

ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇA DE ALZHEIMER¹

ASSOCIATION OF PERIODONTAL DISEASE AND ALZHEIMER'S DISEASE

Felipe Sensever², Graciela Schneider Vitalis³, Pâmela Gutheil Diesel³,
Bianca Zimmermann dos Santos⁴ e Patrícia Pasquali Dotto⁵

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a patologia neurodegenerativa mais frequentemente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em deficiência progressiva e incapacitação. A inflamação desempenha papel significativo na patogênese da DA e, como tal, processos capazes de aumentar o estado inflamatório do cérebro podem contribuir para a progressão da demência. A doença periodontal (DP) é uma doença crônica e infecciosa na qual ocorrem anos de exposição bacteriana e inflamação local e sistêmica. Embora nenhuma evidência direta associe DP a DA, alguns estudos sugerem essa possibilidade. Neste contexto, o objetivo foi elucidar a ligação entre DA e DP, mostrando a fisiopatologia e as possíveis implicações da associação. Trata-se de uma revisão narrativa de literatura. As bases de dados utilizadas foram LILACS e MEDLINE. Foi realizada a inclusão dos artigos relacionados ao tema no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017. Foram encontradas 220 publicações, sendo 40 incluídas para leitura na íntegra. É visto que a DP se torna comum em idosos e mais frequentemente naqueles que possuem DA, devido a uma capacidade reduzida de cuidar da higiene bucal à medida que a doença progride. Está bem estabelecido que a DA contribui para a deterioração da saúde bucal, enquanto outros estudos sugerem que as doenças bucais contribuem para a DA. Ainda não existem estudos conclusivos que provem a associação bidirecional entre essas duas doenças, sendo mesmo possível que elas coexistam simultaneamente e que cada doença contribua para a patogênese da outra.

Palavras-chave: demência, doenças neurodegenerativas, periodontite, inflamação, citocinas.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most frequent neurodegenerative disorder associated with age, in which the cognitive and neuropsychiatric manifestations result in progressive disability and incapacitation. Inflammation plays a significant role in the pathogenesis of AD, and as such, processes capable of enhancing the inflammatory state of the brain may contribute to the progression of dementia. Periodontal disease (PD) is a chronic and infectious disease in which years of bacterial exposure and local and systemic inflammation occur. Although no direct evidence associates PD with AD, some studies suggest this possibility. In this context, the objective was to elucidate the link between AD and DP, showing the physiopathology and possible implications of the association. This is a narrative review of literature. The databases used were LILACS and MEDLINE. Inclusion of articles related to the topic was carried out from January 2000 to

¹ Parte dos resultados do projeto "Associação da doença periodontal e doença de Alzheimer - Um estudo de caso-controle".

² Aluno do Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida - Centro Universitário Franciscano. E-mail: felipesensever@hotmail.com

³ Colaboradoras. Docentes do curso de Odontologia - Centro Universitário Franciscano. E-mails: gsvitalis@gmail.com; pamela.diesel@yahoo.com.br

⁴ Colaboradora. Docente do curso de Odontologia e do Mestrado em Saúde Materno Infantil - Centro Universitário Franciscano. E-mail: biancazsantos@hotmail.com

⁵ Orientadora. Docente do curso de Odontologia e do Mestrado em Saúde Materno Infantil - Centro Universitário Franciscano. E-mail: ppdotto@yahoo.com.br

December 2017. 220 publications were found and 40 were included for reading in full. It is seen that periodontitis becomes common in the elderly and, more often, in those who have AD due to a reduced ability to care for oral hygiene as the disease progresses. It is well established that AD contributes to the deterioration of oral health, while other studies suggest that oral diseases contribute to AD. There are no conclusive studies yet to prove the bi-directional association between these two diseases. It is even possible that they coexist simultaneously and each disease contributes to the pathogenesis of the other.

Keywords: *dementia, neurodegenerative diseases, periodontitis, inflammation, cytokines.*

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência na faixa etária de idosos e um grande problema de saúde nas questões geriátricas em todo mundo, visto que com o envelhecimento populacional, o número de patologias próprias da idade avançada surgirá com maior frequência. A incidência de DA aumenta significativamente com a idade e é percebida como uma interação de fatores genéticos e ambientais. Mais de 37 milhões de pessoas são afetadas em todo mundo, com maior prevalência em idosos ≥ 65 anos. Estima-se que com a crescente expectativa de vida e as mudanças de estilo de vida, uma em cada 85 pessoas viverá com DA no ano de 2050 (FERRI et al., 2005; GOIATO et al., 2006; BROOKMEYER et al., 2007; SERENIKI; VITAL, 2008; RAFII; AISEN, 2009; GALIMBERTI; SCARPINI, 2012; 2013).

