

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACVEST
CURSO DE ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC II
MARINALVA DE CASTILHO FLORÊNCIO

**A RELAÇÃO DA PERIODONTITE E A DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

LAGES

2020

MARINALVA DE CASTILHO FLORÊNCIO

**A RELAÇÃO DA PERIODONTITE E A DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário UNIFACVEST, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Me. Carla Cioato Piardi

LAGES

2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pelo aprendizado vivido no passado e por permitir o progresso da vida em tempos difíceis como no ano de 2020.

Agradeço à Instituição do Centro Universitário Unifacvest pela experiência contemplada em promover a saúde odontológica às comunidades do Município de Lages-SC durante esses cinco anos de graduação, logo incansavelmente, dedico esse trabalho aos pacientes que mantive contato ao longo dos tratamentos odontológicos realizados na Clínica Odontológica Unifacvest, no qual foram de grande valia coordenados pelo Doutor Lessandro Machry e demais professores que permitiram nosso crescimento significativo.

Agradeço ao nosso paraninfo, Doutor Marco Antônio Vescovi por nos acompanhar desde o primeiro semestre, e afirmar que suas instruções permanecerão ao longo de nossa caminhada.

Agradeço à minha Orientadora Doutora Carla Cioato Piardi que proporcionou a contribuição de sua inteligência admirável para o desenvolvimento desse estudo, contribuindo com estímulos positivos que determinaram a minha trajetória.

Esse estudo obviamente, é o produto final de uma jornada pessoal com a graduação, caracterizada e almejada pelas pessoas mais importantes que me submeteram ao ato de sonhar, à minha enorme família, dentre eles minha mãe Ivonete Florêncio, meu pai Davi Florêncio, minha irmã Camili Florêncio, meu então mentor Luiz Alberto Moraes Granzotto e sua esposa Maria Conceição Granzotto, bem como, Zulmira Moraes Granzotto que sempre me acolheu. Meus agradecimentos são profundos, pelo percurso desses momentos na companhia Alberto Frederico Granzotto, onde sonhou e realizou muitas das minhas conquistas, me motivando a ser capaz justamente com o que eu entendia ser impossível. Por fim e não menos importante, agradeço às minhas amigas e irmãs que recebi durante o período de graduação, minha dupla Carolina Antunes, minhas amigas e futuras colegas de profissão Letícia Kimberle Furquim e Rúbia de Siqueira, pois construímos um laço de confiança. Assim, neste fechamento de mais um ciclo da vida é momento certo para desejar a vocês um caminho cheio de possibilidades, oportunidades e amor em abundância e que nossas responsabilidades nos façam recordar de um trajeto que percorremos juntas.

♪ ... só levo a certeza de que muito pouco sei, ou nada sei... ♪

(Almir Eduardo Melke Sater / Renato Teixeira De Oliveira)

A RELAÇÃO DA PERIODONTITE E A DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Marinalva de Castilho Florêncio ¹

Carla Cioato Piardi ²

RESUMO

Introdução: Na periodontite, as citosinas pró-inflamatórias produzidas localmente são transmitidas através do revestimento ulcerado da bolsa periodontal para a circulação sistêmica, isso altera o caráter da periodontite de uma doença local para um distúrbio sistêmico. Estudos apontam que a periodontite aumenta significativamente o risco da doença de Alzheimer, considerando que a inflamação desempenha um papel favorável para a sua progressão, com isso, este trabalho apresentou as principais discussões do elo entre a periodontite e a doença Alzheimer. **Objetivo:** A partir deste, o presente estudo teve como objetivo geral revisar a literatura sobre a relação da periodontite e a doença de Alzheimer. **Metodologia:** Este trabalho é uma revisão de literatura que utiliza a base de dados PubMed. Foram incluídos artigos científicos e capítulos de livros, estes artigos publicados entre 2010 a 2020, na língua estrangeira inglesa e o período de busca ocorreu entre setembro de 2019 até maio de 2020. **Conclusão:** Independentemente do mecanismo pelo qual a inflamação sistêmica da periodontite é desencadeada, os dados apresentados documentam claramente o potencial que ela apresenta em influenciar doenças sistêmicas incluindo as neurológicas crônicas como DA, nesse sentido, se faz necessário estudos contínuos dos patógenos da Periodontite induzida a outros sítios do organismo.

Palavras-chave: periodontite, microbiota bucal, bactérias do complexo vermelho, *P. gingivalis*, doença de Alzheimer, inflamação sistêmica.

¹ Acadêmica do curso de Odontologia, 10ª fase, disciplina de TCC II, do Centro Universitário Unifacvest.

² Professora mestre em Clínica Odontológica- Periodontia.

THE RELATIONSHIP OF PERIODONTITIS AND ALZHEIMER'S DISEASE: A LITERATURE REVIEW

Marinalva de Castilho Florêncio ¹

Carla Cioato Piardi ²

ABSTRACT

Introduction: In periodontitis, pro-inflammatory cytokines produced locally are transmitted through the ulcerated lining of the periodontal pocket to the systemic circulation, this alters the character of periodontitis from a local disease to a systemic disorder. Studies point out that periodontitis significantly increases the risk of Alzheimer's disease, considering that inflammation plays a favorable role in its progression, thus, this work presented the main discussions of the link between periodontitis and Alzheimer's disease. **Objective:** Based on this, the present study aimed to review the literature on the relationship between periodontitis and Alzheimer's disease. **Methodology:** This work is a literature review that uses the PubMed database. Scientific articles and book chapters were included, these articles published between 2010 and 2020, in the English foreign language and the search period runs from September 2019 to May 2020. **Conclusion:** Regardless of the mechanism by which systemic inflammation of periodontitis is triggered, the data presented clearly documents the potential that it has in influencing systemic diseases including chronic neurological diseases such as AD. In this sense, continuous studies of the pathogens of periodontitis induced to other sites of the organism are necessary.

Keywords: periodontitis, oral microbiota, red complex bacteria, *P. gingivalis*, Alzheimer's disease, systemic inflammation.

¹ Academic of dentistry course, 10th phase, discipline of CBT II, Unifacvest University Center.

² Master Professor in Dental Clinic - Periodontics.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APP - Proteína Precursora de Amiloide

A β - Beta Amiloide

C1QA - Proteína Complementar de Cadeias Polipeptídicas

CAL - Nível Clínico de Inserção

CCI - Índice de Comorbidade Charlson

CCL - Comprometimento Cognitivo Leve

CDT - Clock Drawing Test

DA - Doença de Alzheimer

GWAS - Associação Genômica

IgG - Imunoglobulina G

IL - Interleucina

IL-1b - Interleucina 1 beta

LPS - Lipopolissacarídeo

MEEM - Mini Exame de Estado Mental

NHANES III - Pesquisa Nacional sobre Exame de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

P. gingivalis - *Porphyromonas gingivalis*

PBL - Linfócitos de Sangue Periférico

PC - Periodontite Crônica

PCR - Proteína C-Reativa

qRT-PCR - Quantitativo em Tempo Real – Reação da Cadeia Polimerase

RNA - Ácido Ribonucleico

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Polimorfismos de Nucleotídeos

TNF α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	METODOLOGIA.....	10
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.1	O avanço da população senil associado às doenças crônicas.....	11
3.2	A infecção sistêmica crônica advinda de uma patologia bucal e o risco de afetar negativamente a saúde geral do paciente	12
3.2.1	Das características da periodontite.....	13
3.3	A doença de Alzheimer.....	14
3.3.1.	Dos mecanismos presumidos pelos quais a periodontite causa a neuroinflamação.....	15
4	RESULTADOS.....	19
5	DISCUSSÃO.....	20
6	CONCLUSÃO.....	26
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
8	APÊNDICES.....	33
8.1	Apêndice A - Figura 1: Os mecanismos em que a periodontite causa a neuroinflamação	33
8.2	Apêndice B - Figura 2: Fluxograma	34
8.3	Apêndice C - Tabela 1	35

1 INTRODUÇÃO

Alois Alzheimer marcou a história com a descoberta da Doença de Alzheimer, um distúrbio cerebral irreversível e progressivo que destrói lentamente as habilidades da memória, do pensamento e da capacidade de realizar atividades comuns. Esse avanço conceitual levou ao reconhecimento da demência senil como uma doença, julgamento diverso ao que considerava apenas um evento normal associado ao envelhecimento (SMALL, CAPPAI 2006). A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência (LANE, 2018), e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se que o número de pessoas com demência triplique, ou seja, eles se referem a uma quantidade de 152 milhões de doentes até 2050, logo, à medida que a população mundial envelhece, a doença de Alzheimer se propaga.

Considerada a segunda maior patologia dentária na população de todo o mundo (ALMEIDA *et al.*, 2006), a periodontite é uma infecção periférica crônica, que provoca uma resposta inflamatória sistêmica (LOOS, 2005), essa inflamação sistêmica induzida por periodontite tem sido a plausibilidade de vários estudos que relacionam a periodontite como fator de risco para acidente vascular cerebral (GRAU *et al.*, 2004), diabetes, doenças cardiovasculares, infecções respiratórias, artrite reumatoide (GRAVES, JIANG, GENCO 2000; AWANO *et al.*, 2008) e doença de Alzheimer. Essas condições sistêmicas crônicas impactam gravemente na saúde pública, logo a periodontite deve ser vista como prioridade no tratamento de manutenção e prevenção já que resulta em um agravo significativo nas mesmas (SHOEMARK, ALLEN, 2015; FERES *et al.*, 2016).

A microbiota oral é altamente complexa, sua organização, diversidade e capacidade de sofrer mudanças fenotípicas rápidas em resposta a ampla variedade de pressões ambientais ocorre desde o nascimento do indivíduo e perpetua logicamente para a velhice (TELES *et al.*, 2013). O que garante a homeostase da saúde bucal é a relação entre o hospedeiro e a microbiota, logo existem fatores que podem modular a microbiota oral, e que podem também exacerbar uma resposta inflamatória do hospedeiro, estes, são provocados pelo sistema imunológico e pelo ambiente do hospedeiro (SOCRANSKY, HAFFAJEE, 2005).

