



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ABORDAGEM AO DOENTE DE ALZHEIMER NO ÂMBITO DA
MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Mafalda Menezes de Mendonça
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2015



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ABORDAGEM AO DOENTE DE ALZHEIMER NO ÂMBITO DA
MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Mafalda Menezes de Mendonça
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor José Grillo Evangelista

junho de 2015

*Eles não sabem, nem sonham,
que o sonho comanda a vida,
que sempre que um homem sonha
o mundo pula e avança
como bola colorida
entre as mãos de uma criança*

António Gedeão

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor José Grillo Evangelista, por toda a disponibilidade, profissionalismo e tranquilidade no decorrer deste trabalho.

Aos meus pais, por toda a educação, todo o amor e carinho que me deram, que fizeram de mim um ser humano com uma perspetiva realista mas sobretudo positiva perante a vida.

Ao meu irmão, por toda a paciência, e por me ter feito crescer a aprender o que é partilhar.

À minha restante família, pelo porto de abrigo que são na minha vida.

Ao Pedro, por todo o carinho e pelo apoio que sempre foi.

A todos os meus amigos, que, longe ou perto me apoiaram e tornaram todo o meu percurso mais simples e feliz.

A esta Academia, a que nos últimos 5 anos chamei de casa.

Resumo

A esperança média de vida é cada vez maior com os avanços da medicina, pelo que a degradação da saúde associada ao envelhecimento, por exemplo, com o desenvolvimento da Doença de Alzheimer torna-se mais frequente.

À medida que a doença de Alzheimer evolui, o paciente exhibe uma perda progressiva em termos cognitivos e motores e como consequência, em termos da prática de higiene oral.

O médico dentista deve estar atento a todos os sintomas e sinais que estes pacientes desenvolvam na cavidade oral, para que seja possível uma atuação precoce, bem como um conhecimento profundo de toda a terapêutica que ao doente de Alzheimer é prescrita para que avalie todas as consequências que dela podem advir.

É crucial que o médico dentista faça um plano de tratamento para o cuidado da saúde oral baseado essencialmente na prevenção e que ele próprio institua, em colaboração com o prestador de cuidados do paciente com doença de Alzheimer. O médico dentista deve educar os cuidadores para supervisionarem a higiene pessoal e oral e para assegurarem o auxílio profissional apropriado nos diferentes estádios evolutivos da doença.

Palavras-Chave: doença de Alzheimer; saúde oral; prevenção; terapêutica

Abstract

The increasing medical advances lead us to a bigger life expectancy, and therefore, age associated health problems, like the development of the Alzheimer's disease, becomes more frequent.

The progression of the Alzheimer's disease, leads to a progressive loss in cognitive and motor skills, and therefore affects oral hygiene.

The odontologist is responsible for every signal and symptom in the oral cavity, in order to act quickly, and for the deep knowledge about all therapeutics related to those patients, in order to evaluate every risk and consequence of this therapeutics.

The treatment planning and its execution, by the odontologist, is crucial to oral health care, and it's based almost exclusively on prevention, with the assistance of the patient's caregiver. It's the odontologist obligation to educate the caregivers to supervise the oral and personal hygiene and to secure appropriate professional aid in every stage of the disease.

Keywords: Alzheimer's disease; oral health care; prevention; therapeutics.

Índice

I - Introdução	13
II - Desenvolvimento.....	16
1. A doença de Alzheimer	16
1.1. Epidemiologia.....	16
1.2. Diagnóstico.....	17
1.3. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer.....	18
1.4. Evolução clínica	22
1.5. Terapêutica	23
1.6. Fatores de Risco	24
2. A doença de Alzheimer e a Saúde Oral	26
2.1. Características da saúde oral do doente de Alzheimer	26
2.2. Terapêutica farmacológica e os efeitos na cavidade oral	28
3. A abordagem ao doente de Alzheimer no âmbito da Medicina Dentária.....	33
3.1. Pelo Médico Dentista	33
3.2. Pelo cuidador.....	40
IV – Conclusão.....	43
IV - Bibliografia.....	44

Lista de Siglas

ADRDA - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

AINE's - Anti-inflamatórios Não Esteróides

Apo E - Apolipoproteína E

APP - Proteína Amilóide Precursora

COX-2 - Cicloxigenase-2

DSM-V - Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais

IL-1 β - Interleucina-1 β

IL-6 - Interleucina-6

iMAO - Inibidores da Monoaminoxidase

ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

NINCDS - National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - Proteína C Reativa

PNC Major - Perturbação Neurocognitiva Major

PNC Minor - Perturbação Neurocognitiva Minor

PSEN-1 - Presenilina 1

PSEN-2 - Presenilina 2

SNC - Sistema Nervoso Central

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α

I - Introdução

O envelhecimento da população mundial é uma característica demográfica que tem vindo a aumentar exponencialmente desde o início do século XIX, principalmente nos países desenvolvidos. O crescimento demográfico desta faixa etária encontra-se diretamente relacionado com os avanços em termos médicos, e também com a crescente preocupação de fornecer à população melhores condições de vida, tanto em termos alimentares como educacionais (Oliveira, Lia, Macedo, & Amorim, 2011).

Considera-se que é idoso o indivíduo que tem mais de 65 anos em países desenvolvidos e 60 anos em países em desenvolvimento, muito embora seja defendido por muitos autores que esta classificação não é a mais correta uma vez que existe uma grande diversidade em termos de condições gerais do indivíduo, e que portanto estes devem classificar-se de acordo com a função psicossocial em independente, debilitado ou funcionalmente dependente (Dolan, Atchison, & Huynh, 2005).

A população idosa tem como característica um risco elevado para problemas na saúde oral, principalmente quando se fala em indivíduos dependentes de terceiros. Nos últimos anos tem-se verificado, principalmente em países industrializados, uma crescente preocupação por parte dos doentes desta faixa etária em manter a sua dentição natural e com ela uma maior procura por tratamentos dentários preventivos e restauradores (Côrte-Real, Figueiral, & Reis Campos, 2011).

Torna-se portanto uma necessidade para o Médico Dentista estar especialmente informado acerca da relação entre a saúde oral e geral, para que desta forma possa providenciar um tratamento diferenciado e individualizado para esta população com especificidades fisiológicas tão relevantes, sem que a saúde oral e os tratamentos necessários para a sua manutenção interfiram com o bem-estar geral do indivíduo (Rosa, Zuccolotto, Bataglioni, & Coronatto, 2008).

O crescimento demográfico desta faixa etária traz consigo uma preocupação acrescida para profissionais de saúde, que se prende com o facto de existir uma crescente

prevalência de pacientes idosos a manifestarem doenças neurodegenerativas e consequentemente demência, que pode ser caracterizada por uma diminuição da capacidade intelectual que influencia as atividades diárias (Ghezzy, Ship, & Arbor, 2000).

A doença de Alzheimer é a mais comum doença neurodegenerativa, e uma das doenças mais prevalentes nos países industrializados. É descrita como uma perda progressiva em termos cognitivos, que conduz a um quadro de demência e posteriormente morte (Bertram, Lill, & Rudolph, 2010).

A doença de Alzheimer passa por diversos estadios evolutivos, partindo nos primeiros estadios por uma perda de memória a curto prazo, evoluindo para estadios em que claras alterações cognitivas influenciam as atividades diárias dos pacientes (Hatipoglu, Kabay, & Guven, 2011).

A terapêutica instituída nesta doença não se dirige à cura nem ao impedimento da progressão da doença, tem sim o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente e daqueles que o rodeiam. No entanto, esta terapêutica deve ser bastante analisada pelo Médico Dentista uma vez que são vários os efeitos adversos que as classes de fármacos utilizadas provocam na cavidade oral, e são também várias as interações que os mesmos têm com fármacos utilizados na consulta de Medicina Dentária (Santiago, Simões, & Pereira, 2008).

As alterações das capacidades cognitivas podem relacionar-se com alterações na saúde oral, uma vez que estes são pacientes que, tendo dificuldades em termos motores, passam a não ter capacidade para realizarem a sua higiene oral de forma autónoma, tornando-se dependentes de terceiros, o que pode conduzir a situações de fraco controlo de placa bacteriana (Ribeiro, Costa, Ambrosano, & Garcia, 2012). Podem então caracterizar-se estes pacientes como mais susceptíveis para situações de fraca higiene oral, cáries dentárias, problemas periodontais, dificuldade em estabilizar próteses dentárias e a consequente inutilização das mesmas (Syrjala, et al., 2012).

O Médico Dentista deve portanto ter uma atitude preventiva, instruindo os cuidadores e numa fase em que ainda o é possível, o paciente, para que haja uma higienização apropriada da cavidade oral, recorrendo a técnicas adequadas e de fácil execução. É

importante que os tratamentos sejam realizados numa fase inicial da doença de Alzheimer, uma vez que progressivamente vai aumentando a dificuldade de os efetuar (Miranda, Lia, Leal, & Miranda, 2010).

II - Desenvolvimento

1. A doença de Alzheimer

1.1. Epidemiologia

O envelhecimento da população mundial tem sido bastante evidente desde o século XX, o que tem levado a um panorama epidémico no que respeita a estados demenciais. Esta alteração em termos demográficos começou por estar presente principalmente em países desenvolvidos, mas na atualidade verifica-se também em países subdesenvolvidos e em vias de desenvolvimento (Sosa-Ortiz, Acosta-Castillo, & Prince, 2012).

A doença de Alzheimer é a maior causadora de Perturbação Neurocognitiva Major, correspondendo a uma percentagem compreendida entre 60%-70% da mesma. Estima-se hoje em dia que para a idade de 65 anos, uma em cada 9 pessoas padece de doença de Alzheimer, sendo que a partir dos 85 anos essa percentagem aumenta para uma em cada três pessoas, considerando-se portanto que ambas a prevalência e incidência da doença aumentam exponencialmente com a idade (Mielke, Vemuri, & Rocca, 2014).

No que diz respeito a diferenças em termos de género, é um tema que gera ideias controversas, mas que se pensa que pelo facto de as mulheres terem uma maior esperança média de vida o risco de estas desenvolverem doença de Alzheimer ao longo da sua vida é superior ao dos homens: 14%-17% e 10-11%, respetivamente. A doença de Alzheimer reduz aos 65 anos 67% e aos 90 anos 39% a esperança média de vida, o que se revela significativo (Alves, Correia, Miguel, Alegria, & Bugalho, 2012).

O número de anos de escolaridade dos pacientes, assim como as capacidades socioeconómicas são também factores que influenciam a prevalência da doença (Alzheimer's Association, 2014).

