

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

RELAÇÃO ENTRE ALZHEIMER E DOENÇA PERIODONTAL

Trabalho submetido por
Salomé Fert Couque
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

RELAÇÃO ENTRE ALZHEIMER E DOENÇA PERIODONTAL

Trabalho submetido por
Salomé Fert Couque
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof^ª. Doutora Julia Ribeiro Antunes

Setembro de 2025

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de expressar a minha profunda gratidão à minha orientadora, Professora Doutora Júlia Ribeiro Antunes, pelo seu acompanhamento atento, pela dedicação constante e pela exigência científica que me permitiram levar a bom porto este trabalho. A sua orientação rigorosa e o seu apoio generoso foram fundamentais para o desenvolvimento desta investigação.

Agradeço igualmente a todos os professores do Instituto Universitário Egas Moniz, que ao longo do meu percurso académico partilharam comigo o seu saber, despertando em mim o gosto pela investigação e contribuindo para a minha formação pessoal e profissional.

A minha mais sincera gratidão dirige-se à minha mãe, pelo apoio incondicional, pelo incentivo diário e pela confiança depositada em mim, mesmo nos momentos mais exigentes deste percurso.

Quero também deixar uma palavra especial às minhas amigas, pela compreensão, pelas palavras de encorajamento e pela amizade que me sustentaram ao longo deste processo.

Por fim, desejo prestar uma homenagem sentida à memória da minha avó, que perdi durante o meu percurso universitário. Foi através dela que nasceu a minha vontade de aprofundar este tema, pois foi a sua história e o seu exemplo que me inspiraram a investigar de forma mais profunda a ligação entre a saúde oral e as doenças neurodegenerativas. Este trabalho é, em grande parte, dedicado a ela.

Resumo

A doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa progressiva e irreversível, constituindo a causa mais frequente de demência a nível mundial. As doenças periodontais, por sua vez, representam condições inflamatórias crônicas dos tecidos de suporte dentário, cujo impacto ultrapassa os limites da cavidade oral e repercute-se na saúde geral.

O interesse científico recente tem-se centrado na hipótese de uma relação bidirecional entre estas duas entidades: até que ponto as infeções e a inflamação periodontal poderão contribuir para os mecanismos neurodegenerativos da doença de Alzheimer e, inversamente, poderá o declínio cognitivo progressivo agravar a severidade da doença periodontal?

Esta revisão narrativa procura sintetizar a evidência atual relativamente às interações entre a doença de Alzheimer e as doenças periodontais, integrando contributos das neurociências, imunologia, microbiologia e medicina dentária. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando palavras-chave como: Doença de Alzheimer, Demência, Periodontite, Inflamação, Microbioma oral.

Os resultados sugerem que a inflamação sistémica crónica, a translocação de patógenos orais e determinadas susceptibilidades genéticas e imunológicas partilhadas podem desempenhar um papel determinante na relação entre estas patologias. Contudo, a heterogeneidade metodológica e a ausência de provas causais robustas exigem prudência na interpretação dos dados.

A compreensão destas interações revela-se particularmente relevante no âmbito da prevenção e dos cuidados de saúde integrados. Abre caminho a estratégias inovadoras, nas quais a saúde oral é considerada não apenas um determinante da qualidade de vida em idade avançada, mas também um possível modulador do risco neurodegenerativo.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Periodontite, Inflamação, Microbioma oral

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive and irreversible neurodegenerative disorder, representing the most common cause of dementia worldwide. Periodontal diseases, on the other hand, are chronic inflammatory conditions of the tooth-supporting tissues, whose impact extends beyond the oral cavity to general health.

Recent scientific interest has focused on the hypothesis of a bidirectional relationship between these two conditions: to what extent can periodontal infections and inflammation contribute to the neurodegenerative mechanisms of Alzheimer's disease, and conversely, can the progressive cognitive decline worsen the severity of periodontal disease?

This narrative review aims to synthesize the current evidence regarding the interactions between Alzheimer's disease and periodontal disease, integrating insights from neuroscience, immunology, microbiology, and dentistry. The literature search was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science databases, with keywords such as: Alzheimer's disease, Dementia, Periodontitis, Inflammation, Oral microbiome.

Findings suggest that chronic systemic inflammation, the translocation of oral pathogens, and shared genetic and immune susceptibilities may play a key role in the relationship between these disorders. However, methodological heterogeneity and the lack of robust causal evidence call for caution in the interpretation of results.

Understanding these interactions is particularly relevant in the context of prevention and holistic patient care. It paves the way for integrated strategies, where oral health is considered not only as a determinant of quality of life in the elderly but also as a potential modulator of neurodegenerative risk.

Keywords: Alzheimer's disease, Periodontitis, Inflammation, Oral microbiome

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative progressive et irréversible, représentant la cause la plus fréquente de démence dans le monde. Les maladies parodontales, quant à elles, constituent des pathologies inflammatoires chroniques des tissus de soutien de la dent, dont l'impact dépasse le cadre bucco-dentaire pour s'étendre à la santé générale.

L'intérêt scientifique croissant porte aujourd'hui sur l'hypothèse d'un lien bidirectionnel entre ces deux entités : dans quelle mesure les infections et l'inflammation parodontales peuvent-elles contribuer aux mécanismes neurodégénératifs d'Alzheimer, et inversement, la perte progressive des fonctions cognitives peut-elle aggraver la sévérité des maladies parodontales ?

Cette revue narrative vise à rassembler les données disponibles concernant les interactions entre Alzheimer et les maladies parodontales, en intégrant les apports des neurosciences, de l'immunologie, de la microbiologie et de l'odontologie. La recherche bibliographique a été effectuée sur les bases de données PubMed, Scopus et Web of Science, avec des mots-clés tels que : Maladie d'Alzheimer, Démence, Parodontite, Inflammation, Microbiote oral.

Les résultats suggèrent que l'inflammation systémique chronique, la translocation de pathogènes buccaux et certaines susceptibilités génétiques et immunitaires communes pourraient jouer un rôle déterminant dans la relation entre ces pathologies. Toutefois, l'hétérogénéité des méthodologies et l'absence de preuves causales robustes invitent à la prudence dans l'interprétation des données.

La compréhension de ces interactions revêt une importance particulière dans une perspective de prévention et de prise en charge globale. Elle ouvre la voie à des stratégies intégrées, où la santé bucco-dentaire est envisagée comme un facteur potentiel de modulation du risque neurodégénératif et comme un élément essentiel de la qualité de vie des patients âgés.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Parodontite, Inflammation, Microbiote oral

ÍNDICE GERAL

Resumo	1
I. INTRODUÇÃO.....	15
II. DESENVOLVIMENTO	17
1. Doenças	17
1.1. Doença de Alzheimer.....	17
1.2. Doença periodontal.....	23
2. Bases biológicas das interações entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer	31
2.1. Inflamação sistémica e suas consequências neurológicas	31
2.2. Agentes infecciosos periodontais e o seu envolvimento no cérebro	34
2.3. Fatores genéticos e imunitários envolvidos.....	38
3. Dados clínicos e epidemiológicos da associação	40
3.1. A ativação de uma inflamação sistémica crónica de baixo grau	41
3.2. Difusão intracerebral de mediadores bacterianos.....	46
3.3. Resposta humoral específica e vulnerabilidade imunológica.....	48
3.4. Déficits cognitivos associados à periodontite evidência clínica e populacional do impacto neurológico	51
4. Implicações clínicas, preventivas e terapêuticas	55
4.1. Integração da saúde bucodentária na prevenção global.....	55
5. Limitações do estudo e perspectivas	58
5.1. Limitações metodológicas e clínicas	58
5.2. Perspectivas de investigação e novas políticas públicas	66
6. Prevenção e tratamento.....	70
6.1. Prevenção cruzada	70
6.2. Abordagens terapêuticas combinadas.....	75
6.3. Possibilidades de avanços futuros	81
III. CONCLUSÃO.....	85
IV. BIBLIOGRAFIA	87
Anexos	99

