



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

# A potencial relação entre a Periodontite e a doença de Alzheimer

Adriana Almeida Silva

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 28 de maio de 2021



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Adriana Almeida Silva**

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

# **A potencial relação entre a Periodontite e a doença de Alzheimer**

Trabalho realizado sob a Orientação de João Paulo Alves Fontes Pereira

## Declaração de Integridade

Eu, acima identificada, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho. Confirmando que, em todo o trabalho conducente à sua elaboração, não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais, declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso, colocado a citação da fonte bibliográfica.



**CESPU**  
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## Agradecimentos

Aos meus queridos pais, estou eternamente grata, por todo o esforço e pelos sacrifícios a que se sujeitaram, por estarem sempre presentes e me apoiarem, por toda aquela força e energia positiva que me transmitiram ao longo destes 5 anos, pois sem isso nunca teria conseguido. Serão sempre os pilares da minha vida, os melhores pais do universo.

Ao meu querido Pedro, por estar sempre presente, por amparar as minhas quedas, por me reconfortar, por acreditar em mim quando senti que não seria capaz. Pelo abrigo sentimental inestimável, um agradecimento especial, meu companheiro de vida.

À Filomena, minha querida confidente, em todos os momentos, e, sobretudo, nos mais importantes da minha vida, um agradecimento especial, por estar sempre ao meu lado e pela sua sincera amizade.

À Maria e à Ivone, as minhas eternas companheiras, desde o primeiro dia até ao último, que levarei comigo para a vida. A todo aquele apoio, ao companheirismo e à amizade pura e sincera, a todos os momentos vividos ao vosso lado, que jamais esquecerei. Foram anos de muito choro, mas também de muitos sorrisos e alegria. Sois o melhor que a faculdade me poderia ter dado, adoro-as.

À minha binómia Inês, que me acompanhou neste último ano. Foi uma maravilhosa surpresa, era sem dúvida o elemento que faltava para completar o nosso grupo repleto de amizade e muito carinho. És uma pessoa incrível. Obrigada por tudo.

Ao meu orientador, ao Mestre João Fontes, pela sua ajuda, paciência e pelo tempo que disponibilizou para a criação deste projeto.

Aos docentes da clínica e do estágio, pela partilha de conhecimentos e dos seus conselhos. Agradeço nomeadamente aos professores, Dr. Paulo Rompante, Dra. Filomena Salazar, Dr. Rui Pinto e Dr. Arnaldo Sousa.

À Santa Rita, em quem, quando me senti desamparada, procurei auxílio deífico, encontrando sempre o conforto e alento necessários.

A mim, por acreditar que, com tanto esforço e dedicação, um dia seria possível concretizar um sonho.



**CESPU**  
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## Resumo

A periodontite é uma patologia constituída por um biofilme polimicrobiano significativo. A sua progressão é perceptível pela destruição e pela inflamação sistémica e local crónica. Se não for tratada pode conduzir à destruição dos tecidos de suporte do dente e, em último caso, à perda do mesmo. Desta forma, a periodontite relaciona-se com o elevado edentulismo.

Por outro lado, a doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa, que corresponde à causa mais comum de demência. É reconhecida por lesões pantognómicas de atrofia cerebral progressiva e pela inflamação e degeneração neuronal observadas no tecido cerebral. Caracteriza-se, também, pelo comprometimento gradual de vários domínios cognitivos. O sintoma cardinal desta doença é a perda de memória episódica. Esta patologia corresponde a um *"continuum"*, em que a primeira alteração patológica ocorre décadas antes do início da demência.

Quanto à terapia utilizada na doença de Alzheimer, esta pode ser dirigida ao tratamento dos sintomas através de tratamentos farmacológicos ou através de outras terapias não medicamentosas, na tentativa de adiar a sua inevitável progressão. Na verdade, a inexistência de um tratamento efetivo faz com que haja uma enorme urgência em identificar possíveis fatores de risco, para impedir o início ou a progressão da doença.

Neste sentido, a Periodontite tem sido apontada como uma potencial candidata no desenrolar da doença de Alzheimer. Pacientes que possuem estas enfermidades, muitas vezes partilham características, como idade avançada, inflamação e múltiplos fatores de risco.

Assim, na tentativa de relacionar estas duas patologias, têm surgido inúmeros estudos, alguns dos quais reportam resultados bastante interessantes e pertinentes.

**Palavras-chave:** "Periodontite"; "Doença de Alzheimer"; "Demência"; "Inflamação periodontal"; "Neurodegeneração".





## Abstract

Periodontitis is a pathology consisting of a significant polymicrobial biofilm. Its progression is perceptible by destruction and chronic systemic and local inflammation. If left untreated, it can lead to the destruction of the supporting tissues of the tooth and ultimately to tooth loss. Thus, periodontitis is related to high edentulism.

On the other hand, Alzheimer's disease is a neurodegenerative condition, which is the most common cause of dementia. It is recognised by pantognomic lesions of progressive cerebral atrophy and by inflammation and neuronal degeneration observed in brain tissue. It is also characterised by the gradual impairment of several cognitive domains. The cardinal symptom of this disease is episodic memory loss. This pathology corresponds to a "continuum", in which the first pathological alteration occurs decades before the onset of dementia.

As for the therapy used in Alzheimer's disease, it may be directed at treating the symptoms through pharmacological treatments or through other non-drug therapies in an attempt to delay its inevitable progression. In fact, the lack of an effective treatment makes it extremely urgent to identify possible risk factors in order to prevent the onset or progression of the disease.

In this sense, Periodontitis has been pointed out as a potential candidate in the development of Alzheimer's disease. Patients who have these diseases often share characteristics, such as advanced age, inflammation and multiple risk factors.

Thus, in an attempt to relate these two pathologies, numerous studies have emerged, some of which report very interesting and relevant results.

**Keywords:** "Periodontitis"; "Alzheimer disease"; "Dementia"; "Periodontal inflammation"; "Neurodegeneration".



## Índice Geral

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introdução .....                                                                              | 1  |
| 2. Objetivo .....                                                                                | 2  |
| 3. Materiais e Métodos .....                                                                     | 3  |
| 4. Resultados .....                                                                              | 5  |
| 5. Discussão .....                                                                               | 22 |
| 5.1 Mecanismos de associação entre a Periodontite e a doença de Alzheimer .....                  | 22 |
| 5.1.1 Papel das bactérias periodontopatogénicas .....                                            | 22 |
| 5.1.1.1 Porphyromonas gingivalis .....                                                           | 23 |
| 5.1.2 Papel da inflamação periférica e mediadores inflamatórios .....                            | 24 |
| 5.1.3 Papel da inflamação sistémica .....                                                        | 26 |
| 5.2 Periodontite como possível fator de risco para o comprometimento cognitivo ou demência ..... | 28 |
| 5.2.1 Perda dentária .....                                                                       | 29 |
| 5.2.2 Saúde oral degradada .....                                                                 | 30 |
| 5.3 Outros possíveis fatores de risco .....                                                      | 31 |
| 5.3.1 APOE $\epsilon$ 4 (Alipoproteína E $\epsilon$ 4) .....                                     | 32 |
| 6. Conclusão .....                                                                               | 34 |
| 7. Referências Bibliográficas .....                                                              | 35 |



## Índice de figuras e tabelas

|                |    |
|----------------|----|
| Figura 1 ..... | 4  |
| Tabela 1 ..... | 21 |
| Figura 2.....  | 33 |

## Lista de abreviaturas e siglas

Acidente vascular cerebral – **AVC**

Ácido desoxirribonucleico – **DNA** – “Deoxyribonucleic Acid”

Ácido ribonucleico mensageiro – “messenger Ribonucleic Acid” – **mRNA**

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – **Aa**

Alipoproteína E – “Alipoprotein E” – **APOE**

Área de superfície periodontal inflamada – “Periodontal Inflamed Surface Área” – **PISA**

Avaliação clínica de demência – “Clinical Dementia Rating” – **CDR**

Avaliação cognitiva montreal – “Montreal Cognitive Assessment” – **MoCA**

Bolsa periodontal – **BP**

Cálculo/ Tártaro dentário – **CL**

Centro de controlo de doenças/ Academia Americana de Periodontologia – “Center of Disease Control / American academy of periodontology” – **CDC/AAP**

Classe de perfil periodontal/ “Periodontal Profile Class” – **PPC**

Comprometimento cognitivo leve/ “Mild Cognitive Impairment” – **MCI**

Consórcio para a criação de um registo da Doença de Alzheimer/ “Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease” – **CERAD**

Declínio subjetivo cognitivo/ “Subjective Cognitive Decline” – **SCD**

Diabetes Mellitus – **DM**

Doença de Alzheimer – **DA**

Doença periodontal – **DP**

Eletroencefalograma – **EEG**

Escala de avaliação da doença de Alzheimer/ “Alzheimer’s Disease Assessment Scale Cognitive Scale” – **ADAS-cog**

Escala de deterioração global/ “Global Deterioration Scale” – **GDS**

Ensaio de imunoabsorção enzimática (imunoenzimático)/ “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” – **ELISA**

Estudos de associação do genoma/ Genome-Wide Association Study” – **GWAS**

Fator de crescimento epidérmico/ “Epidermal growth factor” – **EGF**

Fator de necrose tumoral/ “Tumor Necrosis Factor alfa” – **TNF- $\alpha$**



Fator estimulador de colônia de granulócitos e monócitos/ "Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor" – **GM-CSF**

Fluido gengival crevicular – "Gingival Crevicular Fluid" – **GCF**

*Fusobacterium nucleatum* – **Fn**

Imunohistoquímica – **IHQ**

Imunoglobulina – **Ig**

Índice da soma do número de dentes (cariados, perdidos e/ou obturados) – **CPOD**

Índice da soma do número de superfícies (cariadas, perdidas e/ou obturados) – **CPOS**

Índice de placa proximal – Approximal Plaque Index – **API**

Índice de sangramento – **IS**

Índice gengival – "Gingival Index" – **GI**

Índice periodontal comunitário – "Community Periodontal Index" – **CPI**

Interleucina – **IL**

Intervalo de confiança – "Confidence interval" – **CI**

Lipopolissacarídeos – **LPS**

Líquido cefalorraquidiano – **LCR**

Mini exame do estado mental – "Mini Mental State Examination" – **MMSE**

Neprilisina – "Neprilysin" – **NEP**

Nível de inserção clínica – "Clinical Attachment Level" – **CAL**

Odds ratio – **OR**

Peptídeo amiloide beta – "Amyloid Beta" – **A $\beta$**

Peptídeo regulado pelo crescimento – "Growth-Regulated Oncogene" – **GRO**

Perda óssea alveolar marginal – "Marginal Alveolar Bone Loss" – **MABL**

Periodontite – **PE**

Periodontite crónica – **PC**

Placa bacteriana – **PB**

*Porphyromonas gingivalis* – **PG**

Polimorfismos de nucleotídeos únicos – "Single-nucleotide polymorphism" – **SNPs**

*Prevotella Intermedia* – **PI**

Profundidade de sondagem – "Probing depth" – **PD**

Proteína inflamatória de macrófago – "Macrophage Inflammatory protein" – **MIP**

Proteína precursora beta amiloide – "Amyloid-beta Precursor Protein" – **APP**

Proteína quimioatraente de monócitos – “Monocyte Chemoattractant Protein” – **MCP**

Proteína tau total – **T-tau**

Quimiocina ligando 2 – “Chemokine Ligand 2” – **CCL-2**

Randomização mendeliana – **RM**

Reação em cadeia polimerase – “Polymerase Chain Reaction” – **PCR**

Reação em cadeia polimerase em tempo real da transcrição reversa quantitativa – “Real Time Quantitative Reverse Transcription” – **qRT-PCR**

Regeneração tecidual guiada – **RTG**

Ressonância magnética – “Magnetic Resonance imaging” – **MRI**

Sangramento à sondagem – “Bleeding On Probing” – **BOP**

Sistema Nervoso Central – **SNC**

Sociedade Americana de Anestesiologistas – “American Society of Anesthesiologists” – **ASA**