Na periodontite, as citosinas pró-inflamatórias produzidas localmente são transmitidas através do revestimento ulcerado da bolsa periodontal para a circulação sistêmica, isso altera o caráter da periodontite de uma doença local para um distúrbio sistêmico (D'AIUTO *et al.*, 2005; GURAV, 2014). Os patógenos periodontais e a resposta do hospedeiro elevam os níveis de citosinas pró-inflamatórias. Essa série de citosinas e agentes pró-inflamatórios são

estimulados na circulação sistêmica, aumentando a carga inflamatória sistêmica (LOSSINSKY *et al.*, 2004; SHIVERS *et al.*, 2004; GURAV, 2014). Na periodontite estão associados mecanismos bacterianos e conseqüentemente inflamatórios relacionados a doença de Alzheimer, desta forma, este estudo tem como objetivo revisar a literatura sobre esse provável fundamento, que sustentam esse processo.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura, que utilizou como base de dados PubMed. Estão dispostos no presente estudo artigos científicos, capítulos de livros, dados e informações oficiais de sites governamentais e de instituições de pesquisa que se referiam a relação entre periodontite e Alzheimer. Foram incluídos estudos publicados entre 2010 a maio de 2020, nas línguas portuguesa (Brasil) e inglesa. O período de busca ocorreu entre setembro de 2019 até maio de 2020.

O modelo de busca utilizado na base de dados Pubmed e estabelecido para os critérios de elegibilidade das pesquisas foram, sobre a doença de Alzheimer: (“Alzheimer’s disease” OR “insanity” OR “neurodegenerative disease” OR “inflammation in Alzheimer's disease” OR “risk factors for Alzheimer's disease” OR “neurological inflammation mechanism” OR “systemic diseases and Alzheimer's disease”); sobre a periodontite: (“periodontitis” OR “periodontitis pathology” OR “systemic diseases and periodontitis”); sobre os micro-organismos: (“periodontal microbiota and systemic inflammation” OR “*Porphyromonas gingivalis*” OR “influence Porphyromonas gingivalis” OR “periodontal diseases” OR “Red complex bacteria”); sobre A relação da periodontite e Doença de Alzheimer: (“association of periodontitis and the progress of Alzheimer's disease” OR “periodontal bacteria and Alzheimer's disease” OR “cognitive impairment and periodontitis”).

Os critérios de exclusão foram revisões não sistemáticas e os critérios de inclusão determinaram-se em estudos longitudinais e transversais e na busca de palavras-chave como periodontite, microbiota bucal, bactérias do complexo vermelho, *P. gingivalis*, doença de Alzheimer, inflamação sistêmica. A preferência inicial de seleção de estudos sucedeu com base no título proposto, logo formou-se a necessidade de incluir artigos para delinear a estrutura introdutória e sustentar o processo sequente deste estudo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O avanço da população senil associado às doenças crônicas

Denomina-se como idoso o indivíduo na faixa etária de 65 anos, porém, nos tempos de atuais, com a expectativa de vida aumentada para aproximadamente 80 anos, é bem provável que tal definição não esteja adequada, especialmente quando tratamos de assuntos relacionados à saúde (LEE *et al.*, 2017). Isto porque, se envelhecimento viesse apenas com uma bagagem de experiências, capacidades funcionais e virtudes profissionais, os desafios seriam naturalmente comuns para a continuação da vida. Contudo, envelhecer tem sido um exemplo necessário do verbo adoecer, contemplando assim aos profissionais da saúde o trabalho de proporcionar avanços e estratégias para permitir uma melhor qualidade de vida nesse roteiro senil (MIRANDA, MENDES, SILVA, 2016).

As informações publicadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD) em 2017 apontou que 14,6% da população brasileira apresentava 60 anos de idade ou mais, correspondendo a 30,3 milhões de pessoas. Nesse mesmo entendimento, a projeção de longo prazo da Organização das Nações Unidas (ONU) aponta que a realidade demográfica para a população senil caminha para um aumento de 1,4 bilhões de idosos até 2030, sendo que na maioria dos países, o número de pessoas acima dos 60 anos deve duplicar e acima de 80 anos deve quadruplicar até 2050.

Analisando as projeções do aumento da população senil, o Ministério da Cidadania e Secretaria Especial do Desenvolvimento Social do Brasil esclarece a necessidade da inclusão desses usuários aos serviços sociais de saúde, visando também obter seus direitos garantidos. Pois promover o envelhecimento ativo e saudável da população idosa, é um dever que envolve desafios e estratégias para amenizar as fragilidades que a idade impõem, prevenindo assim, o adiantamento das doenças crônicas e também proporcionando o bem-estar da pessoa idosa (BRASIL, Ministério da Cidadania e Secretaria Especial do Desenvolvimento Social 2018).

O aumento acentuado na expectativa de vida é uma realização no impacto social e um indicador bem-vindo para o emocional das famílias, contudo, existe uma gama de problemas que iniciam ou pioram com o avanço senil e em sua maioria são as condições crônicas. Determinamos então, que um dos principais fatores para fornecer uma qualidade de vida aos idosos está na manutenção e no controle de infecções. (FERES *et al.*, 2016).

3.2 A infecção sistêmica crônica advinda de uma patologia bucal e o risco de afetar negativamente a saúde geral do paciente

Dentre os vários problemas enfrentados pelos idosos está a incapacidade mastigatória associada à perda dentária e consequente desnutrição, cuja a causa principal é representada por uma patologia bucal chamada periodontite (SINGHRAO *et al.*, 2014). O aparecimento e progressão da periodontite deve estar incorporado a ferramentas de avaliação e prevenção nas idades mais avançadas, devido ao seu relacionamento de risco com outras condições sistêmicas crônicas (LANG, SUVAN, TONETTI, 2015), além do fato de ser considerada uma das infecções crônicas mais encontradas nos adultos com sua prevalência e gravidade é influenciada a partir do avanço senil (FERES *et al.*, 2016). Suas características infecto-inflamatórias de origem bacteriana se fazem presente em quase 50% da população mundial. (EKE *et al.*, 2012; ROMÁN-MALO, BULLON, 2017; HASHIOKA *et al.*, 2019). Desta maneira, estima-se que a periodontite grave afete 11% da população mundial (KASSEBAUM *et al.*, 2014; FRENCKEN *et al.*, 2017; BILLINGS *et al.*, 2018), colocando ela no patamar da segunda maior patologia dentária na população de todo o mundo (ALMEIDA *et al.*, 2006).

A periodontite é uma infecção periférica crônica, que provoca uma resposta inflamatória sistêmica (LOOS, 2005), essa inflamação sistêmica induzida por periodontite tem sido a plausibilidade de vários estudos que relacionam a periodontite como fator de risco para acidente vascular cerebral (GRAU *et al.*, 2004), diabetes, doenças cardiovasculares, infecções respiratórias, artrite reumatoide (GRAVES, JIANG, GENCO, 2000; AWANO *et al.*, 2008) e doença de Alzheimer. Essas condições sistêmicas crônicas, impactam gravemente na saúde pública, logo a periodontite deve ser vista como prioridade no tratamento de manutenção e prevenção já que resulta em um agravamento significativo nas mesmas (SHOEMARK, ALLEN, 2015; FERES *et al.*, 2016).

A periodontite é prevalente em pacientes com idade avançada em razão do efeito cumulativo de: perda periodontal ao longo do tempo (BERTOLDI *et al.*, 2013), alterações no sistema imunológico, condições inflamatórias (HAJISHENGALLIS *et al.*, 2014), e em consequência das mudanças na microbiota subgengival (MESTNIK *et al.*, 2010). Esses, estando inter-relacionados, podem interferir com a população microbiana de outras áreas infectadas do organismo (HAJISHENGALLIS *et al.*, 2014; PETERSON *et al.*, 2015), contribuindo para o aumento da susceptibilidade a infecções de natureza microbiana, ampliando também os efeitos da inflamação de indivíduos idosos, além de agravar o declínio

da função do sistema imunológico já afetado pelo avanço natural da idade (FRANCESCHI, CAMPISI, 2014; PETERSON *et al.*, 2015).

Advindo desta análise, os estudos prevalecem ligando doenças bucais a condições sistêmicas, onde afirmam que, a periodontite contribui para um estado inflamatório sistêmico e/ou a disseminação sistêmica dos micro-organismo periodontais, (HAN, WANG, 2013), para desencadear processos de sistêmicos em outras partes do organismo (HAJISHENGALLIS, 2015).

3.2.1 Das características da periodontite

A nova Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares concorda com o conhecimento atual no que diz respeito à fisiopatologia da periodontite estabelecidas em três formas, sendo elas periodontite, periodontite necrosante e periodontite como manifestação de doenças sistêmicas. Integrando o conhecimento, definimos a periodontite pela caracterização de micro-organismos associados a inflamação que resulta em perda da inserção periodontal. Nos casos de periodontite como manifestação de doenças sistêmicas, devem ser classificados com base na doença sistêmica primária (CATON *et al.*, 2018; PAPAPANOU *et al.*, 2018; TONETTI, GREENWELL, KORNMAN, 2018), considerando que a periodontite e certos distúrbios sistêmicos compartilham de semelhantes fatores etiológicos, genéticos e/ou ambientais, no qual podemos incluir doenças imunológicas, bem como desordens metabólicas e endócrinas, onde inclusive algumas destas desordens sistêmicas podem ser de etiologia inflamatória ou adquiridas (ALBANDAR, SUSIN, HUGHES, 2018).

O diagnóstico clínico precisa ser abrangente nos efeitos de extensão e gravidade da periodontite, analisando a história da doença, os sinais e sintomas, e observar, não apenas os efeitos orais, mas também as potenciais implicações em doenças sistêmicas visto que essa condição altera significativamente a resposta imune do hospedeiro. Como principais características clínicas que indicam a presença de periodontite estão, quantidade e porcentagem de perda óssea radiográfica, perda de inserção clínica, profundidade a sondagem entre 4 mm e ≥ 6 mm, presença de exsudato subgengival, envolvimento de lesão de furca, grau de mobilidade (CATON *et al.*, 2018; PAPAPANOU *et al.*, 2018; TONETTI, GREENWELL, KORNMAN, 2018).