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 : Aloïs Alzheimer e sua paciente Auguste Deter (1907)	17
Figura 2 : Comparação de um cérebro saudável com um cérebro com Alzheimer. Adaptado de Sousa (Sousa, 2017)	22
Figura 3 : Estádios das doenças periodontais, Adaptado de Clement Rives, 2025	26
Figura 4 : Relação entre bactérias periodontais e saúde geral adaptado de (Bui et al., 2019).....	32
Figura 5 : Complexo de Socransky. Associação entre espécies subgengivais, Adaptado de Socransky, 2002.	35
Figura 6 : Patogênese da Periodontite e DA e sua relação. Adaptado de Teixeira; Saito, 2017.	40
Figura 7 : Vias de inflamação neurológica - Adaptado de Hashioka; Inoue, 2019	41

ÍNDICE DE TABELA

Tabela 1: Recapitulação dos sinais clínicos e radiográficos da gengivite	25
Tabela 2 (a, b) : Critérios dos estádios e dos graus da classificação das periodontites – Classificação de Chicago de 2017 proposta pela SFPIO.....	30
Tabela 3 : Características dos estudos retidos	54

LISTA DE ABREVIATURAS

- A.a : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
- ADAS-Cog : Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – Subescala Cognitiva
- APOE $\epsilon 4$: Apolipoproteína E, alelo $\epsilon 4$
- APP : Proteína Precursora da Amiloide
- BHE : Barreira hematoencefálica
- BOP : Sangramento à sondagem
- C.r : *Campylobacter rectus*
- CAL : Perda de inserção clínica
- DA : Doença de Alzheimer
- E.c : *Escherichia coli*
- E.n : *Eikenella corrodens*
- F.n : *Fusobacterium nucleatum*
- HSV-1 : *Virus Herpes Simplex tipo 1*
- IgG : *Imunoglobulina G*
- IL-10 : *Interleucina 10*
- IL-1 β : *Interleucina 1 beta*
- IL-6 : *Interleucina 6*
- LCR : Líquido cefalorraquidiano
- LPS : Lipopolissacáridos
- M.n : *Micromonas micros* / *Mobiluncus sp.*
- MMSE : Exame do Estado Mental Mini-Mental
- NFTs : Emaranhados neurofibrilares
- P.g : *Porphyromonas gingivalis*

- *P.i : Prevotella intermedia*
- *P.m : Prevotella melaninogenica*
- *P.n : Prevotella nigrescens*
- *PP2A : Proteína fosfatase 2A*
- *PPD : Profundidade de bolsa periodontal*
- *S.i : Staphylococcus intermedius*
- *S.m : Streptococcus mutans / outros Streptococcus spp.*
- *S.n : Streptococcus oralis*
- *S.o : Staphylococcus oralis*
- *T.d : Treponema denticola*
- *T.f : Tannerella forsythia*
- *Tau : Proteína Tau*
- *TGF- β 1 : Fator de Crescimento Transformador beta 1*
- *TLR2 : Receptor Toll-Like 2*
- *TLR4 : Receptor Toll-Like 4*
- *TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa*
- *V.P : Veillonella parvula*

I. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer, principal causa de demência a nível mundial, constitui um desafio médico e social de grande envergadura no século XXI. Caracteriza-se por uma degenerescência progressiva e irreversível das funções cognitivas, afetando a memória, a linguagem, a orientação e a autonomia. Até à data, apesar dos avanços significativos na investigação, não existe tratamento curativo disponível, sendo a prevenção a via mais promissora para reduzir a sua incidência e abrandar a sua progressão.

Paralelamente, as doenças periodontais representam uma das patologias crónicas mais prevalentes na população adulta. Resultantes de um desequilíbrio do microbiota oral e de uma resposta imuno-inflamatória exacerbada, conduzem à destruição progressiva dos tecidos de suporte dentário. Contudo, o seu impacto ultrapassa os limites da cavidade oral: múltiplos estudos demonstram a associação destas patologias com doenças sistémicas, nomeadamente cardiovasculares, metabólicas e respiratórias.

Nos últimos anos, tem crescido o interesse científico relativamente à possível ligação entre doenças periodontais e doença de Alzheimer. Mecanismos fisiopatológicos comuns inflamação crónica, translocação bacteriana, ativação microglial e susceptibilidades genéticas partilhadas parecem aproximar estas duas entidades. A identificação de bactérias periodontopatogénicas e das suas toxinas em tecidos cerebrais de doentes com Alzheimer reforça a hipótese de um contributo da infeção oral na cascata neurodegenerativa.

Esta convergência suscita questões sobre a forma como a saúde oral poderá influenciar a saúde cerebral e, de modo mais amplo, sobre as interações entre os sistemas oral e neurológico. Do mesmo modo, abre novas perspetivas para a prevenção e o acompanhamento clínico, colocando a medicina dentária no centro de uma abordagem multidisciplinar da saúde global.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Doenças

1.1. Doença de Alzheimer

Em primeiro lugar, a doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa crónica e irreversível. O psiquiatra alemão Aloïs Alzheimer, que dá nome à doença, foi o primeiro a identificar as demências causadas por esta patologia, após as suas observações em 1906 sobre uma paciente que apresentava um declínio progressivo da memória e da linguagem. Ele analisou a alteração progressiva das funções cognitivas, prejudicando a memória, as capacidades de orientação espaço-temporal, o raciocínio e a autonomia nas atividades da vida diária (Alzheimer, 1907). O número de pessoas registadas cresce a cada ano, o que coloca a doença de Alzheimer no centro da investigação neurológica contemporânea. De facto, hoje, esta patologia representa cerca de 60 a 80% dos 55 milhões de casos de demência identificados no mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023; Alzheimer's Association, 2024). Estudos epidemiológicos mostram que ela atinge principalmente pessoas com mais de 65 anos, o que justifica a correlação entre a prevalência anual crescente e o envelhecimento acelerado da população mundial (GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, 2022). Face a esta primeira constatação, a investigação e a compreensão da doença de Alzheimer e dos seus riscos tornaram-se questões importantes, tanto a nível humano como económico e social.

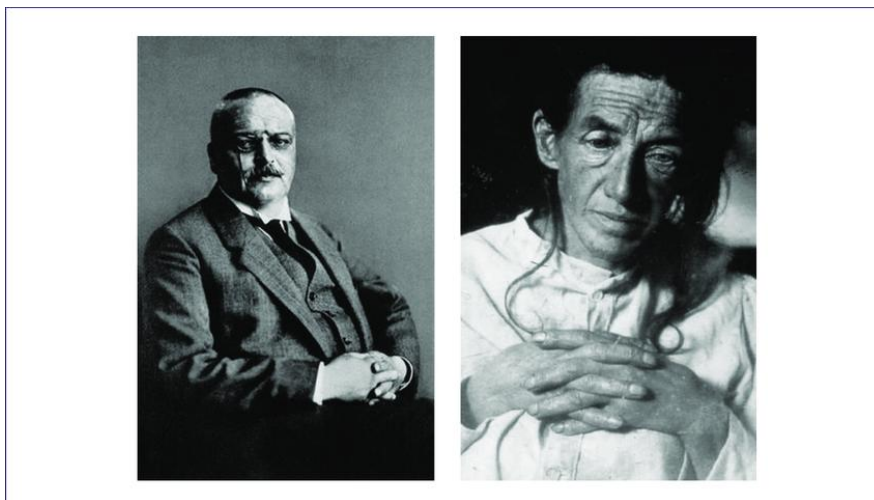


Figura 1 : Aloïs Alzheimer e sua paciente Auguste Deter (1907)

Graças ao estudo post mortem de pacientes com doença de Alzheimer, os cientistas conseguem explicar a sua fisiopatologia. Esta caracteriza-se por dois tipos principais de lesões no cérebro: placas senis e emaranhados neurofibrilares. O seu aparecimento resulta de dois processos patológicos centrais distintos (Inserm, 2024).