À medida que a DA afeta as funções do cérebro, como raciocínio e memória, as áreas neurais mais comumente afetadas incluem a área de Broca, o giro posterior, inferior e frontal do cérebro que lida com a percepção cognitiva e linguística, o hipocampo e os gânglios basais que tratam exclusivamente da memória e da atenção, e o cerebelo que trabalha com a análise e as habilidades de resolução de problemas. Geralmente, a DA é uma doença que progride lentamente, com comprometimento progressivo que se desenvolve ao longo do tempo, levando décadas em alguns casos, mas em certas categorias, prossegue a uma taxa muito mais rápida do que a habitual. O diagnóstico de DA é feito usando mecanismos de avaliação de demência chamados ferramentas de avaliação cognitiva. Os sintomas iniciais da doença incluem o comprometimento da memória, seguidos de outros aspectos da deterioração cognitiva, como incapacidade de concentração, confusão, declínio nas habilidades verbais, desorientação espacial, depressão e outras mudanças de personalidade, até que a rigidez e incontinência dos membros se manifeste como parte desse declínio. À medida que a doença progride, cada função cognitiva torna-se mais prejudicada (GANESH et al., 2017; PAZOS et al., 2016).

A doença periodontal (DP) é uma patologia infecto-inflamatória e a doença oral mais comum que atinge a população. Com alta prevalência em todo o mundo, é a principal causa de perda dentária em adultos. Trata-se de uma condição destrutiva progressiva 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).

Trata-se de uma condição inflamatória, identificada como fonte de mediadores de inflamação na circulação sanguínea, o que pode contribuir para exacerbar várias doenças (TEIXEIRA et al., 2017).

O declínio cognitivo na DA é principalmente resultado da formação de depósitos amiloides que provocam neuroinflamação, ocasionando morte celular. Recentemente, uma associação entre inflamação periférica e DA foi hipotetizada. Sugeriu-se que a inflamação sistêmica crônica agrave os processos inflamatórios no cérebro. Isto foi atribuído principalmente a níveis aumentados de mediadores pró-inflamatórios, como interleucina-1 beta (IL-1 β), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no plasma. Os estudos atuais sugerem que infecções periféricas em outros lugares do corpo podem agravar esses processos inflamatórios no cérebro (KAMER et al., 2008a; KAMER et al., 2008b; WATTS, CRIMMINS; GATZ, 2008; GAUR; AGNIHOTRI, 2015).

O papel da DP como fator de risco para múltiplas doenças sistêmicas é amplamente aceito e há evidências crescentes de associação entre DP e DA. Pesquisas recentes epidemiológicas, microbiológicas e inflamatórias fortalecem essa associação, indicando que patógenos periodontais são possíveis contribuintes para a inflamação neural e DA (CERAJEWSKA; DAVIES; WEST, 2015; CESTARI et al., 2016). Conforme foi observado em estudo de Rangel et al. (2012), a inflamação desempenha um papel significativo na patogênese da DA e, como tal, processos capazes de aumentar o estado inflamatório do cérebro podem contribuir para a progressão da demência. Foram propostos dois mecanismos que possam estar envolvidos na progressão da DP e influenciariam na DA: o mecanismo inflamatório e o bacteriano. O primeiro mecanismo implica que a carga inflamatória sistêmica da DP pode aumentar a inflamação no cérebro. O segundo indica que a DP poderia contribuir na inflamação cerebral, através de bactérias e/ou produtos bacterianos. Espécies como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Fusobacterium nucleatum* são capazes de invadir o cérebro e estimular citocinas pró-inflamatórias e, assim, possivelmente contribuir para os mecanismos patogênicos da DA.