O biofilme dental é a principal causa da periodontite, dos seis complexos microbianos encontrados na placa subgengival, dois deles, complexos laranja e vermelho, incluem micro-

organismos que estão intimamente associados com condições patológicas periodontais (HARVEY, 2017) com espécies gram-negativas e anaeróbias predominantes como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema forsythia*, *Tannerella denticola*, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* (SOCRANSKY, HAFFAJEE, 2005; FILOCHE, WONG, SISSONS, 2010; GURAV, 2014). Baseia-se assim, o conceito de que a periodontite é uma doença infecto-inflamatória crônica, multifatorial associada com biofilme disbiótico, caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental (PAPAPANOU *et al.*, 2018; STEFFENS, MARCANTONIO, 2018; TONETTI, GREENWELL, KORNMAN, 2018).

A microbiota oral é altamente complexa, sua organização, diversidade e capacidade de sofrer mudanças fenotípicas rápidas em resposta à ampla variedade de pressões ambientais ocorre desde o nascimento do indivíduo e perpetua logicamente para a velhice (TELES *et al.*, 2013). O que garante a homeostase da saúde bucal é a relação entre o hospedeiro e a microbiota, logo existem fatores que podem modular a microbiota oral, e que podem também exacerbar uma resposta inflamatória do hospedeiro, estes, são provocados pelo sistema imunológico e pelo ambiente local do hospedeiro (SOCRANSKY, HAFFAJEE, 2005).

Quando ocorre a periodontite existe uma alteração da resposta imune juntamente com uma inflamação descontrolada, que é caracterizada pela produção de IL-1, IL-6, IL-17 e TNF- α e IL-10, as citocinas pró-inflamatórias podem ser altamente concentradas no interior da bolsa periodontal (BERGLUNDH, DONATI, 2005; DIOGUARDI *et al.*, 2020). Por esse motivo a periodontite representa um fator de risco associado a outras patologias, logo tratar sua causa não se trata apenas de saúde bucal, mas sim, redução da propagação das infecções sistêmicas (DIOGUARDI *et al.*, 2020).

3.3 A doença de Alzheimer

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se que o número de pessoas com demência triplique, ou seja, eles se referem a uma quantidade de 152 milhões de doentes até 2050, logo à medida que a população mundial envelhece, a doença se propaga. A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência (LANE, 2018), que afeta a saúde nos indivíduos geriátricos em todo o mundo, sua prevalência aumenta exponencialmente com a idade, passando de 3% entre os 65 e os 74 anos e chegando a quase 50% em indivíduos com 85 anos ou mais (FERRI *et al.*, 2005; GUTIERREZ *et al.*, 2014). Uma das principais causadoras de distúrbios neurodegenerativos nos idosos (FERRI *et al.*, 2005), esta patologia é

caracterizada por uma sintomatologia típica constituída por um déficit amnésico inicial, seguido de apraxia associada a distúrbios de espaço e percepções visuais, levando em sua última etapa, delírio e alucinações. (VAN DER KANT, GOLDSTEIN, OSSENKOPPELE, 2020; DIOGUARDI *et al.*, 2020). Conforme a Associação do Alzheimer (2009), o transtorno é caracterizado pela deterioração progressiva das funções cognitivas, ausência de memória, mudanças comportamentais, (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2009; ROCHA *et al.*, 2010), progressivo comprometimento cognitivo que afeta o julgamento e tomada de decisão, seguidos por distúrbios psicocomportamentais e deficiência de linguagem (GALIMBERTI, SCARPINI, 2012).

Essa sintomatologia se correlaciona com alterações histopatológicas no córtex cerebral, como emaranhados neurofibrilares, placas senis e placas amiloides (VAN DER KANT, GOLDSTEIN, OSSENKOPPELE, 2020; DIOGUARDI *et al.*, 2020), pela perda sináptica e também com morte neuronal observada em regiões como córtex cerebral e hipocampo, o que explica os sintomas característicos da demência (ROCHA *et al.*, 2010).

A causa da neurodegeneração que ocorre na DA ainda é questão de debate, não havendo um consenso sobre o assunto, porém, o depósito da proteína β -amilóide é identificado como principal dado patológico da DA que provoca inflamação neuronal e neurovascular, contribuindo para a neurodegeneração. Mesmo não estando claro, como esse depósito pode causar as lesões celulares características do quadro, muitos mecanismos têm sido propostos (ROCHA *et al.*, 2010), dentre estes, as análises de como os agentes infecciosos da periodontite foram encontrados no cérebro e postulados em pacientes com DA (MAWANDA, WALLACE, 2013).

Harding (2017) relata que a condição oral afetada pela periodontite é considerada um efeito multiplicador ao grande risco do desenvolvimento da DA, isso porque a DA é uma patologia de etiologia mista, ou seja, engloba em suas variáveis, fatores ambientais, genéticos, nutricionais, depuração linfática, falta de sono, estilo de vida, distúrbios metabólicos dentre outros. Logo a intervenção odontológica a reduz ou impede as condições relacionadas a infecção oral, retardando a progressão da doença (HARDING *et al.*, 2017).

3.3.1. Dos mecanismos presumidos pelos quais a periodontite causa a neuroinflamação

Os mecanismos envolvidos na patogênese da doença de Alzheimer não são claros, desta forma, estudos epidemiológicos apontam que a periodontite aumenta significativamente o risco da doença de Alzheimer, considerando que a inflamação desempenha um papel favorável para a sua progressão. Entre essas reações inflamatórias a periodontite pode ser

encontrada, expondo o hospedeiro à presença de um processo inflamatório estável associado a bactérias que colonizam o periodonto (DOMINY *et al.*, 2019).

São associados a relação da periodontite e a doença de Alzheimer, o mecanismo inflamatório que envolve a síntese de moléculas inflamatórias causadas por periodontite, aumentando o estado de inflamação cerebral e de fato, a interação entre as bactérias periodontais e o hospedeiro causam uma produção local de moléculas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α com concentrações elevadas de PCR, essas na cavidade oral podem desencadear via nervo trigêmeo e aumentar ainda mais a produção inflamatória cerebral causando uma ação simultânea às células da glia, conforme (figura 1). Em favor da doença de Alzheimer e sua progressão, as citocinas pró-inflamatórias podem também, induzir uma inflamação sistêmica, potencialmente capaz de atingir o sistema nervoso central via circulação sistêmica (SINGHRAO *et al.*, 2015; DOMINY *et al.*, 2019).

Ainda não se sabe se a inflamação periférica da periodontite está envolvida no início na progressão, ou ambos, mas presume-se que outro mecanismo presente na periodontite está envolvido na patogênese da doença de Alzheimer. As espécies bacterianas com maior associação a ambas patologias incluem *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella denticola*, e *Fusobacterium nucleatum*. Estas podem invadir o SNC, desencadeando doenças neurodegenerativas ou interagindo com as doenças preexistentes, contudo, o principal fator em células gliais estimulantes é o LPS o associado a *P. gingivalis* (DOMINY *et al.*, 2019).

Estudos prospectivos de coorte com amostras relativamente pequenas, demonstraram níveis sérios de anticorpos imunoglobulina G (IgG) para bactérias da periodontite, como *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* (o chamado "complexo vermelho"), essas, aumentaram significativamente nos níveis séricos basais de indivíduos que foram diagnosticados com a doença de Alzheimer nos últimos anos (NOBLE *et al.*, 2018). Uma vez que a cavidade oral está infectada, especificadamente a *P. gingivalis* pode acessar o cérebro e se espalhar por várias vias, (COUREUIL *et al.*, 2017), os danos das células endoteliais que protegem a barreira hematoencefálica podem decorrer via infecção direta e/ou disseminação através dos nervos cranianos no cérebro. Após entrar no cérebro, a *P. gingivalis* pode se espalhar lentamente ao longo de muitos anos, de neurônio a neurônio, por vias anatomicamente conectadas (LI *et al.*, 2008).

A bacteremia transitória de *P. gingivalis* pode ocorrer durante atividades comuns como escovação, uso do fio dental e mastigação, bem como durante procedimentos

odontológicos (FORNER *et al.*, 2006), resultando em translocação contínua para uma variedade de tecidos, incluindo por exemplo, artérias coronárias (MAHENDRA *et al.*, 2009), e fígado (ISHIKAWA *et al.*, 2013), de conformidade verifica-se que 100% de pacientes com doença cardiovascular já apresentaram colonização arterial por *P. gingivalis* (MOUGEOT *et al.*, 2017).

Porphyromonas gingivalis é um patógeno fundamental no desenvolvimento da DA (DARVEAU, HAJISHENGALLIS, CURTIS, 2012), sendo que foram identificadas como fatores de risco significativos para o desenvolvimento de placas de A β que estão diretamente ligadas a demência e DA, conforme (figura 1), (NOBLE *et al.*, 2009; KAYE *et al.*, 2010). O LPS de *P. gingivalis* foi detectado no cérebro humano portador de DA (POOLE *et al.*, 2013), ou seja, a infecção do cérebro promovida por *P. gingivalis* desempenha um papel significativo na patogênese da DA (SINGHRAO *et al.*, 2015).

Singh Rao *et al.* (2017) sugere o papel de *P. gingivalis* na lesão mediada por inflamação com deterioração progressiva do hipocampo e da integridade microvascular nas regiões do cérebro que demonstram uma alta carga de neuropatologia características do DA (SINGHRAO *et al.*, 2017), sendo assim as infecções, fatores intrínsecos e extrínsecos associados aos efeitos de lesões físicas, como derrames cerebrais, acidente vascular cerebral levam a déficit cognitivo (HARDING *et al.*, 2017).

Na periodontite, as citosinas pró-inflamatórias produzidas localmente são transmitidos através do revestimento ulcerado da bolsa periodontal para a circulação sistêmica, isso altera o caráter da periodontite de uma doença local para um distúrbio sistêmico (D'AIUTO *et al.*, 2005; GURAV, 2014). Os patógenos periodontais e a resposta do hospedeiro elevam os níveis de citosinas pró-inflamatórias. Essa série de citosinas e agentes pró-inflamatórios são estimulados na circulação sistêmica, aumentando a carga inflamatória sistêmica. Assim, a periodontite produz um estado de inflamação sistêmico e periférico. Essas moléculas pró-inflamatórias podem comprometer a barreira hematoencefálica e obter acesso às regiões cerebrais (LOSSINSKY *et al.*, 2004; SHIVERS *et al.*, 2004; GURAV, 2014).

