



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA ODONTOLÓGICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ANTONIO CAPEL BEZERRA

**A PERIODONTITE COMO INDICADOR DE RISCO PARA A DOENÇA DE
ALZHEIMER: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

FORTALEZA

2020

ANTONIO CAPEL BEZERRA

A PERIODONTITE COMO INDICADOR DE RISCO PARA A DOENÇA DE
ALZHEIMER: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Odontologia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção da graduação no curso de Odontologia.

Área de concentração: Periodontia.

Orientador: Prof. MSc. Ricardo Souza Martins

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B469p Bezerra, Antonio Capel.

A Periodontite como Indicador de Risco para a Doença de Alzheimer: Uma Revisão da Literatura / Antonio Capel Bezerra. – 2020.
38 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Odontologia, Fortaleza, 2020.
Orientação: Prof. Me. Ricardo Souza Martins.

1. Periodontite. 2. Doença Periodontal. 3. Doença de Alzheimer. 4. Porphyromonas gingivalis. I. Título.

CDD 617.6

ANTONIO CAPEL BEZERRA

A PERIODONTITE COMO INDICADOR DE RISCO PARA A DOENÇA DE
ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Odontologia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de graduação Bacharel em Odontologia.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. M.s. Ricardo Souza Martins (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dra. Ana Cristina de Mello Fiallos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Emmanuel Arraes de Alencar Junior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre me guiar de maneira lúcida e justa, me permitindo aprender as maiores lições da vida à sua maneira, severas, porém necessárias, com ternura, indulgência e amor, por onde meus passos me conduziram e conduzirão.

Aos meus queridos avós, Isabel, Antonio, Zezito e Antonia, por serem sinônimos de amor, carinho e proteção.

Aos meus pais, Solange e Antonio, por terem me dado a vida. Agradecer por isso, mesmo que todos os dias da minha vida, nunca seria suficiente para tamanha gratidão.

Ao meu amor, Marcela, por me mostrar o significado do amor, ser um amparo em todas as horas, pela paz e serenidade que me transmite e me ensinar o que a palavra sorte realmente significa.

Aos irmãos que a vida me deu, José Ramón Marcelo, por mostrarem o valor da amizade e companheirismo.

Às minhas duplas que tive o prazer de trabalhar nessa caminhada, dentre elas, Débora, Ivina e Gabriella.

Aos mestres, com carinho, pela minha formação e por essa digna e honrada vocação de difundir conhecimento e vida, Vicente, Emmanuel, Ana Cristina, Walda e em especial ao meu amigo, professor e orientador, Ricardo Martins, por me acolher e permitir que fizéssemos esse trabalho, além da sua imensa generosidade, gentileza, consideração e serenidade, que com certeza, me incentivaram bastante para essa obra.

Aos funcionários da UFC, que todo dia fizeram com que esse sonho se concretizasse, Ivan, Rui, Aline, Carlinhos, Neto, Ribamar, Evandro, Malu, Soninha, Helô, a todo o time da esterilização, que sempre perturbei, porém nunca me recusaram um pedido, Beth, Gorete, Elaine, Nara, Júlio e Alain, meu mais sincero obrigado.

E, principalmente, a todos os pacientes, que me concederam a honra de poder ajudá-los e confiaram sua saúde em mim. Jamais teria conseguido sem vocês.

“Um sonho que se sonha só, é apenas um sonho. Um sonho que se sonha junto, é uma realidade.”

(John Lennon)

RESUMO

A Periodontite é um tipo de Doença Periodontal (DP) muito comum, causando na estrutura de sustentação do dente manifestações inflamatórias de caráter destrutivo, podendo progredir até a perda do dente. Contudo, esta doença normalmente pode ser evitável, se associando a uma higiene bucal adequada. A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença que possui um aspecto inflamatório no nível neuronal onde estes se degeneram e morrem, causando desde perda de memória à outras funções mentais. Como não há uma etiologia totalmente elucidada, a DA traz um interesse muito grande às pesquisas a fim de compreender melhor seu mecanismo. Portanto, o propósito desse trabalho é, através de uma revisão de literatura, compreender melhor e verificar o vínculo da periodontite como indicador de risco para a DA. Desta forma, foi feita uma investigação bibliográfica nas bases de dados do PubMed (*Pubmed Central* ®) utilizando os descritores consultados no Medical Subject Headings (MeSH) na língua inglesa a seguir: “Periodontitis” e “Alzheimer’s disease”. Os critérios de inclusão na investigação compreendiam estudos que abrangessem o tema proposto e de preferência que tivessem sido publicados a partir de 2018 até junho de 2020, ao passo que os critérios de exclusão estendiam-se à revisões de literatura, relatos de casos clínicos, assim como estudos que não atendiam ao tema proposto. Adotados os critérios de inclusão e exclusão, foram elegidos 33 artigos. Os estudos apontaram que bactérias provenientes da periodontite, dentre elas o *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e o *Campylobacter rectus*, parecem ter um vínculo próximo com o desenvolvimento da DA. Isto posto, estudos dessas bactérias e seus efeitos, são relevantes e necessários para compreender melhor a etiologia da DA para assim enfatizar prevenções mais adequadas ou terapias mais apropriadas ao paciente.

Palavras-chave: Periodontite. Doença Periodontal. Doença de Alzheimer.

Porphyromonas gingivalis.

ABSTRACT

Periodontitis is a very common type of Periodontal Disease (PD), causing inflammatory manifestations of destructive characters in the support tissues, which may progress to tooth loss. However, this disease can usually be preventable, when associated with a suitable oral hygiene. Alzheimer's disease (AD) is a illness that has an inflammatory aspect at the neuronal zone, where they degenerate and die, causing among memory loss to other mental functions. Alzheimer's disease no have a fully elucidated etiology, which is why it brings a great interest to research, in order to a better understanding its mechanism. Therefore, the purpose of this work is, through a literature review, understand and verify the link of periodontitis as a risk indicator for AD. Thus, a bibliographic investigation was carried out in the PubMed databases (Pubmed Central ®) using the descriptors consulted in the Medical Subject Headings (MeSH) in english language such as: "Periodontitis" e "Alzheimer's disease". The inclusion criteria in the research comprised studies in english that covered the proposed theme and preferably that had been published from 2018 until June 2020, while the exclusion criteria extended to literature reviews, case reports of clinical trials, as well as studies that did not meet the proposed theme. Applied the inclusion and exclusion criteria, 33 articles were elected. Studies have shown that bacteria from periodontitis, including *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Campylobacter rectus*, pointed to have a close link with the development of AD. Thus, studies of these bacteria and their effects are relevant and necessary to better understand the etiology of AD, in order to emphasize more appropriate preventions or more appropriate therapies for the patient.

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Complexo de Socranksy	16
Figura 2 - Risco de Fatores influenciadores a Doença de Alzheimer	18
Figura 3 - Prevalência da Doença de Alzheimer nos Estados Unidos.....	19
Figura 4 - Vias de inflamação neurológica	21
Figura 5 - Patogênese da Periodontite e Doença de Alzheimer e sua relação.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP	Doença Periodontal
DA	Doença de Alzheimer
<i>P.g</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
LPS	Lipopolissacarídeo
APP	Proteína Precursora de Amiloide
PCR	Proteína C-Reativa
PS	Profundidade de Sondagem
PI	Perda de Inserção
RgpB	Arginina-gingipain B
Kgp	Lisina-gingipain
<i>Aa</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. METODOLOGIA	15
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1 Conceituando Periodontite	16
3.2 A Doença de Alzheimer.....	18
3.3 Vias de Inflamação Neurológica	21
3.4 Fisiopatologia da interrelação da doença periodontal e doença de Alzheimer	23
3.5 Achados Clínicos e Laboratoriais.	24
3.6 Associação com Doença de Alzheimer Tardia.	27
4. DISCUSSÃO	29
5. CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS.....	32

1. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença caracterizada por uma inflamação de origem bacteriana em estruturas que envolvem os dentes, o periodonto, causando no hospedeiro uma resposta inflamatória e imunológica podendo resultar na Perda de Inserção (PI) onde essa é detectável e mensurada com o uso de uma sonda periodontal milimetrada na qual se observa a Profundidade de Sondagem (PS) entre a junção amelocementária e o dente (TONETTI et al., 2018).