A DP pode ter o potencial de afetar o início e 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). A presente revisão tem o objetivo de elucidar a ligação entre DA e DP, mostrando a fisiopatologia e possíveis implicações dessa associação, pois somente assim será possível prevenir e criar novas terapias com o objetivo de minimizar os sintomas da doença ou até mesmo curá-la, já que até hoje não existem tratamentos capazes de interrompê-la. Nesse sentido, busca-se promover qualidade de vida aos indivíduos acometidos.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão narrativa de literatura. No intuito de fundamentar a temática do estudo, optou-se pela realização da revisão narrativa, a qual apresenta publicações amplas, ade-

quadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou “estado da arte” de um determinado tema, sob o ponto de vista teórico ou contextual. Constitui-se, basicamente, de análise da literatura publicada em livros, artigos de revistas impressas e/ou eletrônicas, na interpretação e observação crítica do autor (CLANDININ; CONNELLY, 2011).

A questão norteadora desta revisão foi: Quais os conhecimentos científicos produzidos na literatura nacional e internacional sobre a associação da doença periodontal e a doença de Alzheimer?

A busca das publicações incluiu pesquisa em bases eletrônicas e busca manual de citações. As bases de dados utilizadas foram Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Na base LILACS foram utilizadas palavras-chaves em português, inglês e espanhol, enquanto na MEDLINE utilizaram-se palavras-chaves apenas em inglês. O período de abrangência foi de janeiro de 2000 a dezembro de 2017. Para a busca dos artigos utilizamos os seguintes descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): demência, doenças neurodegenerativas, periodontite, inflamação, citocinas.

Foi realizada a leitura dos títulos e resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica, para adequada inclusão dos estudos relacionados ao tema. Os critérios de inclusão foram artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais que abordassem a temática do estudo. Os critérios de exclusão foram artigos que não estivessem de acordo com o tema proposto, teses e dissertações que não respeitassem os critérios de inclusão e não respondessem à questão norteadora da pesquisa. Os artigos não disponíveis na íntegra foram solicitados e adquiridos na biblioteca do Centro Universitário Franciscano (UNIFRA).

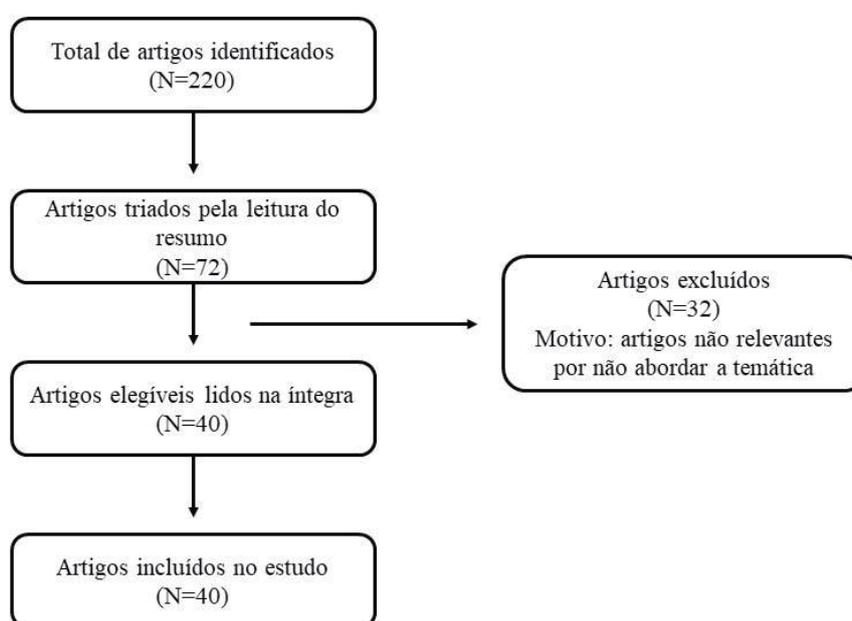
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a definição da pesquisa, busca e seleção de artigos, foram encontradas 220 publicações potencialmente selecionáveis a serem incluídas nesta revisão. Posteriormente à leitura dos resumos, foram excluídos 32 artigos, realizada a leitura na íntegra de 40 artigos que atenderam os critérios de inclusão, sendo esses incluídos na análise de dados, conforme fluxograma apresentado na figura 1.