Teste do desenho do relógio – “Clock-Drawing Test” – **CDT**

Tomografia computadorizada craniana – **TC**

*Treponema denticola* – **TD**

*Treponema forsythia* – **TF**

Unidades formadoras de colónias – **UFC**

Valor de significância estatística – **P**





## 1. Introdução

A periodontite corresponde a uma doença inflamatória crónica de origem multifatorial. Está associada a um biofilme disbiótico, no qual ocorre um desequilíbrio do seu microbioma. Caracteriza-se pela progressiva destruição dos tecidos de suporte dos dentes. Esta patologia pode levar à perda dentária e é, em parte, responsável pelo edentulismo populacional. (1)

A doença periodontal é um problema de saúde significativo, pois possui uma prevalência considerável, afetando cerca de 20 a 50% da população mundial. Está também associada a outras patologias sistémicas, o que tem sido comprovado ao longo do tempo. (1) (2)

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência, uma vez que corresponde a cerca de 60 a 80% das demências. Trata-se de uma condição neurodegenerativa irreversível em que os danos que ocorrem inicialmente no cérebro são impercetíveis, pois apenas se refletem mais tarde, com o surgimento de sintomas que afetam a função cognitiva, manifestando-se ao nível do pensamento, da memória e da aprendizagem. Destacam-se, assim, três etapas: a doença de Alzheimer pré-clínica, o défice cognitivo leve e a demência. Em última instância, esta patologia pode tornar-se fatal. (3)

As ocorrências da doença de Alzheimer são essencialmente esporádicas, ou seja, surgem na "forma esporádica". No entanto, também pode surgir sobre a "forma familiar", considerada rara, através da mutação de certos genes, como é o caso da proteína precursora de amiloide, presenilina 1 e presenilina 2. Quanto à "forma esporádica", corresponde à ocorrência mais comum, e manifesta-se tardiamente. Enquanto, que a "forma familiar" se manifesta prematuramente. Sendo sugerido que, a "forma esporádica" eventualmente é causada por uma interação complexa entre condições genéticas e fatores de risco ambientais. (4) (5)

Relativamente às particularidades da doença de Alzheimer, destacam-se as placas amiloides, que correspondem a acumulações extracelulares compostas por proteínas anormais A $\beta$  40 e 42, dois subprodutos da degradação da proteína precursora de amiloide, sendo a A $\beta$ 42 mais comum, devido à sua maior capacidade de fibrilação e insolubilidade. Estas acumulam-se essencialmente na zona do neocórtex cerebral. Destacam-se também

os emaranhados neurofibrilares, que correspondem a compostos de proteína *tau* hiperfosforilada. Já estes acumulam-se, inicialmente, no hipocampo e córtex entorrinal. Por fim, destaca-se também a perda neuronal e sináptica. (4) (6)

No que diz respeito à sua patogénese, algumas propostas foram sugeridas, como a “hipótese inflamatória da doença de Alzheimer”, a “hipótese colinérgica” e a “hipótese da cascata amiloide”. Destas três, a última é a mais consensual, sendo a neuroinflamação o evento inicial que conduz à acumulação e à agregação do peptídeo  $\beta$ -amiloide, seguido pela formação de emaranhados neurofibrilares. (7) (8)

Relativamente à resolução das doenças, a periodontite pode ser evitada através de medidas preventivas, mas, quando ocorre, dependendo do seu estadio, possui um tratamento periodontal específico, que inclui diferentes intervenções. Ainda que não reverta a perda de tecidos já ocorrida, atenuará a inflamação e a infeção eliminando os fatores condicionantes e não permitindo a sua progressão. (9)

Por outro lado, a doença de Alzheimer ainda não possui um tratamento curativo eficaz, apenas controlo sintomático e terapias para atrasar o seu desenvolvimento, tornando-se, por isso, importante o reconhecimento de fatores que eventualmente poderão influenciar a sua progressão. (4) (6)

Nos últimos anos, com o intuito de relacionar estas doenças, foram sugeridos alguns mecanismos que podem desempenhar um papel importante, visto que há traços comuns, como a inflamação subjacente, bem como o aumento de progressão e a prevalência com o envelhecimento. (6) (8)

## 2. Objetivo

Elaborou-se uma revisão sistemática integrativa da literatura, com o intuito de investigar se existe relação entre a Periodontite e a doença de Alzheimer, mas também compreender e explorar os mecanismos, ou vias patológicas, envolvidos nas manifestações destas doenças e na sua possível interligação.

### 3. Materiais e Métodos

Para a elaboração deste trabalho, a pesquisa bibliográfica foi efetuada através do motor de busca avançado da base de dados *Pubmed*. Para isso, utilizaram-se as palavras-chave utilizadas na língua inglesa: "Periodontitis", "Alzheimer disease", "Dementia", "Periodontal inflammation" e "Neurodegeneration".

Também foram construídas combinações, para a realização da pesquisa com a utilização do operador booleano AND, tais como "Periodontitis" AND "Alzheimer disease", "Periodontitis" AND "Neurodegeneration", "Dementia" AND "Periodontal Inflammation", "Dementia" AND "Periodontitis" e "Alzheimer disease" AND "Periodontal inflammation".

Os critérios de inclusão instituídos foram os seguintes:

- a data de publicação dos artigos, entre o período definido de 2015/01/01 a 2021/01/01;
- artigos na língua inglesa;
- artigos referentes apenas à espécie humana.

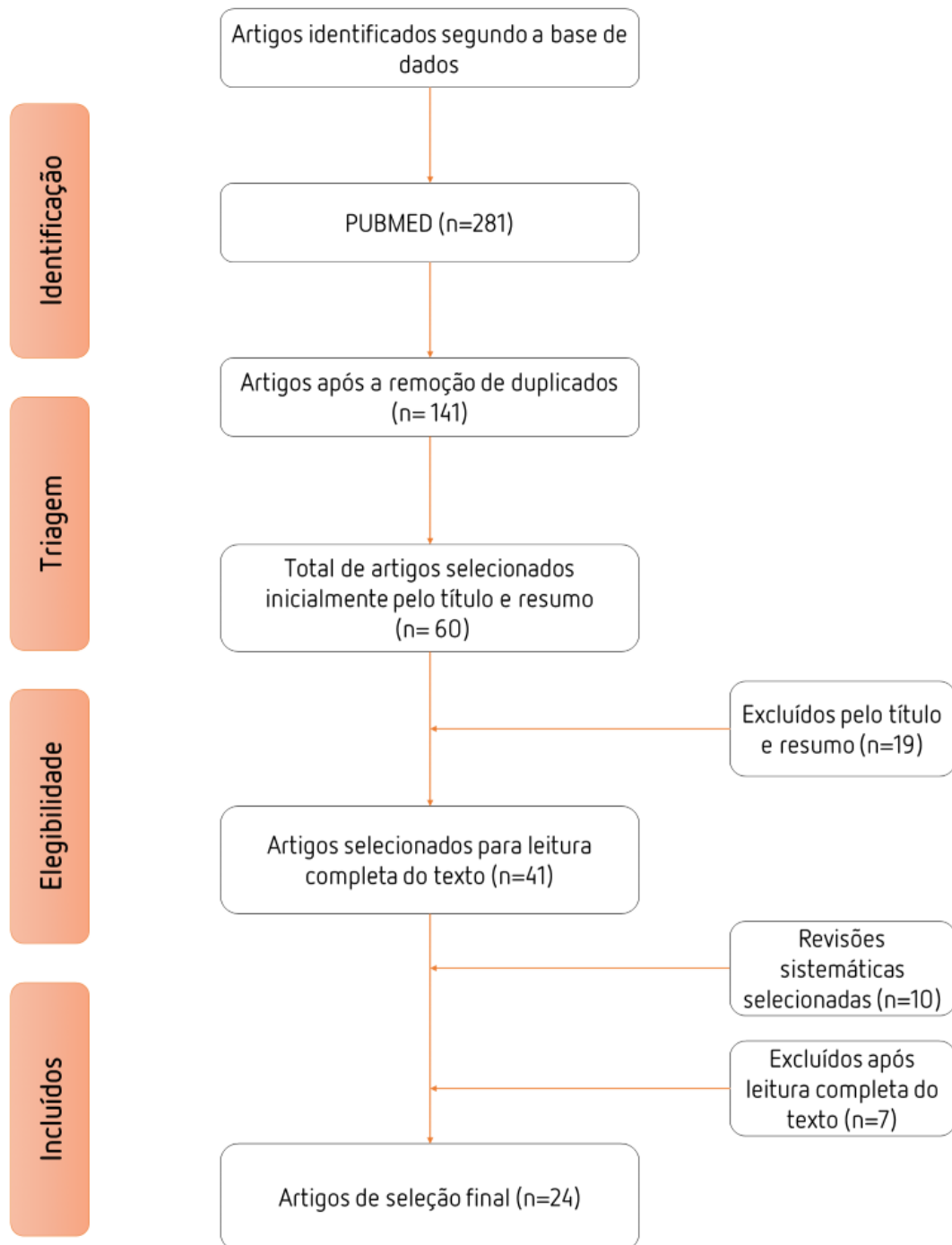
Seguidamente, foram analisados os títulos e resumos de artigos do tipo revisão sistemática, revisão sistemática do tipo meta-análise, estudos randomizados, coorte, caso-controle e transversais; excluíram-se revisões narrativas, série de casos e relatos de caso ou opinião.

Relativamente aos artigos que não obedeceram à temática, relacionando a periodontite com outra doença sistémica, ou a doença de Alzheimer com outra patologia que não a doença periodontal, foram igualmente excluídos.

O número total de artigos resultou da fusão das palavras-chave acima apresentadas sendo a ferramenta *Mendley* utilizada para a remoção de artigos duplicados.

Posteriormente, realizou-se a leitura do título e do resumo, tendo em conta a temática e o objetivo da dissertação.

Por fim, os artigos selecionados foram lidos e avaliados na sua totalidade, com o intuito de se alcançar a compilação final dos artigos utilizados.



**Figura 1** – Representação esquemática (fluxograma) da estratégia de pesquisa utilizada neste trabalho.

## 4. Resultados

A pesquisa bibliográfica efetuada no motor de busca avançado da base de dados *Pubmed* identificou, inicialmente, 281 artigos científicos, como demonstra a tabela 1.

Os artigos duplicados foram eliminados através da utilização da ferramenta *Mendley*, resultando, assim, um total de 141 artigos.

Numa primeira seleção, através da leitura do título e do resumo, perfez-se um total de 60 artigos.

Desses, 19 artigos não foram considerados apropriados, como foi o caso de estudos que relacionavam a doença periodontal, ou periodontite, com desordens depressivas, associação exclusiva a outros tipos de demência, como a doença de Parkinson, e ainda com doenças oculares, tumores, esclerose múltipla, endometriose, ou até mesmo com outras patologias sistêmicas, como a diabetes mellitus, o enfarte agudo do miocárdio, a obesidade, entre outras. Foram também excluídos estudos que relacionavam a doença de Alzheimer com outros tipos de agentes patogénicos que não os comuns observados e estudados na periodontite, como foi o caso dos *vírus herpes simplex*, *cândida albicans* e vírus da imunodeficiência humana, e estudos que faziam referência a outras possíveis terapias para a resolução da mesma.

Assim, desta seleção, foram considerados pertinentes 41 artigos, tendo estes sido lidos e avaliados na sua totalidade.

Destes, preservaram-se 10 revisões sistemáticas com a utilidade de redigir a discussão e ainda, auxiliar na elaboração de conceitos.

Dos restantes, excluíram-se 7 artigos, pois não possuíam informação relevante, ou não iam ao encontro do objetivo do presente trabalho.

Desta forma, foram incluídos um total de 24 artigos neste trabalho de revisão sistemática integrativa.

De notar que os artigos apresentados na seleção final integram apenas estudos primários, não estão, portanto, incluídas revisões sistemáticas, ou revisões sistemáticas do tipo meta-análise, referentes a estudos secundários.

Destes 24 estudos finais, 1 diz respeito a um estudo randomizado, 7 representam estudos de coorte (dos quais 3 são retrospectivos e 2 prospectivos), 5 correspondem a estudos caso-controle, 5 são estudos transversais e, por fim, 6 representam estudos observacionais analíticos.