A Doença de Alzheimer (DA), um dos tipos mais encontrados de demência, pode se dividir de acordo com: a severidade, a resposta inflamatória (BREDESEN et al., 2015) e o período de surgimento, manifestando um início precoce ou tardio (pacientes com mais de 60 anos), sendo o do tipo tardio mais comum, com 98% de incidência. Se apresenta como uma doença neurodegenerativa, onde ocorre uma ativação da micróglia, deposição de placas compostas por proteínas beta-amiloide nos neurônios e alteração de citocinas (DOMINY; LYNCH, 2019), e por consequência, levando desde a perda da memória, declínio cognitivo e comprometimento de função até o óbito (HARDING; SINGHRAO, 2017).

Considerando que a periodontite é uma inflamação crônica, ela induz que o paciente desenvolva uma resposta também inflamatória contra esses patógenos periodontais, com a convocação de anticorpos, diversas citocinas e proteínas. Com esse cenário repleto de mediadores inflamatórios, proteínas e periodontopatógenos variados agindo simultaneamente, suscitará no paciente uma maior vulnerabilidade às doenças sistêmicas, dentre elas a Doença de Alzheimer (TEIXEIRA; SAITO, 2017).

2. METODOLOGIA

Foram examinados artigos envolvendo periodontite e DA a partir de um levantamento na base de dados do PubMed (*Pubmed Central*®) no período de outubro de 2019 a junho de 2020, utilizando os seguintes termos em inglês: “Periodontitis”, “Alzheimer’s disease” previamente consultados no Medical Subject Headings (MeSH).

Os critérios de inclusão utilizados envolveram artigos na língua inglesa que englobassem o tema específico. Inicialmente, os artigos selecionados foram examinados pelo título e resumo, para posteriormente os que satisfizessem o critério de pesquisa, fossem examinados na íntegra. Foram encontrados 48 artigos associados ao tema, onde 15 destes foram excluídos por não atenderem aos requisitos desta revisão, consequentemente restando 33 artigos convenientes a serem lidos, por completo, para a composição desta revisão.

Os critérios de exclusão abrangeram revisões de literatura, relatos de casos clínicos, assim como estudos que não atendiam ao tema proposto.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CONCEITUANDO PERIODONTITE

De acordo com Papapanou et al., em 2018 no *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions* onde ficou estabelecida a atual classificação das doenças periodontais, a periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental, com componentes bacterianos, onde o bacilo gram-negativo *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*) é um dos mais agressivos (SINGHRAO; OLSEN, 2018). Localizada na área subgingival, clinicamente se apresenta com sangramento à sondagem periodontal, edema, área com possível eritema, perda do tecido ósseo observado radiograficamente, culminando desde uma recessão gengival até a destruição do osso alveolar adjacente e perda dentária. (KAMER; FORTEA, 2016).

Se divide em: Doenças Periodontais Necrosantes, Periodontite e Periodontite como Manifestação de Doenças Sistêmicas (PAPANOU et al., 2018)

A periodontite se classifica em Estágio e Grau. O Estágio qualifica a severidade, portanto: Estágio I, há uma Perda de Inserção (PI) de 1-2 mm ou perda radiográfica no terço coronal, com Profundidade de Sondagem (PS) até 4mm sem perda dental; Estágio II, PI de 3-4mm ou perda radiográfica no terço coronal, com PS até 5mm, sem perda dental; Estágio III, onde há uma PI de 5mm ou mais, ou perda óssea na metade ou no terço apical da raiz, com PS de 6mm ou mais com perda dental de até quatro dentes; Estágio IV, igual ao III, porém com perda de cinco dentes, ou mais, devido a periodontite.

O Grau é o risco de progressão e desenvolvimento da doença ao longo do tempo, podendo ser de progressão Lenta (A), Moderada (B) e rápida (C). O Grau A tem por característica o grande acúmulo de biofilme, contudo pouco comprometimento periodontal. É associado ao paciente não fumante e não diabético e não indica nenhuma evidência direta de progressão de PI dentro de 5 anos; no grau B já há uma destruição periodontal proporcional ao biofilme encontrado, é associado a pacientes que fumam menos de 10 cigarros por dia e em diabéticos, possuem a hemoglobina glicada abaixo de 7%, apresentando uma evidência direta

de PI inferior a 2mm dentro de 5 anos; no grau C há uma destruição periodontal maior que o esperado, de forma desproporcional ao biofilme encontrado. É associado a pacientes que fumam mais de 10 cigarros por dia ou a diabéticos que possuem hemoglobina glicada maior que 7%. Também apontam evidências diretas de PI maiores que 2mm nos próximos 5 anos (CATON et al., 2018).

Existe um fator determinante para que ocorra a periodontite, que é o depósito bacteriano chamado de biofilme dental, sobre a superfície dos dentes, tanto supragengival, localizado acima da margem da gengiva, como subgengival, situado abaixo da margem da gengiva. Para um melhor entendimento, Socransky et al. (2002), desenvolveram um complexo que nomeia os principais periodontopatógenos participantes na periodontite:

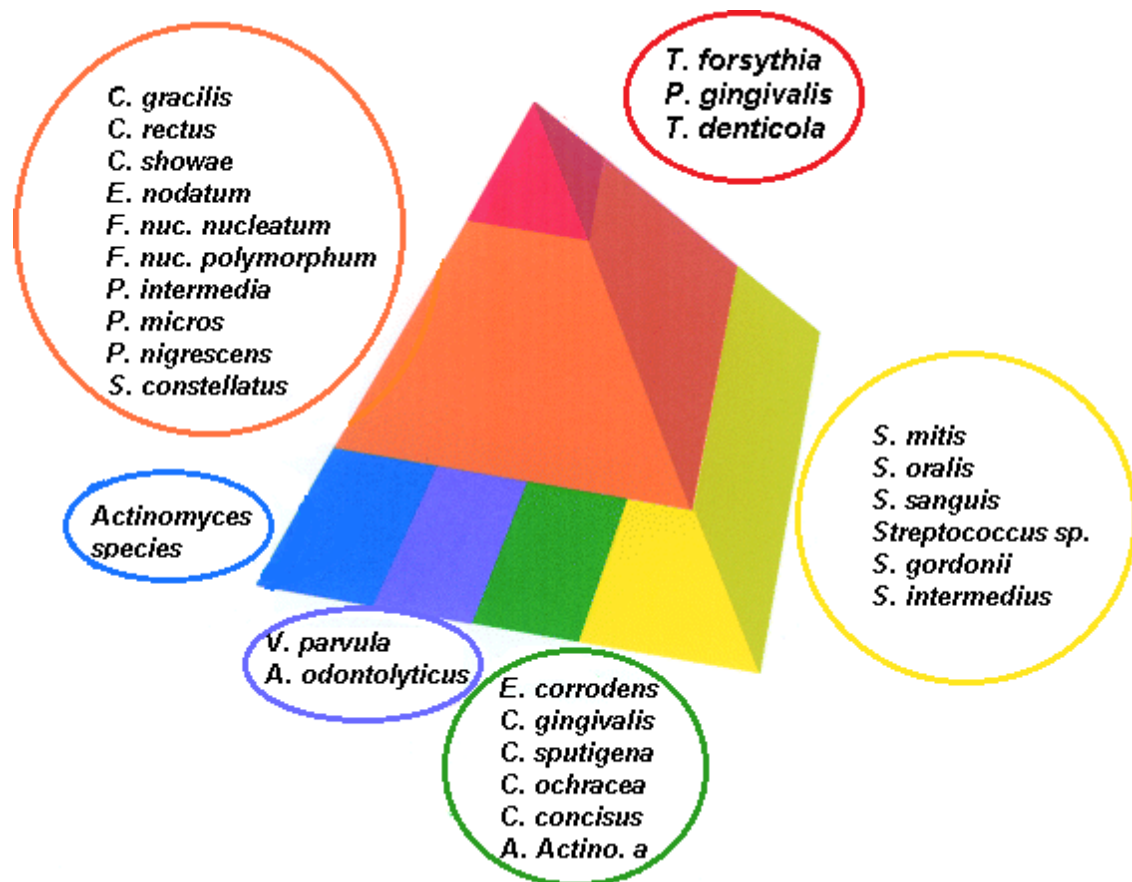


Figura 1 – Complexo de Socransky. Associação entre espécies subgengivais. As cores diferentes na pirâmide representam diferentes complexos bacterianos que são frequentemente detectados em associação um com o outro.

Fonte: (SOCRANSKY; HAFFAJEE, 2002).

No hospedeiro saudável, existe uma relação de harmonia e equilíbrio entre os grupos da microbiota. Porém, quando o biofilme se desenvolve muito, ele fornece e nutre as condições favoráveis para que microrganismos nocivos afetem tal balanço e desencadeiem uma infecção. A base da pirâmide indica bactérias encontradas na superfície do dente em um estágio inicial de periodontite, de modo que no Complexo Azul se encontram periodontopatógenos como a espécie *Actynomices sp.*

O Complexo Laranja também participa da destruição da microbiota e aumenta suas proporções à medida que a infecção vai se prolongando, participando também como ponte com bactérias agregadoras para o Complexo Vermelho, onde este abrangerá bactérias, dentre elas o *P.g*, em um processo mais prolongado e se encaminhando para a cronicidade. O Complexo Vermelho também evidencia o cálculo dentário, um biofilme que se calcificou por precipitação de fosfato e cálcio, gerando mais colônias de bactérias (SOCRANSKY e HAFFAJEE, 2002).

Para se buscar uma relação de indicação de risco entre a periodontite e a DA, se destaca do Complexo Vermelho para este trabalho a espécie *P.g*, que é um bastonete gram-negativo anaeróbico, capaz de produzir enzimas destruidoras de imunoglobulinas e de degradar inibidores da colagenase no hospedeiro, além de conseguir trespassar tecidos moles. (CARRANZA et al., 2007).

3.2 A DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, que também gera complicações cognitivas, psiquiátricas e sociais. O surgimento ocorre normalmente em idosos e pode manifestar os seguintes casos: uma eventual incapacitação de atividades diárias simples, perda de memória, distúrbios do padrão de sono e até óbito (HARDING; SINGHRAO, 2017).

Além da DA se dividir quanto ao seu surgimento: sendo de início precoce, ou seja, antes dos 60 anos, e tardio, após os 60 anos, ela também se divide quanto à sua severidade: a intensidade dos sintomas poderá ser SUAVE, caracterizando mais ao início da doença, com pouco comprometimento cognitivo, como: esquecer tarefas do trabalho ou pagar as contas.

O tipo MODERADO pode refletir uma complicação neuronal mais notória, com um aumento na perda de memória e dependência. No tipo SEVERO, há uma maior perda e morte dos neurônios devido ao grande acúmulo de placas amiloide, levando

o paciente a ficar frequentemente acamado, devido a limitação motora e senso espacial, e com dificuldades na fala. Estes tipos podem ser analisados como fases da doença, podendo progredir de um tipo para o outro.

A DA também pode ser dividida de acordo com sua resposta inflamatória: no subtipo Inflamatório, há uma participação de mediadores inflamatórios e altos níveis de Proteína C-reativa (PCR), sendo o subtipo mais aceito. No subtipo Não-Inflamatório, os marcadores inflamatórios estão normais, ou não elevados, contudo, apresenta outras anomalias metabólicas, como a participação da homocisteína, que afeta desde as funções mitocondriais a indução de apoptose neuronal. Por último, o subtipo Cortical, que está relacionado a deficiência de Zinco, conduzindo este quadro às anomalias cerebrais encontradas na Doença de Alzheimer (BREDESEN et al., 2015)

Apesar da causa da DA não estar clara, acredita-se que fatores genéticos e o próprio envelhecimento tem participação etiológica, além de possíveis cofatores, que podem influenciar, desenvolver e progredir a DA como: dieta, má qualidade de sono, defeitos na barreira hematoencefálica, ausência de atividades físicas e mentais (estilo de vida sedentária), como mostra a figura a seguir:

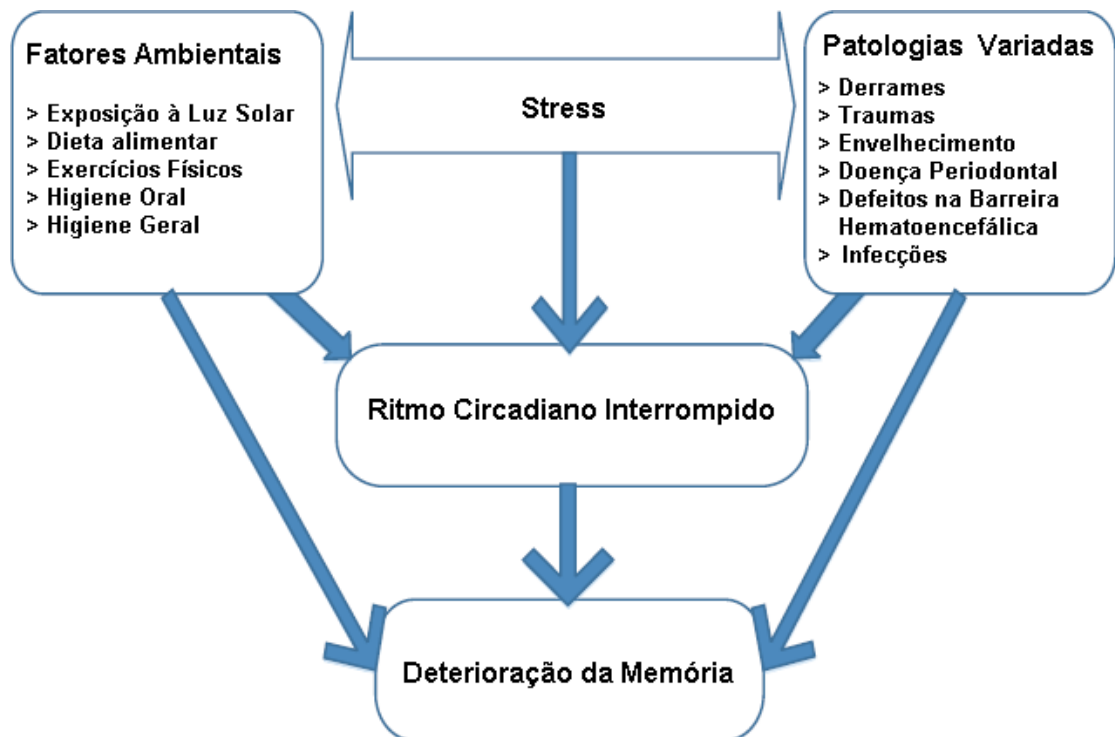


Figura 2 – Risco de Fatores influenciadores a Doença de Alzheimer.

