José Augusto Ferrari Cestari

**Comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer:
prevalência de infecção bucal e níveis séricos de parâmetros
inflamatórios**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof^a. Dra. Silvia Regina
Dowgan T. De Siqueira

São Paulo

2013

Dedicatória

Dedico este trabalho especialmente,

Aos meus pais José Augusto Cestari e Cristina Leonor Fogal Ferrari, que não são mestres por titulação, mas por merecimento. Obrigado pelo exemplo de pai e mãe e por tudo que aprendi com vocês.

À minha Irmã Fernanda Ferrai Cestari, pela amizade e carinho.

A toda a minha família, pelo apoio incondicional.

A Natália Amdi, minha companheira, meu norte e sempre incentivadora. Você faz toda a diferença. Obrigado por fazer meus dias sempre mais felizes.

Agradecimientos

À minha orientadora Prof^a. Dra. Silvia RDT de Siqueira, pela amizade e por todo carinho, empenho e dedicação em dividir todo o seu conhecimento.

Ao Prof. Dr. José Tadeu Tesseroli de Siqueira, pelo incentivo, apoio e contribuição desde o início deste projeto.

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini, pela oportunidade de realizar este trabalho junto ao Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento e pelas considerações que contribuíram para este estudo.

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, por transmitir com muita sabedoria todo o seu conhecimento sobre dor.

Ao Prof. Dr. Wilson Jacob Filho, por ter contribuído e apoiado esta pesquisa.

A todos os integrantes do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, em especial à Dra. Sônia Brucki, ao Dr. Fábio Porto e ao Dr. Renato Anghinah.

Ao Prof. Dr. Jorge Kalil, pela colaboração e contribuição neste trabalho.

Aos residentes e aprimorandos de odontologia hospitalar do HC que me

auxiliaram neste trabalho.

Às funcionárias da Neurologia, Sra. Meire, Thaís, Reiko e Alair pela colaboração neste trabalho e por serem sempre muito prestativas.

À Dra. Eliane Prado e ao Dr. Reinaldo pela colaboração e incentivo.

Às amigas Thais Rolim e Talissa que do início ao fim sempre contribuíram para este trabalho.

À Dra. Michelle Ichida, que sem seu apoio a realização deste trabalho não existiria.

Ao Sr. Hécio Rodrigues e a todos os funcionários do laboratório de investigação em Imunologia que foram sempre muito solícitos.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram e entenderam a minha ausência durante o período de realização deste trabalho.

A todos os pacientes que participaram deste estudo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias / elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. – São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação - DBD/FMUSP, 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS	1
LISTA DE FIGURAS	1
LISTA DE TABELAS	1
RESUMO.....	1
SUMMARY	1
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	6
3.1 O ENVELHECIMENTO NA POPULAÇÃO BRASILEIRA.....	7
3.2 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA).....	8
3.3. COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE (CCL).....	12
3.4. INFECÇÕES BUCAIS E ENVELHECIMENTO	13
3.5. DOENÇA PERIODONTAL (DP).....	14
3.6. EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA PERIODONTAL (DP)	17
3.7. DOENÇA PERIODONTAL (DP) E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA	19
3.8 SAÚDE ORAL E DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)	21
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	26
4.1 DESENHO DO ESTUDO	27
4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	27
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:	28
4.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO:.....	28
4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
5. RESULTADOS	31
5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA	32
5.2. MORBIDADES ASSOCIADAS	34
5.3. CARACTERÍSTICAS COGNITIVAS E FUNCIONAIS.....	34
5.4. CARACTERÍSTICAS ODONTOLÓGICAS	36
5.5. AVALIAÇÃO PERIODONTAL.....	38
5.6. EDENTULISMO TOTAL, PARCIAL, DENTES AUSENTES, DURAÇÃO DAS PERDAS DENTÁRIAS E REABILITAÇÃO PROTÉTICA	39
5.7. QUALIDADE DA MASTIGAÇÃO	42
5.8 NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA-1 BETA(IL-1B), INTERLEUCINA-6 (IL-6) E FATOR DE NECROSE TUMORAL ALPHA (TNF-A) EM PG/ML DE ACORDO COM OS GRUPOS ESTUDADOS.....	43
6. DISCUSSÃO	50
7. CONCLUSÕES	58
8. ANEXOS	60
9. REFERÊNCIAS	72

LISTA DE ABREVIATURAS

A β	β Amilóide
AVDs	Atividades de vida diária
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CPOD	Dentes cariados, perdidos e obturados
DA	Doença de Alzheimer
DP	Doença Periodontal
DSM-IV	Manual de Estatísticas e Diagnóstico de Doenças Mentais
EDOF-HC	Equipe de Dor Orofacial da Divisão de Odontologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas
ENF	Emaranhados Neurofibrilares
GNCC	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento
IL- 1 β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina 6
IS	Índice de sangramento gengival
LIM	Laboratório de investigação médica
MEEM	Mini-exame do estado mental
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCI	Profundidade clínica de inserção
PCR	Proteína C-reativa
PCS	Profundidade clínica de sondagem
PPA	Proteína precursora do amilóide
PS	Placa senis
SNC	Sistema nervoso central
TNF- α	Fator de necrose tumoral alpha

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Análises de correlação de IL-6 com Pfeffer (A) e Mini- exame do estado mental (B).....	45
Figura 1.A - Correlação da Interleucina-6 com Questionário de atividades funcionais (Pfeffer).....	45
Figura 1.B - Correlação da Interleucina-6 com o Mini exame do estado mental (MEEM).....	46
Figura 2 - Análises de correlação de TNF- α com profundidade clínica de sondagem (PCS) média (A), profundidade clínica de inserção (PCI) média (B) e índice de sangramento gengival (IS) (C).....	47
Figura 2.A – Correlação do TNF- α com profundidade clínica de sondagem (PCS) média.	47
Figura 2.B - Correlação do TNF- α com profundidade clínica de inserção (PCI) média.....	48
Figura 2.C - Correlação do TNF- α com índice de sangramento gengival (IS)	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sócio-demográficas nos grupos estudados (N=65)	33
Tabela 2 - Morbidades associadas nos grupos estudados (N=65).....	34
Tabela 3 – Avaliação cognitiva e funcional e duração das demências nos grupos estudados (N=65).....	35
Tabela 4 – Características odontológicas de acordo com os grupos estudados (N=65)	37
Tabela 5 – Avaliação periodontal e índice de placa dentária O'leary de acordo com os grupos estudados (N=65).....	39
Tabela 6 – Edentulismo total, parcial, duração das perdas dentárias e reabilitação protética de acordo com os grupos estudados (N=65)	40
Tabela 7 – Prevalência de dentes ausentes de acordo com os grupos estudados (N=65)	40
Tabela 8 – Prevalência de mais da metade dos dentes ausentes aos 35 anos de idade de acordo com os grupos estudados e principal motivo da perda dentária de acordo com os grupos estudados (N=65)	41
Tabela 9 – Qualidade da mastigação de acordo com os grupos estudados (N=65).....	42
Tabela 10 - Níveis séricos de Interleucina-1 Beta(IL-1 β), Interleucina-6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral alpha (TNF- α) em pg/ml de acordo com os grupos estudados (N=65).....	44

RESUMO

CESTARI JAF. Comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer: prevalência de infecção bucal e níveis séricos de parâmetros inflamatórios. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Doentes que apresentam comprometimento cognitivo, como a doença de Alzheimer (DA), podem apresentar maior prevalência de infecções bucais. Entre elas, a periodontite crônica é uma infecção frequente associada ao aumento do nível sérico de marcadores inflamatórios, e recentemente tem sido apontada como um fator que pode relacionar-se à progressão da DA através de seus mecanismos sistêmicos. O objetivo deste trabalho foi verificar a prevalência de infecções bucais e os níveis séricos de IL-1 β , TNF- α e IL-6 em doentes com DA, comprometimento cognitivo leve (CCL) e idosos não-demenciados. Foram avaliados 65 idosos (25 com DA, 19 com CCL e 21 saudáveis). A avaliação incluiu o Mini Exame do Estado Mental, Questionário de Atividades Funcionais (Pfeffer), Avaliação Periodontal, índice CPOD, Questionário de Avaliação Clínica Orofacial (EDOF-HC) e avaliação de concentração sérica de IL-1 β , TNF- α e IL-6. Os doentes com DA e CCL apresentaram maior quantidade de dentes ausentes e por um período maior de tempo do que os idosos saudáveis ($P= 0.038$) e a doença periodontal (DP) foi a causa principal das perdas dentárias ($P= 0.035$). Os

doentes apresentaram maior prevalência de candidose do que os controles ($P=0.05$). As análises de correlação demonstraram que quanto maior a concentração de IL-6, pior a funcionalidade pelo índice de Pfeffer ($P<0,001$; Pearson) e pior o índice cognitivo ($P=0,018$; Pearson). Por outro lado, quanto maior a concentração de TNF- α , piores os índices IS, PCS média e máxima e PCI média e máxima ($P<0,001$; Pearson), maior o tempo de uso de próteses ($P=0,010$; Pearson) e pior o índice de placa O'Leary ($P=0,008$; Pearson). IL-6 e TNF- α se correlacionaram positivamente ($P<0,001$; Pearson). Conclui-se que há um aumento sérico de citocinas associado ao comprometimento cognitivo e à doença periodontal. Estudos futuros poderão esclarecer os mecanismos que determinam aumento de IL-6 nas demências e aumento de TNF- α nas infecções periodontais e elucidar possíveis associações entre eles.

PALAVRAS-CHAVE: doença periodontal, doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve, inflamação; infecção bucal

SUMMARY

Cestari JAF. Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: prevalence of oral infection and seric levels of inflammatory parameters. [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Patients that present cognitive impairment, as Alzheimer's Disease (AD), may have high prevalence of oral infections. Among them, chronic periodontitis is often associated to the increase of seric inflammatory biomarkers, and it recently has been referred as a factor than can change the progression of AD by its systemic mechanisms. The objective of this study was to investigate the prevalence of oral infections and seric levels of IL-1 β , TNF- α and IL-6 in patients with AD, mild cognitive impairment (MCI) and non demented elderly. Sixty-five elderly were evaluated (21 with AD, 8 with MCI and 15 healthy). The evaluation included the Mini Mental State Exam, Questionnaire of Functional Activities (Pfeffer), periodontal evaluation, DMFT, Clinical Orofacial Questionnaire (EDOF-HC) and seric concentrations of IL-1 β , TNF- α and IL-6. The patients with AD and MCI had more absent teeth and for a longer period of time than the healthy elderly ($P= 0.038$) and periodontal disease (PD) was the main cause of teeth losses ($P= 0.035$). The patients had higher prevalence of candidiasis than the controls ($P= 0.05$). The serum level of IL-6 was higher in the patients that showed bad performance in the MMSE ($P=0.018$; *Pearson*) and daily life activities - Pfeffer ($P<0.001$; *Pearson*). The TNF- α serum level was more elevated when patients had PPD, CAL, BI ($P<0.001$; *Pearson*) and O'Leary plaque index

($P=0.008$; *Pearson*). IL-6 e TNF- α were positively correlated ($P<0.001$; *Pearson*). In conclusion, there is a seric increase of cytokines associated with the cognitive impairment and periodontal disease. Future studies are necessary to clarify the mechanisms that underlie the increase of IL-6 in dementias and the increase of TNF- α in periodontal infections and possible associations between them.

KEYWORDS: periodontitis, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, inflammation,.oral infection

1 Introdução

Ao longo dos últimos cinquenta anos tem-se observado uma mudança no perfil demográfico mundial e brasileiro. Nota-se que a população está envelhecendo cada vez mais, e as predições atuais indicam que, no ano de 2050, um em cada cinco indivíduos será idoso. Com isso, é crescente a preocupação com a saúde na terceira idade, de maneira que os indivíduos possam permanecer ativos e capacitados às atividades diárias. O processo de envelhecimento, ou senescência, caracteriza-se por diminuição gradual da reserva funcional do organismo, fenômeno que compromete sua capacidade de adaptação a modificações internas ou externas, o que não implica em doença (Gomes, 2006). Os idosos podem então ser classificados em três grupos conforme sua condição geral de saúde: saudáveis (60% a 75% dos idosos), cronicamente doentes (20% a 35%) e frágeis (2% a 10%) (Gomes, 2006). Doenças cujo principal fator de risco é a idade tendem a elevar a sua prevalência e um exemplo típico é a doença de Alzheimer (DA).

Estudos em diversas partes do mundo demonstram que a prevalência de demência pode variar de 0,3% a 1% em pessoas entre 60 e 64 anos, aumentando de 42% a 68% em indivíduos com 95 anos ou mais (Jorm e Jolley, 1998). Pode-se dizer que a prevalência de demência quase dobra a cada cinco anos, depois que o indivíduo ultrapassa os 65 anos de idade. A DA é o tipo mais prevalente de demência nos países ocidentais (50%-66%). O quadro geralmente é crônico e progressivo, e sua evolução interfere nas atividades pessoais, sociais e de trabalho desses pacientes (Almeida e Nitrini, 1995). Como a prevalência da DA aumenta progressivamente com a idade e, como a proporção de idosos na população brasileira vem crescendo

rapidamente, é importante a compreensão dessa doença para a definição de políticas de saúde pública em nosso país (Nitrini, 1999).

Pacientes com DA apresentam maior prevalência de infecções bucais que são agravadas pelo comprometimento cognitivo e motor (Avlund et al., 2004; Henriksen et al., 2005; Friedlander et al., 2006; Syrjala et al., 2007; Ellefsen et al., 2009; Hatipoglu et al., 2011). Uma pobre saúde oral pode prejudicar o quadro global de saúde, a alimentação e nutrição do doente com consequências no bem-estar, conforto, qualidade e expectativa de vida (Mancini et al., 2010).