- **A acumulação extracelular do peptídeo beta-amilóide:**

Trata-se da formação excessiva de um fragmento da proteína precursora amilóide, denominado peptídeo beta-amilóide (ou A β) pelo cérebro, que não consegue consumi-lo de forma eficaz. As proteínas em excesso acumulam-se no cérebro, entre os neurónios. Formam placas densas que obstruem a rede cerebral. Esses aglomerados constituem as placas senis que o órgão não consegue destruir ou não consegue destruir suficientemente. A atividade dos neurónios é então perturbada, uma vez que o fluxo de informações entre as células é bloqueado. Os sintomas clínicos não aparecem diretamente, mas as consequências para o cérebro são imediatamente graves. De facto, a perturbação do fluxo de informação é uma das principais causas de distúrbios da memória ou perda de funções cognitivas. Estas lesões também são responsáveis pela inflamação de certas áreas cerebrais e pela alteração do mecanismo de produção da proteína *Tau*. Os pacientes sofrem de stress oxidativo difícil de identificar no início (Institut Pasteur, 2025).

- **Formação intracelular de emaranhados neurofibrilares:**

A proteína *Tau* da rede de neurónios estabiliza os microtúbulos, ou seja, as estruturas em forma de tubos que atuam como trilhos para o transporte de nutrientes, organelos e moléculas na célula. No entanto, em pacientes com a doença, essa proteína é quimicamente modificada por hiperfosforilação. Trata-se de um fenómeno bioquímico através do qual uma molécula é anormal e excessivamente enriquecida com fosfatos. A sua atividade e funções são então alteradas. No caso da proteína *Tau*, o excesso de fósforo a separa do citoesqueleto neuronal e impede a estabilização dos microtúbulos. As moléculas agregam-se entre si e formam, nos neurónios, emaranhados neurofibrilares (NFTs). Assim, por um lado, elas deixam de desempenhar o papel de enquadramento dos fluxos de nutrientes ou moléculas que se desorganizam e paralisam a rede neurológica intracelular. Por outro lado, esses agregados insolúveis provocam a degeneração dos neurónios, que são progressivamente destruídos. A virulência desse mecanismo de emaranhamento é ainda mais acentuada pela sua rápida propagação de célula em célula

no cérebro. Os pacientes podem perder rapidamente capacidades cognitivas essenciais e, portanto, alertar para um problema neurológico (Institut Pasteur, 2025).

Existe uma interdependência entre essas duas disfunções da atividade celular. Inicialmente, a patologia é iniciada pela formação de placas senis, depois a agregação da proteína *Tau* é responsável pela multiplicação dos sintomas e pela morte dos neurónios. Além disso, outros fatores podem resultar da doença de Alzheimer, que se apresenta como uma doença clinicamente muito complexa. Estudos revelaram relações entre a patologia e alterações no metabolismo energético cerebral, disfunções mitocondriais, distúrbios na comunicação sináptica, bem como a ativação precoce do sistema imunológico inato.

Além disso, a doença de Alzheimer é uma patologia multifatorial, difícil de prever, uma vez que o seu desenvolvimento no ser humano combina fatores genéticos, fatores relacionados com o estilo de vida e fatores ambientais. Como mencionado anteriormente, a doença atinge principalmente pessoas idosas. Existe uma grande diferença entre o número de casos registados na população antes e depois dos 65 anos, quando o número de casos cresce exponencialmente. De acordo com os números do INSERM (Instituto Nacional de Saúde e Investigação Médica), a prevalência da doença é de cerca de 15% das pessoas com mais de 80 anos, ou seja, quase uma em cada seis pessoas dessa faixa etária (Inserm, 2024). Esta explosão no número de casos está relacionada com o envelhecimento das células e dos mecanismos que regem a sua atividade.

Além disso, a genética individual também é um fator que pode favorecer o aparecimento de anomalias cerebrais do tipo Alzheimer. Um indivíduo possui no seu genoma mais de 20 000 genes que se declinam e se expressam em diferentes versões chamadas alelos. Estes últimos influenciam a suscetibilidade de um indivíduo a desenvolver certas patologias ou, pelo contrário, a protegê-lo delas. O cromossoma 19 apresenta um gene codificador chamado apolipoproteína E (apoE) e formado por 299 aminoácidos. Ele se divide em diferentes alelos ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$) que, dependendo da sua natureza, aumentam ou reduzem o risco de desenvolvimento de certas doenças, incluindo Alzheimer, mas também hipercolesterolemia (nível de colesterol muito alto) ou aterosclerose. O alelo $\epsilon 4$, quando presente na identidade genética de uma pessoa, multiplica por 3 a 4 vezes o risco de desenvolver, ao longo da vida, a doença neurodegenerativa de Alzheimer. Este risco é multiplicado por 15 quando o indivíduo

apresenta duas vezes este alelo nos dois cromossomas do par 19, ou seja, no caso de genes do tipo homozigótico $\epsilon 4$. Por outro lado, o alelo do tipo $\epsilon 2$ tem propriedades protetoras e reduz em 50% o risco de desenvolver Alzheimer (Alzheimer's Association, 2024; Lorenzini et al., 2024). A predisposição genética também pode resultar da transmissão hereditária de uma forma monogénica. Isso ocorre quando um indivíduo possui uma mutação em um dos genes que codificam a proteína precursora do amiloide (APP), a presenilina 1 (PSEN1) e a presenilina 2 (PSEN2). Quando há uma mutação em um desses três genes, o indivíduo desenvolve sistematicamente, ao longo da vida, a doença de Alzheimer. Embora mais rara, esta transmissão é geralmente acompanhada por uma forma precoce da doença, com o aparecimento de sintomas clínicos antes dos 45 anos (Gadhav et al., 2021).

Pessoas com comorbilidades cardiovasculares (hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia) são mais propensas a desenvolver essa patologia multifatorial. Da mesma forma, a exposição repetida a choques do tipo traumatismo craniano afeta diretamente as células cerebrais e pode ser a causa do desencadeamento da patologia (Jacqmin-Gadda et al., 2024).

Por outro lado, fatores relacionados com hábitos e estilo de vida podem aumentar os riscos de adoecer. De facto, o sedentarismo, a falta de estímulo intelectual ou social acentuam os riscos, enquanto um estilo de vida dinâmico com uma atividade profissional rica, um nível de educação elevado e uma vida social ativa os reduzem (Jacqmin-Gadda et al., 2024). Este bom equilíbrio de vida gera uma barreira cerebral protetora, a reserva cognitiva, capaz de retardar o aparecimento de sintomas clínicos e reduzir a sua gravidade.

Por fim, a doença de Alzheimer é uma doença que é favorecida ou travada por fatores de natureza diferente, contra os quais é difícil proteger-se.

Além disso, por ser uma doença relacionada ao envelhecimento das células cerebrais, seu diagnóstico também é complexo e requer uma abordagem multidimensional. Ele se baseia na combinação de exames médicos, tais como: anamnese, testes neuropsicológicos, testes biológicos ou mesmo imagens médicas (Dubois et al., 2021). Geralmente, a primeira suspeita da doença de Alzheimer surge da constatação de distúrbios de memória repetidos, especialmente em relação a eventos ou ações recentes. Essas esquecimentos repetitivos estão, muitas vezes, associados a desorientação espaço-

temporal, dificuldades em realizar tarefas executivas e, por vezes, a distúrbios na linguagem ou na visão. A identificação destes sintomas clínicos leva a uma primeira consulta médica, durante a qual o médico questiona o paciente e o submete a testes de avaliação para medir os distúrbios cognitivos. Ele utiliza testes neuropsicológicos especializados e padronizados, tais como:

- O Mini-Mental State Examination (MMSE): Este teste, desenvolvido em 1975 por Folstein, consiste num questionário com uma pontuação máxima de 30 pontos, cujo objetivo é a avaliação global do funcionamento cognitivo em diferentes áreas de exploração: orientação temporal e espacial, memória imediata e diferida, atenção e cálculo, linguagem (compreensão, expressão, repetição, denominação) e praxias (gestos motores simples). Este primeiro teste oferece uma visão macroscópica e permite detectar, em caso de pontuação baixa (inferior a 24), a presença de uma patologia cerebral (Healthdirect Australia, 2025).
- A Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA): Trata-se de uma avaliação, novamente com 30 pontos, mas com maior sensibilidade para permitir a deteção de distúrbios cognitivos leves. Os temas explorados são: atenção, concentração, funções executivas (flexibilidade mental, inibição, abstração), memória, linguagem, capacidades visuoespaciais, cálculo ou orientação. Este teste, desenvolvido em Montreal em 2005 pelo Dr. Ziad Nasreddine, permite detectar distúrbios leves ou em estágio inicial (PasseportSanté, 2025).
- Testes de funções executivas para explorar as alterações do controlo cognitivo e precisar a natureza das patologias na origem das demências. No caso de suspeita de Alzheimer, o objetivo é medir as capacidades de planear, organizar, iniciar, controlar e adaptar as suas ações. Neste contexto, o teste de Stroop permite medir a capacidade de inibição (por exemplo, dizer a cor de uma palavra que designa outra cor), enquanto o Trail Making Test (TMT) avalia a flexibilidade cognitiva e a rapidez de processamento (Bednorz & Religa, 2023).

