sequência de distúrbios neurodegenerativos (KAMER et al., 2009). A DP pode lesionar a homeostase do SNC da seguinte forma: Bacteremia, ou invasão do cérebro pelo nervo trigêmio (ex: *Porphyromonas gingivalis*); e produção de citocinas pró-inflamatórias que trespassam para a corrente sanguínea e influem sistemicamente ou que atingem o cérebro pela via nervosa periférica (GURAV, 2014; CERAJEWSKA et al., 2015; GANESH et al., 2017; SOCHOCKA et al., 2017a; SOCHOCKA; ZWOLINSKA; LESZEK, 2017b).

Em suma, essas correlações podem ser diretas (invasão no cérebro por periodontopatógenos ou diminuição da sinalização dos neurônios centrais por ligamentos periodontais) e indiretas (elevação da carga inflamatória sistêmica ou efeitos alimentares de uma dentição danificada) (SCANNAPIECO; CANTOS, 2016).

A correta diferenciação e ciência dos microorganismos envolvidos na patogênese da DP, que possam estar interligados ao desenvolvimento e progressão da DA, torna-se importante. Sabendo e tendo plena certeza dessa informação, podemos futuramente saber como prevenir e controlar essa doença em pacientes idosos, desta forma, o número do acometimento da demência nesses indivíduos diminuiria consideravelmente, melhorando consequentemente a qualidade de vida dos mesmos. A possibilidade de que as DP possam influenciar a morbidade e mortalidade de doenças sistêmicas, como a DA, leva à busca de correlações entre ambas (CERAJEWSKA et al., 2015).

Isto leva a pensar que, com a correta diferenciação desses organismos, confirmando essa relação e associação de que uma doença acarreta a outra, podemos listar consequências que já foram retratadas por Rangel et al. (2012), especificadamente: a presença da DP pode alertar os pacientes da possibilidade de um possível risco/aparecimento da Doença de Alzheimer, o tratamento prévio da DP poderia limitar a severidade e progressão da DA e iria demonstrar que as infecções periféricas podem satisfazer um papel considerável na patogênese dessa doença.

Ainda falando sobre a relação das duas doenças, estudos mostram que a *Porphyromonas Gingivalis*, que é uma das principais bactérias presentes na Doença Periodontal, é a principal possível responsável pela causa da Doença de Alzheimer, isto porque essa bactéria tem em sua composição uma enzima que se chama Lisina-Gingipain (KGP), essa bactéria foi encontrada no cérebro de pacientes com DA e começaram a ser analisadas por esses cientistas. Nesse estudo foram provocadas infecções orais em cobaias com essa toxina, com isso foi observado um aumento significativo de β -amiloide, uma proteína ligada a Doença de Alzheimer, além de outras substâncias cerebrais ligadas ao distúrbio neural.

Após essa descoberta, os cientistas responsáveis pela pesquisa se concentraram em encontrar uma forma de bloquear os efeitos causados pela enzima KGP, desta forma, inseriram na cavidade bucal das cobaias diversas pequenas moléculas e contestaram que a molécula mais eficiente foi a COR388. Essa molécula bloqueou os efeitos da -amilóide, reduziu a neuroinflamação e resguardou neurônios presentes no hipocampo, o fragmento do cérebro referente à memória e que frequentemente se atrofia no início do desenvolvimento do Alzheimer (DOMINY et al., 2019).

O estudo continuará e se espera que os resultados sejam positivos e com isso surgirão novas terapias. Esse estudo foi o primeiro a ter uma justificativa relevante com dados que as interligam e com a inserção terapêutica da COR388 se espera resultados futuros para prevenção e até paralisação da doença. Essa é mais uma possibilidade de entendimento dos fatores da possível causa dessa enfermidade, apesar de necessitarem de muito mais estudos e também pelo fato dos estudos terem sido apenas realizados em animais.

Falando mais sobre a parte direta ao tratamento do paciente, o profissional de odontologia deve ser preparado para acolher, cuidar e atender os indivíduos enfermos e assim como a equipe multidisciplinar que acompanha o paciente, o cirurgião-dentista que atuará em conjunto com médicos, enfermeiros, cuidadoras, fisioterapeutas, família e outros, deve estar ciente da fase da doença que o paciente se encontra para correto acompanhamento e procedência. O paciente pode se encontrar na fase inicial, intermediária ou final.