As demências, também denominadas distúrbios neurocognitivos, envolvem as doenças cerebrais que causam perda de memória e da capacidade de pensar e argumentar logicamente, e portanto, são suficientemente graves para ter um efeito adverso nas funções normais de vida diária de um indivíduo. A etiologia mais comum das demências é a DA (75%). Outras categorias de demência incluem demência vascular, demência acompanhada de corpos de Lewy, demência fronto-temporal, doença de Creutzfeldt-Jakob, degeneração corticobasal e doença de Parkinson. A demência descreve um conjunto de sintomas que incluem perda de memória, mudanças de humor, problemas de comunicação e dificuldade de raciocínio. É definida como uma redução na capacidade intelectual quando com-

parada à aptidão anterior, o que resulta em função prejudicada durante as atividades diárias comuns, apesar da consciência intacta. A DA é uma condição neurodegenerativa progressiva irreversível e a causa mais comum de demência (GANESH et al., 2017; GHEZZI; SHIP, 2000). A DA é um distúrbio complexo associado à idade com múltiplas etiologias para iniciação e progressão. No entanto, até o momento não existe um modelo confirmado ou aceito que possa fornecer uma explicação plausível para a fisiopatologia complexa desta doença. A característica mais significativa dessa desordem é a formação de placas de peptídeo β -amiloide extracelular e emaranhados neurofibrilares intra-neuronais de proteína tau hiper-fosforilada, seguida da consequente perda de sinapses neuronais e degeneração neuronal. Isso leva à diminuição de neurotransmissores essenciais (BLENNOW; DE LEON; ZETTERBERG, 2006).

Figura 1 - Fluxograma de seleção das publicações.



As DP são condições inflamatórias causadas por bactérias do biofilme dental, sendo mais prevalentes a gengivite e a periodontite. A gengivite é uma doença inflamatória reversível, limitada à gengiva, que pode ser caracterizada por eritema, edema, sangramento e aumento gengival. A periodontite é uma forma destrutiva e irreversível que se caracteriza por perda dos tecidos de suporte periodontais (PIHLSTROM et al., 2005). A periodontite, segundo Slots e Kamma (2001), é uma infecção crônica associada a microrganismos anaeróbios. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e outras bactérias periodontopatogênicas que são exclusivas da cavidade bucal podem se disseminar para outras áreas do corpo, levando a infecções em órgãos vitais. A possibilidade de que as DP possam influenciar a morbidade e mortalidade de doenças sistêmicas, leva à busca de associações entre as mesmas e alguns fatores inerentes ao hospedeiro como fumo, diabetes, doenças cardiovasculares, estresse, dieta, álcool, entre outros.

Uma série de estudos mostra que pessoas mais velhas com demência apresentaram piores condições de sangramento gengival, DP, acúmulo de placa e assistência para cuidados bucais. Além disso, a candidíase, a estomatite e o fluxo salivar reduzido estão frequentemente presentes em pessoas idosas com demência (DELWEL et al., 2017). Com isso, é visto que a DP se torna comum em idosos e mais frequentemente naqueles que possuem DA, devido a uma capacidade reduzida de cuidar da higiene bucal, à medida que a doença progride. Os anticorpos elevados por bactérias periodontais estão associados a um aumento do estado pró-inflamatório sistêmico. Além das duas marcas principais, β -amiloides e emaranhados neurofibrilares, a inflamação é uma característica da neuropatologia da DA, que pode ser causada por uma desordem local do sistema nervoso central (SNC) e/ou por infecções periféricas. Numerosos microrganismos são suspeitos em cérebros de pacientes com DA, que variam de bactérias, vírus e leveduras. Uma relação causal entre patógenos periodontais e espécies de bactérias tem sido proposta através da ligação dos β -amiloides e inflamação. A DP constitui uma infecção oral periférica que pode fornecer ao cérebro bactérias intactas, fatores de virulência e mediadores inflamatórios devido as bacteremias diárias e transitórias (IDE et al., 2016; KAMER et al., 2008a; KAMER et al., 2008b; 2012; MARTANDE et al., 2014; OLSEN; SINGHRAO, 2015).