Ele também faz uma anamnese, ou seja, reconstitui o histórico patológico do paciente a partir das suas memórias e das de seus familiares e amigos, a fim de orientar o diagnóstico (Dubois et al., 2021).

Essas avaliações qualitativas são associadas, numa segunda fase, a exames de imagem médica. O paciente passa primeiro por uma ressonância magnética (RM) do cérebro. Isso permite evidenciar uma atrofia do hipocampo e das regiões temporoparietais e, portanto, uma redução do volume cerebral. Pode ser complementada por uma tomografia por emissão de positrões (PET), que visa detetar a acumulação de placas amilóides ou emaranhados *Tau* (Miao et al., 2022; Pan et al., 2025).

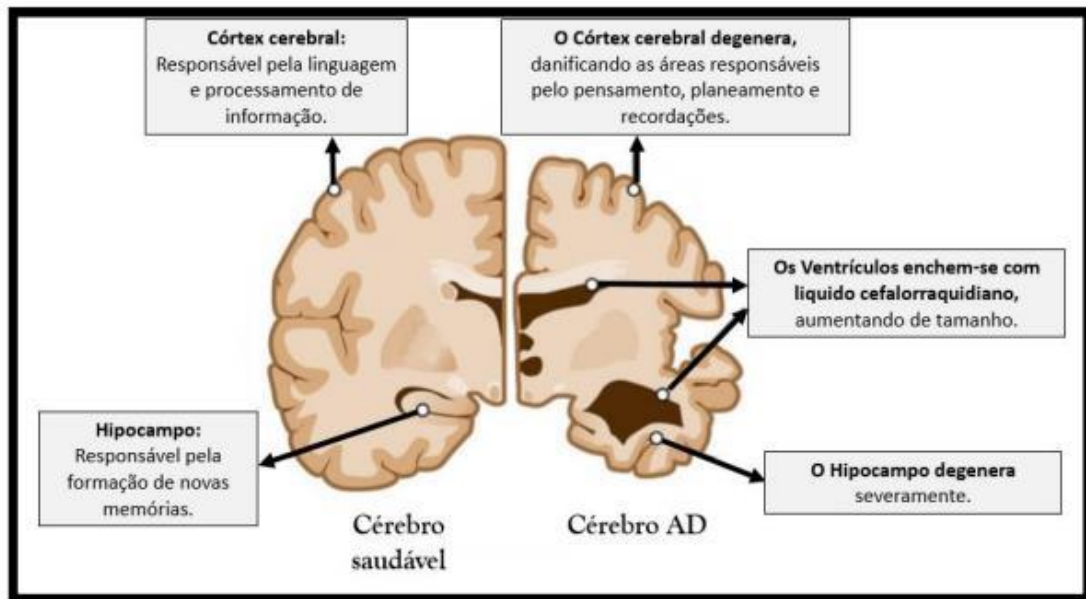


Figura 2 : Comparação de um cérebro saudável com um cérebro com Alzheimer. Adaptado de Sousa (Sousa, 2017)

Durante o diagnóstico, o paciente também é submetido a uma punção lombar para permitir a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR). A dosagem do peptídeo beta-amilóide 42 das proteínas *Tau* totais e fosforiladas reforça o parecer médico resultante do exame qualitativo. De facto, uma diminuição das concentrações do peptídeo beta-amilóide e um aumento da proteína *Tau* são os biomarcadores-chave na qualificação da doença de Alzheimer (Zetterberg & Blennow, 2021).

Graças aos avanços e ao cruzamento de tecnologias médicas, agora é possível identificar precocemente os casos de Alzheimer e determinar a progressão da doença. O processo de diagnóstico desta patologia requer a combinação de ferramentas qualitativas e quantitativas para identificar sinais precoces e subtis e excluir outras doenças relacionadas com degenerações cerebrais (Dubois et al., 2021).

Apesar dos diagnósticos eficazes e precoces, não existe nenhum tratamento curativo para conter a doença de Alzheimer. As pessoas afetadas recebem acompanhamento médico para retardar a progressão dos sintomas e manter a sua autonomia o máximo de tempo possível. As terapias médicas prescritas são essencialmente compostas por inibidores da acetilcolinesterase (donepezil, rivastigmina, galantamina), que aumentam a disponibilidade de acetilcolina no cérebro, e por memantina, que atua sobre um recetor de glutamato e ajuda a estabilizar a proteína *Tau*. Esses medicamentos, embora tenham demonstrado uma eficácia modesta, podem permitir uma estabilização temporária ou um abrandamento da degradação funcional (Eldufani & al., 2019). O tratamento dos casos identificados é, portanto, principalmente psicológico, para acompanhar a perda de aptidões físicas e aceitar a demência. As famílias dos doentes também são acompanhadas para adaptar as suas respostas à multiplicação das demências do doente.

As pesquisas sobre a doença de Alzheimer continuam para desenvolver tratamentos que retardem significativamente o avanço da doença. Os cientistas exploram diferentes vias terapêuticas, tais como a imunoterapia direcionada para o peptídeo beta-amilóide ou a proteína *Tau*, a utilização de anti-inflamatórios adequados ou os mecanismos fisiopatológicos através do desenvolvimento de anticorpos monoclonais para eliminar os depósitos amilóides cerebrais (Cummings et al., 2021). Esta patologia crónica, cuja prevalência está a aumentar, representa, portanto, um importante desafio de saúde pública. O objetivo comum é desenvolver tratamentos ou terapias que transformem a doença numa afeção crónica controlável.

1.2. Doença periodontal

1.2.1. Dente e doenças periodontais

O nosso estudo centra-se agora na doença periodontal. A doença periodontal representa um grupo de patologias inflamatórias crónicas que afectam os tecidos que suportam os dentes. Localiza-se na boca, estruturada pelo tecido gengival, vulgarmente conhecido como gengiva. O dente está ligado à gengiva pelo ligamento periodontal, um

feixe fibroso que liga a raiz do dente ao osso alveolar, no qual está ancorado e mantido. Uma camada mineralizada chamada cimento alveolar cobre a raiz do dente. Todas estas estruturas devem ser mantidas saudáveis para prevenir a doença periodontal. Quando o ambiente à volta do dente é perturbado, a fixação periodontal enfraquece e ocorre reabsorção óssea. O dente torna-se mais móvel e pode mesmo sair da gengiva. A origem da doença periodontal é principalmente microbiana. Forma-se uma película dentária patogénica, ou seja, causadora da doença, que se instala permanentemente na junção gengivodentária. As lesões inflamatórias são contaminadas por bactérias que se instalam e que podem levar ao aparecimento da doença. Esta última desenvolve-se quando a microbiota está desequilibrada e a resposta imuno-inflamatória do hospedeiro condiciona o aparecimento e a progressão das lesões periodontais. (Sedghi et al., 2021)

Os riscos associados ao desenvolvimento de uma ou mais doenças periodontais variam de um indivíduo para outro. Dependem em grande parte do estilo de vida e de factores genéticos. Em primeiro lugar, uma boa higiene oral, com uma limpeza diária e adequada, e a ausência de tabaco são factores muito influentes na prevenção deste tipo de inflamação. Além disso, a doença periodontal está sujeita a variações emocionais e ambientais do indivíduo. É suscetível de ser aumentada pelo stress ou por uma dieta desequilibrada. As doenças crónicas, como a diabetes ou a imunodepressão, enfraquecem o organismo e as suas defesas imunitárias e podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença periodontal. Por fim, a resposta do organismo quando as bactérias se instalam no meio bucal é influenciada principalmente por factores genéticos, que determinam um maior ou menor grau de suscetibilidade a este tipo de patologia. Apesar de um estilo de vida saudável, algumas pessoas apresentam complicações periodontais importantes relacionadas com a fragilidade do seu aparelho oral (Villoria et al., 2024).

