

Lisa Khavath



**Associação entre Periodontite e Demência :
uma revisão de literatura**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2021

Lisa Khavath



**Associação entre Periodontite e Demência :
uma revisão de literatura**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2021

Lisa Khavath

**Associação entre Periodontite e Demência :
uma revisão de literatura**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária

Lisa Khavath

RESUMO

A demência é uma doença multifactorial determinada pela interação de fatores genéticos e ambientais.

Vários estudos mostraram a possível correlação entre a periodontite e a doença de Alzheimer, com um papel predominante da inflamação e bactérias associadas à periodontite.

O objectivo deste estudo é avaliar a existência de uma associação entre periodontite e demência.

A revisão foi realizada com base nas indicações do protocolo PRISMA.

Foi realizada uma pesquisa no Pubmed e foram incluídos oito estudos, dois estudos transversais, quatro estudos caso-controle e dois estudos prospectivos.

A presente revisão ressalta que os indivíduos com periodontite apresentam maior probabilidade de declínio cognitivo, sugerindo uma associação positiva entre as patologias.

A suspeita de associação entre as duas condições pode suscitar novas possibilidades de intervenções terapêuticas com efeito na progressão de ambas patologias

Palavras chaves : Alzheimer, Demência, Doença Periodontal, Periodontite.

ABSTRACT

Dementia is a multifactorial disease determined by the interaction of genetic and environmental factors.

Several studies have shown the possible correlation between periodontitis and Alzheimer disease, with a predominant role of inflammation and bacteria associated with periodontitis.

The aim of this study is to assess the existence of an association between periodontitis and dementia.

The review was conducted based on the indications of the PRISMA protocol.

A search was conducted in Pubmed and eight studies were included, two cross-sectional studies, four case-control studies and two prospective studies.

The present review highlights that individuals with periodontitis are more likely to have cognitive decline, suggesting a positive association between the pathologies.

The suspicion of association between the two conditions may raise new possibilities of therapeutic interventions with effect on the progression of both pathologies

Key words : Alzheimer, Dementia, Periodontal Disease, Periodontitis.

AGRADECIMENTOS

Je remercie avant tout mes parents, pour m’ avoir toujours soutenue et aidée dans tout ce que j’ai pu entreprendre, ainsi que mes frères. Merci à Yoan d’ être le meilleur grand frère qu’ on puisse avoir.

Mes amis, avec qui j’ai passé des moments incroyables, sans qui ces années n’ auraient pas été les mêmes. En particulier Romain, qui est présent depuis le tout début.

Lirone, mon binôme avec qui j’ ai partagé deux années de clinique inoubliables, et bien plus encore.

Mais aussi toute la famille Chiponga : Raphaël, Yoram, Camille, Loulou, Cyrine, Khashy, Sarah.

Le H. c’ est le s.

Et tous ceux qui ont été présents tout au long de ces années.

Sem esquecer a minha orientadora, a professora Cristina Lima, os meus sinceros agradecimentos pela ajuda e acompanhamento neste trabalho.

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VI
AGRADECIMENTOS.....	VII
INDICE DE ABREVIATURAS.....	IX
I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Materiais e Métodos.....	2
II. RESULTADOS.....	4
1. Características dos estudos.....	4
2. Resultados individuais.....	7
i. Estudos transversais.....	7
ii. Estudos caso controle.....	8
iii. Estudos prospectivos.....	10
III. DISCUSSÃO	11
IV. CONCLUSÃO.....	15
BIBLIOGRAFIA	
ANEXOS	

INDICE DE ABREVIATURAS

AD - Doença de Alzheimer

CPITN - Community Periodontal Index of Treatment Needs

DMFT - Decayed, Missing, and Filled Teeth

DP - Doença Periodontal

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition

MCI - Deficiência Cognitiva Ligeira

MMSE - Mini Mental State Evaluation

NIA-AA - National Institute on Aging and the Alzheimer's Association

NINDS-ADRDA - National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

PS - Profundidade de Sondagem

IH - Índice de Hemorragia

PISA - Periodontal Inflamed Surface Area

pNiC - perda do nível de inserção clínica

RG - Recessão Gengival

SCD - Declínio Cognitivo Subjetivo

SDLT - Serial Digit Learning Test

SDST - Symbol Digit Substitution Test

SRTT - Simple Reaction Time Test

I. INTRODUÇÃO

A demência é uma síndrome, geralmente de natureza crónica ou progressiva, causada por uma variedade de doenças cerebrais que afectam a memória, o pensamento, o comportamento e a capacidade de realizar actividades diárias. Embora a demência afecte principalmente pessoas idosas, não é considerada uma inevitabilidade do envelhecimento. (World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012)

Os quatro subtipos mais comuns por ordem de frequência são a doença de Alzheimer (AD), demência vascular (VaD), demência com corpos de Lewy (DLB), e demência frontotemporal (FTD). (World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012)

A nível mundial, cerca de 50 milhões de pessoas têm diagnóstico de demência, e todos os anos há quase 10 milhões de novos casos. A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência, abrangendo cerca de 60-70% dos casos. (World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012).

A demência é uma doença multifactorial determinada pela interacção da susceptibilidade genética e de factores ambientais, sendo a idade o factor de risco mais importante. No entanto, a procura de factores de risco potencialmente modificáveis é de maior interesse. Os factores de risco cardiovasculares (diabetes, hipertensão, obesidade, colesterol), certos factores associados ao estilo de vida (tais como tabagismo, inactividade física e má alimentação), e factores psicossociais (educação, actividades sociais) são os principais factores associados a um risco de demência. (Singh-Manoux, A., 2017).