Estudos baseados no Recenseamento de 2010 dos EUA, revelaram uma prevalência de 5.2 milhões de Americanos com doença de Alzheimer, sendo que desses, 5 milhões têm idade igual ou superior a 65 anos, e os restantes 200000 correspondem a indivíduos mais jovens. No que respeita à incidência, estima-se que em 2014 tenham surgido 59000 novos casos em indivíduos com idades compreendidas entre 65 e 74 anos,

172000 entre 75 e 84 anos e 238000 em pessoas com mais de 85 anos (Alzheimer's Association, 2014).

1.2. Diagnóstico

O envelhecimento da população mundial tem trazido consigo profundas mudanças em termos económicos, políticos e sociais, tendo também contribuído para um crescente panorama epidémico de demência (Sosa-Ortiz, et al., 2012).

O conceito de demência corresponde agora a uma denominação alternativa uma vez que tendo por base critérios presentes no Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-V), este conceito passou a corresponder ao de Perturbação Neurocognitiva Major (PNC Major). Assim, enquadra-se neste diagnóstico uma pessoa em que se verifica um declínio cognitivo, quando comparado com o desempenho que o sujeito apresentava anteriormente, em uma ou mais áreas cognitivas; sujeitos em que os défices cognitivos influenciam a realização autónoma das suas atividades de vida; quando esse défice cognitivo não ocorre apenas no contexto de um *delirium*; e quando não tem como causa outra perturbação mental (American Psychiatric Association, 2013).

A doença de Alzheimer pode conduzir a uma Perturbação Neurocognitiva Minor (PNC Minor), caracterizada por uma alteração na memória que é notada pelos elementos mais próximos do sujeito, mas que não interfere na execução das tarefas diárias, e também a uma PNC Major, descrita anteriormente (Alzheimer's Association, 2014).

Com a necessidade de estabelecer critérios para descrever pacientes e diagnosticar a doença de Alzheimer, em 1983, foi constituído um grupo pelo National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) e Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA). Para desenvolver este critério tão padronizado foram analisadas histórias clínicas, feitos exames neurológicos e análises laboratoriais (Reitz & Mayeux , 2014).

Esta classificação tem então como objectivo associar aquelas que são as manifestações

clínicas da doença com os dados neuropatológicos obtidos *postmortem*, ficando os pacientes dispostos em patamares de diagnóstico entre doença de Alzheimer definida, para aqueles que a autópsia confirma a doença, provável quando há um estado de demência em termos clínicos sem que haja outra doença que o possa justificar ou possível quando é complicado que seja feito o diagnóstico diferencial com outras patologias causadoras de estados demenciais (Mayeux & Yaakov , 2012).

A classificação anteriormente referida é utilizada até aos dias de hoje, muito embora em 2011 tenha existido a necessidade de que fosse revista, uma vez que o conhecimento em relação ao estudo da doença tem melhorado significativamente, e por esse motivo existiu a necessidade de se associar o que de mais avançado existe em termos clínicos, radiológicos e laboratoriais (McKhann, et al., 2011). Foi incorporado o uso de biomarcadores indicadores de doença de Alzheimer (péptido β -amilóide e proteína tau) e foi também proposto que hajam dois critérios independentes: o que define demência provocada por outras doenças, e o que define demência provocada pela doença de Alzheimer (Alzheimer's Association, 2014).

Considera-se portanto que os estados demenciais podem não ser unicamente associados à Doença de Alzheimer, mas também a alterações cerebrovasculares, tais como alucinações, delírios ou alterações motoras típicas de doença de Parkinson que podem sugerir demência provocada por corpos de Lewy ou outros tipos de demência, sendo o diagnóstico diferencial muito importante nestes casos (Mayeux & Yaakov , 2012).

1.3. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma doença cujos sintomas do foro neurológico têm tendência a agravar-se ao longo da evolução da doença, tendo sido descrita pela primeira vez em 1907 por Alois Alzheimer (Reitz, 2012).

Foi em 1984 que Glenner e Wong pela primeira vez analisaram os depósitos de β -amilóide no cérebro, com o objetivo de isolar a sequência de aminoácidos

correspondente ao péptido β -amilóide. Foi este estudo que em 1992 serviu de base para que Hardy e Higgins desenvolvessem a “teoria da cascata amilóide” (Tanzi, 2012).

Hoje em dia ainda não existe um método de diagnóstico definitivo da doença, e portanto as evidências que existem têm por base observação *post mortem* de cérebros. Essas mesmas observações têm levado os investigadores a crer que a patogénese desta doença se prende com a acumulação de placas neuríticas ,compostas por deposição do péptido β -amilóide, e emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau hiperfosforilada (Kung, 2012).

A teoria acima referida defende que a doença de Alzheimer se inicia pela formação e acumulação extracelular excessiva do péptido β -amilóide. Este péptido é formado a partir do metabolismo normal da proteína amilóide precursora (APP). Esta é clivada por 3 complexos enzimáticos: α -secretase, β -secretase e γ -secretase. A partir da APP a clivagem através da α -secretase segue-se a uma clivagem com a γ -secretase, originando um péptido solúvel e não tóxico. Por outro lado, a clivagem pela β -secretase seguida da γ -secretase origina um péptido neurotóxico, insolúvel, tal como esquematizado na figura 1 (Massoud & Gauthier, 2010). Esta clivagem pode originar péptidos com 40 ou 42 aminoácidos ($A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$) (Serrano-Pozo, Frosch, Masliah, & Hyman, 2011).

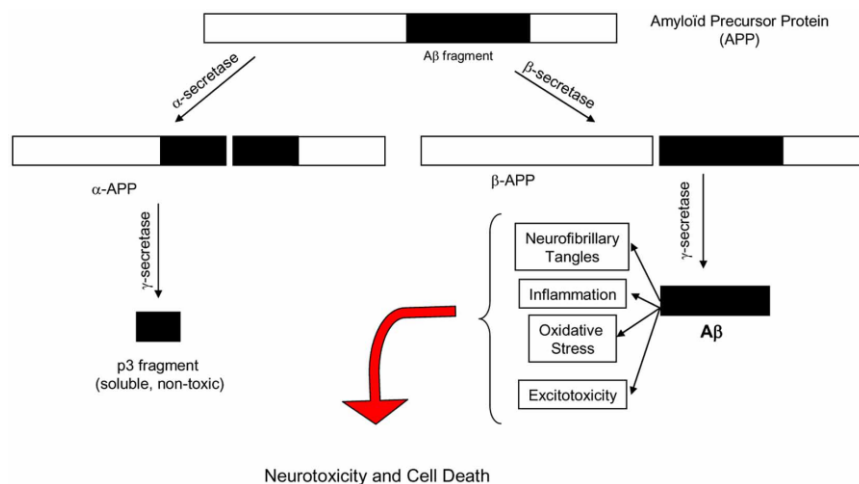


Figura 1 - Fisiopatologia da Doença de Alzheimer (Massoud & Gauthier, 2010)

A $A\beta_{40}$ é a forma mais frequente, muito embora, por ter características hidrofóbicas, a $A\beta_{42}$ seja mais propensa à polimerização e conseqüentemente, a forma mais presente nas placas neuríticas (Alves, et al., 2012). A polimerização deste péptido conduz à

formação de elementos tóxicos, especialmente ao nível das sinapses: dímeros, oligómeros e fibrilares (Ittner & Götz, 2011).

Um desequilíbrio entre a produção e eliminação dos péptidos β -amilóide, por mutações no gene que codifica a APP, ou nos que codificam o complexo das secretases, leva a uma acumulação e conseqüente formação de placas neuríticas (Kung, 2012). São também inúmeros os efeitos secundários que decorrem deste desequilíbrio, desde hiperfosforilação da proteína tau e conseqüente formação de emaranhados neurofibrilares, inflamação, oxidação e toxicidade celular, podendo estes estarem relacionados com fenómenos de morte celular (Massoud & Gauthier, 2010).

Relativamente aos emaranhados neurofibrilares, estes são maioritariamente constituídos por proteína tau hiperfosforilada. Esta proteína é uma proteína que em situações fisiológicas está associada à integridade e estabilidade dos microtúbulos nos neurónios e ao transporte axoplasmático. Em pacientes com doença de Alzheimer, esta proteína aparece hiperfosforilada, desassociando-se dos microtúbulos e associando-se em agregados neurofibrilares. Desta forma, a disfunção pode conduzir a deposição do péptido β -amilóide, provocar danos em termos oxidativos e levar a uma ativação da glia, sendo estes fenómenos facilmente associados a situações de degeneração neuronal (Alves, et al., 2012).

A progressão da localização dos emaranhados neurofibrilares ao longo do tempo está intimamente relacionada com a diminuição da função cognitiva, sendo que no que respeita às placas neuríticas essa correlação não é tão fácil de prever (Serrano-Pozo, et al., 2011).

Estudos genéticos referem mutações em três genes no que toca a doença de Alzheimer de início precoce, proteína amiloide precursora (APP), presenilina 1 (PSEN-1) e presenilina 2 (PSEN-2), sendo que à doença com início tardio se associa apenas um gene indicativo de susceptibilidade, a apolipoproteína E (Apo E) (Rocha , Martins , Teixeira , & Reis, 2011).

Diversos estudos na área da neurologia têm conduzido à ideia de que num cérebro afetado com a doença de Alzheimer, a inflamação é uma realidade, associada às placas neuríticas extracelulares, que se caracteriza por microgliose, astrogliose assim como

existência de marcadores inflamatórios e do sistema imunitário (Ferretti, Bruno, Ducatenzeiler, Klein, & Cuelloa, 2012). Os marcadores inflamatórios que se verificam em níveis mais elevados nos casos de alteração cognitiva são a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-1 β (IL-1 β), o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a proteína c-reativa (Rocha, et al., 2011).

A micróglia é reconhecida como a primeira linha do sistema imunitário e inflamatório no cérebro, sendo que tem um papel equivalente ao dos macrófagos, em resposta a doenças do foro neurológico. Em situações fisiológicas, a micróglia tem capacidade de produzir mediadores anti-inflamatórios e fatores de crescimento. Em pacientes com doença de Alzheimer, existem vários estímulos que podem potenciar respostas inflamatórias da micróglia, especialmente os depósitos de β -amilóide (Wyss-Coray & Rogers, 2012).

Em fases de estímulo iniciais, a micróglia tem a capacidade de fagocitar e degradar os depósitos de β -amilóide. No entanto, uma vez que há uma exposição prolongada a estes estímulos, a micróglia está permanentemente ativada e acaba por modular a sua função, libertando quimiocinas e citocinas inflamatórias (IL-6, IL-1 β e TNF- α) conduzindo a uma inflamação crónica do Sistema Nervoso Central (SNC) (Querfurth & LaFerla, 2010).