Em trabalho de Cicciù et al. (2013) observou-se que infecções dentárias foram recentemente relacionadas 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 capacidade de provocar uma inflamação sistêmica de baixo nível, devido a liberação de citocinas pró-inflamatórias na corrente sanguínea (GURAV, 2014). Há uma correlação dose-resposta entre a severidade das DP e as repercussões inflamatórias tanto locais quanto sistêmicas (LOOS, 2005). A DA e a DP podem estar associadas devido a patogenicidade dos microrganismos relacionados à doença periodontal e seus resultados inflamatórios sistêmicos, que podem desenvolver um processo inflamatório no cérebro, contribuindo para a progressão da DA (ROMEO, 2001). A presença de mediadores inflamatórios associados à DP, como a proteína C reativa, a IL-1 β , IL-6 e o TNF- α induzem à inflamação sistêmica, podendo acessar o cérebro por meio da circulação sistêmica a partir do tecido periodontal. Isso leva a um aumento das citocinas que poderão atuar sobre as células gliais previamente imunizadas, resultando numa reação amplificada e eventual progressão da DA (KAMER et al., 2008a; KAMER et al., 2008b). Esta possível comorbidade entre DP e DA foi indicada por estudos clínicos que compararam a presença de DP em indivíduos com e sem DA (STEIN et al., 2012; MARTANDE et al., 2014; NOBLE et al., 2014; CESTARI et al., 2016). Um desses estudos descreveu uma associação entre os níveis de citocinas inflamatórias em pacientes com DA e DP, sugerindo que a DP pode estar associada ao aparecimento, progressão e agravamento de DA (CESTARI et al., 2016).

Os agentes patogênicos periodontais e a resposta do hospedeiro imunoinflamatório na DP podem afetar a função cerebral, especialmente em indivíduos idosos mais vulneráveis, além de

contribuir para o aparecimento e progressão de distúrbios neurodegenerativos (KAMER et al., 2009). Alguns prováveis mecanismos que poderiam explicar a forma como a DP pode afetar a homeostase do SNC foram descritos por estudos experimentais e incluem: translocação de bactérias para a corrente sanguínea (bacteremia) ou invasão no cérebro através do nervo trigeminal (por exemplo, *Porphyromonas gingivalis*); 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; NEZU et al., 2017; SOCHOCKA et al., 2017a; SOCHOCKA; ZWOLINSKA; LESZEK, 2017b). Em resumo, essas associações podem ser diretas (tais como invasão do cérebro por patógenos periodontais ou diminuição da sinalização dos neurônios centrais a partir de ligamentos periodontais) ou indiretas (como elevação da carga inflamatória sistêmica ou efeitos alimentares de uma dentição comprometida) (SCANNAPIECO; CANTOS, 2016).

O propósito do tratamento da DA é que a evolução da doença seja mais lenta. Objetivos são dirigidos para promover a qualidade de vida do paciente e respectiva família, uma vez que ainda não se conhece a cura. Assim, a correta distinção e conhecimento dos microrganismos envolvidos na patogênese da doença periodontal, que possam estar relacionados ao desenvolvimento e progressão da DA, torna-se importante. Dessa forma, será possível prevenir e criar novas terapias para os indivíduos acometidos que, por exemplo, inibam o desenvolvimento da doença, possibilitando que tenham uma qualidade de vida melhor. A possibilidade de que as DP possam influenciar a morbidade e mortalidade de doenças sistêmicas, como a DA, leva à busca de associações entre as mesmas (CERAJEWSKA et al., 2015).

A correta diferenciação dos microrganismos envolvidos na patogênese da DP, que podem influenciar no desenvolvimento e na progressão da DA, torna-se essencial. Isso porque, se confirmada tal associação, podem existir algumas consequências, retratadas por Rangel et al. (2012), tais como: a presença de DP poderia alertar os pacientes ao risco de adquirir a DA, ao longo da vida; o tratamento precoce da DP poderia limitar a severidade e progressão da DA e iria demonstrar que as infecções periféricas podem desempenhar um papel significativo na patogênese dessa doença.

A DA causa profundas alterações no dia-a-dia das famílias, além de trazer um abalo e sobrecarga emocional a todo núcleo, sendo por isso, considerada uma doença familiar. Deste modo, é imposta a necessidade de se programarem medidas de apoio, tanto para o doente como para seus familiares, com uma colaboração multidisciplinar dos profissionais da saúde.

CONCLUSÃO

Pesquisas recentes examinaram as associações potenciais entre DP e outras doenças sistêmicas, mas muito poucos estudos investigaram uma ligação potencial entre DP e DA. Está bem estabelecido que a DA contribui para a deterioração da saúde bucal, enquanto outros estudos sugerem que

as doenças bucais contribuem para a DA. No entanto, ainda não existem estudos conclusivos que provem a associação bidirecional entre essas duas doenças e a ordem em que elas ocorrem ainda não é conhecida. É mesmo possível que elas coexistam simultaneamente e cada doença contribua para a patogênese da outra.