A higiene oral deficiente ou negligenciada pode ser agravada pela demência. As pessoas com demência podem estar em maior risco devido à sua reduzida capacidade de realizar cuidados orais de rotina ou desatenção a tais cuidados. A redução do fluxo salivar, produzindo condições mais favoráveis para o desenvolvimento da cárie dentária, tem sido relatada mesmo nas fases iniciais da progressão da doença e tem sido associada a uma diminuição da saúde oral. (Foley, N. C. *et al.*, 2017).

A inflamação gengival crónica, induzido pela colonização bacteriana, formação de bolsas periodontais, e subsequente perda de suporte alveolar pode resultar, se não for tratada na perda dos dentes. (Leira, Y. *et al.*, 2017). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que a periodontite severa afecta quase 10% da população mundial. (OMS, 2020)

A periodontite, e a inflamação sistémica associada, pode contribuir para a patogênese da doença de Alzheimer ao afectar múltiplos processos centrais e periféricos. (Kamer, A. R. *et al.*, 2019)

Vários estudos mostraram a possível correlação entre a periodontite e o aparecimento e progressão da doença de Alzheimer, com um papel cada vez mais predominante da inflamação e das bactérias associadas à periodontite. (Dioguardi, M. *et al.*, 2020)

Estudos conduzidos em humanos e animais sugerem que a presença de periodontite está associada à presença de citocinas pró-inflamatórias no cérebro, o que apoia a hipótese de uma relação de causa e efeito entre estas duas patologias. (Zhang, S. *et al.*, 2020)

O objectivo deste estudo é, através de uma revisão da literatura, avaliar a existência de uma associação entre a periodontite e a demência.

1. Materiais e Métodos

A seguinte revisão sistemática foi realizada com base nas indicações do protocolo PRISMA.

O estudo foi construído com base na questão PICO : Population (pacientes com demência e sem demência, com base nas definições de casos utilizadas nas publicações), Intervention (avaliação periodontal), Comparison (entre os pacientes, através dos índices periodontais apresentados), Outcome (a associação entre periodontite e demência).

O objectivo desta revisão é de determinar se ha associação entre Periodontite e Demência.

Na realização deste trabalho, foi feita uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed. As palavras-chave utilizadas foram: « Alzheimer », « Dementia », « Periodontal Disease », « Periodontitis » e combinadas entre si.

Os artigos científicos e as revisões bibliográficas encontradas foram selecionados pela data de publicação, entre 2015 e 2021, estudos conduzidos em Humanos. Os estudos selecionados incluem pelo menos uma avaliação da saúde periodontal e uma avaliação do estado mental dos participantes.