ATUAÇÃO DO CIRURGIÃO DENTISTA EM PACIENTES COM ALZHEIMER, DE ACORDO COM O NÍVEL DE PROGRESSÃO DA DOENÇA

Fase inicial

O início da doença pode durar até quatro anos e nele ocorre a perda de memória recente. Apesar do comprometimento inicial, o paciente nesta condição pode ser submetido ao tratamento no consultório odontológico. Toda a parte de prevenção já deve ser programada e feita nesta fase, pois se tem maior colaboração do paciente, principalmente os que já frequentaram o ambiente, podendo usar até de atividades lúdicas para criação de vínculo profissional-paciente.

Deve-se preparar e orientar o paciente de todas as formas possíveis visando o futuro avanço da doença, como por exemplo, orientar sobre higiene bucal, sobre controle de biofilme, restaurações visando funcionalidade, tratamento periodontal, tratamento de algumas patologias e reembasar próteses se necessário. Fase ideal para orientação de cuidadores e familiares de como colaborar na higienização básica do paciente.

Fase intermediária

Nesta fase, o paciente não colabora ao tratamento sendo possivelmente necessário o uso de sedação em certos procedimentos odontológicos. Neste caso, o planejamento dessas necessidades e de outras partes do plano de tratamento devem ser feitas em conjunto com o médico. É uma opção a sedação consciente com óxido nitroso e também, com autorização médica, pode ser feita a prescrição de benzodiazepínicos como ansiolíticos, isto para evitar o estresse do paciente e facilitar consideravelmente a intervenção odontológica (FRENKEL H, 2004).

Fase para remoção dos focos de infecção como problemas periodontais através de raspagens supragengivais e subgengivais e eliminação de qualquer fator que possa gerar possível dor ao paciente e dentes fraturados.

Fase final

A fase final da doença é determinada pela desorientação profunda, apatia, dependência total, necessidade de uso de fraldas pela incontinência fecal e urinária e perda completa de memória recente, muitas das vezes esquecendo também de seus familiares. O paciente costuma ser agressivo e muito ansioso, também podendo ocorrer desnutrição. Pode levar o paciente ao coma e morte.

A atuação do cirurgião-dentista nesta fase é motivo de debate sobre sua real indispensabilidade e têm caráter categórico no andamento da doença. As mínimas condições de saúde bucal devem ser mantidas, pois os focos de infecção dentária têm grande repercussão na saúde geral. Bem como, caso de morte referente a pneumonia aspirativa em idosos e falta de condição bucal desses pacientes (NUNES, LM; PORTELLA MR, 2003).

Tratamentos extensos devem ser evitados nessa fase, tendo atuação do profissional de odontologia unicamente para remoção de focos infecciosos e sintomatologia dolorosa que acabam prejudicando a condição de saúde geral do paciente (ASIS, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos estudos que foram realizados até o presente momento, parece haver uma associação entre a doença de Alzheimer com a doença periodontal. Tais estudos mostram a associação através das citocinas pró-inflamatórias presentes em ambas as doenças, de forma que a inflamação sistêmica crônica agrave os processos inflamatórios no cérebro, o que pode contribuir para a progressão da demência. Em outra visão, temos a associação dessas doenças através da presença da bactéria *Porphyromonas Gingivalis* no cérebro de pacientes com a doença de Alzheimer.