O estudo da inflamação dentária pelos investigadores começou no século XIX. A doença periodontal, que afecta o ambiente do dente, foi reconhecida como tal na década de 1960. Em 1965, H. Loe realizou uma experiência para demonstrar a acumulação da placa dentária e o seu impacto nas gengivas, suscetível de gerar uma gingivite (Loe, Theilade, & Jensen, 1965). Esta lesão inflamatória reversível, confinada à gengiva, permitiu pôr em causa os antigos termos clínicos como “periodontose” ou “paradentite”, que se baseavam em hipóteses obsoletas e minimizavam o impacto sobre a dentição. A partir da década de 1970, surgiu um novo modelo de compreensão da doença periodontal, baseado na interação entre a infeção microbiana e a resposta imunitária do hospedeiro,

como proposto por Armitage (1999). A origem infecciosa destas doenças já tinha sido explorada na investigação microbiológica entre 1880 e 1965. Em particular, levaram a uma compreensão do equilíbrio da flora periodontal (Slots & Socransky, 1983).

	Sem periodontite Periodonto intacto Saúde	Sem periodontite Periodonto intacto Gengivite	Sem periodontite Periodonto reduzido Saúde	Sem periodontite Periodonto reduzido Gengivite	Com periodontite tratada Saúde	Com periodontite tratada Inflamação gengival
Perda de inserção	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Profundidade da bolsa*	≤ 3 mm	≤ 3 mm	≤ 3 mm	≤ 3 mm	≤ 4 mm	≤ 3 mm
Hemorragia à sondagem	< 10%	≥ 10%	< 10%	≥ 10%	< 10%	≥ 10%
Alveólise radiográfica	Não	Não	Possível	Possível	Sim	Sim

Tabela 1: Recapitulação dos sinais clínicos e radiográficos da gengivite

*Força de sondagem: 20 a 25 gramas; não se trata de pseudobolsa

Entre 1977 e 1989, foram feitas várias tentativas de classificação, reflectindo um desejo crescente de harmonizar o diagnóstico da doença periodontal à escala internacional. Este trabalho levou à publicação de uma classificação internacional em 1989 que distingue entre formas crónicas e agressivas de doença periodontal, dependendo da idade de início, da velocidade de progressão e do perfil imunitário do paciente. Esta classificação foi adoptada pela Federação Dentária Mundial (FDI). Uma versão simplificada, aplicável por profissionais em clínicas, foi desenvolvida por sociedades científicas europeias. No entanto, esta classificação inicial é limitada, uma vez que não tem em conta a complexidade anatomo-clínica das lesões, a variabilidade interindividual ou o impacto das co-morbilidades. Graças à colaboração ativa entre a Academia Americana de Periodontologia (AAP) e a Federação Europeia de Periodontologia (EFP), foi elaborada em 2018 uma nova classificação baseada numa abordagem multifatorial. Está dividida em quatro eixos fundamentais: gravidade clínica (medida pela perda de inserção), complexidade anatómica (profundidade da bolsa, perda óssea, mobilidade

dentária), taxa provável de progressão (avaliada através de classificação) e presença de factores de risco associados ou doenças sistémicas (Gasner & Schure, 2025).

1.2.2. Perturbação do microbioma e mecanismos infecciosos

A doença periodontal desenvolve-se no ambiente oral, vulgarmente conhecido como boca. Este microbioma é composto por vários elementos, cuja higiene e equilíbrio são essenciais para a manutenção de uma boa saúde geral. Neste ambiente vive um grupo de microrganismos que formam o microbiota oral humano.

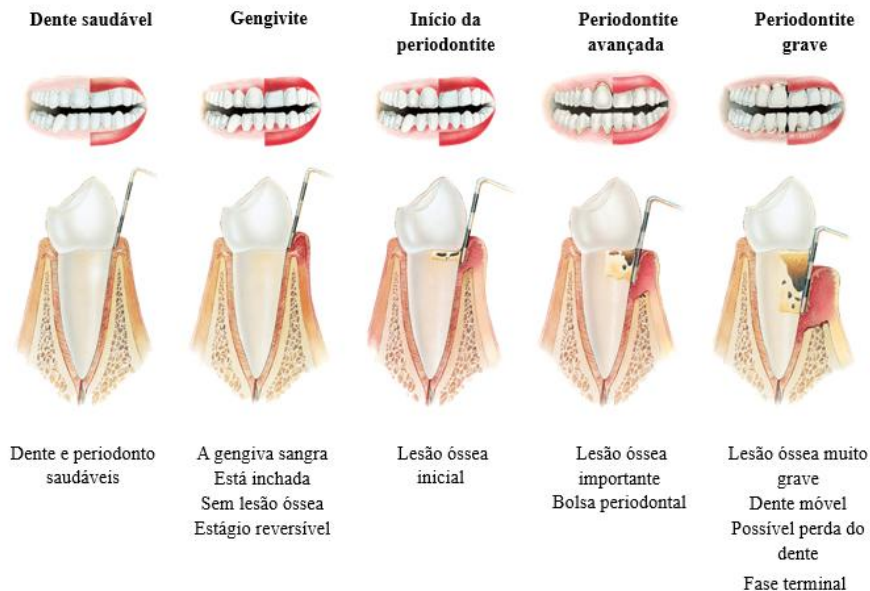


Figura 3 : Estádios das doenças periodontais, Adaptado de Clement Rives, 2025

A placa bacteriana é um biofilme microbiano complexo e estruturado que adere às superfícies dentárias e é composto por centenas de espécies bacterianas em constante mudança. A composição da película que se forma nos dentes varia de acordo com a localização (supra ou subgengival), a higiene oral, o estado imunitário do hospedeiro e factores exógenos como o tabagismo. A interação entre a desordem microbiana do biofilme subgengival e a resposta imunitária do hospedeiro constitui a patogénese da doença periodontal. Quando o equilíbrio microbiano é perturbado, ocorre uma disbiose, ou seja, uma alteração qualitativa, quantitativa e funcional do ecossistema bacteriano. Isto leva a um aumento da colonização por bactérias patogénicas, associado a um elevado risco de inflamação. Esta última é o gatilho para a periodontite, a infeção polimicrobiana

crónica que afecta os tecidos periodontais profundos. A transição da gengivite para a periodontite depende da persistência da inflamação e da capacidade do sistema imunitário para conter a agressão microbiana. A resposta inflamatória crónica é acompanhada pela libertação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 β (IL-1 β), a IL-6, a PCR e o *TNF- α* , que promovem a destruição dos tecidos. Clinicamente, a periodontite manifesta-se pela perda de ligação epitelial-conjuntival, recessão gengival, formação de bolsas periodontais e reabsorção óssea alveolar. O processo infeccioso consiste em fases alternadas de atividade (progressão) e de quiescência (estabilização), o que torna a sua evolução heterogénea (Di Stefano et al., 2022).