Por outro lado, os astrócitos são células que a par da micróglia têm em situações fisiológicas função fagocítica e de degradação do péptido β -amilóide, funcionando como uma barreira entre os neurónios e os depósitos do péptido anteriormente referido. No entanto, em situações de stress oxidativo estes tornam-se reativos, agregando-se a placas neuríticas o que pode estar associado a uma continuidade no fenómeno inflamatório. Podem tornar-se, segundo diversos estudos, produtores de péptido β -amilóide uma vez que começam a expressar a β -secretase, enzima que cliva a APP (Verkhatsky, Olabarria, Noristani, Yeh, & Rodriguez, 2010).

Com base na ideia de que o Alzheimer está associado a um processo inflamatório, diversos têm sido os estudos efetuados com a utilização de anti-inflamatórios não esteróides (AINE's), que se associam à diminuição do péptido amilóide, inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2) e do receptor da prostaglandina E2, assim como à estimulação do mecanismo fisiológico da micróglia. Assim, tem-se vindo a associar o

uso de AINE's a uma diminuição do risco de desenvolvimento e progressão da doença de Alzheimer (Querfurth & LaFerla, 2010).

1.4. Evolução clínica

A doença de Alzheimer percorre diversos estadios em termos de manifestações clínicas, iniciando-se pela ocorrência de perdas de memória, ainda que pouco frequentes, evoluindo para uma fase em que os esquecimentos são frequentes, nomeadamente relativamente a atividades diárias e a situações passadas, culminando numa fase em que a dependência por parte de terceiros é total, sendo que existe uma profunda incapacidade na realização de tarefas e de reconhecimento do mundo (Viegas, Simões, Castelli, Moreira, & Viegas Junior, 2011) .

Foram propostos por McKhann e colaboradores (2011) três estadios evolutivos para a doença de Alzheimer: Alzheimer pré-clínico, uma fase de declínio cognitivo ligeiro e uma fase demencial propriamente dita.

No que respeita à fase de Alzheimer pré-clínico, os pacientes não apresentam qualquer tipo de sintoma, no entanto , através de meios complementares de diagnóstico, podem observar-se mudanças no cérebro, assim como a presença de biomarcadores da doença quer no fluído cerebrospinal, quer no sangue (Alzheimer's Association, 2014).

Por outro lado, o declínio cognitivo ligeiro é um estadio aplicado a pacientes que apresentando episódios de perda de memória esporádicos detetáveis pelos seus parentes, estes não influenciam as suas atividades diárias. São também pacientes em que são detetados biomarcadores e imagens cerebrais podendo fazer prever doença de Alzheimer (Allegrì , et al., 2011).

No estágio demencial propriamente dito, verificam-se nos pacientes um declínio quer em termos motores, quer em termos cognitivos, sendo que progressivamente se torna imprescindível a presença de um cuidador para a realização das atividades do quotidiano, já que o paciente passa a não reconhecer quer pessoas quer objetos. São diversos os sintomas neurológicos, e embora os mais frequentes sejam a apatia e a

depressão, são também frequentemente verificados: agitação, delírio, distúrbios do sono e mesmo agressividade (Hall, et al., 2013).

1.5. Terapêutica

A doença de Alzheimer tem um impacto de proporções bastante elevadas na vida quer do paciente quer dos que o acompanham. Tem sido bastante investigada a existência de uma terapêutica capaz de modificar o curso da doença ou mesmo preveni-la. No entanto, atualmente a terapia utilizada não é utilizada com este fim, atuando de modo sintomático quer em termos dos sintomas cognitivos quer em termos comportamentais. Desta forma, os fármacos de eleição para diminuir o declínio cognitivo estão divididos em dois grandes grupos: os que interferem com a neurotransmissão colinérgica (inibidores da acetilcolinesterase: donepezilo, rivastigmina, galantamina) e os que interferem com a neurotransmissão glutamatérgica (antagonistas dos recetores N-metil D-Aspartato: memantina). Por outro lado, os sintomas comportamentais são controlados com recurso a antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos e antiepiléticos (Ferreira & Massano, 2013).

Diversos estudos comprovam que em zonas do cérebro relacionadas com a memória é abundante nas fendas sinápticas a presença do neurotransmissor acetilcolina. Num cérebro afetado com a doença de Alzheimer, este neurotransmissor encontra-se diminuído, uma vez que a enzima que o sintetiza também o está. A par da situação anteriormente descrita, existe também uma perda significativa de transmissão colinérgica, que é diretamente proporcional à extensão e densidade das placas neuríticas. Desta forma, os fármacos inibidores da acetilcolinesterase vão bloquear a hidrólise da acetilcolina por parte desta enzima. O aumento da acetilcolina vai então melhorar a transmissão colinérgica (Herrmann, Chau, Kircanski, & Lanctôt, 2011).

Por outro lado, a memantina, um antagonista dos recetores N-metil D-Aspartato está indicada para estados moderados a severos da doença de Alzheimer. Em situações fisiológicas, os receptores N-metil D-Aspartato estão bloqueados por iões de magnésio, sendo que mediante estimulação glutaminérgica é permitido o influxo de iões de cálcio, em situações fisiológicas. No caso da doença de Alzheimer, uma estimulação glutaminérgica constante leva também a um influxo constante de iões de cálcio, que conduz a uma excitotoxicidade associada a alterações de memória. A memantina atua

portanto como um análogo ao Mg^{2+} , bloqueando os receptores quando existem níveis moderados e prolongados de glutamato, e dissociando-se quando transitoriamente há um aumento deste, permitindo a normal neurotransmissão (Parsons, Danysz, Dekundy, & Pulte, 2013).

No que diz respeito aos sintomas comportamentais, estes são normalmente associados a estados demenciais, e têm um impacto considerável na qualidade de vida, quer sua, quer dos que o acompanham (Hall, et al., 2013).

O tipo de terapêutica aplicada a estes casos não é consensual, e portanto esta envolve idealmente terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. A terapia farmacológica vai de encontro aos tratamento dos sintomas, sendo que os antipsicóticos são a primeira escolha no que toca ao tratamento de agitação, episódios de delírios e alucinações assim como episódios de agressividade. Por outro lado, os antiepiléticos em situações de agitação essencialmente em pacientes institucionalizados (Gauthier, et al., 2010), os antidepressivos inicialmente eram unicamente usados para tratar a depressão, mas estão também indicados em caso de falta de apetite, insónia, anedonia e pensamentos suicidas. Os ansiolíticos são também utilizados em casos de ansiedade, agitação e agressividade, muito embora não seja totalmente aconselhada a sua utilização.

De notar que a terapêutica medicamentosa dos sintomas comportamentais deve ser sempre uma terapia posterior à terapia não farmacológica, uma vez que a primeira aumenta significativamente o risco de morte (Ehret, Levin, & Bowles, 2010).

1.6. Fatores de Risco

A doença de Alzheimer é uma doença multifatorial cuja causa é alvo de pesquisa a larga escala, muito embora continue sem estar definida. Sabe-se hoje em dia que a par de fatores genéticos, fatores ambientais e o estilo de vida condicionam bastante o seu desenvolvimento (Alves, et al., 2012). Estes fatores podem dividir-se em modificáveis e não modificáveis.

1.6.1. Não modificáveis

Podem ser considerados fatores de risco não modificáveis a idade, o alelo da ApoE e a história familiar (Sosa-Ortiz, et al., 2012).

A idade é um importante fator de risco, já que tanto a prevalência como a incidência da doença aumentam exponencialmente a partir dos 65 anos, sendo mesmo visto como o maior fator de risco da doença (Alves, et al., 2012; Alzheimer's Association, 2014).

Em termos genéticos, os níveis de ApoE são tidos como muito importantes no desenvolvimento da doença de Alzheimer, já que estudos revelam que tem a capacidade de influenciar o metabolismo do péptido β -amilóide, favorecendo a sua fibrilação, deposição e toxicidade, já que diminui a sua eliminação no cérebro (Dickstein, et al., 2010).

1.6.2. Modificáveis

Tem sido comprovado com estudos que fatores como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidémias e síndromes metabólicas podem estar relacionados com o desenvolvimento da doença de Alzheimer, sendo modificáveis uma vez que a partir de um diagnóstico precoce e com recurso a fármacos é possível controlá-los (Merino, Sendin, & Osorio, 2015).

Por outro lado, são descritos fatores que se prendem com hábitos e atitudes sociais, podendo eles também influenciar e propiciar o desenvolvimento da doença de Alzheimer, sendo eles: a obesidade, o tabaco, o consumo excessivo de álcool e uma dieta rica em gordura (Xu, Ferrari, & Wang, 2013).

Por último, em diversos estudos tanto a atividade física como intelectual são descritas como influenciando positivamente principalmente de forma preventiva no que diz respeito ao desenvolvimento de défices em termos cognitivos (Reitz & Mayeux, 2014).

2. A doença de Alzheimer e a Saúde Oral

2.1. Características da saúde oral do doente de Alzheimer

O impacto da saúde oral nos pacientes tem sido bastante estudado, e os resultados obtidos têm levado a crer que os problemas na cavidade oral, tendo em conta a duração e a severidade podem ter implicações no estado geral dos mesmos (Zuluaga, Montoya, Contreras, & Herrera, 2011).

Os doentes que padecem de doença de Alzheimer passam, como referido anteriormente, por diversos estadios evolutivos da doença, sendo que progressivamente vão perdendo capacidade de realizar as tarefas diárias, tais como a higiene oral, não só por perda da capacidade motora, mas também porque existe um esquecimento da sua importância por parte do doente. Esta incapacidade leva a um fraco controlo da placa bacteriana, que a par dos efeitos adversos provocados pela terapia medicamentosa constitui a principal origem das manifestações orais da doença de Alzheimer (Ortega-Martínez , Cedeño-Salazar , Requena , Tost , & Lluch , 2014).

O fraco controlo de placa referido anteriormente conduz a que os pacientes com este quadro de incapacidade principalmente em termos de destreza manual, desenvolvam com maior facilidade cáries dentárias, quando comparados com pacientes sem comprometimento cognitivo pertencentes à mesma faixa etária. As cáries de colo assim como as raízes retidas são bastante frequentes (Philip, Rogers, Kruger, & Tennant, 2012) sendo que este é considerado o principal fator responsável pela perda de dentes e consequentemente o edentulismo (Katsoulis, Schimmel, Avrampou, Stuck, & Mericske-Stern, 2011).