Observa-se que a periodontite, pode levar a inflamações sistêmicas, através da liberação de citosinas pró-inflamatórias e invasão de bactérias da periodontite, induzindo a inflamação crônica associada à microglia, como a neuroinflamação. Destaca-se que, a neuroinflamação, através de um mecanismo biológico da periodontite, tende a causar o início do desenvolvimento clínico de distúrbios neurodegenerativos (HASHIOKA *et al.*, 2019).

A periodontite e doenças neurodegenerativas têm uma etiopatogenia diferente, mas compartilham fatores de risco comuns que podem influenciar seu início, gravidade e progressão. Os mecanismos envolvidos na patogênese da doença de Alzheimer não são claros, mas a inflamação desempenha um papel importante, visto que as reações inflamatórias que aumentam o estado inflamatório cerebral podem potencialmente favorecer a progressão da doença. A periodontite expõe o hospedeiro à presença de um processo inflamatório estável associado a bactérias colonizadas no periodonto (DIOGUARDI *et al.*, 2020).

4 RESULTADOS

A busca realizada resultou em 22 artigos incluídos no presente trabalho. Após avaliação com critérios de elegibilidade e exclusão das revisões não sistemáticas da literatura, foram encontrados 10 estudos para o presente Trabalho de Conclusão de Curso (Tabela 1). Destes, dois são estudos transversais, cinco estudos de caso-controle e três são estudos de coorte (Figura 1), sendo eles, localizados através da base de dados PubMed.

Dentre os estudos de coorte, Stein *et al.* (2012) afirma que os anticorpos das bactérias periodontais são encontrados em pacientes antes do diagnóstico do comprometimento cognitivo da DA, da mesma maneira que Ide *et al.* (2016) constatou após um acompanhamento de 6 meses que houve um aumento de 6 vezes na taxa de declínio cognitivo associado ao estado pró-inflamatório da periodontite, mas anteriormente a esses achados Kaye *et al.* (2010) apresentou o alto risco de declínio cognitivo e/ou demência relacionado a perda de elementos dentários devido a inflamação periférica numa projeção ao envelhecimento masculino.

Já em análise aos estudos transversais, Leblhuber *et al.* (2020) define o patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis* como possível vínculo ao desequilíbrio das funções imunológicas e efeito da DA, bem como Sochocka *et al.* (2017) sustenta que os mediadores inflamatórios da periodontite exacerbam a inflamação sistêmica da Doença de Alzheimer. No mesmo sentido, três estudos de caso-controle vão ao encontro a essa relação, onde num acompanhamento de 10 anos Chen, Wu e Chang (2017) concordaram que quanto maior é a exposição dos pacientes a periodontite maior é o risco de desenvolver DA, assim como Kubota *et al.* (2014) e Poole *et al.* (2013) sugerem respectivamente que, o papel inflamatório na patologia da periodontite pode ser crítico no início e progressão de doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, bem como existente na DA.

Mas Montoya *et al.* (2019) e Sun *et al.* (2020) através de estudo caso-controle, sustentam que a relação causal entre periodontite crônica e DA não é passível de confirmação, visto que outros fatores também são contribuídos a etiologia da DA.

5 DISCUSSÃO

Este Trabalho de Conclusão de Curso teve como objetivo geral revisar a literatura disponível sobre a relação da periodontite com a doença de Alzheimer. Foram avaliados 10 estudos acerca da relação entre a presença de periodontite e o estado cognitivo da doença Alzheimer. Os estudos longitudinais encontrados sugerem que a presença de um estado pró-inflamatório auxilia no declínio cognitivo da doença Alzheimer. Os estudos transversais, em sua maioria, também observaram uma possível associação entre a presença de patógenos periodontais específicos e o comprometimento cognitivo.

Sabe-se que a presença de micro-organismos de composições particulares inicia a periodontite em indivíduos susceptíveis. Nestes pacientes, a resposta do hospedeiro e os fatores de risco cumulativos predis põem a destruição dos tecidos periodontais. Através do biofilme, os micro-organismos têm um ambiente de proteção e propriedades metabólicas que asseguram uma atuação dos patógenos de forma individual ou coletiva. Além do mais, fatores como a concentração do íon hidrogênio (pH), o potencial de oxirredução (Eh) e enzimas proteolíticas podem afetar o mecanismo de defesa do organismo do hospedeiro (MARSH 2005; LINDHE, LANG, KARRING, 2008). Sabendo dessa significativa infecção bacteriana e carga inflamatória que afeta estruturas de suporte como elementos dentários, três principais bactérias periodontais foram detectadas no tecido cerebral com demência, sendo elas *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, e com maior prevalência o LPS de *P. gingivalis* foi associado (POOLE *et al.*, 2013). Além disso, a Pesquisa Nacional sobre Exame de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos (NHANES III) associou a *Porphyromonas gingivalis* a baixo nível de conhecimento em pacientes acima de 60 anos (NOBLE *et al.*, 2009; DÍAZ-ZÚÑI *et al.*, 2019). Concomitante a estes achados, testes realizados em camundongos conseguiram demonstrar que *Porphyromonas gingivalis* induz o comprometimento da memória e neuroinflamação (DING *et al.*, 2008).

Os estudos transversais incluídos nesta revisão demonstraram existir associação entre a presença de patógenos periodontais e o possível aumento dos distúrbios cognitivos em pacientes com Alzheimer. Sochocka e seus colaboradores (2017) investigaram se o mau estado de saúde periodontal pode estar associado ao comprometimento cognitivo e demência através da exacerbação da inflamação sistêmica. Foram avaliados 128 pacientes, com exames periodontais de todos os pacientes. Os exames psiquiátricos envolveram, exames laboratoriais como a coleta e isolamento de linfócitos do sangue periférico (PBL) para a determinação de

citocinas, eletroencefalograma e tomografia computadorizada ou ressonância magnética, para a triagem de demência foi realizado mini exame do estado mental (MEEM). Amostras de 128 participantes foram isoladas para investigar o nível das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α , a fim de verificar a associação do estado de saúde periodontal e comprometimento cognitivo como marcador de inflamação e risco sistêmico. Foi observado que quanto maior nível de sangramento a sondagem que está relacionado a periodontite, quanto menor resultado do MEEM, que condiz estritamente com a presença de comprometimento cognitivo e demência, juntamente com reflexo da inflamação medida pelos níveis de citocinas produzidos por PBL não estimulado, maior é nível do estado inflamatório. Isto é, os dados de: alto escores de sangramento a sondagem, o baixo MEEM (impacto cognitivo) e os níveis elevados de inflamação sistêmica de marcadores histológicos IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α produzidos por PBL *ex vivo* e estimulado por LPS *ex vivo*, se conectam com análise de que a periodontite envolve a maior perda do comprometimento cognitivo.

Já Leblhuber *et al.* (2020) avaliou que existem evidências crescentes de que a periodontite crônica leva à inflamação sistêmica, desta maneira, patógenos orais podem ser efeito a doença de Alzheimer. Neste estudo, 20 pacientes foram recrutados com provável diagnóstico da doença de Alzheimer, sendo estabelecidos testes cognitivos para diagnóstico. Foi localizado que sete pacientes apresentaram sinais clínico de periodontite em estágios mais avançados, desses foram localizados: *T. forsythia* em um paciente, *T. denticola* e *T. forsythia* em um paciente, *T. denticola*, *T. forsythia* e *P. gingivalis* juntos em cinco pacientes; estes também mostraram os menores mini exame do estado mental (MEEM) e pontuações de CDT, *P. intermedia* e *A. actinomycetemcomitans* não foram detectados em nenhum dos casos estudados. Como principal resultado deste estudo, *P. gingivalis*, o patógeno mais virulento das bactérias associados a periodontite apresentou menor MEEM ($p < 0,05$). No entanto, Leblhuber *et al.* (2020) considera esse estudo como preliminar devido ao pequeno número de pacientes analisados.

Outros estudos longitudinais como de Stein *et al.* (2012) analisaram quanto os níveis corporais da imunoglobulina G a sete patógenos periodontais: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, e *Prevotella intermedia*, em 158 participantes. Logo observaram que em uma avaliação temporal da associação da periodontite e DA, 81 pacientes desenvolveram comprometimento cognitivo leve, DA, ou ambos, com níveis de anticorpos para *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum* demonstrados

com elevações significativas no consumo sérico basal desses indivíduos. Contudo, foram obtidos dados anos antes do diagnóstico clínico de DA ou comprometimento cognitivo leve (CCL), que os níveis de anticorpos *Treponema denticola* e *Porphyromonas gingivalis* estavam elevados, estes, ainda quando eram cognitivamente normais. Portanto, essas informações não podem ser atribuídas a efeitos secundários da DA. Em 77 pacientes estado cognitivo mantiveram-se intactos (STEIN *et al.* 2012).

Vindo ao encontro destes achados, Ide *et al.* (2016), sugerem que o tratamento da periodontite pode ser uma opção de tratamento na DA, relatando que as bactérias periodontais estão associadas a um aumento inflamatório no estado sistêmico e de elevados níveis de citocinas pró-inflamatória, logo, essas condições foram associadas com um aumento da taxa de declínio cognitivo na doença de Alzheimer. No presente estudo, o objetivo foi determinar se a periodontite está associada ao aumento na gravidade da demência e ao declínio cognitivo DA, com um aumento do estado pró-inflamatório sistêmico. Em uma coorte observacional de seis meses estudaram 60 participantes com Doença de Alzheimer leve a moderada que foram avaliados através exames cognitivos, exames laboratoriais sanguíneos para marcadores inflamatórios sistêmicos e exames periodontais por um cirurgião-dentista que não acompanhou os resultados cognitivos, sendo essas avaliações refeitas a cada seis meses. A presença de periodontite no início do estudo não estava relacionada ao estado cognitivo basal. Já durante um período de acompanhamento de seis meses, foi associado a um aumento de seis vezes na taxa de declínio verificado pela avaliação cognitiva e funcional, isso deve a um aumento relativo no estado pró-inflamatório, logo, o estudo identificou que a periodontite está associada a um aumento no declínio cognitivo da doença de Alzheimer, independente do estado cognitivo basal, que pode ser mediada pelos efeitos na inflamação sistêmica.