Entre as infecções bucais, a doença periodontal (DP) se destaca pela já comprovada relação com várias condições sistêmicas, incluindo afecções coronarianas, endocardite bacteriana, acidente vascular cerebral, *diabetes mellitus*, pneumonia bacteriana aguda, parto prematuro e lactentes de baixo peso ao nascimento; diversos autores sinalizam uma possível relação entre a DP e a DA (Pussinen et al., 2003; Beck e Offenbacher, 2005; Gatz et al., 2006; Lalla et al., 2007; Kamer et al., 2008; Watts, 2008; Miklossy, 2011; Stein et al., 2012). Sendo assim, é relevante realizar estudo científico que possa contribuir para esclarecer a relação das infecções bucais com a DA.

2. Objetivos

2 Objetivos

Este estudo teve por objetivo avaliar pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e DA comparados a controles quanto a:

1. Características odontológicas;
2. Prevalência de infecções bucais;
3. Níveis séricos de Interleucina - 1Beta ($IL-1\beta$), Interleucina - 6 ($IL-6$) e Fator de Necrose Tumoral Alfa ($TNF-\alpha$).

3 Revisão da Literatura

3.1 O Envelhecimento na população brasileira

A queda combinada das taxas de fecundidade e mortalidade vem ocasionando uma mudança na estrutura etária, com a diminuição relativa da população mais jovem e o aumento proporcional no número de idosos. Em 2050, seremos 259,8 milhões de brasileiros e nossa expectativa de vida, ao nascer, será de 81,3 anos. O envelhecimento da população brasileira está se acentuando: em 2000, o grupo de 0 a 14 anos representava 30% da população, enquanto os maiores de 65 anos eram apenas 5%; em 2050, os dois grupos se igualarão em 18% (IBGE, 2008). O impacto deste fenômeno se reflete na saúde pública, pois a elevação do número de idosos acarreta um aumento de casos de doenças crônicas e degenerativas que são particularmente incidentes nesta parcela da população, entre elas a DA (Herrera et al., 1998). Este fato é importante uma vez que síndromes demenciais são uma das principais causas de incapacidade e morbimortalidade na terceira idade (Machado et al., 2002). Com isso, é crescente a preocupação com a saúde durante o envelhecimento, de maneira que os indivíduos possam permanecer ativos e capacitados às atividades diárias, denominado “envelhecimento bem-sucedido” ou “envelhecimento saudável”. Atualmente, deve-se considerar o bem-estar físico, mental e social dos idosos e não apenas as doenças e morbidades associadas, e a saúde bucal se insere neste contexto, pois vai além de dentes e gengivas saudáveis (Mancini et al., 2010; Arai et al., 2012).

3.2 Doença de Alzheimer (DA)

A DA é forma mais comum de demência no Ocidente, inclusive no Brasil, onde estudo epidemiológico populacional observou 4,9% de prevalência dentre os 7,1% de indivíduos com algum tipo de demência na população com 65 anos ou mais (Herrera et al., 1998). Em outro estudo epidemiológico realizado na cidade de Ribeirão Preto - SP, foi observada uma prevalência de demência de 5,9%, sendo que a DA foi a mais prevalente, representando 60,3% de todas as demências (Lopes et al., 2012). No mundo existem aproximadamente 35 milhões de idosos com DA, sendo que a grande maioria está em países do terceiro mundo. Nos Estados Unidos, existem aproximadamente 4,7 milhões de pacientes com DA e estima-se que no ano de 2050 a população com DA será de 13,8 milhões de pessoas (Hebert et al., 2013). A DA é a forma mais comum de demência, representando de 50% a 56% de todos os casos. A incidência da doença dobra a cada 5 anos após os 65 anos de idade (Hirtz et al., 2007). Estima-se que em 20 anos as doenças mentais e neurológicas serão a segunda maior causa de morte no mundo, associada ao estresse, à pobreza e ao aumento da expectativa de vida mundial (Ministério da Saúde, 2006).

As causas da DA ainda são desconhecidas. Entretanto, muitos autores concordam que, como em outras doenças crônicas, esta se desenvolve como resultado de múltiplos fatores e não de apenas um único fator etiológico. Há uma variedade de alterações cerebrais que se iniciam até 20 anos antes dos primeiros sintomas aparecerem. No início, os indivíduos

são capazes de manter suas funções cognitivas intactas apesar das alterações cerebrais. Com o passar do tempo, o cérebro não consegue mais compensar o aumento da destruição neuronal e o indivíduo apresenta um súbito declínio da função cognitiva (Stern, 2012; Jellinger e Attems, 2013).

A DA pode ser classificada como leve, moderada ou grave, de acordo com o estadiamento da mesma, o que é bastante variável entre os indivíduos afetados (Machado, 2006). A piora ocorre de forma gradual e contínua, normalmente em um período de 8 a 12 anos (Machado, 2006). Suas características principais são problemas de memória, perdas de habilidades motoras, problemas de comportamento, linguagem e confusão mental. A DA é considerada uma síndrome (Almeida e Nitrini, 1995), e constitui um sério problema de saúde pública. Os indivíduos afetados, geralmente com mais de 65 anos, apresentam dificuldade de pensar com clareza, tendem a se confundir facilmente e apresentam diminuição no seu rendimento funcional e atividades diárias. Também ocorrem déficits de memória de evocação, desorientação de tempo e espaço, e desatenção (Machado, 2006).

O diagnóstico da DA é clínico, ou seja, não existe um método de investigação complementar que possa confirmar a doença de modo definitivo, exceto o exame histopatológico de tecido cerebral, que deve mostrar um número suficiente de placas senis (PS) e emaranhados neurofibrilares (ENF) (Caixeta, 2006). Os critérios mais usados são os do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, os do Manual de Estatísticas e Diagnóstico de Doenças Mentais (DSM-IV) e as Estatísticas da

Associação Psiquiátrica Americana. Vale ressaltar que nos países subdesenvolvidos acredita-se que a DA está associada ao precário desenvolvimento educacional das pessoas (Papaleo e Carvalho, 2000).

A DA, assim como outras demências, caracteriza-se por agregados insolúveis de proteínas, denominados depósitos amilóides (A β - β Amilóide), no cérebro e em outros tecidos. Estes agregados são resultado da precipitação de moléculas que se dobras de modo errôneo (Voet et al, 2000). A proteína precursora do amilóide (PPA) foi identificada através do agregado β amilóide de cérebros afetados e constatou-se que a PPA é composta por mais de 700 aminoácidos que se expressam amplamente nos neurônios de todo o cérebro nos indivíduos normais, bem como naqueles com DA. Ignora-se a função da PPA, embora as características estruturais da proteína sugiram que ela possa atuar como um receptor na superfície da célula para um ligante ainda não identificado (Standaert & Young, 1996). Parece que a produção de β amilóide a partir da PPA decorre da clivagem proteolítica anormal desta proteína (Standaert & Young, 1996; Voet et al, 2000).

Os ENF são feixes de filamentos no citoplasma dos neurônios que deslocam ou envolvem o núcleo. Os ENF são muito insolúveis e, aparentemente, de difícil proteólise *in vivo*, permanecendo assim visíveis nos cortes histológicos como entrelaçamentos por muito tempo depois da morte do neurônio (Girolami et al, 1996). Embora eles sejam característicos de DA, não são específicos para a condição, sendo também encontrados em outras doenças neurológicas. Seus principais componentes refletem a organização

anormal dos elementos citoesqueléticos (proteína tau) nos neurônios dos pacientes com DA (Girolami et al, 1996).

Evidências mostram que o acúmulo de proteína β amilóide fora dos neurônios interfere na comunicação sináptica e contribui para a inflamação e morte neuronal. Dentro dos neurônios, níveis anormais de ENF bloqueiam o transporte de nutrientes e outras moléculas essenciais provocando dano irreversível. Cérebros de pacientes com DA avançada apresentam grave atrofia causada pela morte neuronal (Querfurth e La Ferla, 2011).

Outro fator relacionado à DA é a apolipoproteína E, envolvida no metabolismo de colesterol e triglicérides. Seus genes apresentam 3 tipos de alelos, sendo que o tipo 4 está correlacionado com o desenvolvimento de DA (Almeida & Nitrini, 1995).

Além de PS e ENF, o processo inflamatório cerebral também é estudado como sendo um dos principais fatores de desenvolvimento e progressão da DA. Entretanto, ainda não é claro se o processo inflamatório inicia o processo patológico ou apenas contribui para a progressão da doença. Estes apresentam elevados níveis de IL-1 β (interleucina 1 Beta), IL-6 (interleucina 6) e TNF- α (fator de necrose tumoral alpha) tanto no soro como em extratos de tecido cerebral. (Rogers, 2001; Griffin, 2006; Rogers, 2008; Bermejo et al., 2008). Em estudos transversais, foram observados níveis de IL-1 β seis vezes mais elevados em cérebros de pacientes com DA quando comparados a controles, especialmente em regiões em torno dos depósitos amilóides (Griffin et al., 1995). Em estudo de associação genética,

o polimorfismo da IL-1 β foi associado ao aumento do risco de chance de desenvolver DA (Du et al., 2000).

3.3. Comprometimento cognitivo leve (CCL)

O conceito de comprometimento cognitivo leve (CCL) surgiu para classificar indivíduos que se encontram em um estado intermediário entre a cognição normal e a demência, mais especificamente a DA (Petersen et al., 1999). Este conceito deixa clara a idéia de que existe uma progressão em pacientes que inicialmente possuem sua cognição intacta e passam a ter um comprometimento cognitivo associado a um processo patológico demencial, mas que ainda possuem preservadas suas atividades de vida diária (AVDs). Insidiosamente, alguns indivíduos apresentam piora progressiva, atingindo o estágio demencial, onde o comprometimento cognitivo é suficiente para afetar sua funcionalidade nas AVDs (Petersen et al., 1999). Como o CCL é uma síndrome heterogênea em relação à sua apresentação clínica, ocorre também o comprometimento de outros domínios cognitivos além da memória. Por este motivo, o CCL foi subdividido em quatro subtipos: CCL amnésico único domínio, CCL amnésico múltiplos domínios, CCL não amnésico único domínio e CCL não amnésico múltiplos domínios (Petersen, 2004). Estudos mostram que os subtipos amnésicos possuem maior chance de progressão para demências. Vale ressaltar que o conceito de CCL estabelece para um indivíduo o risco de evolução para demência e

não o diagnóstico definitivo de uma demência. Assim, alguns indivíduos não evoluem obrigatoriamente para demências e podem permanecer estáveis ou até apresentar melhora em seus déficits durante a evolução (Petersen, 2004).

Estima-se que a prevalência de CCL entre idosos acima de 70 anos seja de 14 a 18% (Luck et al., 2007) e incidência anual ao redor de 5% em pessoas acima de 65 anos (Manly et al., 2008). O foco dos estudos em pacientes com CCL é encontrar fatores que possam diminuir o risco de desenvolver a DA (Petersen, 2002).

3.4. Infecções bucais e envelhecimento

Apesar da permanência da dentição natural durante mais tempo e da diminuição das doenças orais causadas pela melhoria das condições de vida e dos avanços na odontologia, a prevalência de infecções orais em idosos continua sendo significativa. A saúde bucal é importante por ser parte integrante e fundamental da saúde geral e por constituir um fator determinante da qualidade de vida (Kandelman et al., 2008).

Entre os idosos são frequentes diversas doenças que têm manifestações na saúde oral, como é o caso da demência e da DA, nas quais o comprometimento cognitivo interfere no estado de saúde oral do paciente (Kandelman et al., 2008; Hatipoglu et al., 2010). A própria

terapêutica farmacológica (anticolinérgicos) parece relacionar-se com um maior risco de comprometimento dentário devido à hipossalivação que é um importante efeito colateral (Gupta et al., 2006).

A doença periodontal e a cárie dentária são as principais causas de perda dentária em idosos que ocasionam diversos problemas de âmbito funcional, psicológico e social, podendo-se refletir em termos de dieta e de bem-estar geral (Ferreira et al., 2008; Van der Putten et al., 2009; Montandon et al., 2012). O maior risco cariogênico nestes pacientes é resultante do aumento da recessão gengival (principalmente para as cáries radiculares), da disfunção das glândulas salivares, de uma higiene oral menos eficaz e de uma diminuída função motora oral (De Rossi SS, Slaughter YA, 2007). Além da doença periodontal e da cárie dentária, as lesões da mucosa oral e a presença de xerostomia são as doenças orais mais prevalentes nos idosos (Gupta et al., 2006).

3.5. Doença periodontal (DP)

Dentre as infecções bucais, a DP tem sido relacionada à DA. A DP é composta por um grupo de doenças inflamatórias que afetam os tecidos de suporte dos dentes. A maioria das DP é causada pela interação entre bactérias específicas e a resposta imunológica do hospedeiro, resultando em uma destruição progressiva do ligamento periodontal e osso alveolar, com formação de bolsa, retração gengival ou ambas (Newman et al., 2007).

De uma forma genérica, são classificadas como doenças gengivais induzidas por placa ou gengivites e como periodontite crônica e agressiva (Newman et al., 2007). As gengivites são doenças inflamatórias limitadas à gengiva, sem alteração da inserção periodontal. São mais prevalentes em crianças e adultos jovens que geralmente são mais displicentes com a higiene oral levando ao acúmulo de placa. A gengivite é reversível com tratamento. Em contraste, a periodontite crônica e agressiva é irreversível, e resulta em perda dentária quando não controlada (Newman et al., 2007). Na periodontite, o processo inflamatório se estende da gengiva para os tecidos de suporte mais profundos, resultando na destruição do periodonto pela ativação de osteoclastos e matriz de metaloproteínases (Kuula et al., 2009).