A perda dentária está intimamente relacionada com problemas na mastigação e deglutição, que consequentemente são associados a estados de malnutrição e mesmo desnutrição, que podem relacionar-se com o aumento das taxas de mortalidade em pacientes com Alzheimer. Esta dificuldade pode no entanto ser colmatada com o uso de próteses dentárias, que aumentam a eficiência da mastigação (Hatipoglu, et al., 2011).

Por outro lado, tal como a higiene oral dos dentes remanescentes, a higiene das próteses é negligenciada, havendo acumulação de restos alimentares e formação de uma película de placa bacteriana (Ribeiro, et al., 2012). Esta película é composta por bactérias e fungos e é a principal envolvida na patogénese da estomatite protética, um fenómeno bastante frequente nos pacientes que usam próteses removíveis (Hatipoglu, et al., 2011). Ainda relativamente às próteses dentárias, é de considerar a presença de lesões nas mucosas associadas ao uso das mesmas estando estas desadaptadas (Miranda, et al., 2010).

A candidíase, que tem como agente patogénico principal a *Candida albicans* é também bastante frequente em pacientes portadores de prótese, e este cenário só pode ser evitado com uma correta higienização da prótese. Também o facto de as próteses serem antigas promove por si só a acumulação de microrganismos, uma vez que os materiais se tornam mais porosos e rugosos, sendo mais propícios a esta colonização (Ortega-Martínez, et al., 2014).

A xerostomia é uma condição frequentemente relatada em pacientes com doença de Alzheimer podendo ser induzida por fármacos ou podendo dever-se a uma alteração da percepção do paciente, que tem queixas de secura na cavidade oral, tendo um fluxo salivar sem alterações (Rathee & Bhorja, 2015).

A doença periodontal, seja ela gengivite ou periodontite, é bastante frequente nestes pacientes, principalmente associada ao insuficiente controlo de placa, estando, a par das cáries, fortemente associada a perda dentária (Noble, Scarneas, & Papapanou, 2013).

A periodontite é uma doença mediada por uma acumulação de bactérias específica, sendo que as mais frequentemente associadas são a *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. Desta forma, a acumulação de placa bacteriana conjunta com a susceptibilidade do hospedeiro promove uma interação que resulta no comprometimento dos tecidos periodontais, já que caso os patogéneos subgengivais não sejam eliminados ocorre a formação de bolsas e em estados avançados perda dos dentes associados (Singhrao, Harding, Robinson, Kesavalu, & Crean, 2014).

A doença periodontal tem sido associada à progressão da doença de Alzheimer, uma vez que a inflamação crónica associada à periodontite se relaciona com a presença

aumentada de mediadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), IL-1 β , IL-6, TNF- α , que podem potenciar a neuroinflamação e consequente neurodegeneração associada à doença de Alzheimer (Gaur & Agnihotri, 2014).

De extrema importância é também o facto de a deficiente higiene oral e a consequente acumulação excessiva de placa poder estar relacionada com implicações sistémicas tais como pneumonia aspirativa e bacterémia.

No caso da pneumonia aspirativa esta ocorre por vezes devido ao facto de serem perdidas peças dentárias, e esta perda interferir com a mastigação e deglutição. Desta forma a dificuldade em ingerir líquidos e alimentos, pode levar a uma pneumonia aspirativa, potencialmente mortal (Talwar & Malik, 2013).

A bacterémia é uma realidade que pode eventualmente surgir na sequência de tratamentos dentários. A sua ocorrência depende das condições em que é feito o tratamento dentário, da densidade da flora microbiana e da existência ou não de infeção no local a ser tratado. Os microrganismos oportunistas atingem tecidos e órgãos mais profundos, quer diretamente, quer através de vasos sanguíneos quer através das cadeias linfáticas (Thomas & Mol, 2014).

2.2. Terapêutica farmacológica e os efeitos na cavidade oral

A terapia farmacológica tem como objetivo melhorar a qualidade de vida dos pacientes, e os sintomas decorrentes das patologias que os afetam muito embora deva ser sempre considerada a ideia de que os fármacos têm efeitos adversos que são potenciados em casos de polimedicação (Lucchetti, Granero, Pires, & Gorzoni, 2010).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como reação adversa a um fármaco um efeito indesejado e não intencional que decorre da toma de um medicamento em doses normais e utilizada para fins profiláticos, terapêuticos, de diagnóstico ou de alteração das funções fisiológicas (Barros, Bernardi, Nin, Figueiró, & Dantas, 2010).

São inúmeros os casos de fármacos cujos efeitos adversos residem na cavidade oral (Bascones-Martínez , Muñoz-Corcuera , & Bascones-Ilundain , 2014). Decorrentes da farmacoterapia utilizada na doença de Alzheimer manifestações como xerostomia,

sialorreia, alterações no paladar, aumento do volume gengival e glossite são as mais passíveis de surgir.

A xerostomia é definida como sensação de secura na cavidade oral decorrente da diminuição ou por vezes ausência total de produção de saliva, podendo também relacionar-se com alterações qualitativas na mesma (Mohammed, 2014) (Visvanathan & Nix, 2010) (Talwar & Malik, 2013). Surge principalmente em indivíduos idosos, uma vez que as glândulas salivares dos mesmos se encontram mais vulneráveis a efeitos indesejados (Dugal, 2010).

Para que seja diagnosticada, deve ser feito um diagnóstico clínico, em que é característico encontrar secura das mucosas labial, lingual e vestibular, assim como lábios fissurados (Visvanathan & Nix, 2010) e eventualmente laboratorial, recorrendo a uma sialometria (Dugal, 2010).

A xerostomia é outra importante condicionante nos pacientes com doença de Alzheimer. Está principalmente relacionada com a terapia medicamentosa a que estes pacientes são submetidos, mas também pode associar-se a uma alteração no sistema nervoso autónomo, que tem ação direta nas glândulas salivares (Ortega-Martínez, et al., 2014).

A existência desta patologia nos pacientes acarreta inúmeras consequências, já que a saliva é o lubrificante da cavidade oral, sendo muito importante na fala, deglutição e percepção do sabor (Rathee & Bhoría, 2015) sendo que pode levar a situações de desnutrição, malnutrição e isolamento (Desoutter, et al., 2012).

Tendo a saliva um papel importante no que respeita a proteção das estruturas na cavidade oral, quando esta se encontra diminuída, está aumentada a prevalência de cáries dentárias, desconforto com o uso de elementos protéticos, assim como candidíase (Thomas & Mol, 2014).

A cárie dentária desenvolve-se rapidamente em pacientes com xerostomia, uma vez que com a diminuição de saliva estão diminuídos também o seu potencial de eliminação de ácidos e açúcares, a sua capacidade tampão e portanto limitado o seu potencial efeito na neutralização de ácidos e por fim, devido a alterações na sua composição está diminuído o fosfato de cálcio e conseqüentemente comprometido o processo de remineralização dentária (Walls & Meurman, 2012).

A quantidade reduzida de saliva pode levar a uma instabilidade da prótese uma vez que a primeira tem uma importante função em termos de retenção. Esta instabilidade é de grande relevância em termos sociais, uma vez que o facto de a prótese bascular durante a função tem um impacto psicológico negativo muito significativo nos pacientes (Rathee & Bhoria , 2015).

A presença de xerostomia pode aumentar a susceptibilidade do paciente ao desenvolvimento de doença periodontal, uma vez que a xerostomia traz consigo uma diminuição do pH da cavidade oral, promovendo a acumulação de placa bacteriana, imprescindível para o desenvolvimento e progressão da periodontite (Dugal, 2010).

O facto de pacientes polimedicados serem mais propícios ao desenvolvimento de xerostomia prende-se possivelmente com o facto de os fármacos ingeridos terem efeito sinérgico neste aspeto. No caso de doentes de Alzheimer, anti-depressivos e anti-psicóticos, fármacos utilizados essencialmente para controlo dos sintomas comportamentais estão associados ao desenvolvimento desta patologia (Nagarajappa & Pandya, 2015).

Ainda no âmbito das afeções das glândulas salivares, pode falar-se de sialorreia, uma patologia muito menos frequente que a xerostomia, que se caracteriza pelo aumento da taxa de secreção salivar (Bascones-Martinez, et al., 2014), mas que pode dever-se a dificuldades na deglutição (Nagarajappa & Pandya, 2015) ou falha nos mecanismos de eliminação de saliva na cavidade oral (Lakraj, Moghimi, & Jabbari, 2013).

Clinicamente, verifica-se saliva excessiva nas margens dos lábios, no queixo e eventualmente na roupa e pode ter como consequências laceração da pele, assaduras na região perioral, desidratação e mau odor, podendo ter implicações no quotidiano dos pacientes, uma vez que dificulta a comunicação e a autoestima (L, Ch, & Reddy, 2013).

Os fármacos inibidores da acetilcolinesterase, utilizados como elementos farmacológicos da terapia da doença de Alzheimer são associados ao desenvolvimento de sialorreia (Bascones-Martinez, et al., 2014; Nagarajappa & Pandya, 2015).

O paladar de pacientes com doença de Alzheimer surge por vezes alterado devido a algumas medicações prescritas, sendo que se pode manifestar por perda de sensibilidade no paladar (hipoguesia), distorção do paladar (disguesia) ou mesmo perda total do

sentido(ageusia) (Aliani et al., 2013). As alterações anteriormente descritas podem ocorrer por 3 vias principais: a excreção do fármaco e seus metabolitos na saliva, alterações na transdução ou por um dano direto nas papilas gustativas (Bascones-Martinez, et al., 2014).

Estas alterações podem conduzir a um desconforto do paciente para com os alimentos, levando a dificuldades na sua alimentação e conduzindo muitas vezes a uma recusa do alimento e consequente redução do peso corporal (Naik, Shetty, & Maben, 2010).

No que respeita a pacientes com doença de Alzheimer, esta é uma desordem que só pela degeneração neurológica que a caracteriza acarreta por vezes alterações em termos gustativos (Naik, et al., 2010), mas fármacos utilizados principalmente no que respeita a sintomas comportamentais, tais como antidepressivos, antipsicóticos e antiepiléticos são capazes de provocar estas alterações (Bascones-Martinez, et al., 2014; Nagarajappa & Pandya, 2015; Naik, et al., 2010).

O aumento do volume gengival associado ao uso de fármacos, é frequentemente associado ao uso de antiepiléticos (Thomas & Mol, 2014). Esse aumento é associado a um aumento da produção de matriz extracelular, principalmente colagénio, assim como aumento dos componentes celulares (Bascones-Martinez, et al., 2014).