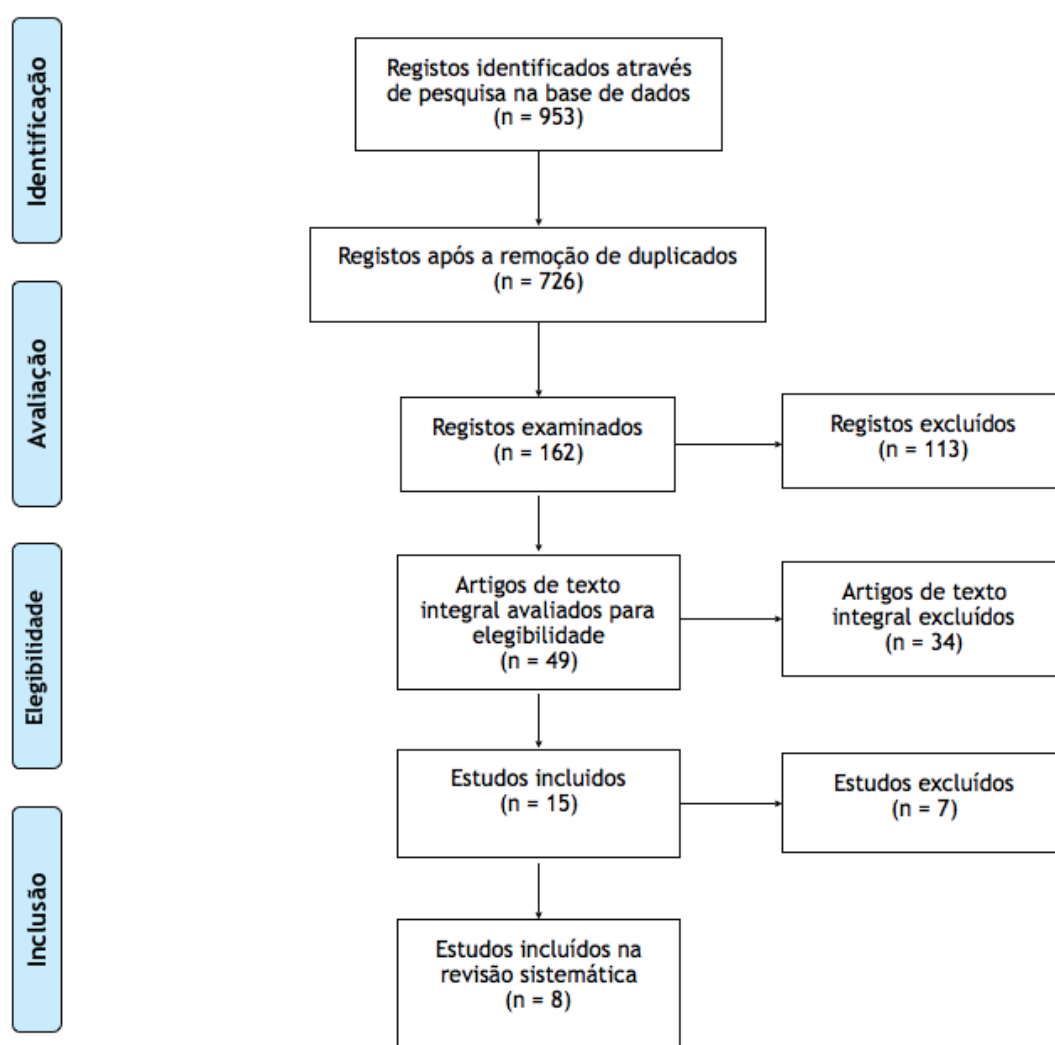


Figura 1 : Fluxograma PRISMA dos processos e resultados da pesquisa

II. RESULTADOS

A pesquisa resultou num total de 953 artigos, após o ajuste para data de publicação e eliminação dos duplicados, 162 artigos permaneceram. Destes, 113 estudos foram excluídos com base no título e no resumo. Os textos completos de 49 estudos foram avaliados em mais detalhes e 34 foram posteriormente excluídos. 15 estudos foram selecionados para inclusão na revisão. Posteriormente, sete artigos foram excluídos devido à ausência de avaliação periodontal. Assim, oito estudos foram incluídos na revisão sistemática. Cada etapa é descrita na Figura 1 de acordo com o fluxograma PRISMA.

1. Características dos estudos

Nos oito artigos incluídos, as amostras foram provenientes de comunidades, hospitais e levantamentos epidemiológicos nacionais. Dois foram classificados como estudos transversais (Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S., 2017; Sung, C. *et al.*, 2019), quatro estudos caso-controle (Gao, S. S. *et al.*, 2020; Gil-Montoya, J. A. *et al.*, 2014; Holmer, J. *et al.*, 2018; Zenthöfer, A. *et al.*, 2016), dois estudos prospectivos (Iwasaki, M. *et al.*, 2019; Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S., 2018). Um resumo das características de cada estudo são apresentados na Tabela 1.

Todos os estudos incluíram adultos com mais de 50 anos; apenas um estudo (Sung, C. *et al.*, 2019) incluiu participantes com 20 anos e mais.

Para a avaliação da periodontite, a maioria dos estudos considerou os seguintes parâmetros clínicos : seis artigos (Gil-Montoya, J. A. *et al.*, 2014; Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S., 2017; Holmer, J. *et al.*, 2018; Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S., 2018; Iwasaki, M. *et al.*, 2019; Gao, S. S. *et al.*, 2020) mediram a profundidade de sondagem (mm) e a perda clínica de inserção para avaliar o estado periodontal dos participantes ; um artigo (Sung, C. *et al.*, 2019) classificou os participantes com periodontite leve / moderada / severa de acordo com os mesmos parâmetros (PS e pNiC); um artigo (Zenthöfer, A. *et al.*, 2016) classificou os participantes com periodontite de acordo com o Índice Periodontal Comunitário de Necessidades de Tratamento (CPITN).

As ferramentas diagnósticas utilizadas para avaliar o comprometimento cognitivo variaram entre os estudos. Iwasaki, M. *et al.*, 2019 utilizaram diagnósticos estabelecidos por meio do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV); um estudo (Zenthöfer, A. *et al.*, 2016) utilizou apenas o Mini-Exame do Estado Mental (MMSE), dois artigos (Nilsson, H., Sanmartín Berglund, J., Renvert, S., 2017/2018) utilizaram o MMSE com o teste do relógio ; um estudo (Sung, C. *et al.*, 2019) usou três testes cognitivos computadorizados do Sistema de Avaliação Neurocomportamental : o SRTT (simple reaction time test), o SDST (symbol digit substitution test) e o SDLT (serial digit learning test); Holmer, J. *et al.*, 2018 recorreram aos critérios de diagnóstico do Instituto Nacional de Envelhecimento e Associação de Alzheimer dos Estados Unidos de America (NIA-AA) e o critério de Winblad; Gao, S. S. *et al.*, 2020 utilizaram a ficha médica dos participantes; e Gil-Montoya, J. A. *et al.*, 2014 usaram os critérios do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Associação de Doenças e Doenças Relacionadas com AVC-Alzheimer (NINDS-ADRDA) e do DSM-IV.