Em 1998, Socransky definiu as três principais bactérias patogénicas e agrupou-as sob o nome de “complexo vermelho”. Agrupa três organismos unicelulares sistematicamente presentes em lesões avançadas e envolvidos na perturbação da homeostasia imunitária no sulco gengival. (Socransky et al., 1998). O seu papel central na etiopatogénese baseia-se na sua capacidade de modular a resposta imunitária do hospedeiro, de produzir enzimas destrutivas (proteases, gingipaínas) e de perturbar a integridade do epitélio juncional. Ao mesmo tempo, outras espécies, como *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus* e *Prevotella intermedia*, embora menos virulentas isoladamente, desempenham um papel sinérgico ao promoverem a adesão, a co agregação e a estruturação do biofilme patogénico. A sua ação facilita a implantação de bactérias do complexo vermelho e amplifica a cascata inflamatória local (Kang et al., 2021).

A suspeita de doença periodontal é geralmente despoletada por dores fortes na boca do paciente. O diagnóstico destas doenças combina um exame clínico pormenorizado, imagiologia convencional ou avançada e, se necessário, testes de saliva. Durante o exame clínico, é efectuada uma sondagem em seis locais por dente, com uma força controlada (0,2 a 0,25 N), para medir a profundidade das bolsas periodontais (PD), a perda de inserção clínica (CAL), a presença de hemorragia à sondagem (BOP) e a mobilidade dentária. O objetivo é caraterizar a extensão e a natureza inflamatória das lesões. . A imagiologia dentária ajuda a clarificar o diagnóstico e a localizar as lesões. Os raios X podem ser utilizados para obter imagens retroalveolares para localizar e avaliar a perda óssea ao longo do tempo. A imagiologia volumétrica de feixe cónico (CBCT) é um exame de imagem seccional ou 3D que fornece uma análise tridimensional detalhada, que é particularmente útil para detetar lesões ósseas infra-ósseas complexas ou planear

intervenções cirúrgicas . Novas práticas utilizam a inteligência artificial para detetar instantaneamente a perda óssea interproximal em radiografias panorâmicas, com um elevado desempenho de diagnóstico de cerca de 93% (*Scott et al., 2023*).

Por fim, estes exames qualitativos são quantificados por testes de saliva que utilizam biomarcadores. Estes permitem um diagnóstico não invasivo, rápido e reprodutível. Por exemplo, a medição da enzima aMM8, a forma ativa da metaloproteinase-8 da matriz, permite quantificar os danos nos tecidos. Se a concentração desta enzima na saliva for superior a 20 ng/mL, o microbioma dentário está altamente exposto ao risco de lesões. Trata-se, portanto, de um indicador eficaz e precoce para a estratificação do risco e a adaptação dos protocolos de tratamento (*Sorsa et al., 2020*).

No entanto, apesar de um bom equilíbrio oral, as bactérias podem contaminar os tecidos periodontais. Quando a periodontite ocorre, afecta a mastigação, a fala e a estética. A estratégia terapêutica em periodontologia baseia-se numa sequência de intervenções destinadas a controlar a infeção, reduzir a inflamação, restaurar as estruturas perdidas e prevenir a recorrência (*Sanz et al., 2020*). O plano de tratamento divide-se em três fases:

- A fase não cirúrgica utiliza duas técnicas de tratamento local, a destartarização e o alisamento radicular. Estes tratamentos ajudam a eliminar o biofilme subgengival e os depósitos de tártaro, promovendo a regressão da inflamação e a recuperação da ligação clínica nos locais profundos danificados.
- Nos doentes com formas avançadas (estádios III a IV, grau C), prescreve-se, em paralelo, uma antibioterapia com duração média de uma semana.
- Quando a resposta aos tratamentos iniciais é insuficiente, considera-se uma intervenção cirúrgica para aceder aos locais profundos, reduzir as bolsas residuais e regenerar os tecidos destruídos. Existem várias operações cirúrgicas, dependendo do tipo de lesões. A redução das bolsas permite ganhar aderência dos dentes afetados e diminuir o espaço entre os dentes e o seu ambiente. Enxertos ósseos derivados da matriz amelar, associados a membranas reabsorvíveis, são usados para iniciar a reconstrução dos tecidos periodontais . Além disso, para tratar recessões gengivais, o enxerto conjuntivo enterrado ou a técnica de tunelização com matriz de colagénio foram aperfeiçoados com a introdução de modificações cirúrgicas. Estas incluem a conversão do retalho de espessura total num retalho de espessura parcial em toda a

região vestibular, permitindo uma melhor vascularização do enxerto a partir do tecido conjuntivo remanescente e do retalho externo. O uso de instrumentos de tunelização especialmente concebidos reduz o risco de perfuração, enquanto o recurso a uma abordagem microcirúrgica que inclui o uso de lâminas atraumáticas e suturas finas (6-0 ou 7-0) diminui o trauma operatório. Esses ajustes técnicos facilitam o procedimento e melhoram os resultados estéticos, com uma taxa de cobertura radicular clinicamente elevada .

- Uma vez tratada a doença, é implementada uma fase de manutenção para minimizar o risco de recorrência e dar aos tecidos a oportunidade de se fortalecerem naturalmente. Esta fase do tratamento consiste em várias consultas dentárias de acompanhamento para verificar a higiene oral, reavaliar os parâmetros clínicos (BOP, profundidade de bolsa, inserção) e controlar os factores de risco (tabagismo, desequilíbrio de açúcar no sangue). Esta fase preventiva pode reduzir o risco de recidiva em 30% em pacientes de alto risco (Chapple et al., 2022).

a. Estádios : Severidade - Complexidade

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
Perda de inserção interdentária*	1 a 2 mm	3 a 4 mm / não	≥ 5 mm	≥ 5 mm
Alveólise radiográfica	< 15%	15 a 33%	≥ 50%	≥ 50%
Dentes ausentes por razões periodontais	0	0	≤ 4	≥ 5
Profundidade da bolsa	≤ 4 mm	≤ 5 mm	≥ 6 mm	≥ 6 mm
Alveólise radiográfica	Horizontal essencialmente	Horizontal essencialmente	Vertical ≥ 3 mm	Vertical ≥ 3 mm
Lesões inter-radiculares	Não ou classe I	Não ou classe I	Classes II ou III	Classes II ou III
Defeito da crista óssea	Não ou ligeiro	Não ou ligeiro	Moderado	Severo
Necessidade de reabilitação complexa**	Não	Não	Não	Sim
Extensão	Localizada < 30% dos dentes	Generalizada > 30% dos dentes		

b. Graus : Rapidez de progressão

*no local mais atingido. **ajustar conforme disfunção mastigatória, trauma oclusal secundário, etc.

Critérios	Grau A - Fraco	Grau B - Moderado	Grau C - Rápido
Perda de inserção ou alveólise radiográfica nos últimos 5 anos	Não	< 2 mm	≥ 2 mm
Rácio % de alveólise/idade*	< 0,25	0,25 a 1	> 1
Rácio placa/destruição periodontal***	Importante / fraco	Normal	Fraco / Importante
Consumo diário de cigarros	Não	< 10	≥ 10
Diabetes	Não	Sim HbA1c < 7,0%	Sim HbA1c ≥ 7,0%

Tabela 2 (a, b) : Critérios dos estádios e dos graus da classificação das periodontites – Classificação de Chicago de 2017 proposta pela SFPIO

A prevenção destas doenças baseia-se numa boa higiene oral, que começa na infância com uma educação comportamental sobre a limpeza diária. Os dentes devem ser escovados 3 vezes por dia com movimentos específicos e reconhecidos, como o método Bass, e devem ser utilizadas escovas interdentárias para explorar zonas de difícil acesso com uma escova de dentes convencional. É também efectuado um check-up dentário anual, durante o qual o indivíduo realiza uma destartarização para remover a placa bacteriana acumulada na superfície dos dentes. Este exame pode ser complementado por análises biológicas, como o rastreio da glicemia, para os doentes de risco. Ao avaliar o nível de risco através da avaliação clínica do médico e dos biomarcadores salivares, os dentistas podem alertar e apoiar os seus pacientes na antecipação da necessidade de rastreio (*Sorsa et al., 2020*).