Caracteriza-se por ser uma alteração não neoplásica e por esse aumento existir principalmente em zonas interpapilares evoluindo para a gengiva marginal, de coloração normal ou eritematosa e de superfície plana ou irregular e granulosa (Mendes, Cerqueira, & Azoubel , 2014) que pode evoluir de uma forma localizada para generalizada (Pedreira, Cardoso, & Taveira, 2011).

Diversos estudos têm demonstrado que a presença de placa bacteriana, comum em doentes afetados pela doença de Alzheimer (Ortega-Martínez, et al., 2014) é um fator contribuinte para o aumento do volume gengival induzido por drogas, mas que, por outro lado, também o aumento do volume gengival torna mais propícia a acumulação de placa bacteriana, aumentando o nível de inflamação. É também de extrema importância o facto de esta situação torna possível o desenvolvimento de pseudo-bolsas, e consequentemente a colonização de bactérias periodontalmente patogénicas (Mendes, et al., 2014).

A glossite é caracterizada por uma inflamação da língua, que clinicamente se apresenta como vermelhidão exacerbada, edema, língua lisa e dor, sendo que pode ocorrer febre e aumento de gânglios linfáticos à palpação, isto se existir um fenómeno infeccioso associado. É uma reação adversa possível de surgir em pacientes medicados com antidepressivos, frequentemente administrados em doentes de Alzheimer (Pejcic, 2015).

3. A abordagem ao doente de Alzheimer no âmbito da Medicina Dentária

3.1. Pelo Médico Dentista

O avançar da idade e a progressão de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer conduzem muitas vezes a uma falta de percepção da necessidade de tratamento e cuidado dentário. Cabe portanto ao médico dentista a função de consciencializar quer os pacientes numa fase inicial de progressão da doença, quer os cuidadores, para a importância da saúde oral como variável que pode influenciar bastante a saúde geral do indivíduo (Rosa, et al., 2008).

Em pacientes portadores de doença de Alzheimer, existem situações agudas de infeções orais que podem desencadear quadros de incapacidade, já que estas podem traduzir-se em situações de dor intensa, e em termos psicológicos, ansiedade e stress. Estas situações devem ser evitadas e para isso é importante que estes pacientes sejam avaliados com alguma frequência e tratados em estadios iniciais destas situações. O tratamento efetuado tem portanto uma influência positiva em termos funcionais e emocionais (Rolim, et al., 2014).

É da competência do médico dentista ser capaz de fazer um plano de tratamento e prevenção no qual demonstre ter consciência dos estadios evolutivos da doença e a maneira como esta progressão pode influenciar a adesão e cooperação do paciente ao tratamento dentário de forma a que este influencie positivamente a qualidade de vida dos intervencionados (Oliveira, et al., 2011).

Várias são as medidas preventivas e de controlo de placa bacteriana a serem instituídas, tendo sempre em atenção que as dificuldades em termos motores fazem com que seja facilmente negligenciado este controlo (Ortega-Martínez, et al., 2014).

O médico dentista deve primeiramente instruir os cuidadores, normalmente familiares próximos numa fase inicial e numa fase posterior profissionais (Oliveira, et al., 2011), para que haja uma correta higienização quer dos dentes remanescentes quer das próteses

dentárias, para que dessa forma se possam evitar consequências quer para a saúde oral quer para a saúde geral dos pacientes (Zenthofer et al., 2013).

Sendo a cárie dentária e a doença periodontal as principais causas para a perda dentária, é importante referir que estes são pacientes, normalmente institucionalizados, que têm frequentemente cáries e problemas periodontais não tratados, e por isso existe a necessidade de uma prevenção redobrada para que tal não aconteça. A clorexidina e o flúor são os agentes mais utilizados para este fim, a par de uma correta higiene oral (Tan, Lo, Dyson, Luo, & Corbet, 2010).

A higiene oral correta é assegurada com recurso à escovagem, quer de dentes quer de elementos protéticos, uma vez que só assim é possível remover o biofilme responsável pelo desenvolvimento de cáries dos dentes remanescentes (Rodrigues, Lussi, Seemann, & Neuhaus, 2011) e muito frequentemente pela ocorrência de estomatite protética (Peracini, Andrade, Paranhos, Silva, & Souza, 2010).

Em pacientes com comprometimento cognitivo existe uma diferença no que respeita à aceitação da escovagem pelo que muitas vezes cabe ao cuidador aplicar diversas técnicas para que seja possível efetuá-la, sejam elas com recurso a escovagem manual ou elétrica. (Villafranca, Dougherty, & Lindstrom, 2011).

O flúor é reconhecido como o material padrão para a prevenção de cáries dentárias, nomeadamente as de colo, bastante frequentes em pacientes idosos. Após aplicação tópica de fluoretos, estes permanecem aderidos à placa remanescente tendo um papel crucial no processo de desmineralização/remineralização que ocorre nas superfícies dentárias (Rodrigues, et al., 2011).

A utilização de flúor cinge-se no quotidiano ao consumo de água em algumas zonas fluoretada e ao uso de pastas dentífricas fluoretadas que variam entre concentrações convencionais (1000 ppm) e altas concentrações (5000 ppm). Estas últimas, a par da aplicação de verniz são, segundo estudos as mais eficazes na prevenção de cáries de colo. Existem inúmeras outras formas de apresentação deste elemento: sprays, géis e espumas, muito embora as mais eficazes sejam no âmbito domiciliário as pastas de alta concentração e utilizado pelo profissional o verniz de flúor (Walls & Meurman, 2012).

A clorexidina é um agente bastante estudado que tem como alvo principal a película bacteriana que se forma. Tem uma capacidade de ligação bastante satisfatória às paredes

celulares das bactérias assim como a diferentes superfícies da cavidade oral, sendo bactericida em altas concentrações e bacteriostático em baixas concentrações. Existe também sobre diversas formas de apresentação tais como sprays, géis, vernizes, colutórios e pastilhas elásticas. A sua eficácia na prevenção de cáries é reduzida, pelo contrário, no que toca à eliminação de placa responsável pelo desenvolvimento de problemas do periodonto a sua utilização revela-se significativamente eficaz (Rodrigues, et al., 2011).

Como descrito anteriormente, a xerostomia é uma condição frequente nestes pacientes e que desencadeia fenómenos de desconforto e patologia na cavidade oral. Assim, é necessária ter uma correta abordagem perante este quadro que passa por tomar medidas gerais e terapêuticas. Uma vez que neste pacientes se revela difícil suspender qualquer tipo de medicação pode utilizar como estratégia a utilização da medicação xerostomizante durante o dia quando geralmente a produção de saliva é óptima (Dugal, 2010).

O consumo de água nestes pacientes é crucial, assim como a restrição ao consumo de álcool, cafeína e tabaco. Pode então considerar-se a utilização de estimulantes salivares assim como pastilhas elásticas sem açúcar, vitamina C, muito usada em cuidados paliativos, que tem como grande desvantagem o facto de a longo prazo danificar o esmalte, o ácido málico, muito presente em alimentos como maçã e a pera que a longo prazo se pode relacionar com fenómenos de desmineralização e por último a pilocarpina, um fármaco que nestes pacientes não está indicado uma vez que interfere com o sistema colinérgico (Visvanathan & Nix, 2010).

Existem por outro lado os substitutos salivares ou saliva artificial, compostos por carboximetilcelulose e hidroximetilcelulose que, não sendo muito eficazes reduzem a secura descrita pelos pacientes (Amaral & Guimarães, 2012).

O aumento do volume gengival induzido por fármacos gera desconforto e diminui por isso a qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, deve procurar-se uma minimização desta situação que pode ser feita à custa de alteração farmacológica, tratamento periodontal como curetagem e alisamento radicular e cirurgia de remoção gengival (Mendes, et al., 2014), sendo que estes tratamentos se encontram muito dependentes da cooperação do paciente.

A fase inicial de progressão da doença de Alzheimer é a fase ideal para efetuar os tratamentos dentários necessários, efetuar uma reabilitação oral adequada ao paciente e às suas necessidades. Estes tratamentos são normalmente restaurações que tenham implicações de carácter funcional, ajustes oclusais, ajustes a próteses e tratamento periodontal (Bonilla, 2011).

Os cuidados em termos de saúde oral têm nestes pacientes um papel de relevância e devem ser instituídos nesta fase da doença, na qual ainda existe alguma cooperação por parte dos pacientes quer em termos de atenção quer em termos de deslocação ao consultório. É também nesta fase que os cuidadores têm maior predisposição para aprender este tipo de cuidados (Miranda, et al., 2010).

Com a progressão da doença, o paciente torna-se menos cooperante, revelando mesmo agressividade como forma de negar o tratamento dentário (Jablonski, Therrien, & Kolanowski, 2011). O paciente entra numa fase de alguma dependência, em que perde a capacidade de se expressar principalmente relativamente à dor e em que as deslocações ao consultório se tornam difíceis. Nesta fase surge como opção a realização de tratamentos dentários ao domicílio, sendo que estes devem ter o seu enfoque principalmente na redução de focos infecciosos e outras situações como lesões provocadas por próteses desadaptadas que possam potencialmente relacionar-se como causa de dor (Bonilla, 2011) e mesmo outro tipo de acidentes como aspiração e deglutição destes elementos (Miranda, et al., 2010).

Nesta fase é também uma hipótese a realização de tratamento com sedação, seja ela profunda ou consciente, ou mesmo sob anestesia geral, que deve ser supervisionada por um médico (Corcuera-Flores , Delgado-Muñoz , Ruiz-Villandiego , Maura-Solivellas , & Machuca-Portillo , 2014). Sob estas condições o paciente torna-se mais cooperante e menos ansioso facilitando o tratamento dentário (Miranda, et al., 2010).

Numa fase final de desenvolvimento da doença, é ainda mais importante um tratamento multidisciplinar tendo por base a responsabilidade ética de conhecer as necessidades destes pacientes (Montenegro & Miranda, 2009). Nesta fase da doença devem evitar-se tratamentos complexos, realizando-se apenas tratamentos cuja não realização possa comprometer a saúde geral e o bem estar do indivíduo (Bonilla, 2011).

O médico dentista deve estar informado sobre como agir nestas situações de avançado declínio, sendo que para que seja realizado um tratamento menos demorado pode recorrer a afastadores orais, instrumentos adequados e luz direta.