Tabela 1 : Características dos estudos incluídos

Autor	Tipo de estudo	Amostra	Idade	Avaliação da demência	Avaliação oral
Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S., 2017	Estudo transversal	775 indivíduos	- 60.66 anos no « young old cohort » - 72.78 no « old cohort » - ≥ 81 anos no « old-old cohort »	MMSE Teste do relógio	Numero de dentes presentes, PS, IH, pNiC (Rx).
Sung, C. <i>et al.</i> , 2019	Estudo transversal	4,663 indivíduos	36.16 anos ± 10.719	Sistema de Avaliação Neurocomportamental : SRTT, SDST e SDLT	Periodontite leve / moderada / severa : PS, pNiC.
Gao, S. S. <i>et al.</i> , 2020	Estudo caso-controle	228 indivíduos : - 129 casos - 99 controles	80.2 anos	Ficha médica	Índice de placa, DMFT, IH, PS, pNiC.
Gil-Montoya, J. A. <i>et al.</i> , 2014	Estudo caso-controle	409 indivíduos : - 180 casos - 229 controles	- 77.0 anos (casos) - 78.5 anos (controles)	NINDS-ADRDA DSM-IV	Índice de placa, PS, IH, pNiC.
Holmer, J. <i>et al.</i> , 2018	Estudo caso-controle	230 indivíduos : - 154 casos : • 52 com AD • 51 com MCI • 51 com SCD - 76 controles	- 70 anos (casos) • 71 AD • 70 MCI • 61 SCD - 67 anos (controles)	NIA-AA Critério de Winblad	Numero de dentes e implantes presentes, DMFT, PS, IH, supuração, mobilidade, envolvimento de furca. pNiC (Rx).
Zenthöfer, A. <i>et al.</i> , 2016	Estudo caso-controle	219 indivíduos : - 136 casos - 83 controles	83.1 anos ± 9.0	MMSE	IH, CPITN, índice de placa.
Iwasaki, M. <i>et al.</i> , 2019	Estudo prospectivo	179 indivíduos	80.1 anos	DSM-IV	Numero de dentes presentes, PS, RG, IH, pNiC, PISA.
Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S., 2018	Estudo prospectivo	Baseline : 1402 indivíduos Re-avaliação 6 anos : 704 indivíduos	- 60.66 anos no « young old cohort » - 72.78 no « old cohort » - ≥ 81 anos no « old-old cohort »	MMSE Teste do relógio	Numero de dentes presentes, PS, IH, pNiC.

2. Resultados individuais

i. Estudos transversais

Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S., 2017 : Os resultados demonstram que a perda óssea de ≥ 4 mm em $\geq 30\%$ dos locais avaliados foi associada ao resultado do teste cognitivo (MMSE < 25), após ajustamentos (OR 2,7; $p = 0,013$). A associação persistiu após a exclusão dos indivíduos com os resultados mais baixos dos testes cognitivos < 25 , comparando o grupo com uma pontuação MMSE de 25-27 com aqueles com uma MMSE ≥ 28 (OR 1,7; $p = 0,05$). Os resultados correspondentes para ter entre 1 e 19 dentes foram OR 2,0 ($p = 0,03$) para MMSE < 25 e OR 1,9 ($p = 0,002$) para MMSE 25-27 em comparação com os indivíduos com pontuação MMSE ≥ 28 . O facto de ter entre 1 e 19 dentes também influenciou o risco de resultados de testes cognitivos inferiores utilizando o teste do relógio, embora isto não tenha sido significativo no modelo final. Nenhuma das variáveis periodontais foi significativamente associada ao resultado do teste do relógio.

Sung, C. *et al.*, 2019 : Os autores detectaram diferenças estatisticamente significativas para a pontuação SDST e SDLT entre os três grupos de indivíduos sem periodontite, com periodontite ligeira, e periodontite moderada a severa ($p < 0,001$). Embora tenha havido um aumento da pontuação do SRTT em indivíduos com periodontite moderada a severa, não foram mostradas diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,790$).

Após ajustamento para factores de confusão, não foi demonstrada nenhuma associação significativa entre o desempenho da SRTT e periodontite ligeira ou periodontite moderada a severa.

Contudo, o diagnóstico periodontal teve um efeito significativo nas pontuações do SDST no modelo não ajustado ($p < 0,001$). Mesmo após o ajustamento para todos os confundidores, o estado periodontal ainda teve efeitos no desempenho do SDST e aumentou a pontuação do SDST.

A periodontite também foi significativamente correlacionada com pontuações elevadas do SDLT tanto nos modelos ajustados como não ajustados.

ii. Estudos caso controle

Gao, S. S. *et al.*, 2020 : A pontuação média Decayed, Missing, and Filled Teeth (DMFT) dos idosos com demência (casos) era significativamente mais alta do que a dos idosos sem demência (controles) (22,5 vs. 19,2, $p = 0,041$). Não foi identificada qualquer diferença para os três componentes, ou seja, dentes com cáries, ausentes e obturados, entre os dois grupos de idosos. Quase todas as pessoas idosas com demência (98%) apresentavam hemorragia gengival. Cerca de dois terços (64%) apresentavam bolsas periodontais e mais de metade (54%) tinham dentes com uma perda de inserção de pelo menos 6 mm. Não houve diferença entre os grupos de demência e não demência no que se refere aos três parâmetros periodontais, ou seja, hemorragia gengival, bolsa periodontal, e perda de inserção. As pessoas com demência tinham um nível significativamente mais elevado de placa visível do que as pessoas sem demência (77% vs. 63%, $p = 0,027$).

Gil-Montoya, J. A. *et al.*, 2014 : Foram avaliados dois grupos de pacientes, os casos (pacientes com um diagnóstico de deficiência cognitiva ligeira ou demência de qualquer tipo ou gravidade) e os controles (pacientes sem queixas de perda de memória subjectiva e uma pontuação >30 no teste cognitivo "Phototest" (teste de rastreio da deficiência cognitiva)). Os indivíduos cujo o único hábito de higiene oral era de bochechar com água tinham um risco 11,37 vezes maior de déficit cognitivo em comparação com aqueles que escovavam os dentes duas ou mais vezes por dia (95% CI, 5,46-23,68; $p < 0,001$).

Em geral, o estado de saúde oral dos casos era inferior ao dos controles. O risco de déficit cognitivo era 1,72 vezes maior nos participantes com menos dentes e 15,7 vezes maior naqueles com índices de placa mais altos *versus* mais baixos.