Finalmente, o tratamento e a prevenção da doença periodontal são fundamentais para manter os dentes saudáveis e a capacidade de mastigar e falar. A doença periodontal é dolorosa e pode ter um impacto importante na posição dos dentes e no seu lugar no ecossistema oral. Além disso, a inflamação periodontal pode ter repercussões noutros sistemas através da sua proliferação. Por exemplo, os cientistas identificaram ligações com a doença de Alzheimer (*Beydoun et al., 2024*).

2. Bases biológicas das interações entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer

2.1. Inflamação sistémica e suas consequências neurológicas

Estas doenças são causadas pelo mau funcionamento de duas partes muito diferentes do corpo humano: o sistema nervoso e o periodonto. No entanto, as interações entre estas doenças foram evidenciadas em numerosos estudos científicos. Estes últimos atribuem à inflamação sistémica crónica o papel de fator determinante na patogénese das doenças do tipo Alzheimer (*Kamer et al., 2020 ; Beydoun et al., 2024*).

Em primeiro lugar, a inflamação sistémica refere-se a uma resposta inflamatória crónica e de baixo grau que afecta todo o organismo. Diz-se que é de baixo grau porque se desenvolve e persiste a longo prazo, mantendo uma intensidade moderada, o que a distingue da inflamação aguda, que é mais intensa, transitória e geralmente desencadeada por um ataque pontual (infecção aguda, traumatismo, etc.). A inflamação sistémica leva à

produção contínua de citocinas pró-inflamatórias (nomeadamente a interleucina-1 β (IL-1 β), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (*TNF- α*)). No entanto, embora possa resultar de co-morbilidades metabólicas (diabetes, obesidade), doenças infecciosas crónicas ou perturbações do microbiota, permanece silenciosa e insidiosa a maior parte do tempo (Hajishengallis, 2022).

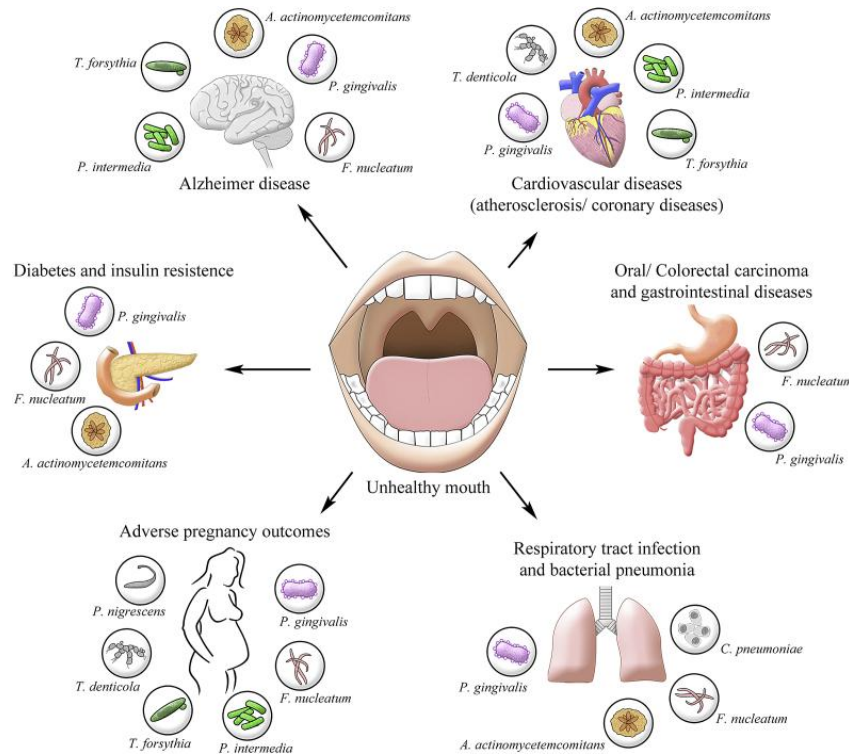


Figura 4 : Relação entre bactérias periodontais e saúde geral adaptado de (Bui et al., 2019)

Este mecanismo de inflamação parece constituir um perigo para o equilíbrio do sistema cerebral. De facto, no contexto das doenças neurodegenerativas, constitui um terreno biológico propício à ativação exacerbada da microglia. A microglia é uma célula imunitária do sistema nervoso central que, face a uma inflamação crónica, perde as suas propriedades neuroprotectoras e torna-se tóxica para as células nervosas.

A barreira hemato-encefálica (BHE) é uma estrutura anatómica e funcional fundamental que protege o cérebro de lesões sistémicas. É composta principalmente por células endoteliais cerebrais, pericitos e astrócitos, formando um filtro altamente seletivo entre a corrente sanguínea e o parênquima cerebral. Quando não existem anomalias fisiológicas, esta barreira limita a passagem de agentes patogénicos, de citocinas e até de células imunitárias periféricas. Por conseguinte, quando o ambiente é inflamatório, a barreira hemato-encefálica deixa de ser eficaz. Esta torna-se permeável depois de ter sido

enfraquecida pela proliferação de citocinas sistémicas que alteram a expressão das proteínas da junção estreita (occludina, claudina). Assistimos à penetração de mediadores inflamatórios, de bactérias e dos seus produtos tóxicos, como os lipopolissacáridos (LPS), no sistema nervoso central. Posteriormente, as células gliais são activadas para contrariar a propagação das bactérias e começam a produzir citocinas pró-inflamatórias e espécies reactivas de oxigénio (ROS). Inicialmente, esta reação cria uma nova barreira protetora. Mas esta barreira perde a sua eficácia e torna-se mesmo prejudicial para o cérebro quando a perturbação ambiental se torna crónica. Os estímulos nocivos e inflamatórios que se acumulam ao longo do tempo afectam o cérebro. Assiste-se então à criação de um ambiente propício à degenerescência cerebral, como a doença de Alzheimer. Os péptidos amilóides (A β 1-42) agregam-se e a proteína *Tau* torna-se enriquecida em fósforo, causando a morte progressiva dos neurónios (Itzhaki *et al.*, 2020 ; Leblhuber *et al.*, 2020).

A doença periodontal é uma causa importante, mas raramente identificada, de inflamação sistémica. Estas doenças afectam directamente os tecidos que suportam os dentes (gengivas, osso alveolar, ligamento periodontal), conferindo-lhes um carácter inflamatório duradouro. Por exemplo, a forma avançada, a periodontite, é causada por uma disbiose da microbiota oral, ou seja, um desequilíbrio entre bactérias comensais e patogénicas com uma predominância de bactérias anaeróbias Gram-negativas, em particular *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* (Socransky *et al.*, 1998; Dioguardi *et al.*, 2020). Estes agentes patogénicos, particularmente *P. gingivalis*, libertam LPS e enzimas proteolíticas (gingipainas) que penetram no epitélio ulcerado das bolsas periodontais e entram na corrente sanguínea. Uma vez na corrente sanguínea, estes produtos bacterianos podem atuar à distância ou atravessar uma BHE enfraquecida para colonizar estruturas cerebrais. A investigação post-mortem de pacientes com doença de Alzheimer revelou a presença deste tipo de agentes patogénicos, nomeadamente o ADN de *P. gingivalis* e as suas toxinas no córtex frontal. Na sequência destas investigações, os investigadores demonstraram a correlação entre os factores envolvidos nas infecções periodontais e o aparecimento da neurodegenerescência. A doença periodontal é um catalisador da neuroinflamação. Este processo favorece a agregação dos péptidos amilóides, a degenerescência neuronal e a progressão dos sintomas cognitivos (Beydoun *et al.*, 2024).