Ao longo de todo o desenvolvimento da doença de Alzheimer, o médico dentista deve investir não só no tratamento correto do paciente mas principalmente na educação dos cuidadores, sejam eles familiares ou profissionais de saúde, para que sejam um importante complemento aos cuidados da saúde oral (Miranda, et al., 2010).

Em pacientes polimedicados como é o caso dos doentes de Alzheimer, é de bastante relevância a comunicação entre o médico assistente e o médico dentista, já que tanto uma deficiente higiene oral pode estar relacionada com doenças sistêmicas como a existência de doenças sistêmicas e a sua terapêutica podem acarretar efeitos adversos na cavidade oral (Côrte-Real, et al., 2011).

Uma interação medicamentosa consiste na alteração do efeito de um fármaco pela presença concomitante de outro fármaco, alimento ou outro tipo de substância (Bertollo, Demartini, & Piato, 2013) e pode surgir como consequência da administração de alguns fármacos utilizados em medicina dentária concomitantemente à terapêutica da doença de Alzheimer.

Os fármacos utilizados em medicina dentária que devem ser alvo de atenção pelo médico dentista uma vez que têm interações medicamentosas com a terapêutica farmacológica do Alzheimer são os antifúngicos, antibióticos, anestésicos associados a vasoconstritor, fármacos para controlo da ansiedade como os barbitúricos e as benzodiazepinas

Os fármacos inibidores da acetilcolinesterase (donepezilo, rivastigmina, galantamina), os que interferem com a neurotransmissão glutamatérgica (antagonistas dos recetores N-metil D-Aspartato: memantina) os antidepressivos (tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina e inibidores da monoaminoxidase), antipsicóticos, ansiolíticos e antiepiléticos, são prescritos em doentes de Alzheimer (Ferreira & Massano, 2013) e podem interagir com fármacos utilizados em medicina dentária.

O donepezilo e galantamina interagem com antifúngicos, utilizados frequentemente para tratamento de infeções fúngicas, como a candidíase oral (Giannini & Shetty, 2011),

nomeadamente o cetoconazol e o intraconazol, potentes inibidores da isoenzima do citocromo P450, CYP3A4, levando a um aumento dos níveis séricos dos inibidores da acetilcolinesterase, sendo que relativamente à galantamina os sintomas náusea e vômitos associados à toma da mesma têm uma incidência elevada aquando da toma destes antifúngicos (Infarmed, 2008).

No caso dos antibióticos, prescritos com o intuito de controlar infeções odontogénicas (Dar-Odeh, Abu-Hammad, Al-Omiri, Khraisat, & Shehabi, 2010), a eritromicina está associada a uma inibição do metabolismo do donepezilo (Infarmed, 2011) e a um aumento das concentrações da galantamina (Infarmed, 2008) uma vez que esta é também um fármaco inibidor do CYP3A4. Por outro lado, existem fármacos, como a dexametasona, um corticoesteróide, que é um indutor do CYP3A4 está associado à diminuição dos níveis séricos de donepezilo (Baxter, 2011).

A pilocarpina, utilizada para tratamento da xerostomia, uma condição bastante frequente em doentes de Alzheimer (Coimbra, 2009) por ser um fármaco colinérgico, que mimetiza os efeitos da acetilcolina pode conduzir a efeitos aditivos dos inibidores da acetilcolinesterase (Baxter, 2011).

Os barbitúricos têm os seus efeitos reduzidos pela memantina (Bishara, 2012), e muito embora atualmente tenham sido praticamente substituídos pelas benzodiazepinas como terapêutica de controlo de ansiedade em medicina dentária, já que estas últimas tem maior segurança e eficácia, foram amplamente utilizados durante décadas em medicina dentária com esse mesmo efeito (Nóia, Ortega-Lopes, & Mazzonetto, 2011).

Os antidepressivos utilizados para a terapêutica do Alzheimer são pertencentes a três grandes grupos: os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoaminooxidase (iMAO), sendo que os primeiros são os melhor tolerados e com melhores resultados em pacientes com doença de Alzheimer (Aboukhatwa, Dosanjh, & Luo, 2010).

Os ISRS interagem com analgésicos opióides, nomeadamente com o tramadol, originando o síndrome da serotonina, que se caracteriza por uma alteração do estado mental provocada por um aumento da serotonina nas fendas sinápticas (Nelson & Philbrick, 2012).

Os AINE's e o ácido acetilsalicílico, têm também uma importante interação com estes fármacos uma vez que ambas as classes têm influência na agregação plaquetar e portanto a toma conjunta destes fármacos aumenta o potencial desenvolvimento de hemorragia gastrointestinal (Targownik, Bolton, Metge, Leung, & Sareen, 2009).

Por último, os ISRS , nomeadamente a fluoxetina interagem com os ansiolíticos uma vez que por ampliarem o seu tempo de semi-vida, aumentam os picos plasmáticos dos mesmos e podem inibir a sua metabolização (Manolopoulos, Ragia, & Alevizopoulos, 2012).

Os antidepressivos tricíclicos interagem com os vasoconstritores presentes nos anestésicos locais uma vez que os primeiros aumentam o efeito vasopressor dos vasoconstritores, e por isso alteram a resposta cardiovascular relacionada com o seu uso na medicina dentária podendo conduzir a crises hipertensivas e estimulação cardíaca (Balakrishnan & Ebenezer, 2013), o mesmo acontecendo com os iMAO (Bertollo, et al., 2013).

Relativamente aos antiepiléticos, principalmente a fenitoína, existem casos de pacientes que surgem com os seus efeitos clinicamente alterados mediante uma administração de antibióticos da classe das quinolonas, nomeadamente a ciprofloxacina. Este facto surge devido à alteração dos níveis séricos de antiepiléticos que estes antibióticos provocam (Baxter, 2011).

De ressaltar é que todos os depressores do SNC, antidepressivos, antiepiléticos, antipsicóticos, ansiolíticos, barbitúricos e opióides são fármacos que, a haver toma simultânea, mesmo em baixas concentrações, pode gerar um aumento da frequência de depressão do sistema nervoso central (Baxter, 2011).

Desta forma, o médico dentista deve, em todos os pacientes mas com especial atenção aos que são polimedicados fazer uma correta história clínica, com uma descrição detalhada de todos os fármacos que lhe foram prescritos, para que possa não só estar alerta para todos os efeitos que os mesmos podem trazer à saúde oral, mas também as interações medicamentosas que podem decorrer com a introdução de fármacos frequentes em medicina dentária (Bertollo, et al., 2013).

3.2. Pelo cuidador

O doente de Alzheimer torna-se progressivamente dependente de terceiros para efetuar as tarefas básicas do seu quotidiano, e a higiene oral é uma das tarefas que surge comprometida, sendo que esta negligência pode aumentar a morbilidade e a mortalidade. Diversos estudos mostram que os cuidadores, quer por falta de conhecimento desta importância quer porque existe por vezes uma resistência dos pacientes à higiene oral, tornam esta uma atividade secundária (Van der Putten, Visschere, van der Maarel-Wierink, Vanobbergen, & Schols, 2013).

Torna-se portanto necessário que existam programas elucidativos acerca da relevância da saúde oral em pacientes fragilizados tendo em vista a instrução de cuidadores para tal efeito, tornando estes últimos aptos a fim de proporcionarem qualidade de vida ao paciente (Bolsson, Rojai, Werle, & Dotto, 2011).

Delinear estratégias que facilitem a correta higiene oral torna-se crucial nestes pacientes, sejam elas respetivas a materiais ou abordagens físicas.

Em primeiro lugar, os cuidadores devem ser instruídos acerca da importância da escovagem na prevenção de complicações na cavidade oral e que esta deve ser realizada idealmente 2 ou três vezes por dia, e no mínimo uma vez (Villafranca, et al., 2011), e que a higiene oral deve ser um processo supervisionado caso o paciente tenha capacidade de executá-la e assistido caso não se verifique essa mesma aptidão (Carson, Vanderhorst, & Koenig, 2015).

Podem ser tidas como opção escovas elétricas uma vez que estas podem ser usadas quer em fases iniciais da doença em que o paciente apresente fraca destreza manual muito embora tenha capacidade para realizar esta tarefa, quer pelo cuidador em situações mais avançadas, sendo melhor aceite quando o paciente tinha esse hábito numa fase anterior. Por outro lado, existem escovas com a cabeça articulada que fazem com que se torne mais fácil ter acesso à parte posterior da arcada (Bruni, Pedreira, Bezerra, & Miranda, 2012; Villafranca, et al., 2011) e escovas com três filas de cerdas que utilizadas corretamente permitem uma higienização simultânea das faces linguais, vestibulares e oclusais dos dentes.

O controlo da placa bacteriana pode também ser feito com auxílio de antissépticos orais como a clorexidina, que têm eficácia comprovada na prevenção da gengivite (Bolsson, et al., 2011).

Por outro lado, se o paciente for um utilizador de cadeira de rodas, constituirá uma possível vantagem assistir a escovagem numa posição posterior ao paciente (Carson, et al., 2015), uma vez que esta atitude lhe proporciona alguma independência para que com ajuda seja capaz de realizar uma tarefa. No caso de o paciente não ser capaz de reter a saliva na cavidade oral, será vantajosa a colocação de uma toalha à volta do pescoço. Por último, cabe ao cuidador ser capaz de analisar a cooperação e aceitação do paciente à higiene oral, e se esta for positiva, tentar instituir medidas mais específicas no controlo de placa, como o escovilhão e o fio dentário (Villafranca, et al., 2011).

O cuidador deve ter consciência das implicações que as próteses dentárias podem trazer aos pacientes e por isso instruírem o doente de Alzheimer a retirá-las à noite para higienizá-las, recorrendo a medidas químicas e mecânicas ou caso este não tenha capacidade para tal, realizar essa tarefa (Bruni, et al., 2012; Peracini, et al., 2010; Visschere, van der Putten, Vanobbergen, Schols, & Baat, 2011). De extrema importância é também que o cuidador observe a atitude destes indivíduos nomeadamente durante a mastigação (Bolsson, et al., 2011), verificando se os mesmos mostram algum desconforto ou expressão dolorosa, uma vez que assim se pode despistar a existência de próteses mal adaptadas, assim como avaliar comportamentos como por exemplo irritabilidade e agressividade perante alimentos frios e quentes, assim como recusa à alimentação, uma vez que estes podem estar relacionados com necessidade de tratamento dentário (Carson, et al., 2015).

Por outro lado, o cuidador deve também observar as mucosas e a língua tendo em vista a procura de lesões que podem decorrer de trauma, por exemplo, mordidas (Carson, et al., 2015), assim como halitose persistente, que pode ser indicativa de problemas dentários (Visschere, et al., 2011).