Em 10% dos casos foi diagnosticada uma periodontite leve, ou periodonto são, periodontite moderada em 21,7%, e periodontite severa em 68,3%, com diferenças significativas em relação aos controles. O índice de hemorragia (IH), profundidade de sondagem (PS), e perda de inserção (pNiC) foram significativamente associadas ao diagnóstico de déficit cognitivo. O risco de comprometimento cognitivo foi cerca de três vezes maior em pacientes com periodontite severa vs aqueles sem periodontite ou com periodontite leve (OR=3,04, 95% CI 1,69-5,46).

No entanto, não foi encontrada qualquer associação significativa entre a perda de dentes e a deficiência cognitiva.

Holmer, J. *et al.*, 2018 : Detectaram diferenças estatisticamente significativas entre casos (pacientes incluíam três subgrupos de diagnóstico independentes de: doença de Alzheimer (AD), deficiência cognitiva ligeira (MCI) ou declínio cognitivo subjectivo (SCD) e controles (pacientes sem qualquer tipo de deficit cognitivo), no que respeita ao número de dentes cariados, IH , PS 4-5 mm e PS \geq 6 mm. O número médio de dentes foi de 26,5 para todos os casos combinados e 27 para os controles, enquanto o número médio de dentes para os subgrupos foi de 26 , 26 , e 27 para AD, MCI e SCD, respectivamente. Não foram encontradas diferenças entre os grupos no que diz respeito à higiene oral.

O OR ajustado (aOR e IC 95%) associando a principal variável de exposição, a perda de inserção, ao grupo de casos combinados foi de 5,81 (1,14-29,68) para pNiC generalizado.

Os dados indicam associação entre maior número de bolsas periodontais profundas para todos os grupos de doentes, em comparação com os controlos. Para o parâmetro clínico PS, a associação mais forte foi encontrada entre AD e a presença de uma ou mais bolsas de \geq 6 mm (15,12 [5,93-38,58]).

Zenthöfer, A. *et al.*, 2016 : Cerca de 62% da amostra apresentavam demência (MMSE \leq 20).

O CPITN médio (SD) para participantes dementes (grupo D) e saudáveis (grupo ND) foi de 3,1 (0,7) e 2,7 (0,6), respectivamente (p = 0,004).

A periodontite severa foi detectada em 66% dos participantes com demência, com um risco 2,9 vezes maior de os participantes dementes sofrerem de periodontite severa (p = 0,006).

O índice de hemorragia médio (SD) entre os participantes do grupo D foi de 53,8 (27,6) e no grupo ND de 48,8 (28,9), sem diferenças estatisticamente significativas (p = 0,30).

No que diz da higiene das próteses, não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos D e ND.

iii. Estudos prospectivos

Iwasaki, M. *et al.*, 2019 : No exame inicial, foi diagnosticada periodontite severa em 101 (56,4%) e 49 (27,4%) dos participantes pelas definições* do European Workshop in Periodontology (EWP, 2005) e Centers for Disease Control/American Academy of Periodontology (CDC/AAP, 2003), respectivamente. Os participantes com periodontite severa por qualquer das definições tinham PS mais profunda, pNiC mais severa, IH mais elevado, e superfície periodontal inflamada (PISA**) maior.

Aos 5 anos de seguimento, os participantes com periodontite severa apresentavam *odds ratios* (ORs) significativamente mais elevados para o MCI, independentemente da classificação utilizada para avaliar o estado periodontal. Os ORs ajustados para o MCI de periodontite severa eram 3,58 (intervalo de confiança de 95% [IC], 1,45-8,87) e 2,61 (IC 95%, 1,08-6,28) para as definições de EWP e CDC/AAP, respectivamente. A inflamação periodontal avaliada pelo PISA foi também significativamente associada a um OR mais elevado para o MCI. As pontuações mais baixas do MMSE associadas à periodontite severa foram estatisticamente significativas.

* De acordo com a definição do EWP, a periodontite severa é definida pela presença de perda de inserção proximal de ≥ 5 mm em 30% dos dentes avaliados.

O CDC/AAP define a periodontite severa é definida como tendo dois ou mais sítios interproximais com perda de inserção de ≥ 6 mm (não no mesmo dente) e um ou mais sítios interproximais com PS de ≥ 5 mm.

** O PISA reflecte a área de superfície do epitélio de bolso hemorrágico em milímetros quadrados.

Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S., 2018 : Nos 704 participantes examinados no seguimento dos 6 anos, foi detetado um declínio de ≥ 3 pontos nos resultados do MMSE em 115 indivíduos. Tal declínio na função cognitiva foi significativamente associado ao edentulismo, presença de 1 a 19 dentes e perda óssea ≥ 4 mm em $\geq 30\%$ dos sítios avaliados.

Em 566 indivíduos foram disponibilizadas radiografias panorâmicas para análise da perda óssea alveolar, sendo que 214 (38%) tiveram resultados de perda óssea de ≥ 4 mm em $\geq 30\%$ dos locais que estava significativamente associada ao declínio cognitivo.

O OR não ajustado para participantes com perda óssea de ≥ 4 mm em $\geq 30\%$ dos sítios avaliados, para o declínio cognitivo incidente foram 2,8 (CI 1,7-4,5) e no modelo totalmente ajustado 2,2 (CI 1,2 - 3,8).

III. DISCUSSÃO

A saúde oral desempenha um papel fundamental na prevenção de várias doenças, especialmente em idosos. O impacto da periodontite na saúde sistémica relaciona-se com a sua natureza inflamatória e infecciosa, e é reconhecida a sua relação com doenças sistémicas, tais como : doenças cardiovasculares; diabetes tipo 2; artrite reumatóide (Holmstrup, P. *et al.*, 2017).