Nota-se, portanto, a importância da atuação do cirurgião-dentista em pacientes com demência senil, visando o bem-estar psicossocial do mesmo. Além disso, é evidente que pacientes com doença de Alzheimer possuem dificuldade de realizar a higiene oral, devido à perda progressiva da coordenação motora. Sendo assim, o desenvolvimento da doença periodontal é mais frequente nestas condições, o que, de acordo com estudos mais recentes, pode iniciar ou agravar os efeitos da doença de Alzheimer. Logo, é essencial a intervenção inicial dos familiares e cuidadores, a fim de realizar higiene oral do paciente com condição neurodegenerativa, e do cirurgião-dentista, a fim de evitar que desenvolva a doença periodontal e possa agravar a condição do Alzheimer. Entretanto, são necessários estudos mais conclusivos a respeito da associação destas doenças, e de que forma ocorre a manifestação das mesmas.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, S. et al. Differential expression of IL1b, TNF-a, IL-6 and IL-8 in human monocytes in response to lipopolysaccharides from different microbes. *J Dent Res.* 1995;74:1057- 65.
- ALEXANDER, D.C.C. et al. Interleukin-1 Beta, Prostaglandin E2, and Immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol.* 1996;67:755-62.
- ALZHEIMER'S SOCIETY INFORMATION SHEET (ASIS). Dental care and dementia. Information sheet. 2001: 448-51.
- ASSUMA, R. et al. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol.* 1998;160:403-9.
- BLENNOW, K.; De Leon, M. J.; Zetterberg, H. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 368, n. 9533, p. 387-403, 2006.
- CERAJEWSKA, T.L; Davies, M.; West, N.X. Periodontitis: potential risk factor of Alzheimer's disease. *British Dental Journal*, v. 2018, n. 1, p. 29-34, 2015.
- CESTARI, J. A. et al. Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *J Alzheimer Dis*, v. 52, n 4, pp. 1479-1485, 2016.
- CHEN, C; WU, Y.; Chang, Y. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 56, pp. 1-7, 2017.
- CICCIÙ, M.; Maticena, G.; Signorino, F.; Brugaletta, A.; Cicciù, A.; Bramanti, E. Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: a supportive care trial. *Int J Clin Exp Med*, v. 25, n. 9, pp. 766-772, 2013.
- CUNHA-CRUZ, J.; Nadanovsky, P.; Doenças periodontais causam doença cardiovasculares?: análise das evidências epidemiológicas. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n.2, p.357-368, mar-abr, 2003.
- DOMINY, S.S. et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 2019; 5. jan, 2019.
- FLORIANI, C.A.; Schramm, F.R. Atendimento domiciliar ao idoso: problema ou solução? *Cad Saúde Pública.* 2004;20(4):986-94.
- FRIEDLANDER, A.H.; Norman, D.C.; Mahler, M.E.; Norman, K.M.; Yagiela, J.A. Alzheimer's disease: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(9):1240-51.
- FRENKEL, H. Alzheimer's disease and oral care. *Dent Update.* 2004;31(5):273-8.
- 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.
- GHEZZI, E. M.; Ship, J. A. Dementia and oral health. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v. 89, n. 1, p. 2-5, 2000.
- GURAV, A.N. Alzheimer's disease and periodontitis - an elusive link. *Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo*, v. 60, n. 2, p. 173-180, 2014. Available from < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302014000200173&lng=en&nrm=iso>.
- KAMERA, A.R. et al. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. [S.l.]: Elsevier, 2016.