De ter em consideração é o facto que muitas vezes estes são doentes institucionalizados que podem apresentar resistência ao tratamento e por isso existe muito frequentemente negligência neste aspeto, desencadeando a existência de uma saúde oral em fracas condições (Jablonski, et al., 2011).

Desta forma, hoje em dia tem-se procurado instruir profissionais de saúde, nomeadamente auxiliares e enfermeiras após o que os resultados em termos de controlo de placa e inflamação têm melhorado bastante nestes pacientes. Essencialmente esta instrução centra-se no delineamento de estratégias para minimizar a refusa a tratamento por parte destes pacientes, uma vez que muitas vezes são atitudes dos prestadores de cuidados que desencadeiam esse mesmo comportamento, tais como forçar a entrada da escova na cavidade oral sem avisar o paciente do cuidado que se lhe vai prestar e ter uma expressão negativa durante o mesmo (Kullberg, et al., 2010).

Assim, será uma abordagem correta e melhor aceite por estes pacientes se os cuidados de saúde oral lhes forem prestados em ambientes calmos e familiares, com o mínimo número de pessoas presentes, se o cuidador os abordar dentro do seu campo de visão e com uma abordagem positiva, mantendo sempre uma conversa simples com o mesmo (Jablonski, et al., 2011).

No que respeita à interação com estes pacientes, é importante que o toque seja delicado, e que não provoque ansiedade ao paciente assim como é importante uma linguagem adequada sem infantilizar o discurso, muito embora este discurso com o avançar da doença se possa revelar pouco útil uma vez que estes são pacientes que facilmente apresentam dificuldade em perceber a comunicação verbal, sendo preferível a utilização de gestos (Jablonski, et al., 2011).

Por outro lado, muitas vezes um doente de Alzheimer pode não ter um comportamento agressivo, mas simplesmente não abre a boca, não cooperando com a tarefa de higiene oral. Desta forma, o cuidador poderá adotar uma técnica que se tem revelado útil, em que se posiciona o indivíduo em frente a um espelho e o cuidador realiza a higiene numa posição posterior (Jablonski, et al., 2011).

IV – Conclusão

A investigação da fisiopatologia da doença de Alzheimer assim como de todos os mecanismos que esta envolve são na atualidade bastante frequentes, muito embora não haja ainda um consenso no que a este tema respeita.

No entanto, a evolução do quadro clínico desta doença associado ao declínio cognitivo é descrito por diversos autores e acarreta implicações no quotidiano dos doentes, o que torna necessário que haja uma atuação multidisciplinar para que seja assegurada a qualidade de vida dos mesmos, mediante o quadro que apresentam.

Os cuidados na higiene oral surgem nestes pacientes comprometidos quer por força do declínio cognitivo quer pela fraca destreza manual que apresentam. A saúde oral tem um papel crucial na qualidade de vida dos pacientes uma vez que o seu comprometimento traz situações de dor e desconforto que, nestes pacientes são de difícil interpretação, conduzindo muitas vezes a alterações comportamentais.

Desta forma, o médico dentista deve abordar estes doentes com uma atitude essencialmente preventiva, procurando evitar a necessidade de tratamentos invasivos em fases de progressão da doença em que o doente é frequentemente não cooperante, estando alerta para todos os sinais e sintomas que a doença de Alzheimer acarreta quer pelo quadro clínico, quer associadas à sua terapêutica.

IV – Bibliografia

Aboukhatwa, M., Dosanjh, L., & Luo, Y. (2010). Antidepressants are a rational complementary therapy for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration* , 1-17.

Aliani, M., Udenigwe, C., Girgih, A., Pownall, T., Bugera, J., & Eskin, M. (2013). Aroma and Taste Perceptions With Alzheimer Disease and Stroke. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* , 760-769.

Allegri , R., Arizaga , R., Bavec , C., Colli , L., Demey , I., Fernández , M., et al. (2011). Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *Neurología Argentina* , 120-137.

Alves, L., Correia, A., Miguel, R., Alegria, P., & Bugalho, P. (2012). Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. *frontiers in Neurology* , 1-20.

Alzheimer's Association. (2014). 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* , e47-e92.

Amaral, A., & Guimarães, M. (2012, Jul.-Set.). Manifestações orais do uso de metanfetaminas. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial* , pp. 175–180.

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – INFARMED (2011). Resumo das Características do Medicamento – Donezepilo. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44744&tipo_doc=rcm Acedido a 6 de junho de 2015

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – INFARMED (2011). Resumo das Características do Medicamento – Galantamina. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53014&tipo_doc=rcm Acedido a 6 de junho de 2015

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Balakrishnan, R., & Ebenezer, V. (2013). Contraindications of vasoconstrictors in dentistry. *Biomedical & Pharmacology Journal*, 409-414.
- Barros, H., Bernardi, R., Nin, M., Figueiró, L., & Dantas, D. (2010). Reações Adversas a Medicamentos. In E. Barros, & H. Barros, *Medicamentos na prática clínica* (pp. 84-100). Porto Alegre: Artmed.
- Bascones-Martínez, A., Muñoz-Corcuera, M., & Bascones-Ilundain, C. (2014). Reacciones adversas a medicamentos en la cavidad oral. *Med Clin*.
- Baxter, K. (2011). *Stockley's Drug Interactions*. London: Pharmaceutical Press.
- Bertollo, A., Demartini, C., & Piato, A. (2013, Jul./Dez.). Interações Medicamentosas na clínica odontológica. *Revista Brasileira de Odontologia*, pp. 120-4.
- Bertram, L., Lill, C. M., & Rudolph, T. E. (2010). The Genetics of Alzheimer Disease: Back to the Future. *Neuron*, 270-281.
- Bishara, D. (2012). Drugs for Dementia. *MEDICINE*, 684-685.
- Bolsson, G., Rojai, K., Werle, S., & Dotto, P. (2011, Jan/Jun). A importância do aprendizado da higiene oral ao cuidador do portador da doença de Alzheimer. *Revista contexto e saúde*, pp. 589-564.
- Bonilla, J. (2011, Jan-Jun). Manejo Odontológico del paciente Adulto Mayor con Alzheimer Manejo Odontológico del paciente Adulto Mayor con Alzheimer Protocolo lo Dental en pacientes con Alzheimer. *Revista Científica Odontológica*, pp. 41-45.
- Bruni, A., Pedreira, A., Bezerra, L., & Miranda, A. (2012, Sept.). Atendimento odontológico ao paciente com demência (Alzheimer) na fase leve: orientações clínicas. *Revista Portal de Divulgação*, pp. 45-50.
- Carson, V., Vanderhorst, K., & Koenig, H. (2015). Alzheimer's: Strips Individuals of All Skills. In V. B. Carson, K. J. Vanderhorst, & H. G. Koenig, *Care Giving for Alzheimer's Disease* (pp. 33-42). New York: Springer New York.

Coimbra, F. (2009). Xerostomia. Etiologia e Tratamento. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial* , pp. 159-164.

Corcuera-Flores , J.-R., Delgado-Muñoz , J.-M., Ruiz-Villandiego , J.-C., Maura-Solivellas , I., & Machuca-Portillo , G. (2014). Dental treatment for handicapped patients; sedation vs general anesthesia and update of dental treatment in patients with different diseases . *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* , e170-6.

Côrte-Real, I. S., Figueiral, M. H., & Reis Campos, J. C. (2011). As Doenças Oraís no Idoso. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial* , 175-180.

Dar-Odeh, N., Abu-Hammad, O., Al-Omiri, M., Khraisat, A., & Shehabi, A. (2010). Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* , 301-306.

Desoutter, A., Soudain-Pineau, M., Munsch, F., Mauprivez, C., Dufour, T., & Coeuriot, J.-L. (2012). Xerostomia and medication: a cross-sectional study in long-term geriatric wards. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* , 575-579.

Dickstein, D., Walsh, J., Brautigam, H., Jr, S., Gandy, S., & Hof, P. (2010). Role of Vascular Risk Factors and Vascular Dysfunction in Alzheimer's Disease. *MOUNT SINAI JOURNAL OF MEDICINE* , 82-102.

Dolan, T. A., Atchison, K., & Huynh, T. N. (2005). Access to Dental Care Among Older Adults in the United States. *Journal of Dental Education* , 961-964.

Dugal, R. (2010). XEROSTOMIA: DENTAL IMPLICATIONS AND MANAGEMENT. *Annals and Essences of Dentistry* , 137-140.

Ehret, M., Levin, G., & Bowles, T. (2010). Alzheimer's Disease. In M. Chishlom-Burns, T. Schwinghammer, B. Wells, P. Malone , J. Kolesar, & J. Dipiro, *Pharmacotherapy Principles & Practice* (pp. 595-605). New York: Mc Graw Hill Medical.

Ferreira, S., & Massano, J. (2013). Terapêutica farmacológica na Doença de Alzheimer : progressos e esperanças futuras. *Arquivos de Medicina* , 65-86.

- Ferretti, M., Bruno, M., Ducatenzeiler, A., Klein, W., & Cuelloa, A. (2012). *Neurobiology of Aging* , 1329–1342.
- Gaur, S., & Agnihotri, R. (2014). Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? *Geriatr Gerontol Int* , 1-14.
- Gauthier, S., Cummings, J., Ballard, C., Brodaty, H., Grossberg, G., Robert, P., et al. (2010). Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* , 346–372.
- Ghezzy, E. M., Ship, J. A., & Arbor, A. (2000). Dementia and oral health. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* , 2-5.
- Giannini, P., & Shetty, K. (2011). Diagnosis and Management of Oral Candidiasis. *Otolaryngol Clin N Am* , 231-240.
- Hall, J., Wiechmann, A., Johnson, L., Edwards, M., Barber, R., Winter, A., et al. (2013). Biomarkers of Vascular Risk, Systemic Inflammation, and Microvascular Pathology and Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 35 , 363–371.
- Hatipoglu, M. G., Kabay, S. C., & Guven, G. (2011). The clinical evaluation of the oral status in Alzheimer-type dementia patients. *Gerodontology* , 302-306.
- Herrmann, N., Chau, S., Kircanski, I., & Lanctôt, K. (2011). Current and Emerging Drug Treatment Options for Alzheimer's Disease A Systematic Review. *Drugs* , 2031-2065.
- Ittner, L. M., & Götz, J. (2011). Amyloid- β and tau — a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nature reviews | Neuroscience* , 67-72.
- Jablonski, R., Therrien, B., & Kolanowski, A. (2011). No More Fighting and Biting During Mouth Care: Applying the Theoretical Constructs of Threat Perception to Clinical Practice. *Res Theory Nurs Pract* , 163–175.
- Jablonski, R., Therrien, B., Mahoney, E., Kolanowski, A., Gabello, M., & Brock, A. (2011). An intervention to reduce care-resistant behavior in persons with dementia during oral hygiene: a pilot study. *Spec Care Dentist* , 77-87.