Os resultados desses 24 estudos científicos foram ambíguos: 19 apresentam uma associação positiva clara, 3 apoiavam ligeiramente a possível existência de relação, e, por fim, 2 não conseguiram estabelecer qualquer associação.

Além disso, foram acrescentados 5 estudos científicos para a elaboração deste trabalho nomeadamente o “World Workshop 2017” para a definição de Periodontite; “The EFP S3 level clinical practice guideline 2020” como o guia clínico mais atual para o tratamento dos diferentes estadios da periodontite; um estudo muito presente nas revisões sistemáticas acerca das prevalências da doença periodontal em determinadas doenças sistémicas; “Alzheimer’s Disease Facts and Figures 2020” um relatório anual e recurso estatístico de dados dos E.U.A. relacionados à doença de Alzheimer; e por fim, um estudo retirado do “European Journal of Neurology” focado apenas na doença de Alzheimer.



| Autor                      | Tipo de estudo       | Objetivo                                                                                                             | Amostra                                                   | Critérios dos participantes                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Parâmetros clínicos analisados                                                                                                                                                         | Procedimentos utilizados                                                                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Conclusão                                                                                                                                                             |
|----------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kamer et al. (2015) (10)   | Transversal          | Testar a hipótese de que em indivíduos normais, a magnitude da carga da DP está associada à carga amiloide cerebral. | 38 idosos cognitivamente normais e saudáveis.             | -Mínimo 12 anos de escolaridade.<br>-Fluentes em inglês.<br>-Mínimo 10 dentes.<br>- Realizar a sua higiene oral.<br>- Cognitivamente normais.<br>-Sem condições que afetem a estrutura ou função cerebral.<br>-Sem medicação anti-inflamatória ou antibiótica crônica.<br>-Sem tratamento periodontal nos últimos 3 meses. | Contagem dentária, PB, CAL, PD e BOP.                                                                                                                                                  | -Exames complementares: PIB-PET (11C-Pittsburgh Composto B – Tomografia por emissão de pósitrons), MRI e genotipagem em APOE.                      | - CAL $\geq$ 3mm, principal medida de exposição, foi significativamente correlacionada com a retenção de PIB em MaskAD (locais vulneráveis à acumulação de amiloide).<br>- CAL $\geq$ 4mm e Perio1 (CAL $\geq$ 3mm em 66% sítios/ PD $\geq$ 5mm) também mostraram resultados consistentes e significativos. | Em conta os fatores de confusão, as medidas de DP foram associadas à acumulação de amiloide no cérebro em áreas propensas ao acúmulo de amiloide em pacientes com DA. |
| Okamoto et al. (2015) (32) | Coorte (prospectivo) | Investigar o efeito da perda dentária no desenvolvimento de MCI entre os idosos, em 5 anos.                          | 2335 residentes cognitivamente intactos em linha de base. | - $\geq$ 65 anos.<br>-Capazes de andar sem ajuda.<br>- Cognitivamente intactos.                                                                                                                                                                                                                                            | CPI e atribuição de códigos a cada segmento: 0 = saudável. 1 = sangramento gengival após sondagem. 2 = cálculo presente na BP. 3 = BP 4-5mm. 4 = BP de pelo menos 6mm (pior condição). | -Auto questionário (avaliação da independência).<br>-Testes cognitivos: MMSE e GDS.<br>-Teste de Recall (avaliação do comprometimento da memória). | -Após ajuste de fatores de confusão, a “razão de chances” de uma perda dentária no início do estudo foi de 1,02 (IC 95%, 1,00-1,03) O OR de edentulismo para MCI foi de 2,39 (1,48-3,86) em                                                                                                                 | A perda dentária prediz o desenvolvimento de MCI em idosos.                                                                                                           |





|                                                 |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |                                                                                                                                                                         | comparaçã<br>o com 25-<br>32 dentes.<br>A "razão<br>de<br>chances"<br>de se<br>tornar<br>edêntulo<br>em<br>comparaçã<br>o com a<br>retenção<br>de 1-8<br>dentes no<br>grupo de<br>1-8 dentes<br>na linha<br>de base<br>foi de 4,68<br>(1.50-<br>14.58).                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                         |
| Gil-<br>Monto<br>ya et<br>al.<br>(2015)<br>(33) | Caso-<br>control<br>e | Determinar<br>se a PE<br>clínica está<br>associada<br>ao<br>diagnóstico<br>de<br>compromet<br>imento<br>cognitivo/<br>demência<br>após o<br>ajuste de<br>fatores de<br>risco<br>conhecidos<br>como,<br>idade,<br>sexo,<br>hábitos de<br>higiene<br>oral e nível<br>educaciona<br>l. | -180 casos<br>com<br>diagnóstico<br>o firme de<br>MCI ou<br>demência<br>de<br>qualquer<br>tipo ou<br>gravidade.<br>-229<br>controles<br>sem<br>queixas<br>subjettivas<br>de perda<br>de<br>memória e<br>pontuação<br>>30 no<br>teste de<br>triagem do<br>comprome<br>timento<br>cognitivo -<br>Fototeste. | -Ser<br>dentado.<br>-maior 50<br>anos.<br>-Sem<br>depressão,<br>esquizofre<br>nia ou<br>transtorno<br>de<br>personalid<br>ade.<br>-Sem<br>doença<br>aguda ou<br>crônica<br>não<br>tratada.<br>-Sem<br>consumo<br>de drogas.<br>-Sem<br>tratament<br>o<br>periodonta<br>l nos<br>últimos 6<br>meses. | Contagem<br>dentária,<br>PB, IS, CAL<br>e PD-BP. | -Exame<br>geral/neu<br>rológico.<br>-Avaliação<br>neuropsic<br>ológica<br>extensa.<br>-Exames<br>compleme<br>ntares:<br>estudo<br>analítico<br>sanguíneo<br>, TC e MRI. | -<br>Associaçã<br>o<br>moderada<br>e<br>estatística<br>mente<br>significativ<br>a foi<br>observada<br>entre a<br>perda de<br>CAL e o<br>comprome<br>timento<br>cognitivo<br>após o<br>controle<br>para<br>idade,<br>sexo, nível<br>educacion<br>al, hábitos<br>de higiene<br>e<br>hiperlipide<br>mia<br>(P=0,049).<br>-Nenhuma<br>associação<br>significativ<br>a foi<br>encontrad<br>a entre a<br>perda<br>dentária e<br>o<br>comprome<br>timento<br>cognitivo. | A PE<br>parece<br>estar<br>associada<br>ao<br>comprom<br>etimento<br>cognitivo<br>após o<br>controle<br>de idade,<br>sexo, nível<br>educacion<br>al e<br>hábitos de<br>higiene<br>oral. |



|                            |                        |                                                                                                                                                          |                                                                               |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                            |
|----------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stewart et al. (2015) (35) | Coorte (Retrospectivo) | Investigar a associação entre demência incidente e o número anterior de dentes, medidos durante 37 anos.                                                 | -158 mulheres com demência.<br>-539 mulheres sem demência.                    | -Ser do género feminino.                                                                                                                       | - Ortodontografia.<br>-Contagem dentária.                                                                                                           | - Agrupamento do nº de dentes em 1968-69: 0-8; 9-20; 21-24; ≥25.<br>-Exames neuropsiquiátricos abrangentes: estruturados e semiestruturados.<br>- Subescala cognitiva e escala de avaliação DA. | -Após ajuste para idade, ORs para demência em 200-05, comparando o primeiro com o quarto quartil de contagem dentária, foram 1,81 (IC 95% 1.03-3.19) para contagens de dentes medidas em 1968, 2.25 (IC 95% 1,18-4.32) para aqueles em 1980, e 1.99 (0.92-4.30) para aqueles em 1992. | Na maioria das análises, a contagem de dentes mais baixa não foi associada à demência, embora um sinal de significativa associação foi encontrado para um dos três exames. |
| Cestari et al. (2016) (11) | Transversal            | Investigar a prevalência de infeções orais e os níveis sanguíneos de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ e IL-6 em idosos com DA, MCI e controlos sem demência. | 65 idosos: -25 com DA. -19 com MCI. -21 controlos (sem demência e saudáveis). | -Sem outras condições neurológicas ou neurodegenerativas (como Parkinson, esclerose múltipla e AVC) e tumores cerebrais, faciais ou cervicais. | Contagem dentária, aspetos da mucosa oral, língua e dor orofacial, CPOD, índice de PB (O'Leary), IS, PD, CAL e distância da junção esmalte-cimento. | -MMSE.<br>- Questionário de atividades funcionais.<br>-Exames complementares: estudo analítico sanguíneo (nível sérico de citocinas).                                                           | -Pacientes com DA tinham níveis séricos elevados de IL-6 (P=0,029). E na PE apresentavam níveis de TNF- $\alpha$ sérico altos (P=0,005). -Há associação entre IL-6 e TNF- $\alpha$ em pacientes com DA/MCI e PE (P=0,023).                                                            | Os níveis aumentados de TNF- $\alpha$ e IL-6 neste estudo sugerem sua implicação nos mecanismos de sobreposição entre infeções orais e DA.                                 |
| Ide et al. (2016) (22)     | Coorte                 | Determinar se a PE na DA está associada ao                                                                                                               | 52 participantes:                                                             | -Sem hábitos tabágicos.                                                                                                                        | Contagem dentária, medidas para PE avaliadas:                                                                                                       | -Testados para ADAS-cog (resultado cognitivo                                                                                                                                                    | -PE no início, não foi relacionada com                                                                                                                                                                                                                                                | Dados mostram que a PE está associada                                                                                                                                      |



|                         |                         |                                                                                                                                                      |                                                                                                       |                                                                                                                                                         |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                |
|-------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                         | aumento da severidade da demência, ao declínio cognitivo e a um aumento do estado pró-inflamatório sistémico.                                        | -20 presença de PE.<br>-32 ausência de PE.                                                            | -Demência leve a moderada.<br>-Mínimo de 10 dentes.<br>-Sem tratamento periodontal nos últimos 6 meses.<br>- Capacidade de dar consentimento informado. | -grau 1: placa identificável usando uma sonda.<br>-2: placa identificável sem a necessidade de sonda.<br>PD-BP e BOP. | primário) e MMSE (secundário).<br>-Exames complementares como: estudo analítico sanguíneo em PCR (citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ e IL-10).<br>- Anticorpo IgG para PG determinado através de ELISA (método direto).<br>- Remoção de DNA sanguíneo para genotipagem de APOE. | estado cognitivo inicial, mas foi associada a um aumento de 6 vezes na taxa de declínio, avaliada pela ADAS-cog ao longo de acompanhamento de 6 meses.<br>-PE no início foi associada a queda de IL-10 e níveis de anticorpos de PG, que foram também associados com a queda de IL-10 e ao aumento de TNF- $\alpha$ .<br>-Sem relação entre APOE4 e presença/ ausência de PE. | a um aumento no declínio cognitivo na DA, independente do estado cognitivo basal, que pode ser medida por efeitos na inflamação sistémica.                                     |
| Nezu et al. (2017) (23) | Observacional analítico | Analisar os níveis de mRNA de APP e NEP usando Qrt-PCR e caracterizar a localização da proteína NEP em tecidos gengivais afetados por PE usando IHQ. | 36 amostras de tecidos gengivais:<br>-18 afetados por PE (experimental).<br>-18 saudáveis (controle). | - Saudáveis sistematicamente.<br>-Não fumadores.<br>-Sem DM.<br>-Não gestantes.<br>-Sem medicação anti-inflamatória ou antibiótica nos últimos 6 meses. | GI, BOP, PD e CAL.                                                                                                    | -Exames complementares: Qrt-PCR e IHC.                                                                                                                                                                                                                                                 | -Níveis de expressão de mRNA de APP e NEP no grupo PE foram significativamente maiores que no grupo saudável (p=0,0075 e 0,0003) respetivamente.                                                                                                                                                                                                                              | A regulação positiva dos níveis de mRNA de APP e NEP em tecidos gengivais afetados por periodontite em comparação com controles saudáveis foi confirmada por análises qRT-PCR. |