Fonte: adaptado do fluxograma de HARDING; SINGHRAO, 2017.

Patologicamente, o mecanismo-chave é a cascata neuroinflamatória, com deposição de placas de proteínas beta-amiloide nos neurônios e ativação da micróglia, secretando assim citocinas inflamatórias e outras neurotoxinas que ocasionarão uma degeneração, e até a morte, dos neurônios (TEIXEIRA; SAITO, 2017).

De acordo com Gaugler et al. (2019) e a Associação Americana de Alzheimer, existem nos Estados Unidos, 5.8 milhões de pessoas com a Doença de Alzheimer, onde 97% dos acometidos tem mais de 65 anos, como mostra o gráfico a seguir:

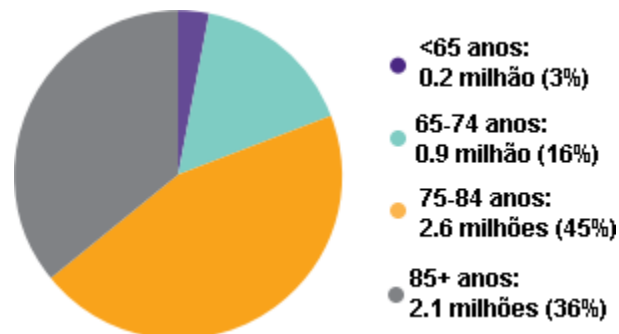


Figura 3 – Prevalência da Doença de Alzheimer nos Estados Unidos.

Fonte: adaptado de GAUGLER et al., 2019.

Estima-se que no Estados Unidos em 2050 haverá 13,5 milhões de indivíduos portadores da Doença de Alzheimer (OLSEN et al., 2015).

Em um levantamento feito pelo Global Burden of Alzheimer's Disease, havia cerca de 1,691,024 pacientes com a DA no Brasil, frente a 1,025,660 na Rússia, 1,201,668 na Alemanha e 1,370,308 na Itália no ano de 2016 (NICHOLS et al., 2019).

Segundo dados contabilizados pelo IBGE, existem 30,194 milhões de pessoas acima de 60 anos em 2020, dentro de um total 211,319 milhões de pessoas no Brasil. (https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source)

Desse modo, as projeções demonstram que com o avanço da qualidade de vida, da longevidade e do aumento de pessoas com mais de 60 anos no Brasil e no mundo, a tendência é haver ainda mais pacientes com a Doença de Alzheimer.

3.3 VIAS DE INFLAMAÇÃO NEUROLÓGICA

A clareza de como os mecanismos da DP causa a inflamação neurológica e por sua vez a DA, continuam incertos, porém existem vias as quais os estudos apontam a possibilidade de estarem conectadas: citocinas pró-inflamatórias sistêmicas induzidas pela própria periodontite iniciam uma cascata de eventos até se comunicarem com o tecido cerebral (PRITCHARD; OLSEN, 2017).

Periodontopatógenos encontrados nas áreas subgingivais ganham a corrente sanguínea, ou através de nervos cranianos, como olfatório ou trigêmeo, chegam até barreira hematoencefálica, e através do LPS do *P.g*, a degradam, aumentando sua permeabilidade, ou seja, abrem espaço para atravessar a barreira, contaminarem o cérebro e ativarem a micróglia, para posteriormente produzirem citocinas como TNF- α e Interleucinas-1 e 6 (HASHIOKA; INOUE, 2019).

Um detalhe relevante para o desencadeamento do processo de contaminação dos tecidos cerebrais se trata da ruptura da barreira hematoencefálica devido a nocividade do *P.g*, tornando-a permeável também a outros periodontopatógenos, assim como toxinas, mediadores (CARTER et al., 2017). e proteínas, inclusive a beta-amiloide (LEIRA; IGLESIAS-REY; GÓMEZ-LADO; AGUIAR; CAMPOS; D'AIUTO; CASTILLO; BLANCO; SOBRINO, 2019).

Ao atravessarem a barreira hematoencefálica, poderão se comunicar com as Leptomeninges, termo dado para as membranas Aracnóide e Pia-máter, que são as camadas mais íntimas que recobrem o cérebro e a medula espinhal. Estas possuem receptores (TLR2-4) para o LPS do *P.g*, que conseqüentemente ao se comunicar com as leptomeninges ativam a micróglia e, portanto, a cascata inflamatória. As vias inflamatórias podem ocorrer simultaneamente (HASHIOKA; INOUE, 2019).

De acordo com Teixeira et al. (2017), alguns pontos corroboram o processo inflamatório na patogenia da DA, como a presença de sistema complemento envolvendo placas beta-amiloide em tecidos de cérebros post-mortem de pacientes com DA, também foi observado que o uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais reduzem o risco de desenvolver DA. Assim como diversos mediadores inflamatórios têm seu nível elevado não somente nos cérebros, como no fluido cérebro-espinhal de pacientes com DA.

Outro fato pertinente é que o Sistema Nervoso Central não é um sistema imunológico totalmente isolado, pelo contrário, há evidências de uma conexão interligada de modo bidirecional entre o cérebro e o sistema imune periférico. Inclusive, se um paciente está acometido de uma inflamação sistêmica, esta pode agravar a patologia da DA (TEIXEIRA; SAITO, 2017).