A periodontite crônica é uma doença infecciosa inflamatória causada por bactérias específicas que destroem o tecido conjuntivo e o osso que suportam os dentes (Tatakis e Kuman, 2005; Newman et al., 2007). A infecção por microorganismos Gram-negativos é reconhecida como determinante da DP. Entretanto, o espectro preciso da flora bacteriana presente no biofilme dental responsável pela patogênese da DP ainda não foi estabelecida. Embora estudos transversais associem certos patógenos, como a *Porphyromonas gingivalis* com a periodontite, a relação de causa e efeito destes microorganismos específicos ainda precisam ser estabelecidas em estudos longitudinais (Van Dyke, 2007). No entanto, é bem claro, que se estes microorganismos forem deixados no periodonto sem controle, este tecido de suporte dos dentes será destruído na patogênese da doença. A DP se inicia, portanto, com uma infecção microbiana, seguida por uma resposta

inflamatória do hospedeiro, levando a uma hiperatividade e ativação de leucócitos, produção de citocinas, eicosanóides e matriz de metaloproteínases que irão causar a destruição dos tecidos moles e osso do periodonto. Quando uma resposta inflamatória aguda é sanada em tempo hábil, ela evita a destruição tecidual, mas quando esta resposta não é solucionada e a homeostase do periodonto não é restabelecida, ocorrerá uma destruição tecidual mediada por neutrófilos, resultando em uma inflamação crônica (Van Dyke, 2008). A periodontite crônica aumenta em prevalência e gravidade com a idade, sem predileção aparente por sexo (Ministério da Saúde, 2003; Araújo e Sukekava, 2007). Esta é uma doença associada à idade, e não relacionada à idade. Em outras palavras, não é a idade do indivíduo que causa o aumento da prevalência da doença, mas a quantidade de tempo que o tecido periodontal foi desafiado pelo acúmulo crônico de biofilme e tártaro. A formação da bolsa periodontal é uma seqüela do processo da doença, na tentativa do epitélio juncional migrar apicalmente para conter a progressão da infecção. A taxa de progressão da doença é geralmente lenta, mas pode ser modificada por fatores sistêmicos, ambientais e comportamentais (Newman et al., 2007; Pussinen et al., 2003; Beck e Offenbacher, 2005; Southerland et al., 2012).

A periodontite agressiva afeta indivíduos saudáveis sistemicamente com menos de 30 anos de idade. É distinguida da periodontite crônica pela idade de início, natureza da microflora subgengival associada, velocidade rápida da progressão da doença, alterações na resposta imunológica do hospedeiro e agregação familiar (Newman et al., 2007; Laine et al., 2012).

3.6. Epidemiologia da doença periodontal (DP)

Na avaliação epidemiológica periodontal, é difícil avaliar as perdas dentárias, que podem ser associadas ou não à DP prévia ao exame (Gjerme et al., 2002). O estado geral de saúde, estado imunológico, nível sócio-econômico, *diabetes mellitus*, nutrição, fumo, genética, medicamentos, estado de saúde mental, fluxo salivar, déficit funcional e escolaridade, podem modificar a relação entre a DP e a idade, o que torna ainda mais difícil tirar qualquer conclusão sobre a incidência e prevalência da DP (Beck, 1996). Em geral, as periodontites, nos estágios mais avançados, são as causas mais comuns de perdas dentárias em adultos (Araújo e Sukekava, 2007; Montandon et al., 2012).

Estudos epidemiológicos mostram uma alta prevalência de DP nas populações adulta e idosa. Uma pesquisa transversal realizada na Alemanha, com 925 adultos entre 35 e 45 anos de idade e 1.040 idosos entre 65 e 74 anos de idade, apontou prevalência de bolsa periodontal ≥ 4 mm em 76,9% dos adultos e em 87,7% dos idosos, com maior frequência entre os homens (Holtfreter et al., 2010). A DP em idosos é, em geral, referida como periodontite crônica (Newman et al., 2007).

Em outro estudo realizado nos EUA, a prevalência de perda de inserção aumentou constantemente com a idade, de um mínimo de 35,7% no grupo de 30 a 39 anos até o máximo de 89,2% no grupo de 80 a 90 anos (Albandar et al., 1999). De um ponto de vista puramente fisiológico, o efeito do envelhecimento é clinicamente insignificante em consideração ao

aumento da perda do suporte periodontal. Entretanto, outros aspectos como fatores cognitivos, motores e de procedimento podem influenciar altamente na saúde oral e podem ser afetados pelo envelhecimento (Newman et al., 2007).

Em estudo epidemiológico realizado no Brasil, foi observado que a doença periodontal foi a principal causa de extração dentária em adultos com quarenta anos ou mais (Montandon et al., 2012). Dados semelhantes também foram observados em outros estudos epidemiológicos (Oliver e Brown, 1993; Reich e Hiller, 1993; Chambrone e Chambrone, 2006).

Em levantamento epidemiológico populacional sobre saúde bucal realizado pelo Ministério da Saúde entre 2002-2003, a porcentagem de pessoas sem problema periodontal, nas faixas etárias de 15 a 19, 35 a 44 e 65 a 74 anos de idade, foi, respectivamente, 46,2%, 21,9% e 7,9%. (Ministério da Saúde, 2003).

Os avanços na assistência clínica e odontológica respondem pelo crescente número de indivíduos acima dos 65 anos de idade com mais dentes remanescentes. Isso reflete em uma maior incidência de infecções orais nessa população, já que a DP depende da presença dos dentes. Mais de 90% dos brasileiros adultos apresentam ao menos inflamação crônica gengival (Ministério da Saúde, 2003).

3.7. Doença periodontal (DP) e inflamação sistêmica

Os avanços da ciência durante as últimas décadas expandiram enormemente os conhecimentos da fisiopatologia das doenças periodontais. Algumas condições sistêmicas que afetam a função dos neutrófilos, monócitos e linfócitos resultam na função e produção alterada de mediadores inflamatórios nos hospedeiros. Essas alterações podem se manifestar modificando clinicamente o curso da periodontite agressiva, sob a forma de início precoce e rápido desenvolvimento. Entretanto, a ciência evidenciou também o lado oposto da relação entre saúde sistêmica e saúde oral, isto é, os efeitos potenciais da DP sobre uma ampla variedade de sistemas e órgãos (Pussinen et al., 2003; Beck e Offenbacher, 2005; Friedwald et al., 2009; Southerland et al., 2012).

A DP tem uma relação comprovada com várias doenças sistêmicas, incluindo doença de artéria coronariana, endocardite bacteriana, artrite reumatóide, acidente vascular cerebral, *diabetes mellitus*, pneumonia bacteriana aguda, parto prematuro e lactentes de baixo peso ao nascimento, sendo que alguns autores sugerem uma relação entre a DP e as demências, em particular a DA (Pussinen et al., 2003; Beck e Offenbacher, 2005; Gatz et al., 2006; Lalla et al., 2007; Kamer et al., 2008; Watts et al., 2008; Chambrone et al., 2011; Savioli et al., 2012; Stein et al., 2012).

O ambiente da bolsa periodontal (subgengival) nos pacientes com periodontite oferece um longo e persistente desafio bacteriano gram-

negativo ao hospedeiro. Estes microorganismos e seus produtos, como lipolissacarídeos (LPS), têm fácil acesso aos tecidos periodontais e à circulação pelo epitélio do sulco gengival, o qual se apresenta ulcerado e descontínuo. A área total estimada em um indivíduo com periodontite moderada generalizada foi estimada em aproximadamente a palma de uma mão adulta, com áreas ainda maiores de exposição em casos de destruição periodontal mais avançadas (Page, 1998). Bacteremias são comuns após e durante o tratamento periodontal mecânico e também ocorre frequentemente durante atividades diárias como mastigação e procedimentos de higiene oral (Lucas e Roberts, 2000).

Mesmo as infecções leves da cavidade bucal podem estar associadas a uma resposta inflamatória sistêmica subclínica representada pelo aumento sérico de proteína C reativa (PCR) e IL-6 no sangue periférico (Taylor et al., 2006). Marcadores inflamatórios sistêmicos são comumente elevados em indivíduos com periodontite. Em uma revisão da literatura (Loos, 2005), foram encontrados oito estudos em que os níveis leucocitários e plasmáticos de PCR foram consistentemente maiores em indivíduos com periodontite quando comparados com controles. Outras proteínas inflamatórias como a IL-1 β , IL-6 e TNF- α apresentaram-se elevadas em pacientes com periodontite (Ide et al., 2004; Bretz et al., 2005). Por outro lado, foi observada uma diminuição dos níveis de PCR, IL-6, TNF- α após a terapia periodontal, sugerindo que a origem deste marcadores proinflamatórios são resultado da infecção periodontal (Ide et al., 2004; Ioannidou et al., 2006; Vidal et al., 2009).

3.8 Saúde oral e doença de Alzheimer (DA)

O termo saúde oral inclui diferentes subcategorias que devem ser consideradas individualmente para entender a complexidade do processo saúde doença nas doenças orais. A saúde bucal é relacionada com o estado geral de saúde e qualidade de vida em pacientes portadores de doenças neurodegenerativas em estágios avançados. Uma pobre saúde oral pode prejudicar a alimentação e nutrição do doente com conseqüências no bem-estar, conforto, qualidade e expectativa de vida (Mancini et al., 2010). Como exemplo, podemos citar o risco de pneumonia aspirativa, que é significativamente aumentado por fatores como cáries, doença periodontal e diminuição do fluxo salivar (Yao et al, 2011; El-Solh, 2011).

Atualmente, existem diversos estudos que mostram que pacientes com DA apresentam maior comprometimento da saúde oral como cáries, DP, infecções, perdas dentárias e dificuldade no uso de próteses (Avlund et al., 2004; Henriksen et al., 2005; Friedlander et al., 2006; Syrjala et al., 2007; Mancini et al., 2010; Hatipolgu et al., 2011). Na população demenciada, a prevalência de edentulismo é maior do que na população em geral (Newton et al., 2007; Stein et al., 2007). Há também uma redução na eficiência mastigatória, quanto maior a perda cognitiva (Miura et al., 2003). É importante lembrar que o comprometimento cognitivo e motor do doente com DA pode contribuir para o agravamento dessas doenças (Chalmers et al, 2003; Friedlander et al., 2006; Syrjala et al., 2007; Kamer et al., 2008). Porém, tendo como base a contribuição da DP na inflamação sistêmica e o

potencial papel da inflamação na etiologia e progressão da DA, foi proposto na literatura que a periodontite crônica pode ser considerada um fator de risco na incidência e progressão da DA (Kamer et al., 2008; Watts et al., 2008 ;Stein et al., 2012).

A periodontite é uma doença inflamatória e infecciosa crônica que resulta em um aumento local de moléculas pró-inflamatórias em torno das terminações nervosas do nervo trigêmeo durante anos. Além do aumento local de moléculas pró-inflamatórias, a periodontite resulta também em anos de exposição sistêmica do hospedeiro à citocinas pró-inflamatórias e outros marcadores sistêmicos como a PCR, relacionados com a incidência e ao aumento do risco de declínio cognitivo em estudos epidemiológicos (Schmidt et al., 2002; Engelhart et al., 2004; Dimopoulos et al., 2006; Tan et. al., 2007; Kravitz et al., 2009). Hipoteticamente, as citocinas pró-inflamatórias produzidas pela DP podem alcançar o cérebro por via sistêmica (atravessando a barreira hematoencefálica através de áreas permeáveis como os órgãos circunventriculares) e por vias neurais, amplificando diretamente os níveis cerebrais de citocinas, ou indiretamente, ativando as células da glia. (Dantzer et al., 2000; Sessle, 2005).

Patógenos periodontais, associados à periodontite crônica são, em sua maioria, anaeróbio gram-negativos, ricos em endotoxinas (LPS) que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias e atividade CD14 (Rivest., 2003). Sabe-se que alguns patógenos presentes na DP, como o *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porfiromonas gingivalis* e *Treponema denticola*, são capazes de invadir tecidos distantes como pulmão, artérias e

coração (Riviere et al.,1991; Chan et al.,1996). O *T. dentícola* é da mesma classe do *T. pallidum*, que tem o potencial de invadir o tecido cerebral e induzir atrofia cortical, inflamação crônica e deposição amilóide em pacientes portadores de sífilis (Miklossy, 2008). Riviere e colaboradores (2002) observaram a presença de um número maior de treponemas orais no tecido cerebral e gânglio trigeminal de pacientes com DA comparados com controles não demenciados, sugerindo que estes patógenos podem ter acesso ao tecido cerebral por vias nervosas periféricas. Outro estudo demonstrou que os níveis plasmáticos de TNF- α e imunoglobulina G (IgG) específica para patógenos periodontais (*A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* e *P. gingivalis*) apresentam-se aumentados em pacientes com DA, quando comparados a controles não demenciados (Kamer et al., 2009).

Em estudo longitudinal, foi observado que em pacientes com diagnóstico de CCL ou DA apresentavam níveis elevados de anticorpos específicos para bactérias peridontopatogênicas, anos antes do diagnóstico de demência, sugerindo que a DP pode exercer um papel no início e progressão destas doenças (Stein et al., 2012).