|                            |                         |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                        |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sochoka et al. (2017) (25) | Observacional analítico | Determinar se o estado de saúde periodontal e as habilidades cognitivas estão correlacionadas com as mudanças relativas nas medidas sistêmicas de citocinas pró e anti-inflamatórias como um reflexo da inflamação sistêmica. | 128 participantes.<br>Após remoção da amostra sanguínea, foi realizado o isolamento de leucócitos do sangue periférico (PBL) dos mesmos, e dividiu-se em 2 grupos:<br>-1 leucócitos não estimulados com LPS.<br>-2 leucócitos estimulados com LPS. | -Sem tratamento para DP nos últimos 6 meses.<br>-Sem traumatismo craniano grave ou dor de cabeça.<br>-Sem uso de drogas e esteroides orais.<br>-Sem dependência alcoólica.<br>-Sem perda de mais 25% do peso do último ano.<br>-Sem AVC ou fator de risco vascular.<br>-Sem histórico de doença psiquiátrica relevante ou do SNC. | Contagem dentária, PD, CAL, BOP e API. | -Exame inicial psiquiátrico e neurológico.<br>-MMSE.<br>-Exames complementares: estudo sanguíneo e PBL, EEG, TC e MRI.<br>-ELISA, para determinação e investigação dos níveis de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ ). | -Relação positiva entre BOP e o nível médio de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ investigadas.<br>-Nível médio de cada citocina investigada, produzida por PBL não estimulado, foi elevada com o aumento do teste BOP, o que se relaciona com o pior estado de saúde periodontal e com a queda no teste MMSE, relacionado-se assim com o declínio cognitivo e demência. | É mais provável que a comorbidade desses dois transtornos possa aprofundar o comprometimento cognitivo e as lesões degenerativas e avançar para demência e DA. |
| Chen et al. (2017) (27)    | Coorte (retrospectivo)  | Determinar se os pacientes com PC apresentam risco aumentado de desenvolver DA.                                                                                                                                               | -9291 pacientes com PC.<br>-18672 pacientes sem PC.                                                                                                                                                                                                | - $\geq$ 50 anos.<br>- Diagnóstico de PC após $\geq$ 2 visitas ambulatoriais no período de 1 ano.<br>-Com idade e gênero conhecido.<br>- Diagnóstico de PC de 1997-2004.<br>-Sem diagnóstico de DA                                                                                                                                | (Não refere).                          | -Dados de NHIRD com códigos de classificação internacional de doenças, 9ª revisão, CID-9-CM (modificação clínica) no registo de diagnóstico.<br>-CID-9-CM 523,4 para PC.                                                                  | -No acompanhamento final, um total de 105 (1,24%) e 208 (1,11%) indivíduos nos grupos exposto e não exposto com PC, respectivamente, desenvolveram DA.<br>-Pacientes com 10                                                                                                                                                                                                      | A exposição a 10 anos de PC foi associada a um aumento de 1,707 no risco de desenvolver DA.                                                                    |



|                                |                     |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                         |
|--------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                     |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                            | antes de 1997 ou antes da 1ª visita para PC.<br>-Estado vital conhecido.<br>-Usaram os serviços de saúde nos 12 meses.                                                                                               |                                                                                                                   | -Cálculo do índice de comorbidade de Carlson (CCI) que contém 17 comorbidades ponderadas para cada participante.                                                         | anos de exposição a PC exibiram um risco maior de desenvolver DA do que os grupos não expostos (IC 95% 1.152-2.528, P=0,0077)                                                                                          |                                                                                         |
| Lee et al. (2017) (28)         | Coorte (prospetivo) | Determinar se a PE é um fator de risco modificável para demência.                                                                                                                | -3028 com PE.<br>-3028 sem PE (grupo controlo).                                                                                                                            | -Sem diagnóstico de demência 2 anos antes ou 1 ano após a data de índice.<br>-Para diagnóstico de PE apenas aqueles que receberam antibiótico, tratamento diferente de raspagem ou raspagem mais de 2 vezes por ano. | (Não refere)                                                                                                      | -Dados de NHIRD com códigos de classificação internacional de doenças, 9ª revisão, CID-9-CM (modificação clínica) no registo de diagnóstico.<br>-CID-9-CM 523,3 para PE. | -Após o ajuste para fatores de confusão, o risco de desenvolver demência foi calculado para ser maior para participantes com PE (IC 95% = 1.01-1.32, P= .03) do que para aqueles sem.                                  | A PE está associada a um maior risco de desenvolver demência.                           |
| Gil-Montoya et al. (2017) (24) | Caso-control        | Explorar a possível relação entre a PE e a presença de biomarcadores A $\beta$ no sangue e determinar o papel desta doença na associação de A $\beta$ com deficiência cognitiva. | Todos os casos e 52% dos controlos foram seleccionados aleatoriamente e incluídos para análise dos níveis de A $\beta$ :<br>-166 casos com diagnóstico de MCI ou demência. | -Ser dentado.<br>-Sem doença depressiva, esquizofrenia ou transtorno de personalidade.<br>-Sem doença aguda ou crónica sem tratamento.<br>-Sem consumo                                                               | Contagem dentária, índice PB (Löe e Silness), CAL, PD, IS (Ainamo e Bay) e presença/ausência de prótese dentária. | -Fototeste (instrumento cognitivo curto que avalia nomenclatura, fluência e memória episódica).<br>- Questionário.<br>-Exames complementares: amostra sanguínea.         | -Maiores níveis sanguíneos de A $\beta$ <sub>1-42</sub> (P=0,013) e maior proporção A $\beta$ <sub>42:40</sub> (P=0,058) foram observados em pacientes com perda CAL severa dos outros participantes.<br>-A PE foi uma | A presença de PE pode modificar a associação entre A $\beta$ e a deficiência cognitiva. |



|                             |                         |                                                                                                                                         |                                                                                                                                            |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                       |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                         |                                                                                                                                         | -122 controles sem prejuízo cognitivo.                                                                                                     | de drogas de abuso.<br>-Sem tratamento periodontal nos últimos 6 meses.                                                                  |                                                                                                                                                              | -ELISA.                                                                                                                                                                                                                                                           | variável significativa, visto que a associação entre A $\beta$ <sub>1-42</sub> e A $\beta$ <sub>1-40</sub> e prejuízo cognitivo foi observado apenas no grupo com PE grave.                                                                                                              |                                                                                       |
| Maurer et al. (2018) (15)   | Observacional analítico | Investigar a possível ligação entre infestação de bactérias da cavidade oral, saúde oral e DA.                                          | -20 casos que cumprem os critérios de diagnóstico clínico provável de DA.<br>-20 controles que não apresentam DA.                          | -Pacientes controlo cujas idade eram >50 e >60 anos.                                                                                     | IS, PD e mobilidade dentária.<br><br>Diagnóstico extra e intraoral:<br>-Estado dentário, gengiva, estado protético, material obturador e higiene individual. | -Micro-IDent, para diagnóstico microbiológico.<br>-Geno Type IL-1, para determinar a suscetibilidade genética à inflamação.<br>-Testes neuropsicológicos: MMSE e ADAS-cog.<br>-Testes de função olfativas: odor butanol, discriminação de odores e identificação. | -3 estirpes bacterianas encontradas mais proeminentemente em pacientes com PE inflamada: Aa, PG e Fn.<br>-Estes foram encontrados em molares infestados de pacientes com DA.<br>-Pacientes com DA, apresentam maior carga bacteriana e níveis de inflamação em comparação com controles. | (Não refere)                                                                          |
| Laugisch et al. (2018) (12) | Observacional analítico | Verificar a presença de patógenos periodontais e a geração intratecal de anticorpos específicos para patógenos em 20 pacientes com DA e | -20 com DA (grupo teste).<br>-20 (controlo) com outros tipos de demência (DEM-noDA) tais como: hidrocefalia de pressão normal, degeneração | -Capazes de ler, assinar e entender o consentimento informado.<br>-Capazes de concordar com o estudo.<br>-Sem assistência legal devido à | Contagem dentária, PD, CAL e BOP.                                                                                                                            | -Exames neurológico e psiquiátricos: MMSE, CERAD, 3-Tesla (análise de padrões de atrofia focal).<br>-Exames complementares: LCR                                                                                                                                   | -Níveis de A $\beta$ <sub>1-42</sub> no LCR foram significativamente mais baixos em pacientes com DA do que em DEM-noDA.<br>-Na análise de regressão multivariada                                                                                                                        | Os patógenos periodontais podem entrar no cérebro e estimular a resposta imune local. |



|                           |        |                                                                            |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    |
|---------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                           |        | 20 com outras formas de demência (DEM-noDA).                               | ão frontotemporal, síndrome cortico-basal, paralisia supranuclear progressiva ou corpos de Lewy.                    | sua doença ou seu comprometimento comportamental neurocognitivo.<br>-Sem doenças psiquiátricas, malignas, infecciosas ou inflamação ou AVC.<br>-Não gestantes nem amamentar.                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | (através de punção lombar) para análise de A $\beta$ <sup>1-42</sup> e T-tau, P300 (potencial evento relatado), EEG e MRI, amostra de sangue periférico, GCF e biofilme subgengival, PCR - contagem de: Aa, PG, TF e TD e ELISA (níveis de IL-1 $\beta$ , MCP-1/CCL-2 e albumina sérica). | da e modelos lineares gerais revelaram uma associação do nível T-tau no grupo DA com ambos os níveis séricos de anticorpos anti-PG e MCP-1/CLL-2.<br>-Níveis elevados de anticorpos anti patógenos no LCR de 16 pacientes (7 DA; 9 DEM-noDA) em comparação com o soro. |                                                    |
| Holmer et al. (2018) (29) | Coorte | Investigar a associação putativa entre DP, comprometimento cognitivo e DA. | -154 casos divididos em 3 grupos de diagnóstico: 52 DA, 51 MCI e 51 SCD.<br>-76 controles cognitivamente saudáveis. | -Sem epilepsia.<br>-Sem doenças psiquiátricas (depressão, esquizofrenia, entre outros).<br>-Sem meningioma e outros tumores.<br>-Sem disfunção renal, hepática, pulmonar, endócrina e doenças inflamatórias (D. Crohn e Artrite).<br>-Sem distúrbios hemorrágicos graves. | Contagem dentária e de implantes, avaliação da mucosa, presença de cáries, CPOS, próteses dentárias, status periodontal (cálculo de MABL), ortopantomografia, supuração, lesões periapicais, mobilidade dentária, lesões de furca, índice de Eichner (perda de contactos oclusais), PD, BOP e PB. | -Exames neuropsicológicos: MMSE, MoCA e CDT.<br>-Exames complementares: amostra sanguínea, LCR (através de punção lombar), EEG, MRI, CT, amostra de biofilme subgengival.<br>- Questionário.                                                                                              | - Diferenças existentes entre casos e controles em relação ao número de dentes cariados, BOP, PD (4-5mm) e PD ( $\geq$ 6mm) (15.12 (5.93-38.58)).<br>- Associação entre o número de bolsas periodontais profundas para todos os grupos (DA, MCI e SCD) em comparação   | Associação entre PE e o comprometimento cognitivo. |