Kaye (2010) determinou seu estudo para analisar a taxa de perda dentária como possível má função cognitiva em pacientes masculinos, visto que a periodontite e a cárie são consideradas os principais fatores de perda dentária. Num estudo longitudinal, 1.231 inscritos homens dentados entre 28 e 70 anos no baseline, que começou em 1968 que foram acompanhados por 32 anos, a partir de exames odontológicos. Testes cognitivos foram realizados entre os anos de 1993-2001. Homens que desenvolveram baixo status de teste cognitivo foram relatados com idade avançada, menor instrução estudantil, perderam mais dentes e apresentavam 40% ou mais de perda óssea alveolar, e eram mais propensos a ter doença coronária crônica do que os homens cujos resultados dos testes permaneceram normais. Os resultados indicaram que, para cada dente perdido por década, o risco de uma

baixa pontuação no teste cognitivo aumentou 9% para 12%. Com base na previsão foi confirmada nesta coorte, onde 86% dos participantes tiveram a média de 12 dentes perdidos por década, o risco de cognição prejudicada se aproximaria 100%. Uma taxa tão rápida de perda dentária em idosos é provavelmente um sinal de periodontite grave, logo o estudo associou que as taxas de perda dentária em progressão da periodontite demonstram um subsequente declínio na função cognitiva. Estes achados apoiaram a hipótese de que a saúde bucal é um fator determinante e modificável importante da função cognitiva e demonstra que a inflamação periférica contribui para o desenvolvimento de demência e comprometimento cognitivo.

No mesmo sentido dos achados de Stein (2012), Kaye (2010) e Ide (2016); outros estudos longitudinais de Chen, Wu, Chang (2017) também observaram uma relação entre a presença de periodontite. Desta vez, foi realizado estudo utilizando a Base de Dados de Pesquisa do Sistema Nacional de Seguro de Taiwan para determinar se os pacientes com PC estão ligados ao maior risco de desenvolver DA. Com dados de 1996–2013, a amostra incluiu um total de 9.291 pacientes com periodontite crônica e 18.672 pacientes sem periodontite, a idade média dos pacientes foi de ≥ 50 anos, logo, o tempo de acompanhamento dos pacientes expostos e não expostos a PC foram de 10 anos, iniciadas a partir da data do índice até o diagnóstico de DA. Os pesquisadores reforçam que inflamação sistêmica causada por patógenos periodontais pode ser um fator na disfunção endotelial e doença vascular caracterizando ativação microglial e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para o estado inflamatório da região central sistema nervoso. Como doença sistêmica de baixo grau, a PC pode envolver a liberação lenta de citocinas pró-inflamatórias e elevado PCR na circulação sistêmica. Sendo assim, foi observado uma relação potencial de causa e efeito entre PC e DA, onde foi expressado após os 10 anos de acompanhamento, diagnósticos com DA em 115 (1,24%) pacientes expostos e 208 (1,11%) pacientes não expostos a PC.

Kubota *et al.* (2014) afirma que a inflamação crônica, medida pela inflamação sérica de marcadores como IL-1, IL-6, IL-10, TNF, PCR, está associada a um risco aumentado de alterações cognitivas declínio e demência, bem como da periodontite. Dessa forma, foi realizado estudo com 28 pacientes japoneses, 14 pacientes com periodontite e 14 pacientes clinicamente saudáveis. Esses passaram por avaliações que incluiu coletas de amostra de tecido gengival, extração de RNA, análises de microarray, análise de qRT-PCR, estatística, histopatológico, anticorpos, imuno-histoquímica e imunofluorescência dupla. A partir destes

foi determinado os perfis de amostras de pacientes, onde localizou-se através dos tecidos gengivais afetados pela periodontite uma regulação aumentada dos genes transcritos para a DA, incluindo APP, C1QA e IL-1b comparado aos pacientes saudáveis. As medidas de qRT-PCR foram mecanismos úteis para detectar genes químicos na periodontite, como fatores de comprometimento inflamatório que podem ser críticos no início e progressão de doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, como DA, cardiovascular, vários tipos de câncer, diabetes e a periodontite.

Poole *et al.* (2013) investigou através de um estudo caso-controle a presença de três bactérias patogênicas periodontais sendo elas, *P. gingivalis*, *T. denticola*, e *T. Forsythia* em secções de tecido cerebral obtidas de 12 a 24 horas após a morte, em 10 pacientes com DA e 10 pacientes controles não relacionados à DA. A partir dos métodos de amostras de cérebro humano e secções de tecidos, cultura *in vitro* de células, marcação por imunofluorescência em secções do tecido cerebral, marcação por imunofluorescência de células e análise por imunotransferência. Obteve-se o resultado através da marcação imunológica e imunotransferência onde as evidências implicaram a presença de LPS de *P. gingivalis* em quatro amostras nos 10 casos de DA e não detectada evidência de LPS de *P. gingivalis* em tecidos de caso-controle não relacionados a DA, sendo que, em secções do tecido cerebral, antígenos mal detectaram *T. denticola*, e *T. Forsythia*. Concluindo que o fator de virulência que atinge o cérebro humano sugere um papel inflamatório na patologia existente da DA.

Por outro lado, alguns estudos de desenho longitudinal não observaram associação positiva entre periodontite e DA. Montoya *et al.* (2019) examinou o impacto da inflamação da periodontite na relação da deficiência cognitiva/demência, utilizando técnicas multiplex para analisar um conjunto de biomarcadores de inflamação sorológica em uma população de idosos. Foram incluídos na pesquisa pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) ou demência, acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer e distúrbios relacionados, em casos controle eram indivíduos da mesma faixa etária dos casos, mas sem comprometimento cognitivo. O grau de periodontite foi classificado pela porcentagem de sítios com perda de inserção existente. Foi realizada análise de 29 biomarcadores em 178 casos. Em conclusão, Montoya e seus colaboradores não confirmaram que a inflamação sistêmica derivada de doença periodontal desempenha um papel relevante na etiologia do comprometimento cognitivo, isso devido a observação de inferiores concentrações em soro de biomarcadores em pacientes com comprometimento cognitivo e periodontite mais grave, do que nos controles sem comprometimento cognitivo.

Segue na mesma conclusão um estudo de caso-controle de Sun *et al.* (2020) que considera improváveis as evidências para apoiar a periodontite como um fator causal para o desenvolvimento da DA. A partir de uma análise de estudo de dados da associação genômica (GWAS) cinco polimorfismos de nucleotídeos (SNPs) foram utilizados como instrumentais variáveis para periodontite em 4.924 casos e 7.301 casos-controles, e sete polimorfismos de nucleotídeos (SNPs) para validar a associação a DA em 21.982 casos e 41.944 casos-controles. Houve evidências sugestivas de periodontite sendo associada a um maior risco de DA ($P = 0,02$), contudo as predisposições genéticas são consideradas importantes tanto para o início e progressão da periodontite, logo os mecanismos biológicos para a maioria desses SNPs relacionados à periodontite não são claros.

O estudo realizado apresenta limitações no que se refere à contemporaneidade da associação da periodontite e a doença de Alzheimer, bem como as múltiplas análises que incluem fatores diversificados de resultados, diferenças na sua concepção, critérios de diagnóstico e variáveis no método de estudo. A complexibilidade dos dados químicos, laboratoriais, biológicos, histológicos e genéticos limitaram o desfecho desse trabalho. O fato de não ter sido criada uma estratégia de busca específica para este estudo, e também, pode ter limitado o acesso dos pesquisadores a algumas publicações. Contudo, este estudo possui como ponto forte ter incluído, na sua maioria, estudos de desenho longitudinal, com bom período de acompanhamento.

Diante dos estudos analisados, observamos uma provável relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer devido a associação de citocinas pró-inflamatórias, da mesma maneira que, ao decorrer do acompanhamento de pacientes com periodontite, houveram dados relativos ao aumento do comprometimento cognitivo e/ou demência, sendo esse, considerado um fator proeminente para associação a doença de Alzheimer.

6 CONCLUSÃO

Os dados obtidos constituíram em um ponto de partida para elaboração deste trabalho, principalmente levando em consideração que os estudos, em sua maioria, evidenciaram a relação entre a inflamação da periodontite e sua viabilidade de comprometer o estado cognitivo desencadeando na doença de Alzheimer. Embora as conclusões dos estudos sejam na maior parte, favoráveis a essa relação, os critérios de diagnóstico da inflamação periférica da periodontite como provável fator causal ainda estão sendo aprimorados, no que se refere às comparações e diferenças de concepção para a busca de resultados que geram a confirmação desse envolvimento.

O peso das evidências acumuladas é um critério a ser avaliado e estabelecido para relacionar a manifestação da periodontite em diferentes doenças sistêmicas, logo, a conexão entre os processos inflamatórios periféricos e as doenças neurodegenerativas devem ser acompanhados, evitando a remissão simultânea da doença, objetivando ao mesmo tempo na distinção do progresso de sua patogênese. Ainda que ambas patologias apresentem etiopatogenia diferente, elas compartilham fatores de risco em comum, estes podem influenciar o início, a gravidade e progressão da doença de Alzheimer a partir do elo particular da inflamação.