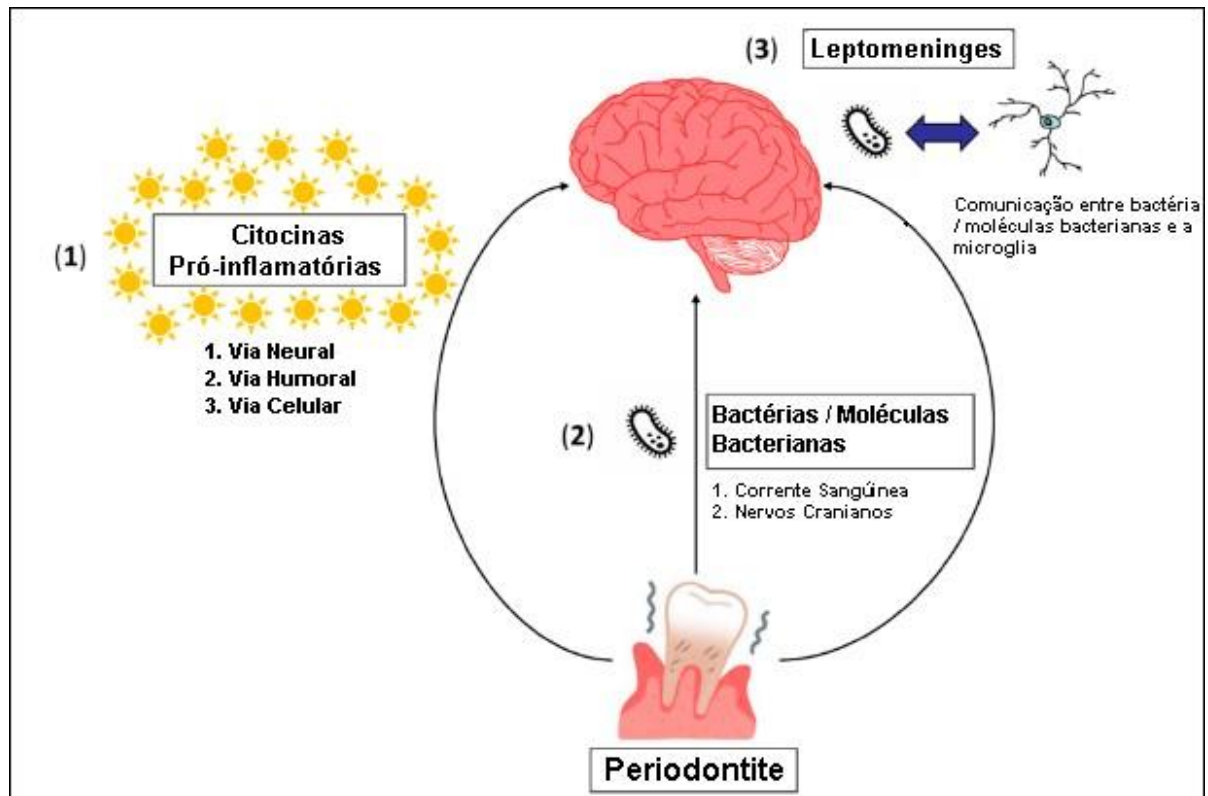


Figura 4 – Vias de inflamação neurológica

Fonte: Adaptado de HASHIOKA; INOUE, 2019.

3.4 FISIOPATOLOGIA DA INTERRELAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA DE ALZHEIMER

A periodontite conduz duas atuações pertinentes e simultâneas: o viés inflamatório e o viés infeccioso. Microrganismos no biofilme dental, dentre eles o *P.g* e o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*), desenvolvem uma reação

inflamatória destrutiva no seu sítio, a periodontite, atraindo para o local anticorpos, mediadores inflamatórios e PCR (TEIXEIRA; SAITO, 2017).

Para que essa bactéria ganhe acesso ao cérebro, existem três vias inflamatórias expostas anteriormente, porém, efetivamente antes da mesma adentrar, é necessário atravessar a barreira hematoencefálica e para isso o LPS da *P.g* irá danificar até romper e criar espaços suficientes para sua passagem, a tornando permeável (TEIXEIRA; SAITO, 2017).

Havendo comunicação com os tecidos cerebrais, a PCR, uma proteína plasmática conhecida desde o início do processo inflamatório, proveniente da periodontite, é responsável por regular citocinas como IL-6, IL1- β e TNF- α , onde este último é muito relacionado com bactérias, como a *P.g*. De modo que, quanto maior a severidade da periodontite, maior os níveis de PCR e por sua vez TNF- α (TEIXEIRA; SAITO, 2017).

O TNF- α , por sua vez, modula diretamente as concentrações da Proteína Precursora de Amiloide (PPA), que desempenha um importante papel na patogenia da DA e são elevados em casos de periodontite crônica (TEIXEIRA; SAITO, 2017). Nesse estágio, já está em curso a questão inflamatória e infecciosa, pois os neurônios já estão contaminados por *P.g* intracelular.

A partir da PPA, será formada a proteína beta-amiloide, que será responsável por formar as placas senis que envolverão os neurônios. Esta proteína tem propriedades bactericidas e fungicidas, capaz de romper a parede celulares do *P.g*, (DOMINY; LYNCH, 2019). Sendo exatamente recrutada para cercar os neurônios infectados com o *P.g* a fim de cessar a infecção, porém nesse confronto acaba destruindo também o neurônio (CARTER et al., 2017).

As placas beta-amiloide além de agirem diretamente no neurônio frente o *P.g*, também atuam como um gatilho para recrutar e atrair a micróglia, e conjuntamente com a própria idade avançada e o processo inflamatório antecessor, irão ativar a microglia (TEIXEIRA; SAITO, 2017).

Com a micróglia ativada se inicia uma nova cascata inflamatória, trazendo mais mediadores inflamatórios e agravando a situação. Por consequência, haverá a perda sináptica e depois a morte neuronal, até levar a deficiência cognitiva. (TEIXEIRA; SAITO, 2017).

A figura a seguir ilustra o processo desde a inflamação inicial no biofilme até o declínio cognitivo:

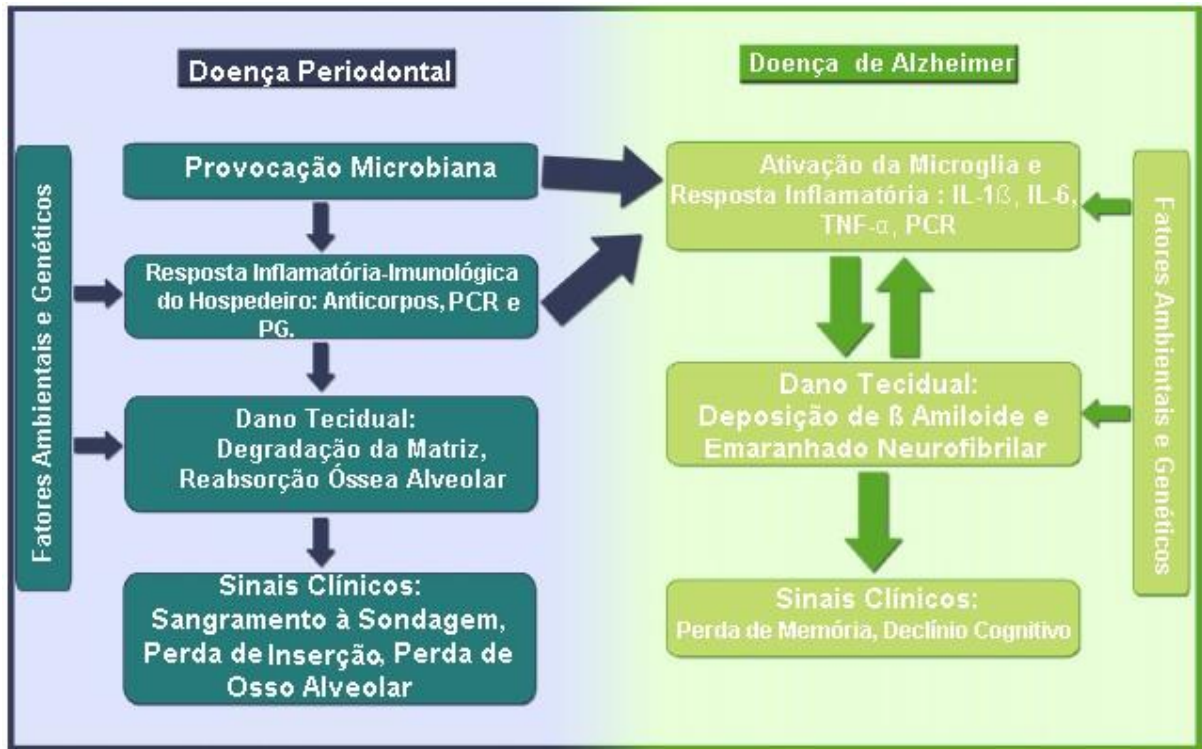


Figura 5 – Patogênese da Periodontite e DA e sua relação. PG, Prostaglandina; PCR, Proteína C-Reativa; IL, Interleucina; TNF- α , Fator de Necrose Tumoral α .

Fonte: Adaptado de TEIXEIRA; SAITO, 2017.

3.5 ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Em um estudo, foram examinados 10 pacientes com DA e 7 apresentaram altos índices de *P.g* (DOMINY; LYNCH, 2019), além disso, foram detectados TNF- α (KAMER; FORTEA, 2016) e um elevado número de anticorpos para periodontopatógenos, como IgG (STEIN; STEFFEN, 2012).