A periodontite constitui um verdadeiro problema de saúde pública, uma vez que cerca de 10% da população mundial apresentam periodontite severa. (OMS, 2020)

O diagnóstico precoce, tratamento periodontal e acompanhamento atento dos pacientes é fundamental; pois o tratamento da periodontite vai além do resultado periodontal localizado e pode representar um ponto chave na prevenção ou controlo de doenças sistémicas. (Holmstrup, P. *et al.*, 2017).

Recentemente, foram reportados novos dados que revelam uma possível ligação entre a periodontite e a demência, tendo sido sugerida uma relação bidireccional entre as duas patologias. (Cerajewska, T. L., Davies, M., West, N.X., 2015) Estima-se que em 2020 mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam demência. Este número irá quase duplicar a cada 20 anos, atingindo 82 milhões em 2030 e 152 milhões em 2050. Embora a idade seja o maior factor de risco conhecido, a demência não é uma consequência inevitável do envelhecimento. Efetivamente, não afecta apenas os idosos, uma vez que a demência de início precoce (definida como o aparecimento de sintomas antes dos 65 anos de idade) representa até 9% dos casos. (OMS, 2020)

Estudos demonstram que o risco de demência pode ser reduzido através de um estilo de vida saudável. Por outro lado, a depressão, baixa educação, isolamento social e inactividade cognitiva são apontados como factores de risco. (OMS, 2020)

Os mecanismos envolvidos na patogênese da demência não são claros, e a maioria dos factores de risco não são modificáveis, uma vez que a idade e os factores genéticos estão envolvidos, no entanto, reconhece-se que a inflamação provavelmente desempenha um papel importante. (Silvestre, FJ., *et al.*, 2017)

A doença de Alzheimer caracteriza-se por activação microglial e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para o estado inflamatório do sistema nervoso central. A periodontite provoca a libertação lenta de citocinas pró-inflamatórias e proteína C-reactiva (CRP) na circulação sistémica. Consequentemente, aumenta o estado inflamatório cerebral, o que pode potencialmente favorecer a progressão da doença, e que podem ser controlados através de medidas preventivas e da realização de tratamentos periodontais. (Dioguardi, M. *et al.*, 2020).

Os periodontopatógenos (*Porphyromonas gingivalis*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*) atingem a circulação sistémica, denominado de bacteremia. Os investigadores propuseram que a periodontite pode influenciar a progressão da doença de Alzheimer, por um lado porque as citocinas pró-inflamatórias podem penetrar a barreira hemato-encefálica e induzir alterações neurodegenerativas que acabam por influenciar o desenvolvimento da doença. Por outro lado, pela invasão do cérebro por microorganismos do biofilme oral. (Chen, C. Wu, Y., Chang, Y., 2017).

Por sua vez, a demência também estaria envolvida no início e/ou progressão da periodontite, este facto pode estar relacionado com um baixo nível de higiene oral nos doentes de AD, devido à diminuição da destreza manual e motivação para se deslocar ao médico dentista. A combinação destes factores condiciona uma deterioração da saúde oral destes pacientes.

Os idosos com demência apresentam índice de placa mais elevado e hemorragia gengival, bolsas periodontais, estomatite, lesões mucosas e fluxo salivar reduzido. Adicionalmente, a gravidade do declínio cognitivo parece relacionar-se com maior acúmulo de placa e doença oral. (Delwel, S. *et al.*, 2017)

Os pacientes institucionalizados e dependentes de terceiros para a sua higiene oral podem ser particularmente vulneráveis. Por conseguinte, é fundamental informar e educar os prestadores de cuidados sobre os métodos de higiene oral. (Foley, N. C. *et al.*, 2017)

Diversas revisões sistemáticas foram publicadas para esclarecer a associação entre a saúde oral e o estado cognitivo.

Foley, N. C. *et al.* (2017), baseou-se em 28 estudos e concluiu que a saúde oral de indivíduos com demência era inferior, com pior higiene oral, e maior prevalência de doenças periodontais.

Outros autores realizaram revisões sistemáticas orientadas mais especificamente para o diagnóstico de periodontite. Nadim, R. *et al.* (2020), demonstraram uma associação significativa e positiva da periodontite com o aumento do risco de demência. Nos 12 estudos incluídos, onze mostraram uma associação positiva, dos quais 10 eram significativos, e um relatou uma associação inversa não significativa. O risco relativo (RR) conjunto da demência em relação à periodontite de todos os estudos de alta qualidade foi de 1,38 (95%CI 1,01-1,90); nos cinco coortes foi de 1,18 (1,06-1,31) e nos dois estudos de caso-controle 2,25 (1,48-3,42).

Nascimento, P. C. *et al.* (2019), analisou a associação entre a periodontite e a deficiência cognitiva em 8 estudos. Todos os artigos destacaram uma associação entre periodontite e deficiência cognitiva, em que os indivíduos com periodontite apresentavam maior probabilidade de desenvolver declínio cognitivo.

No entanto, existem também revisões com conclusões diferentes. Gusman, J. D. R. *et al.* (2018), realizou uma revisão sistemática de 14 estudos e subsequentes meta-análise em 4 estudos para avaliar a severidade da periodontite em pessoas com demência. Apesar da análise qualitativa sugerir que os pacientes com demência apresentam piores condições periodontais (PS, IH, pNiC, CPI e CPITN), devido aos diferentes tipos de estudo e à elevada heterogeneidade entre eles, a meta-análise não apoiou a associação entre demência e severidade da periodontite

A presente revisão da literatura ressalta que os indivíduos com periodontite podem ter uma maior probabilidade de desenvolver uma deficiência cognitiva do que aqueles sem periodontite, sugerindo uma associação positiva entre as patologias.