Bactérias peridontopatogênicas, como a *Phorhyromonas Gingivalis*, *Streptococcus sanguis*, *Treponema dentícola* e *Aggregatibacter actinomycetencomitans* foram encontradas em placas ateroscleróticas (Kazarov et al., 2006). A presença de citocinas inflamatórias no sangue periférico reduzem a expressão do óxido nítrico sintase (eNos), aumenta a expressão de moléculas de adesão endotelial e, ainda, aumenta a atividade de agregação plaquetária que facilita a aterogênese e a formação de

trombos que são associados ao acidente vascular encefálico e a à hipoperfusão cerebral (Mattila et al., 1992; Zhang et al., 1997; Pham et al., 2002, Papapanagiotou et al., 2009).

Os levantamentos epidemiológicos indicam que a perda dentária precoce e a prevalência de infecção bucal podem ser um fator de risco para a DA (Stein et al., 2007; Stewart et al., 2008; Noble et al., 2009, Stein et al., 2012). Ratos submetidos à exodontia dos molares apresentaram redução do número de células piramidais e dos níveis de acetilcolina no hipocampo, quando comparados a controles (Makiura et al., 2000; Yamazaki., 2008). Em 2006, Gatz e colaboradores observaram que em gêmeos monozigóticos discordantes para a DA, a presença da perda dentária precoce constituiu um risco de chance *odds ratio* de 5,5 para a DA. É importante salientar que a DP é a principal causa da perda dentária em adultos (Montandon et al., 2012). Além disso, neste estudo a perda dentária ocorreu anos antes do diagnóstico da DA, sugerindo que as infecções bucais, e talvez a DP, possam ter um importante impacto na incidência e prevalência da DA. Por mais que estes resultados sejam inconclusivos, existe a possibilidade de que a DP possa modificar a expressão e a progressão da DA e esta relação deve ser investigada. A função cognitiva parece estar ligada à nutrição, e neste caso, o número de dentes seria um fator determinante no status nutricional do indivíduo (Joshipura et al., 1996). Outro estudo observou que pacientes com DP apresentavam menores valores de ingestão de ácido fólico, vitamina C e Magnésio, quando comparados a indivíduos sem DP (Staudte et al., 2012). Além disso, como as DP são doenças infecciosas inflamatórias

tratáveis, estas podem ser consideradas como um fator de risco modificável.

4 Casuística e Métodos

Neste estudo, foram avaliados 25 doentes com DA e dezenove doentes com CCL, do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC), da divisão de clínica Neurológica, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), diagnosticados segundo critérios do Manual de Estatísticas e Diagnóstico de Doenças Mentais (DSM-IV), e 21 idosos não demenciados em acompanhamento no Grupo de Assistência Multidisciplinar ao Idoso Ambulatorial (GAMIA), do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Todos os indivíduos e / ou responsáveis foram informados a respeito da pesquisa e somente foram incluídos aqueles que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento. Este estudo foi aprovado pela CAPPesq (Comissão de Ética em Pesquisa nº 0133/09 – ANEXO A) e foi executado através do Auxílio Regular de pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2011/18756-9.

4.1 Desenho do estudo: caso X controle

4.2. Critérios de inclusão

Os indivíduos foram distribuídos em dois grupos:

1. Grupo de estudo: doentes com diagnóstico de DA leve e CCL amnésico único domínio, de acordo com os critérios do DSM-IV que foram diagnosticados quanto à DP segundo os critérios de classificação da Academia Americana de Periodontologia

(Consensus report, 1999).

2. Grupo controle: idosos não demenciados que foram diagnosticados quanto à DP segundo os critérios de classificação da Academia Americana de Periodontologia (Consensus report, 1999), pareados com o grupo de estudo quanto a idades, gênero, educação e prevalência de *diabetes mellitus* compensada e hipertensão arterial sistêmica.

4.3 Critérios de exclusão:

Idosos psiquiátricos, epiléticos, doenças hematológicas, tumores de cabeça e pescoço, *diabetes mellitus* descompensada, hemofilia, câncer, transplantados e demais discrasias sanguíneas outras doenças que causem comprometimento cognitivo, doença de Parkinson ou outras doenças neurodegenerativas que não a DA.

4.4 Instrumentos de avaliação:

4.4.1. Mini-Exame do Estado Mental: é um teste de rastreio cognitivo que permite, de maneira prática, verificar alterações cognitivas em estudos. Seus valores variam de 0 a 30, sendo que valores menores ou iguais que 26 são indicativos de comprometimento cognitivo em indivíduos com 8 anos ou mais de escolaridade (Folstein et al., 1975; Brucki et al., 2003). (ANEXO B)

4.4.2. Questionário de Atividades Funcionais (ANEXO F): composta por dez itens, evidencia a funcionalidade através do grau de independência para realização das atividades instrumentais de vida diária. O escore mínimo é 0

e o máximo é 30. Quanto mais pontos, maior é a dependência do paciente, sendo considerada a presença de prejuízo funcional a partir de um escore de 3 (Pfeffer, 1982).

4.4.3. Avaliação bucal:

4.4.3.1. Avaliação periodontal (ANEXO C): Foram considerados como critérios de diagnóstico para a DP os critérios da Academia Americana de Periodontia (*Consensus report*, 1999; *Parameters on Chronic Periodontitis*, 2000 a,b). A avaliação periodontal incluiu: Índice Ainamo e Bay (1975): Profundidade clínica de sondagem (PCS), em que se introduz a sonda periodontal no sulco gengival, obtendo a medida da margem gengival até o fundo de sulco para diagnóstico de bolsas periodontais; profundidade clínica de inserção (PCI), onde é medida a distância entre a margem gengival e o limite esmalte-cimento e serve para verificar se há presença ou ausência de retração ou hiperplasia gengiva; índice de sangramento gengival (ISG) à sondagem (contagem de superfícies sangrantes após sondagem, multiplicado por 100 e dividido pelo número total de superfícies) ; Índice de placa O'leary (1972) (ANEXO D): avalia a condição de higiene oral, calculado pelo número de superfícies coradas (com pastilhas evidenciadoras de placa bacteriana), multiplicado por 100 e dividido pelo número total de superfícies.

4.4.3.2. Índice CPO-D (quantidade de dentes cariados, perdidos e obturados) (Klein e Palmer, 1937).

4.4.3.3. Ficha clínica de avaliação orofacial da Equipe de Dor Orofacial da Divisão de Odontologia do Hospital das Clínicas da FMUSP):

inclui a avaliação dentária e orofacial completa além do exame das mucosas bucais (ANEXO E).

4.4.4. Exames hematológicos: foram realizadas coletas de sangue periférico em tubo seco de 9mL (Vacuette®). O material colhido foi levado ao Laboratório do Instituto de Investigação em Imunologia (Prof. Jorge Elias Kalil Filho), onde foi centrifugado e teve seu soro separado e armazenado em freezer -80°C. As citocinas foram quantificadas por um kit de ensaio *multiplex* (MILLIPEX map High Sensitivity Human Cytokine Panel®).

4.5. Análise estatística

Os dados foram tabulados e analisados através de médias, desvio padrão, frequências e testes de normalidade de distribuição das variáveis quantitativas (Shapiro-Wilk e gráfico Q-Q). Para as variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste de ANOVA 1 fator. O teste não paramétrico utilizado foi o teste Qui-quadrado. As correlações foram investigadas através do coeficiente de Pearson. O nível de significância considerado foi de 5%.

5 Resultados

5.1. Características gerais da amostra

Dos 25 doentes com DA, 15 (60,0%) eram mulheres e a média de idade foi de $77,68 \pm 6,03$ anos. Doze (48,0%) eram casados, dois (8,0%) separados e onze (44,0%) viúvos. Dez (40,0%) doentes com DA apresentaram até quatro anos de escolaridade, 11 (44,0%) apresentaram escolaridade de quatro a oito anos, e quatro (16,0%) apresentaram oito anos ou mais de escolaridade. Dos dezoito doentes com CCL, treze (68,4%) eram mulheres e a média de idade foi de $73,11 \pm 6,79$ anos. Nove (47,4%) doentes eram casados e dez (52,6%) eram viúvos. Oito (42,1%) dos doentes com CCL apresentaram até quatro anos de escolaridade, seis (31,6%) de quatro a oito anos de escolaridade e cinco (26,3%) apresentaram oito ou mais anos de escolaridade. Dos vinte e um idosos saudáveis, quatorze (66,7%) eram mulheres e a média de idade foi $75,33 \pm 5,75$ anos. Oito (38,0%) eram casados, um separado (4,8%) e doze (57,1%) eram viúvos. Doze (57,1%) apresentaram até quatro anos de escolaridade, sete (33,3%) de quatro a oito anos e dois (9,5%) apresentaram oito anos ou mais de escolaridade. Não houve diferença estatística entre os três grupos com relação a estes parâmetros. As características sócio-demográficas da amostra podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas nos grupos estudados (N=65)

	Grupo Estudo		Grupo Controle	P*
	DA ** (N=25)	CCL ** (N=19)	Não demenciado (N=21)	
Sexo feminino	15 (60,0%)	13 (68,4%)	14 (66,7%)	0,822
Idade (anos)	77,68 ± 6,03 (63-92)	73,11 ± 6,79 (56-86)	75,33 ± 5,75 (62-87)	0,244
Estado civil				0,748
Casado	12 (48,0%)	9 (47,4%)	8 (38,0%)	
Separado	2 (8,0%)	0 (0%)	1 (4,8%)	
Viúvo	11 (44,0%)	10 (52,6%)	12 (57,1%)	
Raça				0,620
Branca	21 (84,0%)	16 (84,2%)	19 (90,5%)	
Negra	2 (8,0%)	1 (5,3%)	1 (4,8%)	
Amarela	2 (8,0%)	2 (10,5%)	1 (4,8%)	
Escolaridade				0,547
Até 4 anos	10 (40,0%)	8 (42,1%)	12 (57,1%)	
de 4 a 8 anos	11 (44,0%)	6 (31,6%)	7 (33,3%)	
8 anos ou mais	4 (16,0%)	5 (26,3%)	2 (9,5%)	
Nível sócio-econômico				0,425
Até 1 salário***	0 (0%)	1 (5,3%)	3 (14,3%)	
de 2 a 4 salários	20 (80,0%)	15 (78,9%)	15 (71,4%)	
de 4 a 8 salários	4 (16,0%)	1 (5,3%)	2 (9,5%)	
mais que 8 salários	1 (4,0%)	2 (10,5%)	1 (4,8%)	

*Teste qui-quadrado e ANOVA 1 fator; Dados apresentados em frequências (%) e médias±desvio padrão (variação) **DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento cognitivo leve ***em salários mínimos

5.2. Morbidades associadas

Não houve diferença entre os grupos quanto às morbidades associadas (Tabela 2). Todos os doentes estavam em tratamento para essas doenças. Alguns doentes apresentavam mais de uma morbilidade associada.

Tabela 2 - Morbidades associadas nos grupos estudados (N=65)

	Grupo Estudo		Grupo Controle	P*
	DA*** (N=25)	CCL*** (N=19)	Não Demenciado (N=21)	
HAS**	12 (48,0%)	8 (42,0%)	7 (33,4%)	0,442
DM**	3 (12,0%)	1 (5,3%)	1 (4,8%)	
HAS + DM**	5 (20,0%)	2 (10,5%)	6 (28,5%)	
HAS** + Cardiopatia	1 (4,0%)	1 (5,3%)	2 (9,5%)	
Hipotireoidismo	1 (4,0%)	0 (0%)	1 (4,8%)	
Não refere	2 (8,0%)	6 (31,6%)	2 (9,5%)	
Outros	1 (4,0%)	1 (5,3%)	2 (9,5%)	

*Teste qui-quadrado; Dados apresentados em frequências (%) **HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: *Diabetes Mellitus* ***DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento cognitivo leve

5.3. Características cognitivas e funcionais

Os resultados da avaliação cognitiva e funcional dos indivíduos estudados podem ser observados na Tabela 3. Como esperado, houve diferença estatística entre os grupos. O diagnóstico da DA neste grupo apresentou média de $2,52 \pm 0,87$ anos e a média de tempo do diagnóstico de CCL foi de $1,21 \pm 0,41$ anos.

Tabela 3 – Avaliação cognitiva e funcional e duração das demências nos grupos estudados (N=65)

	Grupo Estudo		Grupo Controle Não demenciado	P*
	DA (N=25)	CCL (N=19)	(N=21)	
Pfeffer** *	12,16±6,42 (4-23)	1,21±1,03 (0-4)	0,19±0,51 (0-2)	<0,001*
MEEM** *	21,32±2,46 (17-27)	27,63±1,06 (25-29)	27,76±1,54 (25-30)	<0,001*
Duração DA/CCL (anos)	2,52±0,87 (1-4)	1,21±0,41 (1-2)	-	<0,001*

*ANOVA 1 fator; Dados apresentados em médias±desvio padrão (variação) **DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento cognitivo leve ***Pfeffer: Questionário Funcional de Pfeffer; MEEM: Mini Exame do Estado Mental

Não houve correlação entre idade e qualquer variável relacionada ao comprometimento cognitivo ou à saúde oral. Escolaridade se correlacionou negativamente com o índice de placa O'Leary ($P=0,045$; Pearson), ou seja quanto maior a escolaridade, menor o índice de placa e, o índice de funcionalidade de Pfeffer apresentou correlação negativa com o índice cognitivo ($P<0,001$; Pearson), ou seja, quanto menor a funcionalidade maior o comprometimento cognitivo.