O aumento de bolsas periodontais profundas, além de pelo menos uma com mais de 6mm, também foi identificado, favorecendo o acúmulo de bactérias e promovendo o ciclo da cascata inflamatória (HOLMER; ERIKSDOTTER, 2018).

Em cérebros *post-mortem* foram detectados LPS de *P.g* em 4 de 10 pacientes com DA e 0 em 10 pacientes sem DA (DOMINY; LYNCH, 2019).

O *Porphyromonas gingivalis* produz fatores de virulência chamados gingipains, que são cisteíno proteases, ou seja, um conjunto de enzimas que degradam proteínas. São essenciais para a sobrevivência do *P.g*, inativando a

defesa do hospedeiro, obtenção de nutrientes e até destruição tecidual. Um de seus componentes, a lisina-gingipain (Kgp), foi encontrado no córtex cerebral em três cérebros de pacientes com DA e praticamente total ausência em seis de seis cérebros sem a DA. (DOMINY; LYNCH, 2019).

Outro fator de virulência chamado Arginina-Gingipain B (RgpB), foi detectado no hipocampo de pacientes com DA, interagindo com neurônios e, esporadicamente, com astrócitos. O RgpB corrobora patologicamente ao se relacionar com as placas amiloides intraneuronais (DOMINY; LYNCH, 2019).

Ainda de acordo com Dominy et al. (2019), ratos foram infectados por 6 semanas com *P.g*, Kgp, e RgpA ou RgpB oralmente. Em um dos grupos infectados por apenas *P.g* foi introduzido também um inibidor de Kgp. Os resultados mostraram que nos ratos infectados apenas por *P.g* a bactéria conseguiu invadir todos os cérebros, mas a colonização diminuiu onde teve a ação do inibidor de Kgp. Também nos que foram infectados com *P.g* observou-se um aumento da substância beta-amiloide nos cérebros em comparação com os outros grupos. Ainda foi observado que para ter um aumento nos níveis de beta-amiloide é necessário ambas as gingipains.

Bactérias *P.g* foram encubadas juntamente com proteínas beta-amiloide. Foi observado que houveram mortes de bactérias e que as proteínas beta-amiloide têm uma atividade microbiana rompendo membranas celulares. Podendo colapsar a integridade do *P.g* ao destruir sua membrana e ocasionando sua morte. (DOMINY; LYNCH, 2019).

Isso explica o acúmulo de placas de beta-amiloide em neurônios que foram infectados com bactérias *P.g*, ocasionando a morte neuronal (CARTER et al., 2017).

Em um estudo envolvendo pacientes com DA, foi observado que havia maiores índices de inflamação gengival, placa, profundidade de sondagem, perda de suporte e sítios de sangramento, em relação ao grupo controle, sem a DA. Inclusive, quanto maior a severidade da DA, maior a discrepância sobre o grupo controle (MARTANDE et al., 2014).

Maurer, Rahming e Prvulovic (2018) observaram que as bactérias associadas a periodontite e DA mais encontradas foram: *A.a*, *P.g* e *Fusobacterium nucleatum*. Sendo estas especificamente encontradas nos dentes molares.

Estas bactérias ao infestarem os molares superiores, aproveitam a finura do osso lamelar posterior da maxila e a proximidade com o seio maxilar para invadir e

disseminar a infecção, percorrendo depois os seios esfenoidal, etmoidal e frontal até ganharem o córtex cerebral, hipocampo e as amídalas. Correlatando assim uma perda de função olfativa devido a infestação dos molares e sua resposta inflamatória em pacientes com DA. (MAURER; RAHMING; PRVULOVIC, 2018).

Um estudo de caso-controle feito com cerca de 262 mil participantes, com e sem periodontite, sendo observados de 2005 até o dia em que desenvolvessem a DA, ou viessem à óbito ou chegasse 2015 (data-limite do estudo), foi apontado que quem tinha periodontite tinha 6% de chance a mais de desenvolver DA, mesmo após ajustar os hábitos saudáveis, como: não fumar, ter uma dieta saudável, não ingerir bebidas alcoólicas e realizar atividades físicas. (CHOI; KIM; CHANG; KIM; KIM; CHO; PARK, 2019).

Segundo Beydoun et al. (2020), em um estudo de coorte retrospectivo com cerca de 4,400 participantes nos Estados Unidos, foi visto que o anticorpo IgG para *P.g* foi relacionado com o aumento do risco de incidência de para DA, especificamente entre mulheres e indivíduos com mais de 55 anos. O mesmo IgG foi ligeiramente associado com o aumento de risco de mortalidade em indivíduos com mais de 65 anos.

Também foi verificado que o LPS do *P.g* consegue afetar a estimulação dos IL-6 e IL-8, mas não do IL-1 β , um indutor de resposta inflamatória, sendo este estimulado por outra bactéria, a *C. rectus*, sugerindo que uma interação entre esses dois patógenos pode comprometer a resposta imune do indivíduo e sendo de relevância para tanto a periodontite como a DA. (BEYDOUN; BEYDOUN; HOSSAIN; EL-HAJJ; WEISS; ZONDERMAN, 2020).

Um ponto-chave relevante para o desencadeamento do processo de contaminação dos tecidos cerebrais se trata da ruptura da barreira hematoencefálica devido a nocividade do *P.g*, tornando-a permeável também a outros periodontopatógenos, assim como toxinas, mediadores e outros marcadores (CARTER et al., 2017).

Aggregatibacter actinomycetemcomitans, outro periodontopatógeno gram-negativo presente na periodontite, é capaz de invadir macrófagos e induzir citocinas inflamatórias, como a IL-1 β . O LPS do *A.a* também estimula, além da IL-1 β , a IL-6 e TNF- α . Tais incrementos de mediadores inflamatórios podem intensificar a cascata inflamatória observada na DA (HAN; CHOI; LEE; PARK; HONG; LEE, 2019).

Mais um outro achado clínico pertinente aponta que ao aumentar níveis séricos de PCR, a doença periodontal também diminui os níveis de Interleucina-10, um tipo de citocina anti-inflamatória, o que favorece a reação inflamatória no processo de degeneração neurológica (CHEN; WU, 2017).

Autor	Amostra	Condição Clínica	Tempo de Acompanhamento	Metodologia	Resultado
DOMINY; LYNCH, 2019	10 pacientes	Periodontite e Alzheimer Suave/Moderado	Imediato	Comparativo entre FCE e Saliva	7 de 10 pacientes possuíam P.g no cérebro
STEIN; STEFFEN, 2012	158 pacientes	Periodontite sem Alzheimer	1989-2012	Comparativo de anticorpos	Dos 81 com Alzheimer, houve aumento de anticorpos
HOLMER; ERIKSDOTTER, 2018	154 pacientes	Periodontite e Alzheimer	3 anos	Comparativo clínico	Aumento de bolsas periodontais profundas*
DOMINY; LYNCH, 2019	9 cérebros	3 com Alzheimer e 9 sem	Imediato	Western blot	Os três apresentavam enzimas do P.g. Ausência no controle
MARTANDE et al., 2014	118 pacientes	58 com Alzheimer e 60 sem e ambos com periodontite	2011-2012	Exame clínico periodontal	Maiores índices de inflamação gingival, biofilme, PS, perda de suporte e sítios de sangramento*

Autor	Amostra	Condição Clínica	Tempo de Acompanhamento	Metodologia	Resultado
MAURER et al, 2018	40 pacientes	20 com Alzheimer e periodontite e 20 com periodontite	2018	Análise neuropsicológica, intra e extra-oral, microbiológica (micro-IDent)	Molares superiores apresentaram as maiores concentrações
CHOI; KIM et al, 2019	262 mil pacientes	Periodontite sem Alzheimer	2005-2015	Análise estatística proporcional Cox	Ter periodontite aumenta o risco em 6% de desenvolver uma demência
ROLIM; FABRI et al, 2019	29 pacientes	Periodontite e Alzheimer	7 meses	Comparativo clínico durante tratamento periodontal	Redução de dores orais, melhoria na função articular e qualidade de vida

3.6 ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA DE ALZHEIMER TARDIA

De acordo com Olsen et al. (2015), o avanço da idade aumenta chances da permeabilidade da barreira hematoencefálica, concedendo assim, a entrada de microrganismos, toxinas e mediadores inflamatórios.