Nos oito estudos incluídos na revisão, sete apoiaram a existência de uma relação entre periodontite e demência (Gil-Montoya, J. A. *et al.*, 2014; Holmer, J. *et al.*, 2018;

Iwasaki, M. *et al.*, 2019; Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S., 2017; Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S., 2018; Sung, C. *et al.*, 2019; Zenthöfer, A. *et al.*, 2016), demonstrando uma associação estatisticamente significativa entre agravamento dos parâmetros periodontais e declínio do estado cognitivo.

No entanto, um estudo (Gao, S. S. *et al.*, 2020) não encontrou diferença entre os grupos de demência e não demência no que se refere aos parâmetros periodontais, e portanto não apoiou a hipótese estudada.

Embora os estudos incluídos sugiram uma associação positiva entre periodontite e deficiência cognitiva, foram identificadas algumas limitações nesta revisão.

Uma limitação relaciona-se com o diminuto número de estudos incluídos.

A ausência de informação detalhada acerca do tipo de demência diagnosticada, bem como a severidade e o tempo de diagnóstico é outra limitação evidente. No entanto, nos estudos caso-controle, cada tipo de demência mostrou piores parâmetros periodontais, em comparação com os grupos de controle, sem demência (Gil-Montoya, J. A. *et al.*, 2014; Holmer, J. *et al.*, 2018).

Em segundo lugar, as ferramentas diagnósticas utilizadas para avaliar o comprometimento cognitivo nos estudos foram diferentes, tais como o MMSE, NINDS-ADRDA, DSM-IV, NIA-AA, e história médica.

Outra limitação refere-se ao desenho metodológico transversal da maioria dos estudos observacionais incluídos. Apenas dois estudos (Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S., 2018 e Iwasaki, M. *et al.*, 2019) realizaram um seguimento dos participantes, de seis e cinco anos, respectivamente. Efetivamente apenas um estudo prospectivo de longo tempo de seguimento permite a determinação causal da associação entre as patologias.

IV. CONCLUSÃO

O envelhecimento da população mundial é acompanhado por um aumento da prevalência da demência.

A correlação entre a periodontite e a demência continua a ser um tema controverso, embora muitos estudos apoiem esta hipótese.

Os idosos com demência apresentam maior acúmulo de placa e problemas de saúde oral relacionados com tecidos moles orais, tais como hemorragia gengival, bolsas periodontais, estomatite, lesões mucosas, e fluxo salivar reduzido.

A suspeita de associação entre as duas condições pode suscitar novas possibilidades de intervenções terapêuticas com efeito na progressão de ambas as patologias.

BIBLIOGRAFIA

American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition—DSM-IV (4th ed). *American Psychiatric Publication*.

Cerajewska, T. L., Davies, M., West, N.X. (2015). Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *British Dental Journal*, 218, pp. 29–34.

Chen, C. Wu, Y., Chang, Y. (2017). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease : a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9, pp. 56.

Delwel, S. *et al.* (2017). Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clinical Oral Investigations*, 22, pp. 93–108.

Dioguardi, M. *et al.* (2020). The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease : A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), pp. 495.

Foley, N. C. *et al.* (2017). A Systematic Review Examining the Oral Health Status of Persons with Dementia. *JDR Clinical & Translational Research*, 2(4).

Gao, S. S. *et al.* (2020). The Oral Health Status of Chinese Elderly People with and without Dementia : A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6), pp. 1913.

Gil-Montoya, J. A. *et al.* (2014). Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia ? A case-control study. *Journal of Periodontology*, 86(2), pp. 244-253.

Gil-Montoya, J. A. *et al.* (2017). Association Between Periodontitis and Amyloid β Peptide in Elderly People With and Without Cognitive Impairment. *Journal of Periodontology*, 88(10), pp. 1051-1058.

Gil-Montoya, J. A. *et al.* (2019). Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology*, 37(1), pp. 11–18.

Gusman, J. D. R. *et al.* (2018). Periodontal disease severity in subjects with dementia : A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 76, pp. 147–159.

Holmer, J. *et al.* (2018). Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline : A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(11), pp. 1287-1298.

Holmstrup, P. *et al.* (2017). Comorbidity of periodontal disease : two sides of the same coin ? An introduction for the clinician. *Journal of Oral Microbiology*, 9(1).

Ide, M. *et al.* (2016). Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, 11(3).

Iwasaki, M. *et al.* (2019). Periodontitis, periodontal inflammation, and mild cognitive impairment : A 5-year cohort study. *Journal of Periodontal Research*, 54(3), pp. 233–240.

Kamer, A. R. *et al.* (2019). Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontology 2000*, 83(1), pp. 242-271.

Leira, Y. *et al.* (2017). Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease ? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 48(1-2), pp. 21–31.

McKhann, G. M. *et al.* (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), pp.939-44.

McKhann, G. M. *et al.* (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), pp. 263–269.