|                                 |                        |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                            |                                                                                               |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                        |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                            | -Sem uso de anticoagulantes, anti-inflamatórios ou antipsicóticos.                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                    | o com o controlo.<br>-Para DP, a associação mais forte foi encontrada entre DA e a presença de 1 ou + bolsas ( $\geq 6\text{mm}$ ).                                                                |                                                                                                                                                                                                  |
| Aragón et al. (2018) (36)       | Caso-control e         | Realizar uma avaliação de saúde oral num grupo de pacientes com DA, estudando níveis de cáries, DP, situação protética, níveis de higiene, implicações microbiológicas e capacidade de memória. | -70 pacientes com DA (sem outra doença neurodegenerativa).<br>-36 controles saudáveis.                     | -Pacientes capazes de colaborar.                                                              | Presença de cáries, CPOD, CPOS, CPI, estado protético, bruxismo, queilite, xerostomia, candidíase e presença de dor temporomandibular. | -Exames neuropsicológicos.<br>-Testes cognitivos: MMSE, ADAS-cog, CDT, CDR, GDS e Fastscale (estadiamento e avaliação funcional da).<br>-Exame complementar: amostra de saliva (para avaliar UFC). | - Diferenças altamente significativas em relação à perda dentária, em que o grupo DA perdeu em média 2,5 vezes mais dentes que o controlo.<br>-CPI mostrou pior saúde periodontal em pacientes DA. | Depois de levar em conta a influência da idade, pacientes com DA apresentam pior saúde oral (cárie e DP), mais lesões de mucosa (queilite e candidíase) e pior quantidade e qualidade de saliva. |
| D'Alessandro et al. (2018) (37) | Transversal            | Avaliar o estado de saúde oral em pacientes com DA.                                                                                                                                             | -120 pacientes com DA (60 eram institucionalizados e 60 visitavam centro de dia).<br>-103 controlo sem DA. | -Idade >65 anos.<br>-Fluentes em Italiano e tinham ascendência italiana.                      | Contagem dentária, CPOD, índice DF/T (experiência atual de cárie dentária), CPI e IG (Lõe e Silness).                                  | -Testes cognitivos: CDR e estado físico de acordo com normas ASA.                                                                                                                                  | - Diferenças estatisticamente significativas foram detetadas entre o grupo controlo e DA. - Valores superiores de dentes cariados, CPI e IG no grupo DA ( $P \leq 0.005$ ).                        | Pacientes com DA mostram um baixo status de saúde oral que diminui progressivamente à medida que a gravidade da doença se agrava.                                                                |
| Choi et al. (2019) (14)         | Coorte (retrospectivo) | Determinar a associação entre PC em DA e demência vascular.                                                                                                                                     | -216005 sem PC.<br>-46344 com PC.                                                                          | - $\geq 50$ anos.<br>-Valores das covariáveis presentes.<br>-Sem diagnóstico de PC anterior à | Incluídos no grupo de PC que tenham sido submetidos a pelo menos 1 vez aos                                                             | -Dados de NHIS com código de classificação internacional de doenças, 10º                                                                                                                           | -Em comparação com aqueles sem PC, pacientes com PC tinham um risco                                                                                                                                | A PC pode estar associada a um maior risco de desenvolver demência.                                                                                                                              |





|                              |             |                                                                                                                                                                                               |                                                                                           | data da linha de base. | seguintes: curetagem subgingival, retalho periodontal, gengivectomia e odontectomia.                                                                                                     | revisão, CID-10, no registo de diagnóstico.                                                                                                                | maior de demência geral (IC 95%= 1.01-1.11) e DA (IC 95%=1.00-1.11).<br>-Aqueles com PC após um <i>washout</i> de 5 anos para demência tenderam a um risco aumentado para DA.                                      |                                                                                                                                                              |
|------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lee & Choi (2019) (34)       | Transversal | Confirmar a prevalência de demência e investigar a relação entre demência e saúde oral em idosos coreanos.                                                                                    | -22189 pacientes no grupo com demência.<br>-529802 pacientes grupo controle sem demência. | -≥65 anos.             | Pacientes definidos para periodontite:<br>- Curetagem subgingival.<br>- Retalho periodontal.<br>- Acesso radicular.<br>- Enxerto ósseo para defeitos ósseos alveolares.<br>- RTG.        | -Dados de NHIS, classificação internacional de doenças, 10ª revisão, CID-10 (modificação clínica) no registo de diagnóstico.<br>- Questionário de triagem. | -A demência foi significativamente menos comum em indivíduos com periodontite (OR 0.80; P<0.001), mas foi mais comum naqueles com próteses removíveis (OR 1.26; P<0.001).                                          | A perda dentária pode contribuir para o desenvolvimento de demência.                                                                                         |
| Tiisanoja et al. (2019) (13) | Transversal | Investigar se as doenças orais, medidas como (nº dentes cariados, nº dentes com bolsas periodontais ≥4mm de profundidade ou a presença de estomatite) estão associados ao diagnóstico de DA e | 170 participantes.                                                                        | -≥75 anos.             | -Presença de cárie, PD-BP, cristas alveolares e observação da mucosa oral.<br><br>Doença periodontal definida em 3 categorias:<br>-0, sem bolsas periodontais.<br>-1, 1 a 3 bolsas ≥4mm. | -Teste cognitivo: MMSE.<br>-Exames complementares: TC, RMI e exames laboratoriais.                                                                         | -Cárie, ≥3 dentes cariados (RR: 3.47, IC 95% 1.09-11.1) e número de dentes cariados (RR: 1.24 IC 1.11-1.39) e carga inflamatória (RR: 1.44, IC 1.04-2.01) foram associados com maior probabilidade de ter DA. Além | As doenças orais e a carga inflamatória relacionada foram, na maioria dos casos, mais fortemente associadas ao diagnóstico de DA do que a demência em geral. |



|                        |                                       |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                         |                                                        |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                    |
|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                       | demência em geral. Estudar se a carga inflamatória relacionada às doenças orais está associada à DA e demência.                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                         | -2, 4 ou mais bolsas ( $\geq 4\text{mm}$ ).            |                                            | disso, DP e estomatite foram associadas, embora não estatisticamente, à DA e à demência. As estimativas de risco para qualquer tipo de demência foram, na maioria dos casos, menores do que para DA.                                                                                                                                                  |                                                                                                    |
| Sun et al. (2020) (38) | Randomizado (Mendeliano Bidirecional) | Investigar a relação causal potencial entre PC e DA na população de ascendência europeia usando um método de RM bidirecional de 2 amostras. | Utilização de dados disponíveis de GWAS sobre PE e DA:<br>-5 SNPs usados como variáveis instrumentais para PE.<br>Para análise de PE em risco de DA, OR e CI foram derivados do GWAS:<br>- De PE: 4924 casos e 7301 controles.<br>- De DA: 21982 casos e 41944 controles.<br>7 SNPs não sobrepostos de outro GWAS mais recente de PE foram usados para validar a associação acima. | - Ascendência europeia. | (Não foram usados parâmetros clínicos, mas genéticos). | (Meta-análises de GWAS de outros estudos). | -Usando 5 SNPs como instrumento de PE, houve associação sugestiva entre PE geneticamente prevista associada com um maior risco de DA (OR 1.10, 95% CI 1.02 a 1.19, $P=0,02$ ).<br>-No entanto, esta associação não se verificou usando 7 SNPs independentes (OR 0.97, 95% CI 0,87 a 1.08, $P=0.59$ ).<br>-Não houve associação entre DA geneticamente | Não há evidências convincentes para apoiar a PE como um fator causal para o desenvolvimento de DA. |

|                                |                |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                        |
|--------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                |                                                                                       | -20 SNPs foram usados como variáveis instrumentais para DA. Para análise de MR de responsabilidade para DA no risco de PE, o OR causal foi derivado do GWAS de DA, incluindo 30344 casos e 52427 controles e do GWAS de PE consistiu em 12289 casos e 22326 controles. |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                   | prevista com o risco de PE (OR 1.00, 95% CI 0,96 a 1.04, P=0.85).                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                        |
| Gil Montoya et al. (2020) (26) | Caso-control e | Examinar o impacto da inflamação na relação entre a PE e o comprometimento cognitivo. | -131 controles sem comprometimento cognitivo.<br>-178 casos com: 22 MCI sem demência e 156 com demência, em que 123 possui demência leve a moderada e 33 grave.                                                                                                        | -Sem depressão, esquizofrenia ou transtorno de personalidade.<br>-Sem consumo de drogas de abuso.<br>-Sem doença aguda ou crônica não tratada.<br>-Sem tratamento periodontal nos últimos 6 meses. | Contagem dentária, índice de PB (Löe e Silness), CAL, PD e IS (Ainamo e Bay).<br><br>Grau de periodontite e classificado pela percentagem de locais com perda de inserção >3mm. | -Exame Fototeste.<br>- Questionário.<br>-Exames complementares: amostra sanguínea (presença de citocinas e quimiocinas - 29 biomarcadores inflamatórios analisados através da técnica multiplex). | -DA diagnosticada em 70% (nos casos).<br>-11/29 ligados ao comprometimento cognitivo com PE mais grave.<br>-Em PE grave diferenças significativas entre casos e controles em: EGF, GM-CSF, GRO, IL-6, 7, 8, 10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$ .<br>-Entre PE leve ou sem DP, casos e controles | Não podem confirmar que a inflamação sistêmica derivada da DP desempenha um papel relevante na etiologia do comprometimento cognitivo. |



|                              |                         |              |                                                                            |                 |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                            |
|------------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                         |              |                                                                            |                 |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                             | diferem em: EGF, IL-1-Ra (recetor antagonista), IL-8, 10 e MCP-1 sozinho.<br>- Inesperadamente a resposta inflamatória a PE grave foi mais reduzida em casos do que controles.                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                            |
| Leblhuber et al. (2020) (16) | Observacional analítico | (Não refere) | -20 pacientes diagnóstico de demência degenerativa primária (provável DA). | -Não fumadores. | Fluido alveolar analisado para os seguintes patógenos periodontais: -TD, TF, PG, PI e Aa. | -Testes cognitivos : MMSE e CDT.<br>-Exames complementares: MRI e amostra sanguínea (parâmetros avaliados: concentrações séricas neopterin, triptofano, quinurenina e cálculo da razão quiurenina para triptofano como índice de degradação do triptofano). | -Presença de PG salivar, patógeno principal e 1 das espécies envolvidas na PC, associada a menor MMSE (P<0.03) e com tendência a diminuir CDT (P=0.056).<br>- Associação entre concentrações mais baixas do biomarcador neopterin e presença de TD (P<0.01), bem como de quinurenina, foram encontradas em pacientes com DA positivos vs. negativos para TF (P<0.05). | Os dados indicam uma possível associação entre patógenos periodontais específicos com deficiências cognitivas, TD e TF podem alterar a resposta imune do hospedeiro na DA. |



|                           |                         |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                       |
|---------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Demmer et al. (2020) (30) | Observacional analítico | Testar a hipótese de que a DP estaria associada a um risco aumentado de demência ou MCI, avaliamos prospectivamente os resultados de demência/MCI após um exame periodontal basal. | Participantes inscritos no estudo de risco de aterosclerose em comunidades com exame clínico periodontal:<br>-8275 indivíduos (4ª visita, 1996-1998, e desfechos de demência julgada até 2016).<br>-4559 indivíduos (subgrupo também analisado, que compareceram à 5ª visita, 2011-2013, e desfecho de demência julgada). | -Apenas etnia branca ou negra.<br>-Sem perda de covariáveis.<br>-Sem informação de dentária incompleta.<br>-Sem aqueles que não compareceram à 5ª visita, devido a morte ou não participação. | Contagem dentária, PD, recessão gengival, BOP, CAL, PPC, índice de PB e presença/ausência de coroas protéticas.<br><br>Classificação utilizada CDC/AAP de periodontite e em leve, moderada ou grave. | - Avaliação neuropsicológica completa.<br>- Questionário.<br>-Exames complementares: amostra sanguínea e genotipagem de APOE – através de ensaio TaqMan. | -Razões de risco ajustadas multivariáveis (IC 95%) para demência incidente entre participantes com PPC grave ou edentulismo (vs. periodonto saudável) foram 1.22 (1.01-1.47) e 1.21 (0.99-1.48), respectivamente.<br>-Para demência combinada/ MCI, as razões de risco ajustadas ao resultado entre participantes com PPC leve/intermediário, PPC grave ou edentulismo (vs. periodonto saudável) foram 1.22 (1.00-1.48), 1.15 (0.88-1.51) e 1.90 (1.40-2.58).<br>-Os resultados foram mais fortes entre os mais jovens ( $\leq 62$ anos), $P=0,02$ . | A DP foi modestamente associada ao incidente de MCI e demência em uma coorte baseada na comunidade de participantes negros e brancos. |
|---------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



|                                       |                |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                   |
|---------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| de Oliveira Araújo et al. (2021) (31) | Caso-control e | Testar a hipótese de que a PE está associada à DA e pesquisar se periodontalmente e outras variáveis impactaram negativamente na percepção da qualidade de vida relacionada à saúde oral (OHRQoL). | -50 casos de diagnóstico de DA (leve ou moderada, com CDR=1 ou CDR=2, respetivamente. E pontuação MMSE≥13).<br>-52 casos de controle (recrutados das famílias dos casos). | -Sem traumatismo craneoencefálico nem transtorno mental sobreposto.<br>-Sem abuso alcoólico.<br>-Sem afasia.<br>-Sem problemas médicos não controlados, hipertensão e DM.<br>-Sem tratamento periodontal ou uso de antibióticos nos últimos 6 meses.<br>-Sem ser completamente edêntulo. | Contagem dentária, presença/ausência de lesões dentárias e mucosa, aparelhos protéticos, CAL, PD, BOP, CL, PB subgingival.<br><br>Diagnóstico de periodontite moderada ou grave (estadio II ou III/IV, respetivamente) foi baseado na presença de 2 ou + locais interproximais, não no mesmo dente, que sangrou após sondagem. | -Testes cognitivos : MMSE.<br>- Questionário sobre auto percepção da saúde oral (GOHAI-índice de avaliação da saúde oral geriátrica) em que quanto maior a pontuação melhor a autoavaliação da saúde oral. | -Os casos apresentam menor número de dentes, maior prevalência de PE e números piores em relação aos parâmetros periodontais PD, CAL, BOP, PB e CL do que os controles.<br>-Após ajuste de idade, sexo, renda e escolaridade, constatou-se que a PE é uma variável com maior probabilidade de estar associada à DA (OR=11,08 e P<0,001). | A periodontite está associada à DA, mas não com pacientes OHRQoL. |
|---------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|