Em cérebros jovens e saudáveis, a ativação da micróglia está associada a uma resposta inflamatória reparadora, que por si só suprime uma possível reação inflamatória inicial. Contrapondo-se com cérebros envelhecidos ou já debilitados, onde a micróglia já ativada no passado, induz a uma exacerbada reação inflamatória, acelerando assim o comprometimento cognitivo (TEIXEIRA; SAITO, 2017).

Com o avanço da idade, pode haver uma, natural e gradual limitação física-motora que dificulta o indivíduo realizar atividades físicas. Um dos fatores de risco para DA é a falta de exercício físico, corroborando a isso, um estudo detectou que participantes tiveram uma melhora na atenção, velocidade de raciocínio e execução de função ao se exercitarem. Estudos também mostraram que exercícios físicos ajudam no fluxo sanguíneo cerebral e redução do volume do hipocampo atrofico

(CASS, 2017).

Incentivos à memória, raciocínio e percepções, como conversar sobre assuntos variados ou familiares, pinturas em tela, ouvir músicas, jogos de memórias visuais, nomear objetos, descrever o espaço em que se encontra e entre outros, mostraram efeito positivo em pacientes com DA, diminuindo a taxa de declínio cognitivo encontradas em demências como o Alzheimer em pacientes idosos

Uma estimulação cognitiva constante, variada e ao longo da vida, pode retardar o surgimento das primeiras manifestações sintomáticas da DA (WOODS; AGUIRRE; SPECTOR; ORRELL, 2012).

4. DISCUSSÃO

Nem todos os pacientes com DA sofrem de doença periodontal, porém existem indivíduos suscetíveis às infecções do *P.g*, que é um fator de risco aumentando a possibilidade da DA de início tardio. É válido identificar tais grupos mais sensíveis e promover uma melhora nas condições periodontais para prevenir ou retardar a manifestação da DA (SINGHRAO; OLSEN, 2018).

Foi observado que a catepsina B, uma proteína precursora das placas beta-amiloides, pode ser alvo terapêutico a fim de reduzir os danos da periodontite associada com a DA (WU; NI; LIU, 2017).

Também se mostrou eficiente a administração oral de um inibidor da Kgp, combatendo assim a infecção do *P.g*, prevenindo o enfraquecimento cerebral e a degeneração neurológica (DOMINY; LYNCH, 2019).

Estudos associam o hormônio Melatonina, regulador do ciclo circadiano, com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, ajudando assim na melhoria da periodontite. Foi observado em ratos uma melhora na periodontite, com redução de citocinas inflamatórias e menos destruição periodontal ao serem tratados com Melatonina. Como reguladora do ciclo circadiano, um dos fatores de risco para DA anteriormente citados, pode oferecer benefícios ao sincronizar as propriedades da indolamina. Ou seja, esse conjunto de propriedades juntas poderia representar uma boa opção terapêutica, pois melhoraria dois fatores de risco simultaneamente, a periodontite e o ciclo circadiano desregulado (CARPENTIERI et al., 2017).

A Metformina, fármaco que trata os efeitos da diabetes, apresentou uma redução da resposta inflamatória causada pelo LPS do *P.g*, após verificar uma diminuição da produção de IL-1 β e IL-18. (TAN; CHEN; JIANG; CHEN; LI; CHEN; GAO, 2020)

Foi evidenciado, em um estudo com 5.468 participantes, que em indivíduos dentados sem manter uma higiene bucal diária, ocorreu um aumento do risco de desenvolver demência entre 22% e 65% em comparação com quem escovava os dentes e fazia uso do fio dental todos os dias durante o período do estudo (PAGANINI-HILL; WHITE; ATCHISON, 2012).

Outro estudo avaliou o impacto do tratamento dentário em 29 pacientes com DA. No exame inicial, 17 pacientes, 58% do total, tinham gengivite e periodontite. Seis meses após o primeiro tratamento, principalmente raspagem periodontal, 14

pacientes ainda participavam da pesquisa e 3 destes ainda requeriam tratamento periodontal, apesar da melhoria da saúde do periodonto. Além da melhora da saúde periodontal, se observou um ganho na qualidade de vida, no comprometimento cognitivo e funcional depois do tratamento odontológico (ROLIM; FABRI; NITRINI; ANGHINAH; TEIXEIRA; SIQUEIRA; CESARI; SIQUEIRA, 2014).

5. CONCLUSÃO

Observou-se que as bactérias presentes no biofilme dental, atuantes na Doença Periodontal, participam diretamente de uma resposta inflamatória e imunológica na região periodontal, manifestando sinais como edema, eritema, sítios com sangramento e, posteriormente, perda da inserção dental.

A Doença de Alzheimer está associada a níveis consideráveis de mediadores inflamatórios, que participarão do mecanismo de produção da proteína beta-amiloide, que na tentativa de proteger o neurônio de um invasor, o acaba degradando e assim agravando o quadro clínico neurológico do paciente.

Os estudos apontam que a *Porphyromonas gingivalis*, patógeno típico da periodontite, além de participar da resposta inflamatória, ganha a corrente sanguínea, trespassa a membrana hematoencefálica e aporta nos neurônios.

A resposta inflamatória inicial com a contaminação neuronal, formarão um mecanismo simultâneo e retroativo, onde a própria contaminação induz a mais mediadores inflamatórios, que resultará na perda e disfunção neuronal, ocasionando assim, com outros cofatores, a Doença de Alzheimer e seu agravo.

Um protocolo multidisciplinar deve ser estrategicamente elaborado, direcionando os profissionais de saúde em geral a encaminharem esse perfil de paciente também a um cirurgião-dentista, para que um dos possíveis fatores de risco da DA, a periodontite, seja controlada e tratada, diminuindo assim seus malefícios orais, como seu desencadeamento neurológico.

No mesmo passo que o cirurgião-dentista, ao lidar com um paciente com características que se enquadram no perfil da DA, porém ainda assintomático, o encaminhar a um neurologista, contemplando assim um tratamento multidisciplinar, resguardando com rigor a integralidade da saúde do paciente.

REFERÊNCIAS

BEYDOUN, May A.; BEYDOUN, Hind A.; HOSSAIN, Sharmin; EL-HAJJ, Ziad W.; WEISS, Jordan; ZONDERMAN, Alan B. Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 75, n. 1, p. 157-172, 5 maio 2020. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-200064>.

BREDESEN, Dale E. et al. Metabolic profiling distinguishes three subtypes of Alzheimer's disease. **Aging**, [s.l.], v. 7, n. 8, p. 595-600, 31 ago. 2015. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.100801>.

CARPENTIERI, Agata Rita et al. Melatonin and periodontal tissues: molecular and clinical perspectives.: Molecular and clinical perspectives. **Pharmacological Research**, [s.l.], v. 125, p. 224-231, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.09.003>.