Por fim, independentemente do mecanismo pelo qual a inflamação sistêmica da periodontite é desencadeada, os dados apresentados documentam o potencial que ela apresenta em influenciar as doenças sistêmicas, incluindo as neurológicas crônicas como a DA, sendo assim, conclui-se a relevância da continuidade dos estudos sobre os patógenos da periodontite induzida a outros sítios do organismo.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBANDAR, J.M.; SUSIN, C.; HUGHES, F.J. **Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations.** Journal of periodontology. v. 45, n 20, 2018 p. s183-s203.
- ALMEIDA, R. F. *et al.* **Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas.** Revista Portuguesa de Clínica Geral. v. 22, n. 3, 2006, p. 379-390.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **2009 Alzheimer's disease facts and figures.** Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association. v. 5, 2009, p. 234-270.
- AWANO, S. *et al.* **Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly.** Journal of Dental Research. v. 87, 2008, p. 334- 339.
- BERGLUNDH, T.; DONATI, M. **Aspectos da resposta adaptativa do hospedeiro na periodontite.** Journal of Clinical Periodontology. v. 32, n 6, 2005, p. 87-107.
- BERTOLDI, C. *et al.* **Risk factors and socioeconomic condition effects on periodontal and dental health: A pilot study among adults over fifty years of age.** European Journal of Dental. v. 7, 2013, p. 336- 346.
- BILLINGS, M. *et al.* **Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012.** Journal of Clinical Periodontology. v. 45, 2018, p. 130- 148.
- CATON, J. G. *et al.* **A New Classification Scheme for Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions - Introduction and Key Changes From the 1999 Classification.** Journal of Clinical Periodontology. v. 45, 2018, p. 1-8.
- CHEN, C. K.; WU, Y. T.; CHANG, Y. T. **Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched cohort study.** Archives of Oral Biology. v. 9, 2017, p. 56.
- COUREUIL, M.; LÉCUYER, H.; BOURDOULOUS, S.; NASSIF, X. **A trip to the brain: a view of how bacterial pathogens cross the barriers of the brain and blood.** Nature Reviews Microbiology. v.15, 2017, p. 149-159.
- D'AIUTO, F. *et al.* **Periodontitis: From Local Infection to Systemic Diseases.** International Journal Immunopathology and Pharmacology. v. 18, 2005, p. 1-11.
- DARVEAU, R. P.; HAJISHENGALLIS, G.; CURTIS, M. A. **Porphyromonas Gingivalis as a Potential Community Activist for Disease.** Journal of Dental Research. v. 91, 2012, p. 816-820.
- DIOGUARDI, M. *et al.* **The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review.** Journal of Clinical Medicine. v. 9, 2020, p. 495.

DOMINY, S. *et al.* **Porphyromonas gingivalis** in Alzheimer's Disease Brains: Evidence for Disease Causation and Treatment With Small-Molecule Inhibitors. *Science advances*. v. 5, n 1, 2019.

EKE, P. *et al.* **Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: 2009 and 2010.** *Journal of Dental Research*, v. 91, n 10, 2012, p. 914-20.

FERES, M. *et al.* **The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth.** *Periodontology 2000*. v. 72, 2016, p. 30-53.

FERRI, C. P. *et al.* **Global Prevalence of Dementia: A Delphi Consensus Study.** *The lancet*. v. 366, 2005, p. 2112-2117.

FILOCHE, S.; WONG, L.; SISSONS, C. H. **Oral Biofilms: Emerging Concepts in Microbial Ecology.** *Journal of Dental Research*. v. 89, 2010, p. 8-18.

FORNER, L.; LARSEN, T.; KILIAN, M.; HOLMSTRUP, P. **Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation.** *Journal of Clinical Periodontology*. v. 33, 2006, p. 401- 407.

FRANCESCHI, C.; CAMPISI J. **Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases.** *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. v. 69, 2014, p. 4-9.

FRENCKEN, J. E. *et al.* **Global Epidemiology of Dental Caries and Severe Periodontitis- A Comprehensive Review.** *Journal of Clinical Periodontology*. v.44, 2017, p. 94-105.

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

GRAU, A. J. *et al.* **Periodontal Disease as a Risk Factor for Ischemic Stroke.** *Stroke*. v. 35, 2004, p. 496-501.

GRAVES, D. T.; JIANG, Y.; GENCO, C. **Periodontal Disease: Bacterial Virulence Factors, Host Response and Impact on Systemic Health.** *Current Opinion in Infectious Diseases*. v. 13, 2000, p. 227-232.

GURAV, A. N. **A doença de Alzheimer e periodontite.** *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992). v. 60, 2014, p. 173-180.

GUTIERREZ, B. A. O. *et al.* **Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos?** *Ciência & Saúde coletiva*. v.19, n. 11, 2014.

HAJISHENGALLIS, G. **Aging and Its Impact on Innate Immunity and Inflammation: Implications for Periodontitis.** *Journal of Oral Biosciences*. v. 56, 2014, p. 30-37.

HAJISHENGALLIS, G. **Periodontitis: From Microbial Immune Subversion to Systemic Inflammation.** *Nature Reviews Immunology*. v.15, 2015, p. 30-44.

HAN, Y. W.; WANG, X. **Mobile microbiome: oral bacteria in extra oral infections and inflammation.** Journal of Dental Research. v. 92, 2013, p. 485-491.

HARDING, A. *et al.* **Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease?** Journal of Alzheimer's Disease. v. 58, 2017, p. 337-348.

HARVEY, J. D. **Periodontal Microbiology.** Dental Clinics of North America, v. 1, n 2, 2017, p. 253-269.

HASHIOKA, S. *et al.* **The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanism.** International Journal of Molecular Sciences. v. 20, 2019, p. 3723.

IDE, M. *et al.* **Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease.** Journal Plos One. v. 11, n 3, 2016, e0151081.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Características gerais dos moradores 2012-2016.** Rio de Janeiro. IBGE, 2017.

ISHIKAWA, M. *et al.* **Oral *Porphyromonas Gingivalis* Translocates to the Liver and Regulates Hepatic Glycogen Synthesis Through the Akt/GSK-3 β Signaling Pathway** *Biochim. Biophys.* Biochimica et Biophysica Acta. v. 1832, 2013, p 2035-2043.

KASSEBAUM, N. J. *et al.* **Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-Regression.** Journal of Dental Research. v. 93, 2014, p. 1045-1053.

KAYE, E. K. *et al.* **Tooth Loss and Periodontal Disease Predict Poor Cognitive Function in Older Men.** Journal of the American Geriatrics Society. v. 58, 2010, p. 713-718.

KUBOTA, T. *et al.* **Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues.** v. 59, n 6, 2014, p. 586-94.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. **Alzheimer's Disease.** European Journal of Neurology. v. 25, 2018, p. 59-70.

LANG, N. P.; SUVAN, J. E.; TONETTI, M. S. **Risk Factor Assessment Tools for the Prevention of Periodontitis Progression a Systematic Review.** Journal of Clinical Periodontology. v. 42, 2015, p. 59-70.

LEBLHUBER, F. *et al.* **Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease?** Journal Wiener klinische Wochenschrift. 2020

LEE, B. *et al.* **Home Return After Surgery in Patients Aged Over 85 Years Is Associated With Preoperative Albumin Levels, the Type of Surgery, and APACHE II Score.** World Journal of Surgery. v. 41, 2017, p. 919-926.

LI, L. *et al.* **Intracellular Survival and Vascular Cell-To-Cell Transmission of *Porphyromonas Gingivalis*.** BMC Microbiology. v. 8, 2008, p. 26.

LINDHE, J.; LANG, N.; KARRING, T. **Treaty of Clinical Periodontics and Oral Implantology**. 5ª edição. Editora Blackwell Publishing Ltda, Oxford, 2008.

LOOS, B.G. **Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis**. Journal of Periodontology. v. 76, 2005, p. 2106-2115.

LOSSINSKY, A.S.; SHIVERS, R.R. **Structural pathways for macromolecular and cellular transport across the blood-brain barrier during inflammatory conditions. Review**. Histology and Histopathology. v. 19, 2004, p. 535- 564.

MAHENDRA, J. *et al.* **Prevalence of periodontal pathogens in coronary atherosclerotic plaque of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery**. Journal of Maxillofacial and Oral Surgery. v. 8, 2009, p. 108-113.

MARSH, P. D. **Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style**. Journal of Clinical Periodontology. v. 32, n 6, 2005, p. 7-5.

MAWANDA, F.; WALLACE, R. **Can Infections Cause Alzheimer's Disease?**. Epidemiologic Reviews. v. 35, 2013, p. 161-180.

MESTNIK, M. J. *et al.* **Short-term Benefits of the Adjunctive Use of Metronidazole Plus Amoxicillin in the Microbial Profile and in the Clinical Parameters of Subjects With Generalized Aggressive Periodontitis**. Journal of Clinical Periodontology. v. 37, 2010, p. 353-365.

MINISTÉRIO DA CIDADANIA E SECRETARIA ESPECIAL DO DESENVOLVIMENTO SOCIAL. **Estratégia Brasil Amigo da Pessoa Idosa**. Brasil, 2018.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. C. G.; SILVA, A. L. A. **O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras**. Revista Brasileira de Geriatria, Rio de Janeiro, v. 19, n 3, 2016, p. 507-519.

MONTOYA, J. A. G. *et al.* **Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment**. Gerodontologia. v. 37, n 1, 2019, p. 11-18.

MOUGEOT, J. L.C. *et al.* **Porphyromonas gingivalis is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries**. Journal of Oral Microbiology. v. 9, 2017, 1281562.

NOBLE, J. M. *et al.* **Periodontitis Is Associated With Cognitive Impairment Among Older Adults: Analysis of NHANES-III**. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. v. 80, 2009, p. 1206-1211.

NOBLE, J. M. *et al.* **Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated With Incident Alzheimer Disease**. Plos one. v. 9, 2018, 114959.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). Nações Unidas Brasil. **A ONU e as pessoas idosas**.

PAPAPANOU, P. N. *et al.* **Periodontitis: Consensus Report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions.** Journal of Periodontology. v. 89, 2018, p. 173-182.

PETERSON, C.T. *et al.* **Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota.** Clinical and Experimental Immunology. v. 179, 2015, p. 363- 377.

POOLE, S. *et al.* **Determining the Presence of Periodontopathic Virulence Factors in Short-Term Postmortem Alzheimer's Disease Brain Tissue.** Journal of Alzheimer's Disease. v. 36, 2013, p. 665-677.

ROCHA, P.; MARTINS, A.; TEIXEIRA, L.; REIS, J. **Processo inflamatório e neuroimunomodulação na doença de Alzheimer: revisão da literatura.** Revista neurociência. v.19, 2010, p. 300-313.

ROMÁN-MALO, L.; BULLON, P. **Influence of the Periodontal Disease, the Most Prevalent Inflammatory Event, in Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Linking Nutrition and Energy Metabolism.** International Journal of Molecular Sciences, v. 18, n 7, 2017, p. 1438.