**Tabela 1** – Informações relevantes obtidas dos estudos selecionados.

## 5. Discussão

### 5.1 Mecanismos de associação entre a Periodontite e a doença de Alzheimer

#### 5.1.1 Papel das bactérias periodontopatogénicas

Na periodontite, são encontrados inúmeros microrganismos e colonizam a bolsa periodontal tão característica desta doença. Normalmente, as comunidades bacterianas presentes mais virulentas são anaeróbias Gram negativo. Destacando-se a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, a *Tanarella forsynthia*, a *Porphyromonas gingivalis* e a *Treponema denticola*. Estas colónicas são capazes de invadir os tecidos e causar alta destruição dos mesmos. (5) (6) (8) (10)

Estas bactérias e os seus fatores de virulência podem causar dano direto ou indireto. A sua presença leva ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória persistente por parte do hospedeiro. Que causará, por conseguinte, danos nos tecidos periodontais e que, se não for removida, perpetuará a inflamação. Esta resposta inflamatória pode ser afetada de forma negativa por outros fatores prejudiciais, relacionados com o estilo de vida, como o tabagismo e a diabetes mellitus. (5) (6) (8)

Através de dados já existentes, pressupõe-se que as bactérias, ou os seus fatores virulentos, como é o caso das endotoxinas, são capazes de se difundir através dos tecidos periodontais, com o intuito de alcançar o local privilegiado, o tecido cerebral. Este mecanismo de invasão ainda é desconhecido e não foi totalmente elucidado, porém surgem algumas propostas em relação à forma como acontece essa mesma invasão. (8) (11) (12) (13)

Um destes mecanismos de invasão, define que uma bactéria periodontopatogénica alcança a circulação sanguínea e, uma vez aproximando-se dos vasos cerebrais, a resposta inflamatória que é criada nesse mesmo local poderá eventualmente resultar em desagregação da barreira hematoencefálica que antes se julgava impenetrável. Outro mecanismo, refere que uma bactéria periodontopatogénica é capaz de migrar, através de

nervos periféricos, como é o caso do nervo trigêmeo, e alcançar o gânglio correspondente, até ao local predestinado. O último mecanismo, estabelece que as bactérias periodontopatogénicas podem atravessar para a circulação linfática. Em todas as vias, o intuito é alcançar o cérebro, e aí gerar uma resposta inflamatória local e neurotoxicidade. (8) (14)

Surgem, assim, alguns estudos que pretenderam averiguar a presença destes periodontopatogénicos no cérebro, ou nas possíveis vias do seu atingimento, e a forma como, eventualmente, poderiam influenciar a doença de Alzheimer. Em 2018, um estudo elaborado por *Laugisch et al.*, averiguou a presença de patogénicos periodontais e a geração intratecal de anticorpos específicos em pacientes com a doença de Alzheimer e com outros tipos de demência. Desta forma, os autores referem que os periodontopatogénicos podem entrar no cérebro e estimular a resposta imune local, no entanto, em pacientes até 70 anos de idade com demência, estes patogénicos não atuam como um gatilho para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. (12)

Já outro estudo de 2018, elaborado por *Maurer et al.*, sugerem outra possibilidade destes patogénicos alcançarem o tecido cerebral, em que a ascensão possivelmente é feita através de finas lâminas maxilares, e, desta forma pode alcançar a entrada viscero-oral no córtex entorrinal, no hipocampo e na amígdala cerebral. (15)

Recentemente, em 2020, surge um estudo, pertencente a *Leblhuber et al.*, que indicam que há uma possível associação entre patogénicos periodontais específicos com a deficiência cognitiva. Nomeadamente a *Treponema denticola* e a *Tannerella forsythia* que podem alterar a resposta imune do hospedeiro na doença de Alzheimer. (16)

### **5.1.1.1 *Porphyromonas gingivalis***

Este patogénico periodontal é descrito como o principal e o mais virulento no desenvolvimento da periodontite. Está descrito ser capaz de produzir fatores de virulência, tais como proteases (enzimas), lipopolissacarídeos, material capsular e fímbrias. (5) (6) (7) (12) (17) (18) (19)

O *gingipain*, corresponde a um tipo de protease de cisteína constituído por lisina-*gingipain*, arginina-*gingipain* A e arginina-*gingipain* B. Estas são essenciais para a sua sobrevivência e patogenicidade, que desempenham papéis críticos na colonização do



hospedeiro e são capazes de inativar as suas defesas, nomeadamente a desregulação da rede de citocinas. (5) (6) (7) (12) (17) (18) (19)

O lipopolissacarídeo, que pertence à camada externa da membrana das bactérias, é capaz de levar à produção de enzimas e citocinas que, por sua vez, conduzem à destruição dos tecidos de suporte dos dentes. Relatou-se também que possui a capacidade de promover o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica do hospedeiro, facilitando, assim, a entrada de moléculas pró-inflamatórias no cérebro e acelerando a neuroinflamação. Pode igualmente levar à estimulação crónica das terminações neuronais e resultar em danos nos neurónios, induzir a glia e a ativação astrócítica. Estes últimos são os maiores responsáveis pela neuroproteção, sustentação e nutrição do sistema nervoso. (5) (6) (7) (8) (17) (18) (19)

Assim a *porphyromonas gingivalis*, sendo possivelmente capaz de influenciar a entrada de células imunológicas por parte do hospedeiro, pode impedir as mesmas de entrar no tecido cerebral. (16)

Na neuropatologia da doença de Alzheimer há uma escassez de células imunes adaptativas, estando, eventualmente, implícito que a infeção causada por esta bactéria pode causar uma eliminação deficiente de amiloide insolúvel e induzir imunossupressão. (16)

### 5.1.2 Papel da inflamação periférica e mediadores inflamatórios

Na hipótese inflamatória da doença de Alzheimer, é crucial a existência de inflamação cerebral que, uma vez instalada, causará neurodegeneração. Julga-se que, para que isso ocorra, é necessário que haja estimulação da resposta imune. (5)

É de realçar que a inflamação crónica não é considerada a causa primária da doença de Alzheimer, mas, sim, um fenómeno secundário. No entanto, esta inflamação crónica é relevante, pois, se pudermos reduzir a inflamação, podemos estar, ao mesmo tempo, a retardar o progresso e o início da doença de Alzheimer. (5)

No caso da periodontite, que é uma infeção microbiana crónica, irá provocar uma resposta inflamatória significativa. A inflamação resultante pode aumentar o fluxo inflamatório e contribuir com a produção de altos níveis de mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente, moléculas de sinalização intercelular que possuem um efeito

imunomodulador, por exemplo interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral  $\alpha$ , bem como proteínas de fase aguda, incluindo a proteína C reativa. (6) (5) (7) (17) (20)

Efetivamente, a inflamação assume um papel crucial tanto na periodontite como na doença de Alzheimer, sendo, assim, considerado o elo mais forte entre as doenças. (5) (7) (17)

Através da contribuição destas citocinas provenientes da inflamação periodontal periférica, possivelmente podem ocorrer alterações neurológicas na doença de Alzheimer. Por exemplo, o aumento do grau de neuroinflamação, a ativação das células microgliais do sistema nervoso e a aceleração da neurodegeneração. Tal como foi referido anteriormente, mesmo que estes mecanismos não iniciem a doença de Alzheimer, promovem a sua progressão. (6) (5) (7) (17) (20)

Ainda que, através do envelhecimento e da doença de Alzheimer, possam ocorrer alterações na barreira hematoencefálica, o que facilita a passagem de células e mediadores imunológicos periféricos através dela, as reações inflamatórias inatas no cérebro vão piorar. (20)

Forma-se, assim, um ciclo de perpetuação vicioso, em que células inflamatórias são também produzidas pela microglia e astrócitos para a sua posterior ativação, podendo, desta forma, aumentar a formação de placa, estimulando a conversão de formas não fibrilares de amiloide em amiloide insolúvel. (5) (20)

Pressupõe-se que os níveis aumentados de citocinas inflamatórias periféricas aumentem o risco da doença de Alzheimer. Como a periodontite é a principal fonte desses mediadores, aumenta indiretamente a probabilidade de a causar, sendo considerado um possível fator de risco modificável para a doença de Alzheimer. (20) (21)

Um estudo executado em 2016 pelos autores *Cestari et al.*, teve o intuito de investigar os níveis de citocinas na circulação sanguínea, e a prevalência das infeções orais tanto em pacientes com a doença de Alzheimer, como com comprometimento cognitivo leve e em indivíduos saudáveis. Deste modo, os autores sugerem que os mecanismos imunoinflamatórios da periodontite podem estar subjacentes ao início, progressão ou agravamento da doença de Alzheimer, pois os níveis aumentados de fator de necrose tumoral  $\alpha$  e interleucina-6, neste estudo, indiciam a implicação de mecanismos de sobreposição entre infeções orais e doença de Alzheimer. (11)

Num estudo mais atual, de *Tiisanoja et al.* de 2019, os autores apresentam, como um dos objetivos, verificar se a carga inflamatória estava possivelmente relacionada com a doença de Alzheimer ou com a demência. Estes autores concluíram que a doença periodontal e a carga inflamatória se relacionam, na maioria dos casos, mais fortemente no diagnóstico de doença de Alzheimer, implicando, desta forma, o papel essencial da inflamação na doença. (13)

### 5.1.3 Papel da inflamação sistêmica

A periodontite é caracterizada como uma “doença sistêmica de baixo grau”. Foi preconizado que a inflamação sistêmica crônica poderia piorar os processos inflamatórios cerebrais. (7) (20)

Como foi referido anteriormente, os patogênicos provenientes da infecção periodontal podem, por um lado, alcançar a corrente sanguínea e, por outro, terem o papel de mediadores inflamatórios. A sua presença na corrente sistêmica causa efeitos imunomoduladores. Desta forma, infecções sistêmicas recorrentes e carga inflamatória a longo prazo podem estabelecer um eventual estado inflamatório do sistema nervoso central e, por sua vez, causar neurodegeneração. (5) (8)

Portanto, o microbioma disbiótico é capaz de provocar uma resposta sistêmica, pela ativação da resposta imunológica do hospedeiro e pela produção de mediadores pró-inflamatórios, como o caso de interleucina-1 ( $\alpha$  ou  $\beta$ ), interleucina-6, fator de necrose tumoral, de prostanoídes e de metaloproteinases de matriz. Estes têm a capacidade de se disseminarem para a corrente sanguínea, e, desta forma, de se deslocarem até ao parênquima cerebral. (8)

Os patogênicos e citocinas pró-inflamatórias dentro da circulação sistêmica podem alcançar o sistema nervoso, através de áreas vazias da barreira hematoencefálica, como os órgãos circunventriculares e as regiões do plexo coroide, ou por regiões perivasculares que se conectam, como o espaço subaracnoideo. (18)