- KAMER, A.R. et al. Alzheimer's Disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 13, n. 4, p. 437-449, 2008a.
- KAMER, A.R. et al. Inflammation and Alzheimer's Disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's & Dementia*, v. 4, n. 4, p. 242-250, 2008b.
- KAMER, A.R. et al. TNF-a and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *Journal of Neuroimmunology*, v. 216, n. 1-2, p. 92-97, 2009.
- LINDEMANN, R.A.; Economou, J.S.; Rothermel, H. Production of interleukin1 and tumor necrosis factor by human peripheral monocytes activated by periodontal bacteria and extracted lipopolysaccharides. *J Dent Res*. 1988;67(8):1131-5.
- LINDHE, J.; Kanung, T.; Lang, N.P. *Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral*. 2005, 4º edição. Ed. Koogan, Rio de Janeiro, p. 113..
- LISBOA, M.R.P.; Oliveira, R.N.; Moreira, M.M.S.M. *Periodontite agressiva generalizada: relato de caso clínico de longa preservação*. Araraquara: UNESP: 2010.
- MIRANDA, A.F.; Montenegro F.L.B. Atuação odontológica na doença de Alzheimer: relato de caso clínico multidisciplinar. *Int J dent*, Recife, 8(4): 220-224, out./dez., 2009.
- MIRANDA, A.F. et al. Doença de Alzheimer: características e orientações em odontologia. *Revista Gaúcha de Odontologia*, Porto Alegre, v. 58, n.1, 2010.
- MUNDY, G.R.. Inflammatory mediators and the destruction of bone. *J Periodontal Res*. 1991;26:213-7.
- NIESSEN, L.C.; Jonas, J.A.; Alzheimer's disease: a guide for dental professionals. *Spec Care Dentist*. 1986; 6(1):6-12.
- NUNES, L.M.; Portella, M.R. O idoso fragilizado no domicílio: a problemática encontrada na atenção básica em saúde. *Bol Saúde*. 2003;17(2):109-21.
- OLIVEIRA, F.E.C.; Paula, T.S. Periodontite agressiva relacionada a outras doenças: uma revisão de literatura. *Revista Diálogos Acadêmicos*, Fortaleza, v.5, n.2, jul./dez. 2016.
- OLIVEIRA, R.M.T.; Lia, E.N.; Macedo, S.B.; Amorim, R.F.B. Status da saúde bucal em pacientes com demência senil. *Rev Odontol Bras Central* 2011; 20(53):114-118.
- PALOMBO, M et al. Uma revisão da literatura sobre memantina no tratamento de Alzheimer. *Revista Ciência Atual*, Vol.7, n.1, 2016.
- RANGEL, F. et al. Inflamação e Mal de Alzheimer: possível papel da doença periodontal. *Brazilian Journal Periodontology*, v. 22, n. 2, p. 41-46, 2012.
- ROLIM, W.S.F.; Bôtelho, J.L.A.; Campos, R.S.; Araújo, V.M.A. A relação entre a doença de Alzheimer e a Periodontite - Revisão de Literatura. *Anais da Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica*, Quixadá, Volume 4, Número 1, agosto 2018.
- ROMEO, H. et al. The glossopharyngeal nerve as a novel pathway in immune-to-brain communication: relevance to neuroimmune surveillance of the oral cavity. *Journal of Neuroimmunology*, v. 115, n. 1-2, p. 91-100, 2001.

SCANNAPIECO, F. A.; Cantos, A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontology* 2000, v. 72, n. 1, p. 153-75, 2016

SENSEVER, F.; Vitalis, G.S.; Diesel, P.G.; Santos, B.Z.; Dotto, P.P. Associação da doença periodontal e doença de Alzheimer. *Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde*, Santa Maria, v. 19, n. 1, p. 113-124, 2018.

SLOTS, J.; KAMMA J. J. General health risk of periodontal disease. *International Dental Journal*, v. 51, n. 6, p. 417-27, 2001.

SOCHOCKA, M.; Sobczynski, M.; Sender-Janeczek, A.; Zwoli ska, K.; Błachowicz, O.; Tomczyk, T.; Zietek, M.; Leszek, J. Association between Periodontal Health Status and cognitive abilities. Profile Role cytokines and systemic inflammation. *Alzheimer atual Research*, v. 14, pp. 978-990, 2017.

SPEZZIA, S. Saúde bucal e doença de Alzheimer. *Rev Fac Ciênc MédSorocaba*. 2018;20(4):191-4.<http://doi.org/10.23925/1984-4840.2018v20i4a2>.

WAHL, S.M.; Costa, G.L.; Mizel, D.E.; Allen J.B.; Skaleri, C.U.; Mangan, D.F. Role of transforming growth factor beta in the pathophysiology of chronic inflammation. *J Periodontol*. 1993;64(5):407-15.

TADEI, A.S.; Mendonça, T.M.; Mendez T.M. T.V. Doença periodontal em pacientes com Síndrome de Down. ENCONTRO LATINO AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E VII ENCONTRO LATINO MAERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO - UNIVERSIDADE VALE DO PARAÍBA, 11., 2003, [S.1.]. *Anais...*[S.1.]: Universidade do Vale do Paraíba, 2003.