5.4. Características odontológicas

Os pacientes com DA apresentaram em média CPOD de $27,16 \pm 5,83$. Em relação a anormalidades dentárias, observou-se que cinco (20,0%) deles tinham cárie e dois (8,0%) fratura dentária, nove (36,0%) tinham dentes saudáveis e nove (36,0%) eram edêntulos. Quanto à saúde periodontal, dos doentes com DA dentados, observou-se que seis (24,0%) não possuíam anormalidades e 10 (40,0%) tinham periodontite. Nenhuma anormalidade em mucosa bucal foi observada em 15 (60,0%), porém oito (32,0%) tinham candidose e dois (8,0%) apresentaram lesão em mucosa oral, sem suspeita de malignidade (hiperplasia fibrosa inflamatória). Saburra lingual esteve presente em 18 (72,0%). De forma geral, dez (40,0%) pacientes com DA apresentaram alguma infecção bucal, e sete (28,0%) tinham queixas de dor orofacial.

No grupo de doentes com CCL, houve média de CPOD de $25,84 \pm 5,65$. três (15,8%) apresentaram cárie, sendo que nove (47,4%) não tinham anormalidades dentárias, um (5,3%) apresentava fratura dentária e seis (31,6%) eram edêntulos. Quanto ao periodonto, seis (31,6%) doentes com CCL dentados tinham periodonto saudável, cinco (26,3%) periodontite e dois (10,5%) gengivite. Não foram observadas alterações em mucosa bucal. Três (15,8%) deles apresentaram saburra lingual, quatro (21,0%) relataram dor ao mastigar e três (15,8%) dor facial. De forma geral, a prevalência de infecção bucal nos pacientes com CCL foi de 36,8%.

No grupo controle, a média do CPOD foi de $24,42 \pm 5,07$. Quanto às

anormalidades dentárias, quatro (19,0%) apresentavam cárie e quatro (19,0%) eram edêntulo. Quanto ao periodonto, oito (38,2%) indivíduos eram saudáveis e nove (42,8%) tinham periodontite. Apenas dois (9,5%) idosos não demenciados apresentaram candidose e dois (9,5%) hiperplasia fibrosa inflamatória em mucosa bucal. Foi observada saburra lingual em quatro (19,0%) indivíduos, e quatro (19,0%) queixaram-se de dor orofacial na mastigação. De forma geral, a prevalência de infecções bucais foi de 42,8%. Foi observado também que quanto maior a perda dentária pelo CPOD e o tempo de edentulismo, pior o índice cognitivo ($P=0,05$ e $P=0,011$ respectivamente; coeficiente de correlação de Pearson). As características odontológicas podem ser observadas na tabela 4.

Tabela 4 – Características odontológicas de acordo com os grupos estudados (N=65)

	Grupo Estudo		Grupo Controle	P*
	DA** (N=25)	CCL** (N=19)	Não Demenciado (N=21)	
CPOD***	27,16 ± 5,83 (15-32)	25,84 ± 5,65 (17-32)	24,42 ± 5,07 (15-32)	0,258
Dentes				
Hígidos	9 (36,0%)	9 (47,4%)	13 (61,9%)	0,610
Cariados	5 (20,0%)	3 (15,8%)	4 (19,0%)	
Fraturados	2 (8,0%)	1 (5,3%)	0 (0%)	
Edêntulo	9 (36%)	6 (31,6%)	4 (19,0%)	
Periodonto				
Saudável	6 (24,0%)	6 (31,6%)	8 (38,2%)	0,184
Periodontite	10 (40,0%)	5 (26,3%)	9 (42,8%)	
Gengivite	0 (0%)	2 (10,5%)	0 (0%)	
Edêntulo	9 (36,0%)	6 (31,6%)	4 (19,0%)	
Mucosa Oral				
Saudável	15 (60,0%)	17 (89,5%)	17 (81,0%)	0,050*
Candidose	8 (32,0%)	0 (0%)	2 (9,5%)	
Lesão Benigna	2 (8,0%)	0 (0%)	2 (9,5%)	
Lesão Maligna	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Saburra Lingual	18 (72,0%)	3 (15,8%)	4 (19,0%)	<0,001*

Dor orofacial				
Não	18 (72,0%)	12 (63,2%)	17 (81,0%)	
Mastigação	6 (24,0%)	4 (21,0%)	4 (19,0%)	0,356
Face	1 (4,0%)	3 (15,8%)	0 (0%)	
Bruxismo	1 (4,0%)	0 (0%)	1 (4,8%)	0,436
Infecção bucal	10 (40,0%)	7 (36,8%)	9 (42,8%)	0,977

*Teste qui-quadrado e ANOVA 1 fator; dados apresentados em frequências (%) e médias±desvio padrão (variação) **DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento cognitivo leve ***CPOD: Dentes cariados, perdidos e obturados

5.5. Avaliação periodontal

No grupo de doentes com DA, a avaliação periodontal apresentou PCS média de 2,82mm±1,68mm e PCS máxima de 4,68mm±2,15mm. A PCI média foi 4,15mm±3,90mm e a PCI máxima foi 5,10mm±4,45mm. O ISG foi 46,00%±33,32% e o índice de placa médio foi 71,87%±26,58%. No grupo de doentes com CCL, foram observados PCS média de 3,05mm±1,61mm, PCS máxima de 4,30mm±1,88mm, PCI média de 4,32mm±3,12mm, PCI máxima de 5,66mm±3,84mm, ISG de 44,61%±34,26% e índice de placa médio de 67,69%±28,41%. No grupo controle, houve PCS média de 2,63mm±3,25mm, PCS máxima de 4,52mm±2,32mm, PCI média de 3,92mm±1,44mm, PCI máxima de 6,61mm±3,22 mm, ISG de 29,17%±26,58% e índice de placa médio de 58,47%±26,52% (Tabela 5). O índice de funcionalidade de Pfeffer correlacionou-se negativamente com o índice de placa O'Leary ($P<0,05$; coeficiente de Pearson).

Tabela 5 – Avaliação periodontal e índice de placa dentária O'leary de acordo com os grupos estudados (N=65)

	Grupo Estudo		Grupo Controle	P*
	DA** (N=25)	CCL** (N=19)	Não demenciado (N=21)	
PCS*** média (mm)	2,82 ± 1,68 (1,00-5,78)	3,05 ± 1,61 (1,16-5,89)	2,63 ± 3,25 (1,00-5,31)	0,766
PCS máxima (mm)	4,68 ± 2,15 (2,00-8,00)	4,30 ± 1,88 (2,00-8,00)	4,52 ± 2,32 (1,00-9,00)	0,847
PCI média (mm)	4,15 ± 3,90 (1,12-7,23)	4,32 ± 3,12 (0,00-7,90)	3,92 ± 1,44 (1,57-5,95)	0,851
PCI máxima (mm)	5,10 ± 4,45 (0,00-12,00)	5,66 ± 3,84 (0,00-11,00)	6,61 ± 3,22 (0,00-11,00)	0,476
Índice de placa O'leary (%)	71,87 ± 26,58 (20-100)	67,69 ± 28,41 (15-100)	58,47 ± 26,52 (10-90)	0,357
ISG (%)	46,00 ± 33,32 (0-88)	44,61 ± 34,26 (0-87)	29,17 ± 26,58 (0-80)	0,247

*ANOVA 1 fator; Dados apresentados em médias±desvio padrão (variação) **DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento cognitivo leve ***PCS: Profundidade clínica de sondagem; PCI: Profundidade clínica de inserção; ISG: índice de sangramento gengival

5.6. Edentulismo total, parcial, dentes ausentes, duração das perdas dentárias e reabilitação protética

Dos 25 doentes com DA avaliados, nove (36,0%) eram desdentados totais e 16 (64,0%) eram desdentados parciais. Apenas 5 (20,0%) estavam reabilitados por próteses. Dos dezenove doentes com CCL, seis (31,2%) eram desdentados totais e treze (68,4%) eram desdentados parciais, sendo que oito (42,1%) possuíam próteses dentárias. Dentre os idosos saudáveis, quatro (19,0%) eram desdentados totais e 14 (81,0%) eram desdentados parciais, sendo que seis (28,6%) eram reabilitados proteticamente em ambas as arcadas. O tempo médio de ausências dentárias foi maior nos pacientes do grupo de estudo. (Tabela 6).

Os doentes com DA apresentavam maior número de dentes ausentes (72,0% tinham mais de 20 dentes ausentes), seguidos dos doentes com

CCL (47,4% com mais de 20 dentes ausentes), e por fim, dos idosos saudáveis (38,1% com mais de 20 dentes ausentes) ($P=0,038$) (Tabela 7).

Tabela 6 – Edentulismo total, parcial, duração das perdas dentárias e reabilitação protética de acordo com os grupos estudados (N=65)

	Grupo Estudo		Grupo Controle	P*
	DA** (N=25)	CCL** (N=19)	Não demenciado (N=21)	
Edêntulo total	9 (36,0 %)	6 (31,6%)	4 (19,0%)	0,610
Edêntulo parcial	16(64,0%)	13(68,4%)	14 (81,0%)	0,080
Duração edentulismo (anos)****	33,80±13,48 (10-60)	31,40±13,93 (10-50)	23,52±12,26 (0-50)	0,033
Uso PT/PPR***	5 (20,0%)	8 (42,1%)	6 (28,6%)	0,279

*Teste qui-quadrado; Dados apresentados em frequências (%); ****ANOVA 1 fator; Dados apresentados em médias±desvio padrão (variação) **DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento cognitivo leve ***PT: Prótese total; PPR: Prótese parcial removível

Tabela 7 – Prevalência de dentes ausentes de acordo com os grupos estudados (N=65)

	Grupo Estudo		Grupo Controle	P*
	DA** (N=25)	CCL** (N=19)	Não demenciados (N=21)	
terceiros molares	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,8%)	0,032*
até 6 dentes ausentes	2 (8,0%)	0 (0%)	1 (4,8%)	
7 a 12 dentes ausentes	3 (12,0%)	4 (21,1%)	1 (4,8%)	
13 a 20 dentes ausentes	2 (8,0%)	6 (31,6%)	10 (47,6%)	
mais de 20 dentes ausentes	18 (72,0%)	9 (47,4%)	8 (38,1%)	

*Teste qui-quadrado; Dados apresentados em frequências (%) **DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento cognitivo leve

Os doentes foram questionados quanto à presença de mais da metade dos dentes aos 35 de anos de idade, e foi observado que a maioria

dos doentes havia perdido mais da metade dos dentes nessa idade (76,0% dos doentes com DA e 63,2% dos doentes com CCL). Apenas 38,1% dos idosos saudáveis apresentavam esta característica ($P=0,043$) (Tabela 8).

Quanto às causas de perdas dentárias, 20 (80,0%) dos doentes com DA relataram ser a DP e cinco (20,0%) reportaram cáries. Dentre os doentes com CCL, oito (42,1%) relataram ser a DP, e no grupo de idosos saudáveis, seis (28,6%) indivíduos reportaram ser a DP e 15 (71,4%) relataram ser as cáries ($P<0,001$) (Tabela 8).

Tabela 8 – Prevalência de mais da metade dos dentes ausentes aos 35 anos de idade de acordo com os grupos estudados e principal motivo da perda dentária de acordo com os grupos estudados (N=65)

	Grupo Estudo		Grupo Controle		P*
	DA ** (N=25)	CCL ** (N=19)	Não Demenciado (N=21)		
Mais da metade dos dentes ausentes aos 35 anos	19 (76,0%)	12 (63,2%)	8 (38,1%)		0,043
Principal motivo da perda dentária					
DP***	20 (80,0%)	8 (42,1%)	6 (28,6%)		<0,001
Cárie	5 (20,0%)	11 (57,9%)	15 (71,4%)		

*Teste qui-quadrado; Dados apresentados em frequências (%) **DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento cognitivo leve; ***DP: Doença Periodontal.

5.7. Qualidade da mastigação

Dentre os doentes com DA, sete (28,0%) classificaram a mastigação como boa, nove (36,0%) como razoável e nove (36,0%) como ruim. No grupo de doentes com CCL, doze (63,1%) classificaram a mastigação como boa, dois (10,5%) como razoável e cinco (26,4%) classificou como ruim. No grupo controle, 15 (71,4%) classificaram a mastigação como boa, três (14,3%) como razoável e três (14,3%) como ruim, sendo que houve diferença estatística ($P=0,033$) (Tabela 9).

Tabela 9 – Qualidade da mastigação de acordo com os grupos estudados (N=65)

	Grupo Estudo		Grupo Controle	P*
	DA ** (N=25)	CCL ** (N=19)	Não Demenciado (N=21)	
Boa	7 (28,0%)	12 (63,1%)	15 (71,4%)	0,033*
Razoável	9 (36,0%)	2 (10,5%)	3 (14,3%)	
Ruim	9 (36,0%)	5 (26,4%)	3 (14,3%)	

*Teste qui-quadrado; Dados apresentados em frequências (%) **DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento cognitivo leve

5.8 Níveis séricos de Interleucina-1 Beta(IL-1 β), Interleucina-6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral alpha (TNF- α) em pg/ml de acordo com os grupos estudados.

Após a análise de acordo com os grupos estudados, foi investigada a influência da doença periodontal nos parâmetros imunológicos avaliados. A doença periodontal esteve associada a níveis maiores de TNF- α ($P=0,005$; ANOVA 1 fator) mas não a IL-6 ($P=0,400$; ANOVA 1 fator).

As análises de correlação demonstraram que quanto maior a concentração de IL-6, pior a funcionalidade pelo índice de Pfeffer ($P<0,001$; Pearson) e pior o índice cognitivo ($P=0,018$; Pearson) (Figura 1). Por outro lado, quanto maior a concentração de TNF- α , pior os índices IS, PCS média e máxima e PCI média e máxima ($P<0,001$; Pearson) (Figura 2), maior o tempo de uso de próteses ($P=0,010$; Pearson) e pior o índice de placa O'Leary ($P=0,008$; Pearson). IL-6 e TNF- α correlacionaram-se positivamente ($P<0,001$; Pearson).