No cérebro, em circunstâncias normais de saúde, a microglia, constituída por fagócitos, mantém uma função neuroprotetora, eliminando peptídeos  $A\beta$ , limitando a lesão. Também expressa fatores de proteção, como é o caso do fator de crescimento de insulina (IGF-1), do crescimento transformador fator *beta* e do fator de crescimento do nervo. (8)

Já em condições inflamatórias, nesse mesmo local, os mediadores podem ativar o fenótipo modulador (M2), caracterizado por secreção de interleucina-10 e fator de crescimento tumoral (TGF). Se este estado inflamatório se perpetuar, há novamente alteração do fenótipo para pró-inflamatório (M1). Neste cenário, as células M1 aumentam a criação de interleucina-1, de interleucina-6 e de fator de necrose tumoral- $\alpha$ . Estes são capazes de modificar a função dos astrócitos. (8)

Portanto, um astrócito fisiológico modifica-se para um fenótipo reativo. Este responde com o aumento de secreção de citocinas pró-inflamatórias e com a produção de proteína precursora da amiloide e secretases  $\beta$  e  $\gamma$ , formando a produção do peptídeo amiloide. (8)

A transformação da função do astrócito gera um desequilíbrio metabólico, energético e oxidativo do neurónio, que, desta forma, irá reagir com o aumento de  $A\beta$  e a hiperfosforilação da proteína associada a microtúbulos, a *Tau*. Através da ocorrência destes eventos moleculares, ocorre a geração de neuro e sinaptotoxicidade, que integram os principais marcadores histopatológicos da doença de Alzheimer. (8)

Alguns estudos têm surgido e demonstrado essa possível associação. É o caso do estudo de *Kamer et al.*, realizado em 2015, em que averiguaram se a magnitude da carga da doença periodontal estaria associada à carga amiloide cerebral. Assim, os autores obtiveram uma associação entre as medidas de doença periodontal e o acumular de amiloide no cérebro, em áreas propensas à sua acumulação, em pacientes com doença de Alzheimer, corroborando a possibilidade de que a inflamação e infeção periodontal possa contribuir para a acumulação de amiloide no tecido cerebral. (10)

Já os autores *Ide et al.*, num estudo efetuado no ano de 2016, pretenderam determinar se a periodontite na doença de Alzheimer está associada ao aumento da severidade da demência, ao declínio cognitivo e a um aumento do estado pró-inflamatório sistémico. Efetivamente, demonstraram que a periodontite está associada ao aumento do declínio cognitivo na doença de Alzheimer, independente do estado cognitivo basal, que pode ser mediado por efeitos na inflamação sistémica. (22)

Em 2017, *Nezu et al.*, apresentam um estudo que analisava os níveis de RNA mensageiro da proteína precursora de amiloide e neprilisina, utilizando métodos específicos de PCR. Neste estudo, também pretenderam caracterizar a localização da neprilisina em tecidos gengivais saudáveis e afetados por periodontite, através de imunohistoquímica. A

neprilisina corresponde a uma enzima de degradação do peptídeo amiloide beta, sendo, por isso, importante a sua análise. Assim, os autores demonstraram que os níveis de RNA mensageiro da proteína precursora de amiloide e neprilisina em tecidos gengivais afetados por periodontite foram regulados positivamente, em comparação com controlos saudáveis, o que revela que as expressões gênicas destas proteínas podem estar associadas à periodontite e aumentadas por inflamação. (23)

Outro estudo de 2017, mas da autoria de *Gil-Montoya et al.*, exploraram a possível relação entre a periodontite e a presença de biomarcadores do peptídeo A $\beta$  na circulação sanguínea, determinando o papel desta doença na associação de A $\beta$  com deficiência cognitiva. Os autores confirmaram uma associação entre periodontite e as concentrações dos peptídeos A $\beta$  e evidenciaram a associação entre essas concentrações e a deficiência cognitiva. (24)

Por outro lado, no mesmo ano de 2017, *Sochocka et al.*, determinaram se o estado de saúde periodontal e as habilidades cognitivas estariam ligadas a alterações sistémicas de citocinas pró e anti-inflamatórias, como um reflexo da inflamação sistémica. Estes autores referem que o prevalectimento de sintomas neuropsiquiátricos e alterações neurodegenerativas podem modificar-se ao longo do decurso da doença de Alzheimer e é muito provável que a presença de fonte adicional de mediadores pró-inflamatórios, como a doença periodontal, possa não iniciar a doença de Alzheimer, mas, sim, exacerbar a inflamação sistémica e, assim, aprofundar as lesões neurodegenerativas. (25)

Já em 2020, *Gil Montoya et al.*, mencionam que, através da realização do seu estudo, não podiam confirmar que a inflamação sistémica derivada da doença periodontal desempenha um papel relevante na etiologia do comprometimento cognitivo. (26)

## **5.2 Periodontite como possível fator de risco para o comprometimento cognitivo ou demência**

Os indivíduos que possuem doença de Alzheimer, dependendo do momento de progressão da doença, vão manifestando uma maior dificuldade em realizar os seus hábitos diários de higiene, como o caso da higiene oral, tanto pela sua falta de destreza manual, como pela incapacidade de irem ao médico dentista, à procura de cuidados específicos

profissionais. Deste modo, o aparecimento de periodontite é muito comum e, em última instância, ocorre a perda dentária. (20)

Uma associação causal reversa é também possível, na qual uma higiene oral precária causa a periodontite e aumenta indiretamente o possível risco da doença de Alzheimer. (20)

Alguns estudos defendem a possível associação entre estas duas doenças, periodontite e doença de Alzheimer, assim como mostram a periodontite como possível fator de risco para demência ou comprometimento cognitivo. Por exemplo o estudo de 2017, dos autores *Chen et al.*, demonstraram que uma exposição de 10 anos à periodontite crónica foi associada a um aumento significativo no risco de desenvolver a doença de Alzheimer. (27)

Também o estudo apresentado por *Lee et al.*, no mesmo ano de 2017, indicaram que a periodontite está associada a um maior risco de desenvolver demência. (28)

Em 2018, *Holmer et al.*, referem uma associação entre periodontite e o comprometimento cognitivo. (29)

Mais uma vez, em 2019, *Choi et al.*, relatam a possível associação da periodontite crónica a um maior risco de desenvolver demência. (14)

Em 2020, no estudo pertencente aos autores *Demmer et al.*, estes associam modestamente a doença periodontal ao incidente de comprometimento cognitivo leve e demência. (30)

Por fim, no estudo mais atual, de 2021, os autores *de Oliveira Araújo et al.*, declararam que a periodontite está associada à doença de Alzheimer. (31)

## 5.2.1 Perda dentária

Em última instância, na periodontite, a perda dentária pode ocorrer. Este corresponde ao resultado final da doença periodontal, visto que a perda e destruição de todos os suportes que mantinham o dente íntegro são perdidos.

Indivíduos com grande perda dentária possuem uma redução da eficácia mastigatória e a estimulação da mesma é menor, ou mesmo perdida. Esta mudança no reflexo mastigatório pode resultar na diminuição das células piramidais e na redução dos

níveis de acetilcolina no hipocampo, o que, eventualmente, pode favorecer a perda de memória. (6)

Portanto, a perda dentária pode ser um possível fator de risco modificável, tanto para a demência como para a doença de Alzheimer. (32)

Alguns autores defendem esta possível associação, nomeadamente nos seguintes estudos abaixo referenciados.

Portanto, em 2015, *Okamoto et al.*, em 5 anos da realização do seu estudo, procuraram investigar o efeito da perda dentária no desenvolvimento de comprometimento cognitivo leve. Apresentaram, assim, fortes evidências de que a perda dentária possa prever o desenvolvimento de comprometimento cognitivo leve. (32)

No mesmo ano de 2015, *Gil-Montoya et al.*, determinaram se a periodontite clínica estaria associada ao diagnóstico de comprometimento cognitivo ou demência, após os ajustes de fatores de confusão. Então, os autores relataram que a periodontite podia estar associada ao comprometimento cognitivo. (33)

Em 2019, *Lee & Choi*, através da avaliação da prevalência de demência e da investigação da relação entre a demência e a saúde oral dos idosos, defenderam que a perda dentária pode contribuir para o desenvolvimento de demência. (34)

Por outro lado, em 2015, os autores *Stewart et al.*, levaram a cabo um estudo de 37 anos, com o intuito de investigar a associação entre a demência incidente e o número anterior de dentes. Estes autores referiram que a contagem de dentes mais baixa não foi associada à demência; no entanto, para um dos três exames realizados, ocorreu um sinal de associação entre as variáveis. (35)

### 5.2.2 Saúde oral degradada

Como foi referido anteriormente, indivíduos afetados pela doença de Alzheimer, possuem uma higiene oral comprometida, visto que os seus normais sistemas cognitivos se encontram afetados. Deste modo, abandonam esses mesmos hábitos, ou não possuem capacidade para os executar corretamente. (5) (6)

À medida que a neurodegeneração se desenvolve, as práticas comuns diárias preenchem-se de desorientação, tanto temporal como espacial. A falta de higiene oral prolongada faz com que a doença periodontal se desenvolva, surgindo desse modo, a

periodontite e podendo favorecer o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. (5)  
(6)

Alguns estudos que demonstraram esta associação são, por exemplo, os que a seguir se apresentam.

No estudo realizado em 2018 por *Aragón et al.*, no qual, depois de levar em conta a influência da idade, a doença de Alzheimer é apresentada como um fator preditivo de deterioração de saúde oral, o grupo com doença de Alzheimer exibia um pior estado de saúde oral, com a presença de cárie dentária e de doença periodontal, entre outros tipos de lesões da mucosa, e a pior qualidade e quantidade de saliva. (36)

Também no ano de 2018, os autores *D'Alessandro et al.*, declararam que o grupo com doença de Alzheimer apresentava um baixo status de saúde oral, que diminuía progressivamente à medida que a doença se agravava, referindo, deste modo, que os índices de cárie e doença periodontal se podiam relacionar com o grau e severidade da doença de Alzheimer. (37)

### 5.3 Outros possíveis fatores de risco

A doença de Alzheimer mais comum, de início tardio ou esporádico, resulta de uma interação de fatores de risco e ambientais. Alguns dos fatores de risco incluem a diabetes mellitus, o tabagismo, o envelhecimento, os estilos de vida, os fatores genéticos, entre outros. (8)

Relativamente aos fatores genéticos, estudos de associação do genoma (GWAS) identificaram mais de 20 *loci*, que corresponde à localização de um gene ou de um polimorfismo de DNA num cromossoma, o que afeta o risco de desenvolver doença de Alzheimer. (38)

Desta forma, no ano de 2020, os autores *Sun et al.*, através da utilização dos dados já existentes de estudos de associação do genoma, investigaram a possível relação entre a periodontite crónica e a doença de Alzheimer. (38)

Assim, estes investigadores concluíram que não havia evidência suficiente para sugerir que a responsabilidade genética na doença de Alzheimer está associada ao risco de periodontite. Mais, não foram encontradas evidências convincentes para apoiar uma relação causal entre a periodontite e o desenvolvimento da doença de Alzheimer. (38)



### 5.3.1 APOE $\epsilon$ 4 (Alipoproteína E $\epsilon$ 4)

O APOE  $\epsilon$ 4, um dos tipos das várias variantes alélicas, corresponde a um gene de suscetibilidade, que, juntamente com o estilo de vida pessoal, pode influenciar o desenvolvimento de comorbidades, podendo estar relacionado com a doença de Alzheimer e a periodontite. Este provavelmente torna o hospedeiro mais suscetível a um conjunto de fatores de risco ambientais, como infecções que podem iniciar a inflamação. (5) (39)

Desta forma, APOE  $\epsilon$ 4 é considerado um marcante fator de risco, capaz de influenciar a expressão microglial de vários mediadores inflamatórios, bem como a promoção da deposição de amiloide no tecido cerebral. (20)