Embora vários mecanismos biologicamente plausíveis tenham sido propostos para a associação entre essas duas doenças, é improvável que qualquer mecanismo por si só seja puramente causal, já que a etiologia da DA é complexa e multifatorial. Entretanto, ao contrário de fatores de risco imutáveis, como genética e envelhecimento, a DP é um fator de risco modificável, que pode ser prevenido e controlado. A saúde bucal e a higiene de pessoas idosas com demência não são suficientes e podem ser melhoradas com o atendimento oral de cuidadores formais e informais, além de cuidados dentários profissionais regulares. Assim, há a necessidade de estudos adicionais que façam o delineamento da fisiopatologia dessas doenças e determinem a razão e a real existência dessa associação.

REFERÊNCIAS

ABBAYYA, K. et al. Association between periodontitis and Alzheimer's disease. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 7, n. 6, p. 241-246, 2015.

BLENNOW, K.; DE LEON, M. J.; ZETTERBERG, H. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 368, n. 9533, p. 387-403, 2006.

BROOKMEYER, R. et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Journal of the Alzheimer's Association**, v. 3, n. 3, p. 186-191, 2007.

CERAJEWSKA, T. L.; DAVIES, M.; WEST, N. X. Periodontitis: a potential risk factor for 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. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 52, n. 4, p. 1479-1485, 2016.

CICCIÙ, M. et al. Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: a supportive care trial. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 6, n. 9, p. 766-772, 2013.

CLANDININ, D. J.; CONNELLY, F. M. **Pesquisa narrativa**: experiência e história em pesquisa qualitativa. Tradução: Grupo de Pesquisa Narrativa e Educação de Professores ILEEI/UFU. Uberlândia: EDUFU, 2011. 250 p.

DELWEL, S. et al. Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, n. 1, p. 93-108, 2017.

FERRI, C. P. et al. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. **The Lancet**, v. 366, n. 9503, p. 2112-2117, 2005.

GALIMBERTI, D.; SCARPINI, E. Progress in Alzheimer's disease. **Journal of Neurology**, v. 259, n. 2, p. 201-211, 2012.

GALIMBERTI, D.; SCARPINI, E. Progress in Alzheimer's disease research in the last year. **Journal of Neurology**, v. 260, n. 7, p. 1936-1941, 2013.

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.

GAUR, S.; AGNIHOTRI, R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? **Geriatrics & Gerontology International**, v. 15, n. 4, p. 391-404, 2015.

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.

GOIATO, C. M. et al. Odontogeriatrics e a Doença de Alzheimer. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 6, n. 2, p. 207-212, 2006.

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

IDE, M. et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, p. 1-9, 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- α 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.

KAMER, A. R. et al. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 28, n. 3, p. 613-624, 2012.

LOOS, B. G. Systemic markers of inflammation in periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 76, n. 11, p. 2106-2115, 2005.

MARTANDE, S. S. et al. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias**, v. 29, n. 6, p. 498-502, 2014.

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, J. M. et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. **PLoS One**, v. 9, n. 12, p. 1-14, 2014.

OLSEN, I.; SINGHRAO, S. K. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? **Journal of Oral Microbiology**, v. 7, n. 29143, p. 1-16, 2015.

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.

PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ B. S.; JOHNSON N. W. Periodontal diseases. **The Lancet**, v. 366, n. 9499, p. 1809-1820, 2005.

RAFII, M. S.; AISEN, P. S. Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics. **BMC Medicine**, v. 7, n. 7, p. 1-4, 2009.

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.

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.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, p. 1-17, 2008.

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

SOCHOCKA, M. et al. Association between periodontal health status and cognitive abilities. The role of cytokine profile and systemic inflammation. **Current Alzheimer Research**, v. 14, n. 9, p. 978-990, 2017a.

SOCHOCKA, M.; ZWOLINSKA, K.; LESZEK, J. The infectious etiology of Alzheimer's disease. **Current Neuropharmacology**, v. 15, n. 7, p. 996-1009, 2017b.

STEIN, P. et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Journal of the Alzheimer's Association**, v. 8, n. 3, p. 196-203, 2012.

TEIXEIRA, F. B. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral

Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, n. 327, p. 1-9, 2017.

WATTS, A.; CRIMMINS, E. M.; GATZ, M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 4, n. 5, p. 865-876, 2008.