CARRANZA, FA; Newman, MG; Takei, HH; Klokkevold, PR. Periodontia clínica. Guanabara Koogan, p.161, 10ª edição, 2007.

CARTER, Chris J.; FRANCE, James; CREAN, Stjohn; SINGHRAO, Sim K. The Porphyromonas gingivalis/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s.l.], v. 9, p. 1-15, 12 dez. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00408>.

CASS, Shane P. Alzheimer's Disease and Exercise. **Current Sports Medicine Reports**, [s.l.], v. 16, n. 1, p. 19-22, 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1249/jsr.0000000000000332>.

CATON, Jack G.; ARMITAGE, Gary; BERGLUNDH, Tord; CHAPPLE, Iain L.c.; JEPSEN, Søren; KORNMANN, Kenneth S.; MEALEY, Brian L.; PAPAPANOU, Panos N.; SANZ, Mariano; TONETTI, Maurizio S. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes

from the 1999 classification. **Journal of Clinical Periodontology**, [s.l.], v. 45, p. 1-8, jun. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12935>.

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**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.1-7, 8 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6>.

CHOI, Seulggie; KIM, Kyuwoong; CHANG, Jooyoung; KIM, Sung Min; KIM, Seon Jip; CHO, Hyun-jae; PARK, Sang Min. Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. **Journal of The American Geriatrics Society**, [s.l.], p. 1-6, 15 mar. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.15828>

DOMINY, Stephen S.; LYNCH, Casey; ERMINI, Florian; BENEDYK, Malgorzata; MARCZYK, Agata; KONRADI, Andrei; NGUYEN, Mai; HADITSCH, Ursula; RAHA, Debasish; GRIFFIN, Christina. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. **Science Advances**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-22, jan. 2019. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>.

GAUGLER, Joseph et al. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, [s.l.], v. 15, n. 3, p. 321-387, mar. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>.

HAN, Eun-chong; CHOI, Song-yi; LEE, Youngkyun; PARK, Jin-woo; HONG, Su-hyung; LEE, Heon-jin. Extracellular RNAs in periodontopathogenic outer membrane vesicles promote TNF- α production in human macrophages and cross the blood-brain barrier in mice. **The FASEB Journal**, [s.l.], v. 33, n. 12, p. 13412-13422, dez. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.201901575r>.

HARDING, Alice; ROBINSON, Sarita; CREAN, Stjohn; SINGHRAO, Sim K. Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of

Alzheimer's Disease? **Journal of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 58, n. 2, p.337-348, 11 maio 2017. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-170046>.

HASHIOKA, Sadayuki; INOUE, Ken; MIYAOKA, Tsuyoshi; HAYASHIDA, Maiko; WAKE, Rei; OH-NISHI, Arata; INAGAKI, Masatoshi. The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 15, p.1-13, 30 jul. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20153723>

HOLMER, Jacob; ERIKSDOTTER, Maria; SCHULTZBERG, Marianne; PUSSINEN, Pirkko J.; BUHLIN, Kåre. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. **Journal of Clinical Periodontology**, [s.l.], v. 45, n. 11, p.1-41, nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.13016>.

KAMER, Angela R.; FORTEA, Juan O.; VIDELA, Sebastià; MAYORAL, Angela; JANAL, Malvin; CARMONA-IRAGUI, Maria; BENEJAM, Bessy; CRAIG, Ronald G.; SAXENA, Deepak; CORBY, Patricia. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.49-57, jan. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dadm.2016.01.001>.

LEIRA, Yago; IGLESIAS-REY, Ramón; GÓMEZ-LADO, Noemí; AGUIAR, Pablo; CAMPOS, Francisco; D'AIUTO, Francesco; CASTILLO, José; BLANCO, Juan; SOBRINO, Tomás. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced periodontitis and serum amyloid-beta peptides. **Archives of Oral Biology**, [s.l.], v. 99, p. 120-125, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.01.008>.

MARTANDE, Santosh S. et al. Periodontal Health Condition in Patients with Alzheimer's Disease. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementiasr**, [s.l.], v. 29, n. 6, p. 498-502, set. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1533317514549650>.

MAURER, Konrad; RAHMING, Sven; PRVULOVIC, David. Dental health in advanced age and Alzheimer's Disease: a possible link with bacterial toxins entering the brain? A possible link with bacterial toxins entering the brain? **Psychiatry Research: Neuroimaging**, [s.l.], v. 282, p. 132-133, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.06.009>.

NICHOLS, Emma et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016.: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 88-106, jan. 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30403-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30403-4).

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

PAGANINI-HILL, Annlia; WHITE, Stuart C.; ATCHISON, Kathryn A. Dentition, Dental Health Habits, and Dementia: the leisure world cohort study.: The Leisure World Cohort Study. **Journal of The American Geriatrics Society**, [s.l.], v. 60, n. 8, p. 1556-1563, ago. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04064.x>.

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

ROLIM, Thaís de Souza; FABRI, Gisele Maria Campos; NITRINI, Ricardo; ANGHINAH, Renato; TEIXEIRA, Manoel Jacobsen; SIQUEIRA, José Tadeu T. de; CESARI, José Augusto Ferrari; SIQUEIRA, Silvia Regina Dowgan Tesseroli de. Evaluation of patients with Alzheimer's disease before and after dental treatment. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 72, n. 12, p. 919-924, dez. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20140140>.

SINGHRAO, Sim K.; HARDING, Alice; POOLE, Sophie; KESAVALU, Lakshmyya; CREAN, Stjohn. Porphyromonas gingivalis's Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. **Mediators Of Inflammation**, [s.l.], v. 2015, p. 1-10, 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/137357>.

SINGHRAO, Sim K.; OLSEN, Ingar. Are Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Microbullets for Sporadic Alzheimer's Disease Manifestation? **Journal of Alzheimer's Disease Reports**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.219-228, 20 dez. 2018. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/adr-180080>.

SOCRANSKY, Sigmund S.; HAFFAJEE, Anne D. Dental biofilms: difficult therapeutic targets.: difficult therapeutic targets. **Periodontology 2000**, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 12-55, jan. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x>.

STEIN, Pamela Sparks; STEFFEN, Michelle J.; SMITH, Charles; JICHA, Gregory; EBERSOLE, Jeffrey L.; ABNER, Erin; DAWSON, Dolph. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, [s.l.], v. 8, n. 3, p.1-8, maio 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.04.006>.

TAN, Yongmei; CHEN, Jinsu; JIANG, Yingtong; CHEN, Xie; LI, Jingmei; CHEN, Bining; GAO, Jie. The anti-periodontitis action of metformin via targeting NLRP3 inflammasome. **Archives of Oral Biology**, [s.l.], v. 114, p. 1-25, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104692>.

TEIXEIRA, Francisco B.; SAITO, Miki T.; MATHEUS, Filipe C.; PREDIGER, Rui D.; YAMADA, Elizabeth S.; MAIA, Cristiane S. F.; LIMA, Rafael R. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s.l.], v. 9, p.1-9, 10 out. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00327>.

TONETTI, Maurizio S. et al. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition.: Framework and proposal of a

new classification and case definition. **Journal of Clinical Periodontology**, [s.l.], v. 45, p. 1-13, jun. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12945>.

WOODS, Bob; AGUIRRE, Elisa; SPECTOR, Aimee e; ORRELL, Martin. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], p. 1-56, 15 fev. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd005562.pub2>.

WU, Zhou; NI, Junjun; LIU, Yicong; TEELING, Jessica L.; TAKAYAMA, Fumiko; COLLCUTT, Alex; IBBETT, Paul; NAKANISHI, Hiroshi. Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], v. 65, p.1-12, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.002>.