- Nadim, R. *et al.* (2020). Influence of periodontal disease on risk of dementia : a systematic literature review and a meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 35, pp. 821–833.
- Nascimento, P. C. *et al.* (2019). Association Between Periodontitis and Cognitive Impairment in Adults : A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*, 10(323).
- Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S. (2017). Periodontitis, tooth loss and cognitive functions among older adults. *Clinical Oral Investigations*, 22 (5), pp. 2103–2109.
- Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., Renvert, S. (2018). Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(10), pp. 1142-1149.
- OMS (2020). Démence - Disponible em <<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>>
- Silvestre, FJ., *et al.* (2017). Neuroinflammation, Alzheimer's disease and periodontal disease: Is there an association between the two processes? *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 31(2), pp.189-196
- Singh-Manoux, A. (2017). Actualités des facteurs de risque des démences. *Bulletin de L'Académie Nationale de Médecine*, 201(4-5-6), pp. 731-738.
- Sung, C. *et al.* (2019). Association between periodontitis and cognitive impairment : Analysis of national health and nutrition examination survey (NHANES) III. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(8), pp. 790-798.
- World Health Organization and Alzheimer's Disease International (2012). *Dementia: a public health priority*. © World Health Organization.
- Wu, B. *et al.* (2016). Association Between Oral Health and Cognitive Status : A Systematic Review. *Journal of The American Geriatrics Society*, 64(4), pp. 739–751.
- Zenthöfer, A. *et al.* (2016). Poor dental hygiene and periodontal health in nursing home residents with dementia : an observational study. *Odontology*, 105, pp. 208–213.
- Zhang, S. *et al.* (2020). Poor oral health conditions and cognitive decline: Studies in humans and rats. *PLoS ONE*, 15(7).

ANEXOS

Tabela 2 : DSM - IV : Delirium, Demência, Transtornos Amnésicos e Outros Transtornos Cognitivos (American Psychiatric Association, 1994)

Delirium	
293.0	Delirium Devido a... [Indicar a Condição Clínica Geral]
	Delirium de Intoxicação por Substância
	Delirium por Supressão de Substância
	Delirium Devido a Etiologias Múltiplas
780.09	Delirium NE
Demência	Especifique se: Com Alteração de Comportamento
290.xx	Demência do tipo Mal de Alzheimer, Com Manifestação Precoce
.10	Sem Complicações
.11	Com Delirium
.12	Com Delírio
.13	Com Humor Deprimido
290.xx	Demência do Tipo Mal de Alzheimer, Com Manifestação Tardia
.0	Sem Complicações
.3	Com Delirium
.20	Com Delírio
.21	Com Humor Deprimido
290.xx	Demência Vascular
.40	Sem Complicações
.41	Com Delirium
.42	Com Delírio
.43	Com Humor Deprimido
294.9	Demência Devido ao HIV
294.1	Demência Devido a Traumatismo Craniano
294.1	Demência Devido à Doença de Parkinson
294.1	Demência Devido à Doença de Huntington
290.10	Demência Devido à Doença de Pick
290.10	Demência Devido à Doença de Creutzfeldt-Jakob
294.1	Demência Devido a ... [Indicar a Condição Clínica Geral não listada acima]
	Demência Persistente Induzida por Substância
	Demência Devido a Múltiplas Etiologias

294.8	Demência N E
Transtornos de Amnésia	Especifique se: Transitória / Crônica
294.0	Transtorno de Amnésia Devido a ... [Indicar a Condição Clínica Geral]
	Transtorno de Amnésia Persistente Induzido por Substância
294.8	Transtorno de Amnésia NE
Outros Transtornos Cognitivos	
294.9	Transtorno Cognitivo NE

Tabela 3 : Critérios NINCDS-ADRDA para a doença de Alzheimer (McKhann, G. M. et al., 1984)

Critério Necessário para a doença de Alzheimer Definitiva	<i>Mais todos os critérios para a Provável Doença de Alzheimer</i>
	Provas histopatológicas obtidas a partir de uma biópsia ou autópsia
Critérios para a Provável Doença de Alzheimer	<i>Deve ter todos os 6</i>
	Demência estabelecida por exame clínico e documentada pelo Teste Mini-Mental, Escala de Demência Abençoada, ou algum exame semelhante, e confirmada por testes neuropsicológicos
	Defices em ≥ 2 áreas de cognição
	Pioramento progressivo da memória e de outras funções cognitivas
	Sem perturbação da consciência
	Início entre >40 a <90 anos de idade
	Ausência de doenças sistêmicas ou outras doenças cerebrais que, por si só, poderiam explicar os défices progressivos de memória e cognição
Critérios para a Possível Doença de Alzheimer	<i>Deve ter todos os 3</i>
	Síndrome demencial, na ausência de outras perturbações neurológicas, psiquiátricas ou sistêmicas suficientes para causar demência, e presença de variações no início, na apresentação, ou no curso clínico
	Presença de uma segunda desordem sistêmica ou cerebral suficiente para produzir demência mas não é considerada como sendo a causa da demência
	É identificado um déficit cognitivo único, gradualmente progressivo e grave, na ausência de outra causa identificável

Tabela 4 : Critérios NIA-AA para diagnóstico da Doença de Alzheimer (McKhann, G. M. et al., 2011)

Pre-clínico	As alterações do cérebro, incluindo a acumulação de amiloide e outras alterações das células nervosas, podem já estar em curso, mas os sintomas clínicos significativos ainda não são evidentes.
Diminuição cognitiva ligeira (MCI)	Uma fase marcada por problemas de memória e/ou de pensamento que são maiores do que o normal para a idade e educação de uma pessoa, mas que não interferem com a sua independência. As pessoas com MCI podem ou não progredir para a demência de Alzheimer.
Demência por Alzheimer	A fase final da doença em que os sintomas de Alzheimer, tais como perda de memória, dificuldades na procura de palavras, e problemas visuais/espaciais, são suficientemente significativos para prejudicar a capacidade de uma pessoa funcionar independentemente.