Tabela 10 - Níveis séricos de Interleucina-1 Beta(IL-1 β), Interleucina-6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral alpha (TNF- α) em pg/ml de acordo com os grupos estudados (N=65)

	Grupo Estudo		Grupo Controle	P*
	DA ** (N=25)	CCL ** (N=19)	Não Demenciado (N=21)	
IL-1 β	0,00 $\pm$ 0,00 (0-0)	0,00 $\pm$ 0,00 (0-0)	0,00 $\pm$ 0,00 (0-0)	-
IL-6	4,40 $\pm$ 7,35 (0-23,56)	2,09 $\pm$ 5,49 (0-17,89)	0,00 $\pm$ 0,00 (0-0)	0,029
TNF- α	32,74 $\pm$ 44,19 (7,75-156,61)	27,18 $\pm$ 28,86 (10,06-109,2)	18,07 $\pm$ 16,17 (7,41-79,09)	0,325

*ANOVA 1 fator; Dados apresentados em médias $\pm$ desvio padrão (variação) **DA: Doença de Alzheimer; CCL: Comprometimento cognitivo leve; DP: Doença periodontal; IL-1 β : Interleucina-1 Beta; IL-6: Interleucina-6; TNF- α : Fator de necrose tumoral alpha

Figura 1 - Análises de correlação de IL-6 com Pfeffer (A) e Mini- exame do estado mental (B).

Figura 1.A - Correlação da Interleucina-6 com Questionário de atividades funcionais (Pfeffer).

*Coeficiente de Pearson; $P < 0,001$; pg/mg – picograma por mililitro

Figura 1.B - Correlação da Interleucina-6 com o Mini exame do estado mental (MEEM).

*Coeficiente de Pearson; $P=0,018$; pg/ml – picograma por mililitro

Figura 2 - Análises de correlação de $TNF-\alpha$ com profundidade clínica de sondagem (PCS) média (A), profundidade clínica de inserção (PCI) média (B) e índice de sangramento gengival (IS) (C).

Figura 2.A – Correlação do $TNF-\alpha$ com profundidade clínica de sondagem (PCS) média.

*Coeficiente de Pearson; $P < 0,001$; pg/ml – picograma por mililitro

Figura 2.B - Correlação do $TNF-\alpha$ com profundidade clínica de inserção (PCI) média

*Coeficiente de Pearson; $P < 0,001$; pg/ml – picograma por mililitro

Figura 2.C - Correlação do $TNF-\alpha$ com índice de sangramento gengival (IS)

*Coeficiente de Pearson; $P < 0,001$; pg/ml – picograma por mililitro

6 Discussão

A etiologia da DA ainda não é completamente elucidada. Entretanto,

muitos especialistas concordam que a DA, como outras doenças crônicas, se desenvolvem como resultado de vários fatores e não apenas de uma única causa específica. Recentemente, infecções bucais, especialmente a DP, têm sido relacionadas à progressão e início da DA, e os mecanismos apontados envolvem a inflamação sistêmica crônica associada a ambas as condições (McGeer e McGeer, 2001; Engelhart et al., 2004; Kamer et al., 2008, Watts et al., 2008, Kamer, 2010, Stein et al., 2012). Este estudo reforça a evidência de que perdas dentárias precoces particularmente decorrentes da DP possam estar associadas às demências. Além disso, houve uma associação de IL-6 com as demências estudadas e uma associação de TNF- α com a DP. Apesar de vários estudos na literatura apontarem para esta relação (Kamer et al., 2008; Watts et al., 2008; Kamer et al., 2009; Stein et al., 2012), nenhum até o momento avaliou de forma conjunta os mesmos pacientes quanto a estes parâmetros com o objetivo de buscar mecanismos fisiopatológicos que correlacionassem as duas condições.

As infecções bucais, particularmente a DP, estão intimamente relacionadas às perdas dentárias e ao uso de próteses. São importante causa de doença infecciosa-inflamatória crônica, com repercussões sistêmicas variadas e amplamente estudadas (Pussinen et al., 2003; Beck e Offenbacher, 2005; Lalla et al., 2007; Heimonen et al., 2009; Chambrone et al., 2011; Savioli et al., 2012). Sua associação com o comprometimento cognitivo tem sido apontada mais recentemente e foi também observada nessa amostra brasileira (Gatz et al., 2006; Kamer et al., 2008, Watts et al., 2008; Okamoto et al., 2010; Stein et al., 2012). Doentes com CCL e DA não

apresentaram índice CPOD ou prevalência de DP diferentes dos controles, porém o histórico de perdas dentárias precoces principalmente causadas por DP foi observado em maior frequência nos doentes do que nos indivíduos cognitivamente saudáveis. Doentes com DA eram desdentados a mais tempo do que os outros grupos estudados, o que corrobora com estudos anteriores (Stewart et al., 2008, Okamoto et al., 2010). A DP gera diversos fatores imunológicos distribuídos local e sistemicamente, além de envolver patógenos específicos, que podem estar intimamente relacionados com a DA, CCL e outras demências (Riviere et al., 2002, Kamer et al., 2008, Kamer et al., 2009, Stein et al., 2012).

Além das infecções dentárias e periodontais, foi observada maior prevalência de infecções fúngicas na mucosa bucal dos doentes com DA ($P<0,050$), além de maior frequência de saburra lingual ($P<0,001$), características estas relacionadas à negligência da higiene bucal e de próteses dentárias que pode ter sido comprometida pela perda cognitiva. Por outro lado, não houve significância estatística entre os grupos nas queixas de dor orofacial. Estudo anterior neste grupo indicou que o tratamento dentário de doentes com DA minimizou queixas orofaciais desses indivíduos, o que relacionou suas queixas com as infecções bucais presentes (Rolim, 2010). Desta forma, controlar as doenças bucais pode por múltiplas formas melhorar a qualidade de vida e aspectos funcionais, intervindo direta ou indiretamente na progressão das demências.

Os mecanismos que podem levar à associação da DP com a DA ainda não estão claros, mas sabe-se que, além das PS e ENF, há um

processo inflamatório cerebral que pode relacionar-se com a progressão da DA (McGeer e McGeer, 2001; Rosenberg, 2005), e que poderia ser estimulado por focos infecciosos periféricos como as infecções bucais (Kamer et al., 2008, Watts et al., 2008). Neste estudo, todos os indivíduos foram submetidos à coleta para análise de IL-1 β , IL-6 e TNF- α . A DA cursa com elevados níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF α tanto no soro como em extratos de tecido cerebral (Rogers, 2001; Griffin, 2006; Rogers, 2008; Bermejo et al., 2008). Neste estudo os níveis séricos de IL-6 foram maiores nos indivíduos com maior comprometimento nas atividades de vida diária ($P<0,001$) e pior desempenho no MEEM ($P=0,018$), associando-se portanto aos indivíduos com maior comprometimento cognitivo. Por outro lado, as infecções bucais, particularmente a DP grave, geram inflamação sistêmica com aumentos locais e séricos de IL-1 β , TNF α , PCR e IL-6 (Taylor et al., 2006; Newman et al., 2007; Schmidt et al., 2002; Engelhart et al., 2004; Dimopoulos et al., 2006; Tan et. al., 2007; Kravitz et al., 2009). Foi observado nesta amostra que os níveis séricos de TNF- α eram maiores nos indivíduos que apresentavam maior PCS, PCI, IS ($P<0,001$) e O'Leary ($P=0,008$), associando-se portanto com a DP. A correlação entre IL-6 e TNF- α ($P<0,001$) demonstra a atividade sinérgica de ambas, porém pouco ainda se sabe sobre os mecanismos específicos que justificam a associação de IL-6 com o comprometimento cognitivo e a associação de TNF- α com a infecção periodontal, e se os mecanismos inflamatórios e imunológicos de ambas podem de fato estar por trás da associação em potencial dessas doenças. TNF α , IL-1 β and IL-6 são capazes de estimular a síntese de peptídeo A β -

amilóide 1-42 (A β 42) e a hiperfosforilação da proteína Tau (P-tau), e o A β 42 e P-Tau podem estimular a produção de TNF α , IL-1 e IL-6 pelas células da glia (McGeer and McGeer, 2001; Gosselin D and Rivest S, 2007) gerando assim, um *feedback* positivo onde os mediadores inflamatórios exercem um duplo papel, estimulando as células da glia e ativando mecanismos moleculares, levando a neurodegeneração (McGeer and McGeer, 2001). Observando os resultados encontrados neste estudo, observamos que a periodontite pode exercer um papel na modificação da expressão da DA aumentando o processo inflamatório já existente nestes doentes, como foi sugerido por outros autores (Kamer et al., 2008, Watts et al., 2008).

Há também a hipótese de que a maior prevalência de infecções bucais nos doentes com demência pode ser atribuída ao comprometimento cognitivo e motor apresentados pelo doente. Por esse motivo, e pela falta de estudos longitudinais, atualmente, a relação causa-efeito ainda é controversa (Gatz et al., 2006; Kamer et al., 2009; Okamoto et al., 2010; Stein et al., 2012). Foi observado, entretanto, que, enquanto os doentes com DA e CCL tiveram a DP como principal causador de perdas dentárias, os idosos cognitivamente saudáveis tiveram como principal causa das perdas dentárias as cáries (P=0,001).

Além do papel inflamatório de infecções bucais persistentes, a perda dentária causa impacto importante na nutrição, principalmente quando estas perdas foram em idade muito jovem, antes dos 35 anos de idade (Kim et al., 2007). Sabe-se que aspectos nutricionais também podem afetar a cognição, o que reforça a importância do histórico odontológico do indivíduo e a

necessidade de abordagens preventivas nos jovens para que preservem a saúde bucal e a função mastigatória ao longo da vida. Neste estudo, os doentes com DA foram os que apresentaram pior qualidade da mastigação, o que deve estar relacionado com as perdas dentárias desta amostra, somado ao comprometimento cognitivo e motor causados pela doença (Miura et al., 2003).

Houve baixa proporção de indivíduos desdentados reabilitados por próteses, o que compromete também a eficiência mastigatória de forma geral e também a nutrição; isso se pode dever ao menos em parte ao baixo nível socioeconômico dos indivíduos avaliados e, assim, difícil acesso aos tratamentos. Em consequência, a saúde bucal e o baixo nível de reabilitação protética dentária podem também contribuir indiretamente para a incidência e progressão de demências em parcelas da população de menor renda e baixa escolaridade (Papaleo e Carvalho, 2000).

A população mundial está envelhecendo, e com isso, é crescente a preocupação com condições altamente incapacitantes que aumentaram sua prevalência como as demências. Apesar dos avanços, a DA, principal condição dentre estas demências continua sendo alarmante quanto à morbimortalidade (Richards et al., 1999; Miniño et al., 2008; Brunnstrom e Englund, 2009). A identificação de fatores de risco modificáveis e estratégias preservativas são importantes para a prevenção e manejo desta doença neurodegenerativa. Fatores de risco já identificados como a idade, presença da APOE ϵ 4 e histórico familiar não são fatores de risco modificáveis (Bird, 2005). Como há inúmeros aspectos relacionados à DA, nesta amostra

procurou-se parear os grupos quanto às características demográficas e morbididades associadas, e, portanto, estas não apresentaram diferenças estatísticas. Por outro lado, como esperado, os indivíduos com DA e CCL apresentaram maiores escores de comprometimento funcional ($P < 0.001$) e os indivíduos com DA apresentaram menores escores cognitivos pelo Mini Exame do Estado Mental ($P < 0.001$).

Os profissionais de saúde e indivíduos acometidos procuram estratégias que vão além do tratamento da DA em si, melhorando morbididades secundárias e as AVDs, relacionadas com a qualidade de vida. Dentro deste contexto, a saúde bucal é relevante, uma vez que se sabe que esta passa a ser mais comprometida nesses indivíduos do que na população em geral (Avlund et al., 2004; Henriksen et al., 2005; Friedlander et al., 2006; Syrjälä et al., 2007; Rolim et al., 2010). Recentemente, observou-se que estratégias de tratamento das infecções bucais podem auxiliar na qualidade de vida e aspectos funcionais destes doentes (Rolim et al, 2010).

Algumas limitações deste estudo incluem o desenho transversal, que não permite a identificação de relação causa-efeito entre as variáveis. Porém, dada à ausência de estudos que tenham investigado clinicamente e experimentalmente a associação das infecções bucais com as demências, apontadas recentemente, os resultados aqui observados poderão indicar possibilidades futuras de mecanismos que possam ser investigados nas pesquisas delineadas a partir destes dados, particularmente com relação a IL-6 e TNF- α , que se apresentaram mais concentrados no soro de doentes com comprometimento cognitivo e DP, respectivamente. Estudos futuros

poderão elucidar a relação entre eles e justificar ou não a possibilidade fisiopatológica da associação da DA com a DP.

É importante observar que IL-1 β não foi avaliada pela baixa concentração sérica nas amostras, e seu papel permanece obscuro nesses pacientes.

7 Conclusões

Através deste estudo, conclui-se que:

1. Os pacientes com DA e CCL apresentaram maior número de dentes ausentes ($P=0,032$) e pior qualidade da mastigação ($P=0,033$). A perda dentária nos doentes com DA foi mais associada à DP, enquanto que nos idosos saudáveis foi mais associada às cáries ($P<0,001$). Não houve diferenças quanto à prevalência de dor orofacial e edentulismo total e parcial.
2. Os doentes com DA apresentaram maior prevalência de candidíase oral ($P=0,050$) e de saburra lingual ($P<0,001$) quando comparados aos outros grupos. Não houve diferenças quanto ao CPOD, aspectos periodontais;
3. Os doentes com CCL e DA apresentaram maior concentração sérica de IL-6 ($P=0,029$) e os doentes com DP apresentaram maior concentração sérica de TNF- α ($P=0,005$). Houve correlação positiva entre IL-6 e TNF- α ($P<0,001$).