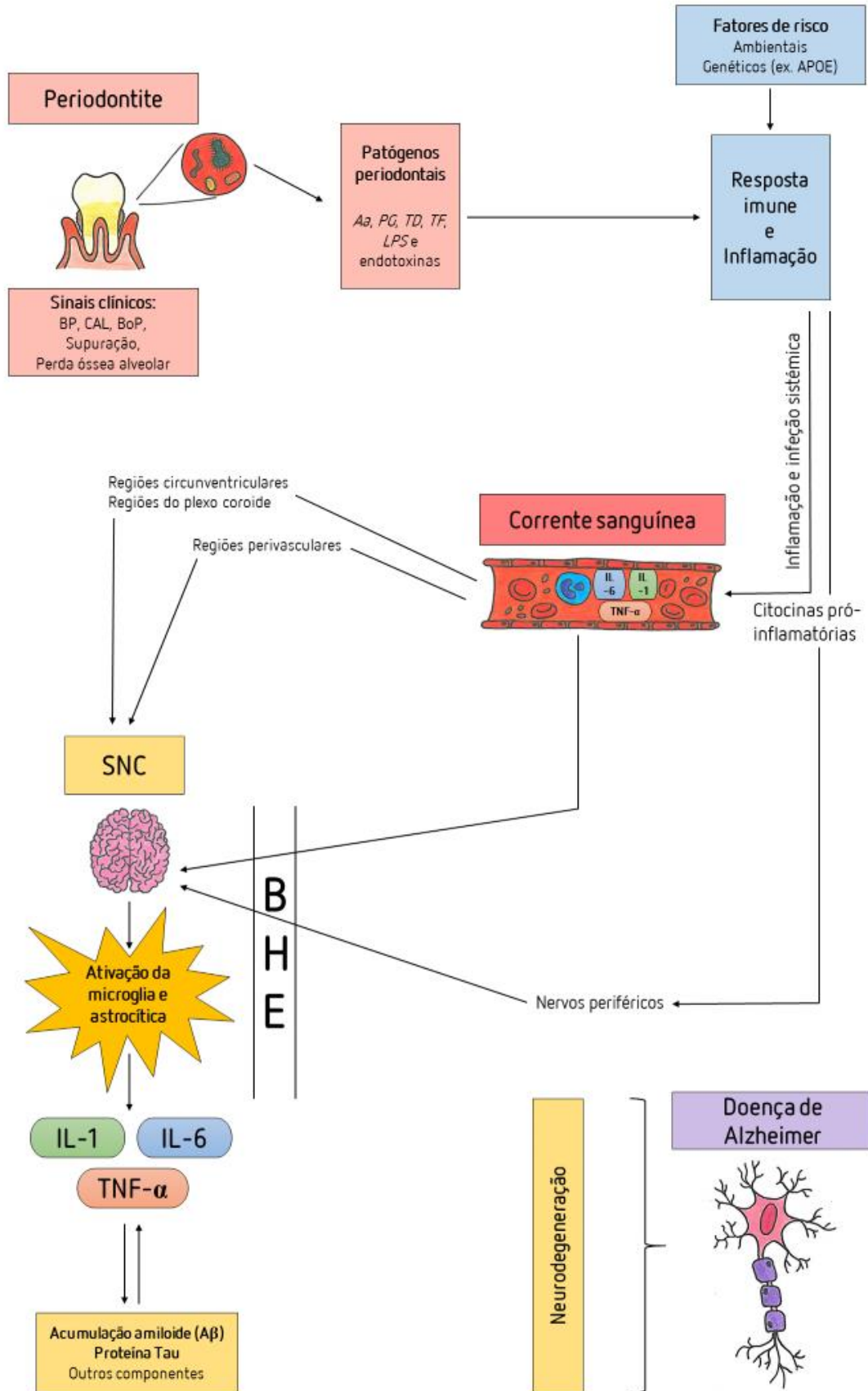
Na tentativa de compreender a influência deste gene e a sua relação com as patologias periodontite e doença de Alzheimer, vários autores realizaram a genotipagem do mesmo, como é o caso dos que se apresentam.

Em 2015, no estudo realizado pelos autores *Kamer et al.*, em 42% de indivíduos portadores do gene ApoE, não obtiveram nenhuma associação relevante, apenas confirmaram que, na sua maioria, estes portadores mantinham cuidados de saúde oral razoáveis. (10)

No ano seguinte, em 2016, surge o estudo dos autores *Ide et al.*, no qual 54% dos participantes possuíam o alelo ApoE  $\epsilon$ 4, não ocorrendo, no entanto, relações significativas entre estes e as medidas dentárias, incluindo a presença ou ausência de periodontite. (22)

Em 2020, no estudo apresentado por *Leblhuber et al.*, em 6 dos seus pacientes portadores do alelo ApoE 4, dois deles eram homocigotos, mas não destacaram nenhuma associação entre qualquer variável, relatando que o conjunto de dados do estudo era inferior, para uma análise detalhada relativamente a este alelo. (16)

Por fim, também no mesmo ano, em 2020, os autores *Demmer et al.*, referiram que, após alguns ajustes, como o genótipo de APOE, atenuaram modestamente os resultados para a perda dentária grave de “classe de perfil periodontal”, doença grave de “classe de perfil periodontal” e edentulismo, mas que, apesar disso, o risco permaneceu elevado nesses grupos. A “classe de perfil periodontal” é apresentada como uma análise de classe latente pessoal, com o intuito de identificar classes de indivíduos com base em 7 parâmetros clínicos ao nível do dente. (30)



**Figura 2** – Representação esquemática original, tendo por base alguns autores. Demonstra a possível relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer.

## 6. Conclusão

Em suma, ainda não existem evidências suficientes para indicar uma relação firme entre a periodontite e a doença de Alzheimer.

Este tema mantém-se ainda controverso e contestado. Porém, com o surgimento de novos estudos, observa-se uma propensão positiva quanto à associação entre estas duas doenças.

Foram apresentados vários mecanismos e vias patológicas plausíveis envolvidas na associação entre estas doenças. Ainda que, a compreensão dos mecanismos propostos seja essencial, não podemos desprezar o facto de que a doença de Alzheimer possui uma etiologia desconhecida, complexa e multifatorial e que é improvável que qualquer mecanismo seja, por si só, simplesmente causal.

Se de facto for comprovada a associação entre estas duas patologias, podem surgir novas esperanças terapêuticas para a sua prevenção ou progressão.

Com o aumento da possibilidade de a periodontite poder ser um fator de risco modificável, o papel do médico dentista torna-se fulcral, pois a periodontite corresponde a uma infeção tratável e controlável, através de tratamentos dentários. Esta poderá mesmo ser evitada através da promoção de cuidados médico-dentários. Deve ainda destacar-se a importância do estabelecimento de uma intercomunicação entre o médico assistente e os familiares ou cuidadores responsáveis pelo doente.

Uma ligação causal entre estas doenças ainda foi pouco explorada, devido à disparidade de desenhos dos variados estudos utilizados e pela falta de estudos longitudinais.

Torna-se também necessário que as variáveis utilizadas nos estudos sejam semelhantes para obterem resultados coerentes e uniformes. Por exemplo, de notar o caso, da aplicação da classificação recente e aceite para a periodontite, que em muitos casos, ainda é utilizada a classificação anterior.

Portanto, é necessária a concretização de mais estudos, nomeadamente estudos longitudinais, capazes de estabelecer uma relação de causa/efeito e desta forma clarificar e comprovar definitivamente, se existir, a associação entre a periodontite e a doença de Alzheimer.

## 7. Referências Bibliográficas

1. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S1-S8.
2. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(2):72-80.
3. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020.
4. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70.
5. Cerajewska TL, Davies M, West NX. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J*. 2015;218(1):29-34.
6. Silvestre FJ, Lauritano D, Carinci F, Silvestre-Rangil J, Martinez-Herrera M, Del Olmo A. Neuroinflammation, Alzheimers disease and periodontal disease: is there an association between the two processes? *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(2 Suppl 1):189-96.
7. Sochocka M, Zwolinska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7):996-1009.
8. Sansores-Espana D, Carrillo-Avila A, Melgar-Rodriguez S, Diaz-Zuniga J, Martinez-Aguilar V. Periodontitis and Alzheimer s disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(1):e43-e8.
9. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22:4-60.
10. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging*. 2015;36(2):627-33.
11. Cestari JA, Fabri GM, Kalil J, Nitrini R, Jacob-Filho W, de Siqueira JT, et al. Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *J Alzheimers Dis*. 2016;52(4):1479-85.

12. Laugisch O, Johnen A, Maldonado A, Ehmke B, Burgin W, Olsen I, et al. Periodontal Pathogens and Associated Intrathecal Antibodies in Early Stages of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(1):105-14.
13. Tiisanoja A, Syrjala AM, Tertsonen M, Komulainen K, Pesonen P, Knuuttila M, et al. Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. *Spec Care Dentist.* 2019;39(2):158-65.
14. Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho HJ, et al. Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(6):1234-9.
15. Maurer K, Rahming S, Prvulovic D. Dental health in advanced age and Alzheimer's Disease: A possible link with bacterial toxins entering the brain? *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2018;282:132-3.
16. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(17-18):493-8.
17. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):242-71.
18. Wang RP, Ho YS, Leung WK, Goto T, Chang RC. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. *Brain Behav Immun.* 2019;81:63-73.
19. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:137357.
20. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(4):391-404.
21. Ganesh P, Karthikeyan R, Muthukumaraswamy A, Anand J. A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review. *Oral Health Prev Dent.* 2017;15(1):7-12.
22. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151081.
23. Nezu A, Kubota T, Maruyama S, Nagata M, Nohno K, Morozumi T, et al. Expression of neprilysin in periodontitis-affected gingival tissues. *Arch Oral Biol.* 2017;79:35-41.

24. Gil-Montoya JA, Barrios R, Santana S, Sanchez-Lara I, Pardo CC, Fornieles-Rubio F, et al. Association Between Periodontitis and Amyloid beta Peptide in Elderly People With and Without Cognitive Impairment. *J Periodontol.* 2017;88(10):1051-8.
25. Sochocka M, Sobczynski M, Sender-Janeczek A, Zwolinska K, Blachowicz O, Tomczyk T, et al. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(9):978-90.
26. Gil Montoya JA, Barrios R, Sanchez-Lara I, Ramos P, Carnero C, Fornieles F, et al. Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology.* 2020;37(1):11-8.
27. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):56.
28. Lee YT, Lee HC, Hu CJ, Huang LK, Chao SP, Lin CP, et al. Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(2):301-5.
29. Holmer J, Eriksson M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2018;45(11):1287-98.
30. Demmer RT, Norby FL, Lakshminarayan K, Walker KA, Pankow JS, Folsom AR, et al. Periodontal disease and incident dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *Neurology.* 2020;95(12):e1660-e71.
31. de Oliveira Araujo R, Villoria GEM, Luiz RR, Esteves JC, Leao ATT, Feres-Filho EJ. Association between periodontitis and Alzheimer's disease and its impact on the self-perceived oral health status: a case-control study. *Clin Oral Investig.* 2021;25(2):555-62.
32. Okamoto N, Morikawa M, Tomioka K, Yanagi M, Amano N, Kurumatani N. Association between tooth loss and the development of mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo Study. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(3):777-86.
33. Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, et al. Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *J Periodontol.* 2015;86(2):244-53.
34. Lee KH, Choi YY. Association between oral health and dementia in the elderly: a population-based study in Korea. *Sci Rep.* 2019;9(1):14407.

35. Stewart R, Stenman U, Hakeberg M, Hagglin C, Gustafson D, Skoog I. Associations between oral health and risk of dementia in a 37-year follow-up study: the prospective population study of women in Gothenburg. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(1):100-5.
36. Aragon F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, et al. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Investig.* 2018;22(9):3061-70.
37. D'Alessandro G, Costi T, Alkhamis N, Bagattoni S, Sadotti A, Piana G. Oral Health Status in Alzheimer's Disease Patients: A Descriptive Study in an Italian Population. *J Contemp Dent Pract.* 2018;19(5):483-9.
38. Sun YQ, Richmond RC, Chen Y, Mai XM. Mixed evidence for the relationship between periodontitis and Alzheimer's disease: A bidirectional Mendelian randomization study. *PLoS One.* 2020;15(1):e0228206.
39. Singhrao SK, Harding A, Chukkapalli S, Olsen I, Kesavalu L, Crean S. Apolipoprotein E Related Co-Morbidities and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(4):935-48.