- Katsoulis, J., Schimmel, M., Avrampou, M., Stuck, A., & Mericske-Stern, R. (2011). Oral and general health status in patients treated in a dental consultation clinic of a geriatric ward in Bern, Switzerland. *Gerodontology* , 1-9.
- Kullberg, E., Sjogren, P., Forsell, M., Hoogstraate, J., Herbst, B., & Johansson, O. (2010). Dental Hygiene Education For Nursing Staff In A Nursing Home For Older People. *Journal Of Advanced Nursing* , 1273-1279.
- Kung, H. F. (2012). The β -Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease: Seeing Is Believing. *ACS Medicinal Chemistry Letters* , 265-267.
- L, R., Ch, L., & Reddy, S. (2013). Sialorrhea-A Management Challenge In Dental Practice. *Annals and Essences of Dentistry* , 33-35.
- Lakraj, A., Moghimi, N., & Jabbari, B. (2013). Sialorrhea: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. *Toxins* , 1010-1031.
- Lucchetti, G., Granero, A., Pires, S., & Gorzoni, M. (2010). Fatores associados à polifarmácia em idosos institucionalizados. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.* , pp. 51-58.
- Manolopoulos, V., Ragia, G., & Alevizopoulos, G. (2012). Pharmacokinetic interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with other commonly prescribed drugs in the era of pharmacogenomics. *Drug Metab Drug Interact* , 19-31.
- Massoud, F., & Gauthier, S. (2010). Update on the Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology* , 69-80.
- Mayeux , R., & Yaakov , S. (2012). Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* , 2:a006239.
- McKhann, G., Knopman, D., Chertkow, H., Hyman, B., Jack, Jr, C., Kawash, C., 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* , 263-269.
- Mendes, T., Cerqueira, L., & Azoubel , M. (2014). Aumento gengival influenciado por drogas. 29-37.

- Merino, E., Sendin, M., & Osorio, J. (2015). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine* , 4306-15.
- Mielke, M. M., Vemuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differ. *Clinical Epidemiology* , 37-48.
- Miranda, A. F., Lia, É. N., Leal, S. C., & Miranda, M. A. (2010, jan. mar.). Doença de Alzheimer: características e orientações em odontologia. *Revista Gaúcha de Odontologia* , pp. 103-107.
- Mohammed, A. A. (2014). Update knowledge of dry mouth- A guideline for dentists. *African Health Sciences* , 736-742.
- Montenegro, F. L., & Miranda, A. F. (2009). Atuação odontológica na doença de Alzheimer: relato de caso clínico multidisciplinar. *Int I Dent* , 220-224.
- Nagarajappa, A. K., & Pandya, D. (2015). Adverse drug effectis in mouth. *International Journal of Medical and applied Sciences* , 82-91.
- Naik, B., Shetty, N., & Maben, E. (2010). Drug-induced taste disorders. *European Journal of Internal Medicine* , 240–243.
- Nelson, E., & Philbrick, A. (2012). Avoiding Serotonin Syndrome: The Nature of the Interaction Between Tramadol and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *The Annals of Pharmacotherapy* , 1712-1716.
- Noble, J., Scarmeas, N., & Papapanou, P. (2013). Poor Oral Health as a Chronic, Potentially Modifiable Dementia Risk Factor: Review of the Literature. *Curr Neurol Neurosci Rep* , 1-8.
- Nóia, C., Ortega-Lopes, R., & Mazzonetto, R. (2011). Considerações sobre a utilização dos benzodiazepínicos em Implantodontia. *REVISTA IMPLANTNEWS* , 674-7.
- Oliveira, R. M., Lia, É. N., Macedo, S. B., & Amorim, R. F. (2011). Status da Saúde Bucal em Pacientes com Demência Senil. *Rev Odontol Bras Central* , 114-115.
- Ortega-Martínez , J., Cedeño-Salazar , R., Requena , C., Tost , M., & Lluch , A. (2014). Alzheimer's disease: oral manifestations, treatment and preventive measures. . *Journal of oral research* , 184-189.

- Parsons, C., Danysz, W., Dekundy, A., & Pulte, I. (2013). Memantine and Cholinesterase Inhibitors: Complementary Mechanisms in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Neurotox Res* , 358–369.
- Pedreira, E., Cardoso, C., & Taveira, L. (2011). Contribuição ao estudo da hiperplasia gengival induzida por drogas. 20-26.
- Pejicic, A. (2015). Drug-Induced Oral Reactions. *Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry* , 567-580.
- Peracini, A., Andrade, I., Paranhos, H., Silva, C., & Souza, R. (2010). Behaviors and Hygiene Habits of Complete Denture Wearers. *Braz Dent J* , 247-252.
- Philip, P., Rogers, C., Kruger, E., & Tennant, M. (2012). Caries experience of institutionalized elderly and its association with dementia and functional status. *Int J Dent Hygiene* 10 , 122-127.
- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Mechanisms of Disease Alzheimer's Disease. *The new England Journal of Medicine* , 329-344.
- Rathee , M., & Bhoria , M. (2015). Xerostomia In Geriatric Population: An Insight Into Etiopathogenesis, Diagnosis And Management . *International Journal Of Medical And Health Sciences Research* , 50-54 .
- Reitz , C., & Mayeux , R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers . *Biochemical Pharmacology* , 640–651 .
- Reitz, C. (2012). Alzheimer's Disease and the Amyloid Cascade Hypothesis: A Critical Review. *International Journal of Alzheimer's Disease* , 1-11.
- Ribeiro, G. R., Costa, J. R., Ambrosano, G. M., & Garcia, R. C. (2012). Oral health of the elderly with Alzheimer's disease. *ORAL MEDICINE* .
- Rocha , N. P., Martins , L. d., Teixeira , A. L., & Reis, H. J. (2011). Processo Inflamatório e Neuroimunomodulação na Doença de Alzheimer: Revisão de Literatura . *Rev Neurocienc* , 300-313.
- Rodrigues, J., Lussi, A., Seemann, R., & Neuhaus, K. (2011). Prevention of crown and root caries in adults. *Periodontology* 2000 , 231-249.

- Rolim, T., Fabri, G., Nitrini, R., Anghinah, R., Teixeira, M., Siqueira, J., et al. (2014). Evaluation of patients with Alzheimer's disease before and after dental treatment. *Arq Neuropsiquiatr* , 919-924.
- Rosa, L. B., Zuccolotto, M. C., Bataglion, C., & Coronatto, E. A. (2008). Odontogeriatrics – a saúde bucal na terceira idade. *RFO* .
- Santiago, E., Simões, R. J., & Pereira, J. A. (2008). A Saúde Oral na Doença de Alzheimer. *Arquivos de Medicina* , 189-193.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M., Masliah, E., & Hyman, B. (2011). Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* , 1-22.
- Singh Rao, S., Harding, A., Robinson, S., Kesavalu, L., & Crean, S. (2014). Oral Inflammation, Tooth Loss, Risk Factors, and Association with Progression of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* , 1-15.
- Sosa-Ortiz, A., Acosta-Castillo, I., & Prince, M. (2012). Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research* , 600-608.
- Syrjala, A.-M. H., Ylostalo, P., Ruoppi, P., Komulainen, K., Hartikainen, S., Sulkava, R., et al. (2012). Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerontology* , 36-42.
- Talwar, M., & Malik, G. (2013). Oral health considerations for the elderly e problems and management strategies. *Journal of Indian Dentistry* 4 , 145-151.
- Tan, H., Lo, E., Dyson, J., Luo, Y., & Corbet, E. (2010). A Randomized Trial on Root Caries Prevention in Elders. *J Dent Res* , 1086-1090
- Tanzi, R. E. (2012). The Genetics of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* , 1-10.
- Targownik, L., Bolton, J., Metge, C., Leung, S., & Sareen, J. (2009). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Are Associated With a Modest Increase in the Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY* , 1475-1482.

Thomas, S., & Mol, R. (2014). Oral health in geriatrics. *Saudi Journal for Health Sciences* , 1-4.

Van der Putten, G.-J., Visschere, L., van der Maarel-Wierink , C., Vanobbergen , J., & Schols , J. (2013). The importance of oral health in (frail) elderly people – a review . *European Geriatric Medicine* , 339-344.

Verkhatsky, A., Olabarria, M., Noristani, H., Yeh, C.-Y., & Rodriguez, J. (2010). Astrocytes in Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* , 399-412.

Viegas, F., Simões, M., Castelli, M., Moreira, M., & Viegas Junior, C. (2011, Outubro 20). Doença de Alzheimer: Caracterização, Evolução e Implicações do Processo Neuroinflamatório. *Rev. Virtual Quim.* , pp. 286-306.

Villafranca, V., Dougherty, J., & Lindstrom, K. (2011). DRESSING AND GROOMING. In G. Martin, & M. Sabbagh, *Palliative Care For Advanced Alzheimer's And Dementia : Guidelines And Standards For Evidencebased Care* (Pp. 136-141). New York: Springer Publishing Company.

Visschere, L., van der Putten, G.-J., Vanobbergen, J., Schols, J., & Baat, C. (2011). An oral health care guideline for institutionalised older people. *Gerontology* , 307-310.

Visvanathan, V., & Nix, P. (2010). Managing the patient presenting with xerostomia: a review. *Int J Clin Pract* , 404-407.

Walls, A., & Meurman, J. (2012). Approaches do caries prevention and Therapy in the elderly. *Adv Dent Res* , 36-40.

Wyss-Coray, T., & Rogers, J. (2012). Inflammation in Alzheimer Disease—A Brief Review of the Basic Science and Clinical Literature. *Cold Spring Harb Perspect Med* , 2:a006346.

Xu, W., Ferrari, C., & Wang, H.-X. (2013). Epidemiology of Alzheimer's Disease. *Intech* , 330-358.

Zenthofer, A., Dieke, R., Dieke, A., Wege, K.-C., Rammelsberg, P., & Hassel, A. (2013). Improving oral hygiene in the long-term care of the elderly—a RCT. *Community Dent Oral Epidemiol* , 261-268.

Zuluaga, D., Montoya, J., Contreras, C., & Herrera, R. (2011). Association between oral health, cognitive impairment and oral health–related quality of life. *Gerodontology* , 1-7.

.