8 Anexos

Anexo A

CIÊNCIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 28/04/2010, **TOMOU CIÊNCIA** do(s) documento(s) abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **0133/09**, intitulado: **"DOENÇA DE ALZHEIMER: PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO BUCAL E NÍVEIS SÉRICOS DE PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS"** apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**.

- Carta datada de 04/11/09 - solicita mudança de título para: **"COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E DOENÇA DE ALZHEIMER: PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO BUCAL E NÍVEIS SÉRICOS DE PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS"**
- Relatório de andamento
- Inserção de 01 grupo de estudo

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira;**
Profa.Dra. Sílvia Regina D. Tadeu de Siqueira

CAPPesq, 28 de Abril de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

ANEXO B

Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

Valor Máximo	Valor Obtido	Mini-Exame do Estado Mental
Orientação		
(5)	()	-Você sabe a data de hoje? (dia) (dia da semana) (dia do mês) (ano) (período do dia)
(5)	()	-Você sabe em que local, cidade, Estado você está? E de que cidade e Estado você veio?
Registro		
(3)	()	-Vou citar 3 palavras (em cerca de 3 segundo) e você vai repeti-las (repita as palavras até que o paciente as aprenda). GATO, ÁRVORE, VIOLINO.
Atenção e cálculo		
(5)	()	-Vá somando 5 em 5, a partir do zero. Pare após 5 respostas. (um ponto para cada esposta correta). -Alternativamente: Soletre, de trás para frente, as letras da palavra MARIA.
Lembrança (memória)		
(3)	()	-Diga, de novo, o nome daqueles três objetos que eu mencionei a pouco.
Linguagem		
(2)	()	-O que é isto? (mostrando o relógio). E isto? (mostrando o lápis ou a caneta).
(1)	()	-Repita a seguinte frase: “sem dúvidas ou incerteza”.
(3)	()	-Pegue este papel (em cima da mesa) com sua mão direita, dobre-o no meio e coloque-o no chão.
(1)	()	-Leia o que está escrito aqui (“Feche os olhos”). Agora faça o que você acabou de ler. -Alternativamente (Para analfabetos): Faça o que mostra esse desenho (olhos fechados).
(1)	()	-Escreva neste papel uma sentença qualquer. -Alternativamente (para analfabetos): Diga uma frase ou sentença qualquer.
(1)	()	-Copie este desenho (casa).
TOTAL	()	

Valores menores ou iguais a 23 indicam comprometimento cognitivo.

ANEXO C

Avaliação Periodontal

SITUAÇÃO PERIODONTAL - INDICADORES DE DOENÇA

NOME..... IDADE..... SEXO..... NÚMERO.....

DATA..... INICIAL..... REAVALIAÇÃO..... CONTROLE.....

DENTE	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
FACE	V	L	V	L	V	L	V	L	V	L	V	L	V	L	V	L
P.C.S.	D															
	C															
	M															
LEC - M.G.	D															
	C															
	M															
P.C.I.	D															
	C															
	M															
S.S.	D															
	C															
	M															
G. INSERIDA																
A. RETENÇÃO																
FURCA																
MOBILIDADE																
DIAGNÓSTICO																
OBSERV.																

DENTE	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
FACE	V	L	V	L	V	L	V	L	V	L	V	L	V	L	V	L
P.C.S.	D															
	C															
	M															
LEC - M.G.	D															
	C															
	M															
P.C.I.	D															
	C															
	M															
S.S.	D															
	C															
	M															
G. INSERIDA																
A. RETENÇÃO																
FURCA																
MOBILIDADE																
DIAGNÓSTICO																
OBSERV.																

OBSERVAÇÕES :

CUIDADOS ESPECIAIS :

PLACA :

CÁLCULO :

DIAGNÓSTICO :

N.B. A - Quando houver crescimento gengival o valor LEC - MG deverá ser negativo
 B - Coluna de diagnóstico - CONSULTAR RADIOGRAFIAS
 - não há perda de Inserção : G (gengivite), c (crônica), a (aguda)
 - há perda de Inserção : P.L. perda horizontal até 1/3 do comprimento da raiz
 P.G. perda maior que 1/3 do comprimento da raiz
 P.C. defeitos ósseos angulares - crateras interdentalis
 bolsas infra ósseas
 envolvimento de furca

ANEXO D

Índice O'Leary

PACIENTE: _____ RG: _____

EVOLUÇÃO DO ÍNDICE DE PLACA (O'LEARY, 1972)

Índice Anterior _____ Índice Atual _____

4º ÍNDICE

Data _____

Índice Anterior _____ Índice Atual _____

5º ÍNDICE

Data _____

Índice Anterior _____ Índice Atual _____

ÍNDICE INICIAL

Data _____

Índice Anterior _____ Índice Atual _____

6º ÍNDICE

Data _____

Índice Anterior _____ Índice Atual _____

2º ÍNDICE

Data _____

Índice Anterior _____ Índice Atual _____

3º ÍNDICE

Data _____

REGISTRO PERIODONTAL SIMPLIFICADO (PSR)

Grau/Sextante

Dia	Mês	Ano	

REGISTRO PERIODONTAL SIMPLIFICADO (PSR)

Grau/Sextante

Dia	Mês	Ano	

ANEXO E

EQUIPE DE DOR OROFACIAL E ATM - Ficha clínica

Divisão de Odontologia do Hospital das Clínicas - FMUSP

Data: _____

Nome: _____ Sexo: _____

Idade: _____ Profissão: _____ Cor: () B () N Estado civil: _____

I. 1 - QP:

2 - Localização da dor: () D () E () Bilateral

3 - Fator causador inicial:

4 - Tratamentos realizados para a dor:

5 - Tipo de dor:

6 - Frequência da dor:

7 - Períodos de piora:

8 - Intensidade da dor: () fraca () moderada () forte

Nota de 0 a 10: _____

() intermitente () contínua () outro: _____

9 - Consegue localizar a dor? () S () N Aponte:

10 - Fatores de piora:

11 - Fatores de acalmia:

12 - Sente o rosto cansado: () ao acordar () ao mastigar () ao falar () ao sorrir () outro: _____

13 - Possui o hábito de morder: () língua () bochecha () lábios () objetos: _____

14 - A mastigação é: () D () E () anterior () bilateral

15 - Sente ruídos articulares (subjetivo)? () S () N Qual lado? _____ Quando? () AB () fala () mastigação

16 - Range os dentes? () não sei () N () S: Quem disse? _____

17 - Tem otalgia? () N () S: Qual lado? _____ Já foi avaliado pela ORL? _____

18 - Tem cefaléia: () N () S: Onde? _____

Já foi avaliado pela Neuro? () S () N Medicamento: _____

19 - Tem dor provocada em movimentos mandibulares? () AB () Protrusão () later. D () Later.E

20 - Dor no corpo: () N () S: Onde? _____

21 - Está ou esteve recentemente em tratamento médico? () N () S Qual?

II. 22 - Tem ou teve:

III. EXAME CLÍNICO:

24 - Face: () assimetria facial () Prognatismo () Laterognatismo _____ () Hipertrofia do masseter

25 - Oclusão: Desdentado Total () S () I () Duplo () PPR _____

Perda de DV: () S () N () Oclusão imperfeita

Tempo de uso da PT: _____ Atual: _____ PPR: _____

Ausências dentárias:

18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37	38

26 - Classificação: () CI I () CI II () CI III Interferências oclusais: _____

27 - Mordida aberta: () S () N Mordida cruzada: () Ant () Post _____ Sobremordida profunda: () a () b () c

28 - Desgastes dentários: () incisais () 1/3 incisal () 1/3 médio () 1/3 cervical

29 - Periodonto: _____

30 - Ruídos: () normal () POP () crepitação () D () E Estalo D () IA () MA () FA () IF
() MF () FF

Estalo E () IA () MA () FA () IF

() MF () FF

31 - DLMf: _____mm DLMa: _____mm AB: _____mm

32 - Avaliação IOD: _____ IOE: _____ Nuca: _____

33 - Rx solicitados:

34 - Hipóteses Diagnósticas:

IV. TRATAMENTO INICIAL:

1º retorno - data: _____ () SM () PM () S () O () SD () M: _____ % () P ()

Tratamento realizado:

2º retorno - data: _____ () SM () PM () S () O () SD () M: _____ % () P ()

Tratamento realizado:

3º retorno - data: _____ () SM () PM () S () O () SD () M: _____ % () P ()

Tratamento realizado:

4º retorno - data: _____ () SM () PM () S () O () SD () M: _____ % () P ()

Tratamento realizado:

5º retorno - data: _____ () SM () PM () S () O () SD () M: _____ % () P ()

Tratamento realizado:

V. DIAGNÓSTICO FINAL:

 VAS:

Músculos sensíveis à palpação:

Índice de dor à palpação Bale Bross

0- Sem dor 1- Dor leve 2- Dor moderada 3- Reflexos

4- Fuga

MD

MD

34- Hipótesis diagnósticas

35- Diagnóstico final

ANEXO F

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS DE PFEFFER
(Pfeffer)**1) Ele(Ela) manuseia seu próprio dinheiro?**

0= Normal
com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

1= Faz,

2) Ele(Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho(a)?

0= Normal
com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

1= Faz,

3) Ele(Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

0= Normal
com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

1= Faz,

4) Ele(Ela) é capaz de preparar uma comida?

0= Normal
com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

1= Faz,

5) Ele(Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?

0= Normal
com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

1= Faz,

6) Ele(Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?

0= Normal
com dificuldade
2= Necessita de ajuda
3= Não é capaz

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

1= Faz,

7) Ele(Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares,

feriados?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora	1= Faz,
com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade	
2= Necessita de ajuda		
3= Não é capaz		

8) Ele(Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora	1= Faz,
com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade	
2= Necessita de ajuda		
3= Não é capaz		

9) Ele(Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora	1= Faz,
com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade	
2= Necessita de ajuda		
3= Não é capaz		

10) Ele(Ela) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora	1= Faz,
com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade	
2= Necessita de ajuda		
3= Não é capaz		

ESCORE: _____

9. Referências

- Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Den J*. 1975;25: 229-235.
- Albandar JM, Kingman A, Brunelle JA. Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States. *J Periodontol*. 1999;70 :30-37.
- Almeida OP, Nitrini R. Demência. São Paulo: Fundo editorial BYK; 1995.
- Arai H, Ouchi Y, Yokode M, Ito H, Uematsu H, Eto F, Oshima S, Ota K, Saito Y, Sasaki H, Tsubota K, Fukuyama H, Honda Y, Iguchi A, Toba K, Hosoi T, Kita T. Toward the realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12: 16-22.
- Araújo MG, Sukekava, F. Epidemiologia da doença periodontal na América Latina. *Revista Periodontia*, São Paulo. 2007;17: 7-13.
- Avlund K, Holm-Pedersen P, Morse DE, Viitanen M, Winblad B. Tooth loss and caries prevalence in very old Swedish people: the relationship to cognitive function and functional ability. *Gerodontology*. 2004;21: 17-26.
- Beck JD. Periodontal Implications: older adults. *Ann Periodontol*. 1996; 1:322
- Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2005;76: 2089-100.
- Bermejo P, Aragón SM, Benedí J, Susin C, Felici E, Gil P, Ribera JM, Villar AM. Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Immunology Letters*. 2008;117: 198-202.
- Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 862-4.
- Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM. Systemic inflammatory markers, periodontal disease, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53: 1532-7.
- Brucki SMD, Nitrini R, Carameli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do Mini Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003: 777-781.
- Brunnstrom HR, Englund EM. Cause of death in patients with dementia disorders. *European Journal of Neurology*. 2009;16: 488-92.

Caixeta L. Demência – Abordagem Multidisciplinar. São Paulo: Ed. Atheneu, 2006.

Chalmers JM. Oral health promotion for our ageing Australian population. *Aust Dent J.* 2003;48: 2-9.

Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2011;38: 902-14.

Chambrone LA, Chambrone L. Tooth loss in well maintained patients with chronic periodontitis during long term supportive therapy in Brazil. *J Clin Periodontol.* 2006;33: 759-764.

Chan EC, Klitorinos A, Gharbia S, Caudry SD, Rahal MD, Siboo R.

Characterization of a 4.2-kb plasmid isolated from periodontopathic spirochetes. *Oral Microbiol Immunol.* 1996;11: 365-368.

Consensus report: Chronic Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999; 4:38.

Dantzer R, Konsman JP, Bluthé RM, Kelley KW. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Auton Neurosci.* 2000;85: 60-65.

De Rossi SS, Slaughter YA. Oral changes in older patients: a clinician's guide. *Quintessence Int.* 2007; 38:773-80.

Dimopoulos N, Piperi C, Salonicioti A, Mitropoulos P, Kallai E, Liappas I, Lea RW, Kalofoutis A. Indices of low-grade chronic inflammation correlate with early cognitive deterioration in an elderly Greek population. *Neurosci Lett.* 2006;398: 118-23.

Du Y, Dodel RC, Eastwood BJ, Bales KR, Gao F, Lohmuller F. Association of an interleukin 1 alpha polymorphism with Alzheimer's disease. *Neurology.* 2000;55: 480 – 483.

El-Solh AA. Association between pneumonia and oral care in nursing home residents. *Lung.* 2011;189: 173-80.

Ellefsen B, Pedersen PH, Douglas E, Schroll M, Andersen BB and Waldemar G. Assessing Caries Increments in Elderly Patients With and Without Dementia: A One-Year Follow-up Study *JADA* 2009;140;1392-1400.

Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia. *Arch Neurol.* 2004;61:668-72.

- Ferreira RC, De Magalhães CS, Moreira AN. Tooth loss, denture wearing and associated factors among an elderly institutionalised Brazilian population. *Gerodontology*. 2008; 25:168-78.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res*. 1975; 12:189-198.
- Friedlander AH, Norman DC, Mahler ME, Norman KM, Yagiela JA. Alzheimer's disease: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc*. 2006;137: 1240-51.
- Friedwald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P, Offenbacher S, Ridker PM, Van Dyke TE, Roberts WC. *The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology* Editor's Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Periodontol*. 2009;80: 1021-1032.
- Gatz MMJ, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, Reynolds CA, Pedersen NL. Potentially modifiable risk factor for dementia in identical twins. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*. 2006;2: 110-7.
- Girolami U, Frosch MP, Anthony DC. O Sistema Nervoso Central. In: Robbin SL. Patologia Estrutural e Funcional. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1996. p.1171-226.
- Gjeramo P, Rosing CK, Susin C, Oppermann R. Periodontal diseases in Central and South America. *Periodontology* 2000. 2002; 29: 70-78.
- Gomes JCP. Dor no Idoso. In: Teixeira MJ. Manual para o Clínico. São Paulo: Atheneu, 2006. p.423 – 35.
- Gosselin D, Rivest S. Role of IL-1 and TNF in the brain: twenty years of progress on a Dr Jekyll/Mr Hyde duality of the innate immune system. *Brain Behav Immun*. 2007;2: 281–9.
- Griffin WS, Sheng JG, Roberts GW, Mrak RE. Interleukin-1 expression in different plaque types in Alzheimer's disease: Significance in plaque evolution. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995;54: 276 –281.
- Griffin WS. Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 470S-474S.
- Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc*. 2006; 72:841-6.
- Hatipoglu MG, Kabay SC, Guven G. The clinical evaluation of the oral status in Alzheimer-type dementia patients. *Gerodontology*. 2011; 28: 302–306.

- Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;6: 1-6.
- Heimonen A, Janket SJ, Kaaja R, Ackerson LK, Muthukrishnan P, Meurman JH. Oral inflammatory burden and preterm birth. *J Periodontol*. 2009;80: 884-91.
- Henriksen BM, Engedal K, Axéll T. Cognitive impairment is associated with poor oral health in individuals in long-term care. *Oral Health Prev Dent*. 2005;3: 203-7.
- Herrera JE, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva – estado de São Paulo – Brasil. *Revista de Psiquiatria Clínica* 1998;25: 70-73.
- Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology* 2007;68: 326-37.
- Holtfreter B. et al. Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMS IV). *Journal of Clinical Periodontology*. 2010;37: 211-219.
- Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook M, Barclay GR, Wilson RF. The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. *J Periodontol*. 2004;75: 420-8.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 1980-2050 - Revisão 2008.
- Ioannidou E, Malekzadeh T, Dongari-Bagtzoglou A. Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2006;77: 1635-42.
- Jellinger KA, Attems J. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15: 29-43.
- Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. 1998;51: 728-733.
- Joshupura KJ, Willett WC, Douglass CW. The impact of edentulousness on food and nutrient intake. *J Am Dental Assoc*. 1996;127: 459-67.
- Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Sobanska LG, Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4: 242-50.

- Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, Nehorayoff A, Glodzik L, Brys M, de Leon MJ. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *Journal of Neuroimmunology*. 2009;216: 92–97.
- Kandelman D, Petersen PE, Ueda H. Oral health, general health, and quality of life in older people. *Spec Care Dentist*. 2008; 28:224-36.
- Kazarov E, Sweier D, Shelburne C, Progulske-Fox A, Lopatin D. Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR. *Microbes Infect*. 2006;8: 687-693.
- Kim JM, Stewart R, Prince M, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in Korean community population. *Int J Ger Psychiatry*. 2007; 22: 850-855.
- Klein H, Palmer CE. Dental caries in American Indian children. *Public Health Bull*. 1937; 239:1-53.
- Kravitz BA, Corrada MM, Kawas CH. Elevated C-reactive protein levels are associated with prevalent dementia in the oldest-old. *Alzheimer's & Dementia*. 2009;5: 318-323.
- Kuula H, Salo T, Pirila E, Tuomainen AM, Jauhianen M, Uitto VJ, Tjaderhane L, Pussien PJ, Sorsa T. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8- deficient mice during *Porphyromonas gingivalis* induced periodontitis. *Infect Immun*. 2009;2: 850-9.
- Laine ML, Crielaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol*. 2012;58: 37-68.
- Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor- α secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodontal Res*. 2007;42: 274-82.
- Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. 2005;76: 2106-15.
- Lopes MA, Ferrioli E, Nakano EY, Litvoc J, Bottino CM. High prevalence of dementia in a community-based survey of older people from Brazil: association with intellectual activity rather than education. *J Alzheimers Dis*. 2012;32: 307-16.
- Lucas V, Roberts GJ. Odontogenic bacteremia following tooth cleaning procedures in children. *Pediatr Dent*. 2000; 22: 96-100.

- Luck T, Riedel-Heller,SG, Kaduszkiewicz H, Bickel H, Jessen F, Pentzek M, et al. Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24: 307-16.
- Machado JCB. Doença de Alzheimer In: Freitas EV, Py L, Nert AL Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Kooan. 2002. p.33-47.
- Machado, JCB. Doença de Alzheimer. In: Freitas MC. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 2° ed. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, 2006. p. 261, 264-265.
- Makiura T, Ikeda Y, Hirai T, Terasawa H, Hamaue N, Minami M. Influence of diet and occlusal support on learning memory in rats: behavioral and biochemical studies. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 2000;107: 269-277.
- Mancini M, Mancini M, Grappasonni, Scuri S, Amenta F. Oral Health in Alzheimer's Disease: A Review. *Current Alzheimer Research*. 2010;7: 368-373.
- Manly JJ. Tang MX, Schupf N, Stem Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in multiethnic community. *Ann Neurol*. 2008;63: 494-506.
- Mattila P, Majuri ML, Mattila PS, Renkonen R. TNF alpha-induced expression of endothelial adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1, is linked to protein kinase C activation. *Scand J Immunol*. 1992;36: 159-165.
- McGeer PL, McGeer EG. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22: 799-809.
- Miklossy J. Biology and neuropathology of dementia in syphilis and Lyme disease. *Handb Clin Neurol*. 2008;89: 825-44.
- Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *Journal of Neuroinflammation*. 2011;8: 90-106.
- Miniño A, Murphy SL, Xu J, Kochanek K. Deaths: Final Data for 2008. National Vital Statistics Reports, Hyattsville, Md.; National Center for Health Statistics, 2011.
- Ministério da Saúde, Brasil. Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003. Brasília: DF, 2003. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>

Ministério da Saúde, Brasil. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. Brasília: DF, 2006. Ed. 19, p.8-10.

Miura H, Yamasaki K, Kariyasu M, Miura K, Sumi Y. Relationship between cognitive function and mastication in elderly females. *J Oral Rehabil.* 2003;30: 808-11.

Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Periodontia Clínica. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier Ltda, 2007.

Newton JP. Dementia, oral health and the failing dentition. *Gerodontology.* 2007 Jun;24: 65-6.

Nitrini R. Epidemiologia da doença de Alzheimer no Brasil. *Rev Psiq Clin.* 1999;26: 1-10.

Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80: 1206-11.

O'Leary TJ - The periodontal screening examination. *J Periodontol.* 1972; 38: 617-624.

Oliver RC, Brown LJ. Periodontal disease and tooth loss. *Periodontology* 2000. 1993;2: 117-127.

Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Iwamoto J, Tomioka K, Saeki K, Yanagi M, Amano N, Kurumatani N. Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive impairment: findings from the fujiwara-kyo study. *Behavioral and Brain Functions.* 2010; 6: 77-84.

Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol.* 1998;3:108.

Papaléo Netto M. e Carvalho E. Fundamentos, clínica e terapêutica. São Paulo: Ed. Atheneu, 2000. p.31-40.

Papapanagiotou D, Nicu EA, Bizzarro S, Gerdes VE, Meijers JC, Nieuwland R, van der Velden U, Loos BG. Periodontitis is associated with platelet activation. *Atherosclerosis.* 2009;202: 605-611.

Parameter on chronic periodontitis with slight to moderate loss of periodontal support. *J Periodontol* 2000 a. 71:853-855.

Parameter on chronic periodontitis with advanced loss of periodontal support. *J Periodontol* 2000 b. 71:856-858.

Pham K, Feik D, Hammond BF. Aggregation of human platelets by gingipain-R from porphyromonas gingivalis cells and membrane vesicles. *Platelets.* 2002;13:21-30.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik Rj, Tangalos EG, kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56: 303-8.

Petersen R. New directions in Alzheimer's treatment. *In: Mayo Clinic on Alzheimer's disease*. New York: Rochester, Minn.: Kensington Publishing Corporation; 2002. p. 82-90.

Petersen, RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256:183-94.

Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982; 323-329.

Pussinen PJ, Jousilahti P, Alfthan G, Palosuo T, Asikainen S, Salomaa V. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23: 1250-4.

Querfurth WH, La Ferla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2011;10: 329-344.

Reich E, Hiller KA. Reasons for tooth extraction in the western states of Germany. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 1993;21: 379-383.

Richards SS, Hendrie HC. Diagnosis, management and treatment of Alzheimer's disease: a guide for the internist. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 780-98.

Riveste S. Molecular insights on the cerebral innate immune system. *Brain Behav Immun*. 2003;17: 13-19.

Riviere GR, Weisz KS, Adams DF, Thomas DD. Pathogen-related oral spirochetes from dental plaque are invasive. *Infect Immun*. 1991;59: 3377-3380.

Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol*. 2002;17: 113-118.

Rogers J, Lue LF. Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid β -peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2001;39: 333-340.

Rogers J. The inflammatory response in Alzheimer's disease. *J Periodontol*. 2008;79: 1535-1543.

- Rolim TS, Teixeira MJ, Nitrini R, Anghinah R, Siqueira JTT, Siqueira SRDT. Oral infections and orofacial pain in Alzheimer's disease: case report and review. *Dement Neuropsychol*. 2010;4: 145-150.
- Rosenberg PB. Clinical aspects of inflammation in Alzheimer's disease. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17: 503-514.
- Savioli C, Ribeiro ACM, Fabri GMC, Calish AL, Carvalho J, Silva CA, Viana VST, Bonfá E, Siqueira JTT. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012;18: 180-184.
- Southerland JH, Moss K, Taylor GW, Beck JD, Pankow J, Gangula PR, Offenbacher S. Periodontitis and diabetes associations with measures of atherosclerosis and CHT. *Atherosclerosis*. 2012;222: 196-201.
- Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early Inflammation and Dementia: A 25-Year Follow-up of the Honolulu- Asia Aging Study. *Ann Neurol*. 2002;52: 168-174.
- Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial pain and their clinical correlates. *Min Anesthesiol*. 2005; 71:117-136.
- Standaert, DG e Young AB. Tratamento dos distúrbios degenerativos do sistema nervoso central. In: Goodman LS, Gilman A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996; p. 373-374.
- Staudte H, Kranz S, Volpel A, Schutze J, Sigusch BW. Comparison of nutrient intake between patients with periodontitis and healthy subjects. *Quintessence Int*. 2012;43: 907-916.
- Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss , dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc*. 2007;138:1314-1322.
- Stein PS, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, Dawson D. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2012;8: 196-203.
- Stern Y. Cognitive reserve in aging and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012;11: 1006-12.
- Stewart R, Sabbah W, Tsakos G, D'Aiuto F, Watt RG. Oral Health and Cognitive Function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Psychosomatic Medicine*. 2008;70: 936-941.
- Syrjälä AM, Ylöstalo P, Sulkava R, Knuuttila M. Relationship between cognitive impairment and oral health: results of the Health 2000 Health Examination Survey in Finland. *Acta Odontol Scand*. 2007;65: 103-8.

- Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, Benjamin EJ, Au R, Kiel DP, Wolf PA, Seshadri S. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham *Study*. *Neurology*. 2007;68: 1902-8.
- Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005;49: 491-516.
- Taylor BA, Tofler GH, Carey HMR, et al.. Full mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res*. 2006; 85: 74-8.
- Van der Putten GJ, Vanobbergen J, De Visschere L, Schols J, De Baat C. Association of some specific nutrient deficiencies with periodontal disease in elderly people: A systematic literature review. *Nutrition*. 2009; 25:717-22.
- Van Dyke TE. Control of inflammation and periodontitis. *Periodontol 2000* 2007;45:158-166.
- Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008;79: 1601-1608.
- Voet D, Voet JG, Prat CW. Fundamentos de Bioquímica. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas, 2000;156: 524-525.
- Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RC. Periodontal Therapy Reduces Plasma Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Fibrinogen in Patients With Severe Periodontitis and Refractory Arterial Hypertension. *J Periodontol*. 2009;08: 786-791.
- Zhang J, Patel JM, Li YD, Block ER. Proinflammatory cytokines downregulate gene expression and activity of constitutive nitric oxide synthase in porcine pulmonary artery endothelial cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1997;96: 71-87.
- Yao LY, Chang CK, Maa SH, Wang C, Chen CC. Brushing teeth with purified water to reduce ventilator-associated pneumonia. *J Nurs Res*. 2011;19: 289-97.
- Yamazaki K, Wakabayashi N, Kobayashi T, Suzuki T. Effect of tooth loss on spatial memory and TrkB-mRNA levels in rats. *Hippocampus*. 2008;18: 542-547.
- Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2008;4; 865-876.