SHOEMARK, D. K.; ALLEN, S. J. **The microbiome and the disease: reviewing the links between the oral microbiome, aging, and Alzheimer's disease.** Journal of Alzheimer's Disease, v. 43, n 3, 2015, p. 725-38.

SINGHRAO, S. K. *et al.* **Chronic *Porphyromonas gingivalis* Infection Accelerates the Occurrence of Age-Related Granules in ApoE Mice Brains.** Journal of Oral Microbiology. v. 17, n 9, 2017, 1270602.

SINGHRAO, S. K. *et al.* **Oral Inflammation, Tooth Loss, Risk Factors, and Association With Progression of Alzheimer's Disease.** Journal of Alzheimer's Diseases. v. 42, 2014, p. 723-737.

SINGHRAO, S. K. *et al.* ***Porphyromonas Gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links With Alzheimer's Disease.** Mediators of Inflammation. v. 2015, 2015, 137357.

SMALL, D. H.; CAPPAL, R. **Alois Alzheimer and Alzheimer's Disease: A Centennial Perspective.** Journal of Neurochemistry. v. 99, 2006, p. 708-710.

SOCHOCKA, M. *et al.* **Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilitie s. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation.** Current Alzheimer Research. v. 14, 2017, p. 978-990.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. **Periodontal Microbial Ecology.** Periodontology 2000. v. 38, 2005, p. 135-187.

STEFFENS, J. P.; MARCANTONIO, R. A. C. **Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: guia Prático e Pontos-Chave.** Revista de Odontologia da UNESP. v. 47, 2018, p. 189-197.

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

SUN, Y. Q. *et al.* **Mixed evidence for the relationship between periodontitis and Alzheimer's disease: A bidirectional Mendelian randomization study.** Journal Plos One. v. 15, n 1, 2020, e0228206.

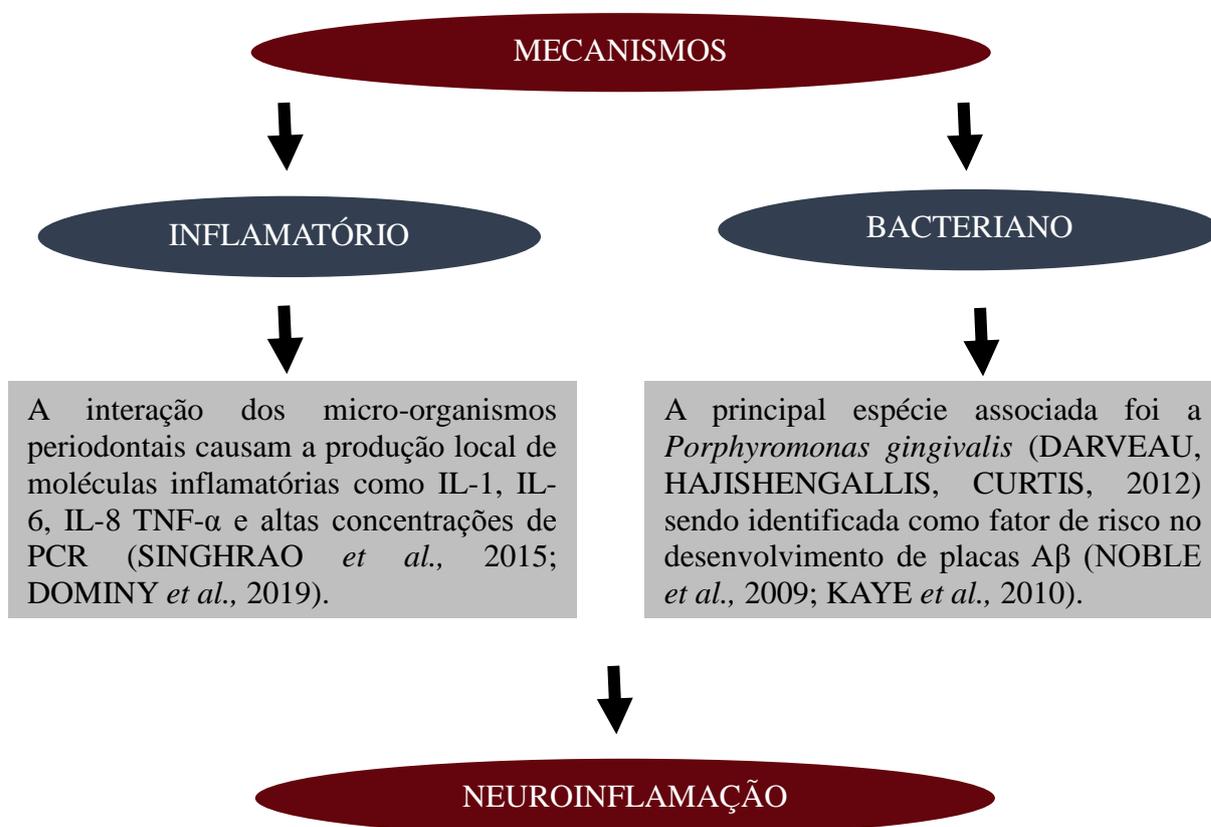
TELES, R. *et al.* **Lessons Learned and Unlearned in Periodontal Microbiology.** Periodontology 2000. v. 62, 2013, p. 95-162.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. **Staging and Grading of Periodontitis: Framework and Proposal of a New Classification and Case Definition.** Journal of Clinical Periodontology. v. 46, 2018, p. 787.

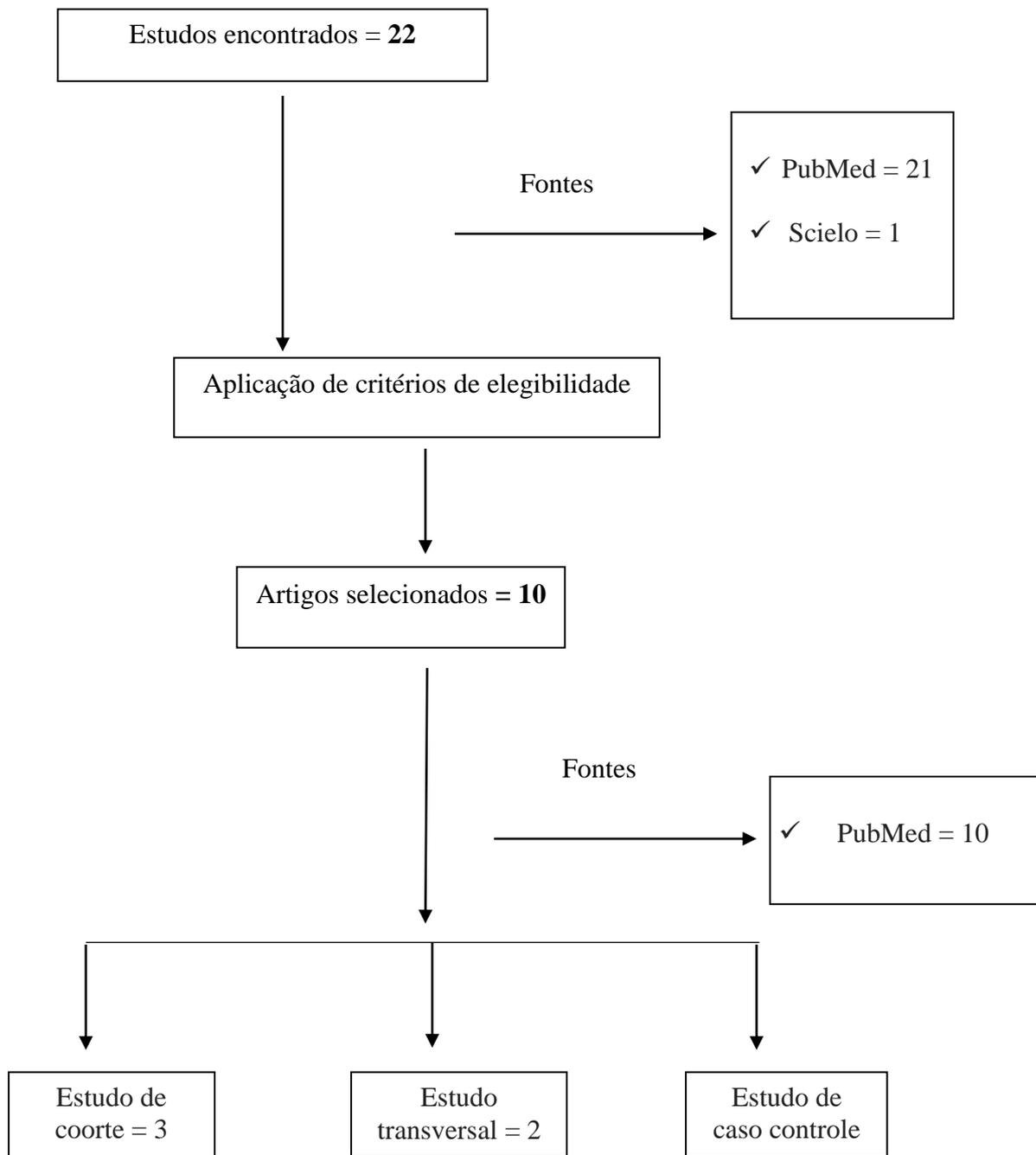
VAN DER KANT, R.; GOLDSTEIN, L. S. B.; OSSENKOPPELE, R. **Amyloid- β -independent Regulators of Tau Pathology in Alzheimer Disease.** Nature Reviews Neuroscience. v. 21, 2020, p. 21-35.

8 APÊNDICES

8.1 Apêndice A - Figura 1: Os mecanismos em que a periodontite causa a neuroinflamação



8.2 Apêndice B - Figura 2: Fluxograma



8.3 Apêndice C - Tabela 1: Principais estudos sobre a relação da periodontite e a doença de Alzheimer encontrados a partir da busca bibliográfica entre os períodos 2010 a 2020. Número de estudos (10).

Autor / ano / local	Número de participantes do estudo e desenho do estudo	Objetivo	Resultados	Conclusões
KAYE, <i>et al.</i> 2010, REINO UNIDO	Quinhentos e noventa e sete homens dentados entre 28 e 70 anos na linha de base do estudo que foram acompanhados por 32 anos. Estudo de coorte.	Analisar a taxa de perda dentária como possível má função cognitiva em homens, visto que a periodontite e a cárie são consideradas os principais fatores de perda dentária.	Os resultados indicaram que, para cada dente perdido por década, existe o risco de baixa pontuação no teste cognitivo aumentada 9% para 12%, logo com base nos dados deste estudo, onde 86% dos participantes tiveram a média de 12 dentes perdidos por década, o risco de cognição prejudicada se aproximaria 100%.	Risco de declínio cognitivo em homens mais velhos aumenta à medida que mais dentes são perdidos. Estes achados apoiam a hipótese de que a saúde bucal é importante determinante modificável importante da função cognitiva e demonstra que a inflamação periférica contribui para o desenvolvimento de demência e comprometimento cognitivo
IDE, <i>et al.</i> 2016, ESTADOS UNIDOS	60 participantes com Doença de Alzheimer leve a moderada, foram avaliados cognitivamente, e recolhidas amostras de sangue para marcadores inflamatórios sistêmicos. Estudo de coorte.	Determinar a associação da periodontite com o aumento da gravidade da doença de Alzheimer e o declínio cognitivo, pelo aumento do estado pró-inflamatório sistêmico.	A presença de periodontite no <i>baseline</i> foi associada a uma queda nos níveis de soro IL-10 ⁸ , e de linha de base de soro <i>P. gingivalis</i> ¹⁰ e aumento dos níveis séricos de TNF α ¹³ .	A presença de periodontite no início do estudo não estava relacionada ao estado cognitivo basal, mas durante o acompanhamento de 6 meses houve um aumento de 6 vezes na taxa de declínio.

STEIN, <i>et al.</i> 2012, ESTADOS UNIDOS	158 participantes que estavam cognitivamente intactos na coleta de sangue venoso basal foram analisados quanto à imunoglobulina G, níveis corporais as sete bactérias orais associadas à periodontite. Estudo de coorte.	Examinar os níveis séricos de anticorpos de bactérias da doença periodontal em participantes que eventualmente se converteram em DA ⁵ comparados com os níveis de anticorpos em indivíduos controle.	Os níveis de anticorpos para <i>F nucleatum</i> e <i>P intermedia</i> aumentaram significativamente o consumo sérico basal nos pacientes com DA ⁵ comparado aos controles. Contudo, dados anos antes do diagnóstico clínico de DA ⁵ ou comprometimento cognitivo leve (CCL ³), os níveis de anticorpos <i>Treponema denticola</i> e <i>Porphyromonas gingivalis</i> estavam elevados, estes, ainda quando eram cognitivamente normais.	Este estudo fornece dados iniciais que demonstram anticorpos elevados para doenças periodontais. Diminuir a carga bacteriana em indivíduos anos antes do comprometimento cognitivo pode ser importante, uma vez que a doença periodontal poderia contribuir potencialmente para o risco de início/progressão da DA ⁵ .
POOLE, <i>et al.</i> 2013, INGLATERRA	Análise em secções de tecido cerebral obtidas de 12 a 24 horas após a morte, em 10 pacientes com DA ⁵ e 10 pacientes controles não relacionados à DA ⁵ . Estudo caso-controle	Estabelecer uma ligação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer através da identificação das principais bactérias da doença periodontal sendo elas, <i>Treponema denticola</i> , <i>Tannerella forsythia</i> e <i>Porphyromonas Gingivalis</i> ¹⁰ .	Obteve-se o resultado através da marcação imunológica e imunotransferência onde as evidências implicaram a presença de LPS de <i>P. gingivalis</i> ¹⁰ em quatro amostras nos 10 casos de DA ⁵ e não detectada evidência de LPS de <i>P. gingivalis</i> ¹⁰ em tecidos de caso-controle não relacionados a DA ⁵ .	Concluindo que o fator de virulência que atinge o cérebro humano sugere um papel inflamatório na patologia existente da DA ⁵ .

KUBOTA; <i>et al.</i> 2014, JAPÃO	28 pacientes japoneses, 14 pacientes com periodontite e 14 pacientes clinicamente saudáveis e sem histórico de doença periodontal, que possuíam no mínimo 20 elementos dentários, não fumantes, não diabéticos sem uso de antibióticos sistêmicos ou anti-inflamatórios nos últimos meses. Estudo caso-controle.	Analisar a inflamação crônica, está associada a um risco aumentado de alterações cognitivas declínio e demência, bem da periodontite.	Localizou-se através dos tecidos gengivais afetados pela periodontite uma regulação aumentada dos genes transcritos para a DA ⁵ , incluindo APP ¹ , C1QA ² e IL-1b ⁸ comparado aos pacientes saudáveis.	As medidas de qRT-PCR ¹² foram mecanismos úteis para detectar genes químicos na periodontite, como fatores de comprometimento inflamatório que podem ser críticos no início e progressão de doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, como DA ⁵ , cardiovascular, vários tipos de câncer, diabetes e a periodontite.
CHEN,WU e CHANG, 2017; TAIWAN	A amostra incluiu um total de 9291 pacientes com periodontite crônica e 18.672 pacientes sem periodontite crônica com idade média ≥50 anos, com acompanhamento de 10 anos. Estudo de caso-controle.	Determinar se os pacientes com periodontite crônica têm maior risco de desenvolver Doença de Alzheimer.	Pacientes com PC ¹¹ tiveram maior prevalência de hiperlipidemia, depressão e lesão traumática cerebral, bem como maior pontuação do índice de comorbidade do que a coorte não exposta. Pacientes com 10 anos de exposição a PC ¹¹ apresentaram maior risco de desenvolver DA ⁶ do que grupos não expostos.	Demonstram que a exposição à PC ¹¹ em 10 anos foi associada a um aumento de 1,707 vezes ao risco de desenvolver DA ⁵ . Esses achados destacam a necessidade de prevenir a progressão da doença periodontal e promover serviços de saúde.

MONTOYA, <i>et al.</i> 2019, ESPANHA	Uma análise de 29 biomarcadores em 178 casos, desses 22 com comprometimento leve ou sem demência e 156 com demência, e 131 casos controle saudáveis. Estudo de caso-controle	Examinar o impacto da inflamação da periodontite na relação da deficiência cognitiva/demência, utilizando técnicas multiplex para analisar um conjunto de biomarcadores de inflamação sorológica em uma população de idosos.	No momento da amostragem, 11 dos 29 biomarcadores inflamatórios estavam associados com comprometimento cognitivo em pacientes com periodontite mais grave. Contudo, observaram inferiores concentrações sorológicas de biomarcadores em pacientes com comprometimento cognitivo e periodontite mais grave do que nos controles sem comprometimento cognitivo.	Com base nos resultados, não é possível confirmar que a inflamação sistêmica derivada da doença periodontal tem um papel relevante na etiologia das doenças cognitivas.
SUN, <i>et al.</i> 2020, BÉLGICA	Utilizaram dados de estudos de associação genômica (GWAS ⁶) sobre periodontite e o risco de DA ⁵ . Da periodontite (4.924 casos vs. 7.301 controles) da DA ⁵ (21.982 casos vs. 41.944 controles). Estudo de caso-controle.	Examinar a potencial relação causal entre periodontia crônica e DA ⁵ bidirecionalmente na população de ascendência europeia.	Houveram evidências sugestivas de periodontite sendo associada a um maior risco de DA ⁵ ($P=0,02$). No entanto, essa associação não foi verificada usando os 7 polimorfismos de nucleotídeo único, ($P=0,59$). Não houve associação de DA ⁵ prevista geneticamente com o risco de periodontite, ($P=0,85$).	Não houve evidências convincentes para apoiar a periodontite, sendo um fator causal para o desenvolvimento da DA ⁵ . Havia também evidências limitadas para sugerir a responsabilidade genética de a DA ⁵ estar associada com risco de periodontite.
SOCHOCKA; <i>et al.</i> 2017, POLÔNIA	128 pacientes, sendo 83 mulheres e 45 homens, com idades entre 55 e 90 anos,	Verificar se o mau estado de saúde periodontal pode estar associado a	Confirma-se a presença de declínio cognitivo e de mediadores inflamatórios	Os processos inflamatórios alteram e facilitam o processo da prevalência de vários

	sob os cuidados dos Departamento de Periodontia e Psiquiatria da Universidade Médica Wroclaw da Polônia e Alemanha. Estudo transversal.	comprometimento cognitivo e demência através da exacerbação da inflamação sistêmica.	relacionados com problemas periodontais, sendo que estes, agravam a inflamação sistêmica.	sintomas, podendo exacerbar a inflamação sistêmica da Doença de Alzheimer e aprofundar lesões neurodegenerativas.
LEBLHUBER, <i>et al.</i> 2020, ÁUSTRIA	De 55 pacientes, 20 pacientes foram recrutados com provável diagnóstico da doença de Alzheimer. Estudo transversal.	Analisar se periodontite crônica leva à inflamação sistêmica através de patógenos orais que podem ser efeito a doença de Alzheimer.	Como principal resultado deste estudo, <i>P. gingivalis</i> ¹⁰ , o patógeno mais virulento das bactérias associados a periodontite apresentou menor MEEM ⁹ ($p < 0,05$) embora relatado fracamente em nos pacientes no CDT ⁴ ($p < 0,06$), sendo assim, um possível vínculo entre o um patógeno periodontal e a neuroinflamação.	Na DA ⁵ , o <i>P. gingivalis</i> ¹⁰ afeta a barreira hematoencefálica pela permeabilidade e devido ao desequilíbrio das funções imunológicas. Em 35% desses pacientes com comprometimento cognitivo foram encontradas bactérias periodontais patogênicas.

¹Proteína Precursora de Amiloide; ²Proteína complementar de cadeias polipeptídicas; ³Comprometimento cognitivo leve; ⁴Clock Drawing Test; ⁵doença de Alzheimer; ⁶Associação genômica; ⁷interleucina 10; ⁸interleucina 1 beta; ⁹Mini exame de estado mental; ¹⁰*Porphyromonas gingivalis*; ¹¹Periodontite crônica; ¹²quantitativo em tempo real – reação da cadeia polimerase; ¹³Fator de Necrose Tumoral Alfa.