2.2. Agentes infecciosos periodontais e o seu envolvimento no cérebro

O microbiota periodontal é um ambiente com um potencial inflamatório muito elevado. Trata-se de um dos ecossistemas bacterianos mais ricos e complexos do corpo humano. De facto, estudos científicos identificaram mais de 700 espécies diferentes de bactérias no seu interior, metade das quais são anaeróbias. As bactérias são organismos unicelulares que não precisam necessariamente de oxigénio para viver, o que as torna ainda mais resistentes e activas no ecossistema periodontal . Quando o ambiente é saudável, as numerosas espécies bacterianas que aí vivem interagem entre si para manter o equilíbrio. Esta eubiose oral é um sinal de boa saúde e de ausência de inflamação. No entanto, quando uma perturbação afecta o equilíbrio do ambiente, as repercussões afectam directamente as bactérias presentes e a sua atividade é perturbada. Esta disbiose está na origem das alterações periodontais. Este fenómeno resulta do predomínio anormal de certas bactérias virulentas que iniciam o processo inflamatório e a destruição progressiva dos tecidos . As outras bactérias, necessárias quando não existem anomalias, são então atacadas e deixam de poder desempenhar o seu papel (*Dioguardi et al., 2020*).

Graças à investigação laboratorial, foram identificados os principais agentes infecciosos do microbiota periodontal. Os organismos patogénicos mais frequentemente identificados e incriminados pertencem ao complexo vermelho. As principais bactérias que perturbam o periodonto são : *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*). São compostos por uma elevada concentração de lipopolissacáridos (LPS), gingipainas, fimbrias e toxinas proteolíticas, moléculas activas altamente virulentas. A sua potência permite-lhes atravessar barreiras epiteliais lesionadas, entrar na circulação sistémica e, potencialmente, atingir órgãos distantes, como o cérebro .

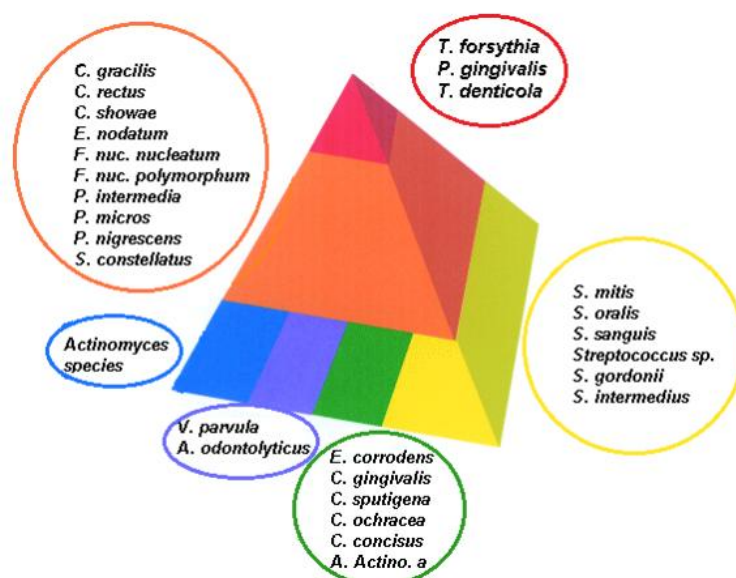


Figura 5 : Complexo de Socransky. Associação entre espécies subgingivais, Adaptado de Socransky, 2002.

Dependendo das bactérias patogênicas mais activas, o impacto varia e faz-se sentir noutros ecossistemas do corpo humano. A *Porphyromonas gingivalis* destaca-se pelo seu papel central na orquestração da disbiose e da evasão imunitária. Este agente periodontopatogénico é um bacilo Gram-negativo anaeróbico estrito, não móvel e resistente. Quando ativo, expressa proteínas de superfície, as gingipainas Rgp e Kgp, que, para além de interferirem com o processo de defesa imunitária, degradam diretamente os tecidos periodontais, como a gengiva. Além disso, a *Porphyromonas gingivalis* é uma enzima clivadora de certas proteínas, como imunoglobulinas, complemento, citocinas e receptores de membrana, o que simplifica a disseminação bacteriana (Zhang et al., 2021).

Além disso, estudos post-mortem identificaram a presença de sequências de ADN da bactéria *Porphyromonas gingivalis* no córtex frontal de doentes de Alzheimer. Esta bactéria, normalmente confinada à cavidade oral, atravessou a barreira hemato-encefálica para colonizar o tecido cerebral. Além de identificarem a *Porphyromonas gingivalis* através de técnicas de imunofluorescência e de PCR, os investigadores utilizaram testes de anticorpos específicos para detetar antígenos derivados da bactéria. Entre eles, os lipopolissacáridos estão localizados na superfície dos astrócitos, as células gliais que desempenham um papel importante na resposta imunitária cerebral. A presença de lipopolissacáridos é um marcador importante de interações diretas entre as bactérias e o sistema imunitário cerebral. Torna o ambiente propício ao aparecimento da inflamação e apoia assim a hipótese de que a infeção periodontal crónica poderia ter repercussões no

sistema nervoso central. Investigações recentes evidenciaram igualmente a presença de toxinas gingipainas correlacionadas com os níveis de proteína *Tau* hiperfosforilada e de proteína ubiquitina no cérebro de doentes de Alzheimer. Esta ligação reforça a hipótese de uma relação causal entre a infeção periodontal crónica e a neurodegeneração (Dibello et al., 2021).

Face a estas descobertas, experiências realizadas nomeadamente no âmbito do estudo de Verma et al. (2025) permitiram compreender e avaliar o impacto clínico visível da *Porphyromonas gingivalis*. Camundongos transgénicos com Alzheimer, nos quais os cientistas injetaram a bactéria, apresentaram um aumento significativo dos depósitos amilóides A β 1–42 no hipocampo, um aumento na produção de IL-1 β e *TNF- α* e um declínio cognitivo acelerado. Da mesma forma, outros investigadores observaram, em ratos CatB $^{+/+}$, que uma injeção sistémica de LPS de *P. gingivalis* provoca ativação microglial, perturbação da memória espacial e acumulação cerebral de catepsina B, enzima envolvida na produção de A β .

Em suma, estes diferentes fenómenos podem contribuir potencialmente para a cascata neurodegenerativa característica da doença de Alzheimer. No entanto, as bactérias são transmitidas do ecossistema periodontal para o sistema nervoso central através de mecanismos específicos. A primeira via é a via hematogénica, através do mecanismo da bacteriemia transitória. Este processo baseia-se na capacidade das bactérias orais e dos seus componentes de viajarem através da corrente sanguínea até ao cérebro. Esta disseminação é facilitada pela inflamação crónica provocada pela periodontite, que leva à alteração do epitélio gengival e facilita a passagem dos agentes patogénicos para a corrente sanguínea. Pode ocorrer após agressão aos tecidos periodontais durante a escovagem ou mastigação dos dentes em pacientes com periodontite avançada (Dioguardi et al., 2020). As bactérias e as suas toxinas que conseguem entrar nos fluxos circulatórios sistémicos podem atravessar a barreira hemato-encefálica (BHE), uma estrutura vascular especializada que separa o sangue do tecido cerebral. Quando não há perturbações inflamatórias, a BHE actua como uma barreira impermeável aos agentes patogénicos. No entanto, a exposição repetida a citocinas inflamatórias sistémicas, como o *TNF- α* , a IL-6 ou a IL-1 β , provoca um enfraquecimento das junções estreitas entre as células endoteliais do cérebro. Como resultado, a impermeabilidade é reduzida pela diminuição da coesão intercelular. Como resultado, as bactérias e outras moléculas inflamatórias (LPS, gingipainas, DNA bacteriano) penetram no parênquima cerebral e desencadeiam uma

inflamação neurotóxica. Este mecanismo é corroborado pela presença de fragmentos bacterianos identificados no tecido cerebral post-mortem de pacientes com Alzheimer . Para além desta transmissão através da rede vascular, as bactérias periodontais podem atingir o tecido cerebral através da migração transneuronal a partir dos nervos periféricos. Este circuito neurogénico refere-se ao mecanismo pelo qual os agentes infecciosos são capazes de migrar ao longo dos nervos sensoriais periféricos, particularmente o nervo trigémeo, que inerva as estruturas periodontais e desempenha um papel importante na sensibilidade orofacial, para chegar ao complexo cerebral . A investigação identificou espécies de *Treponema denticola*, uma espiroqueta fortemente implicada na periodontite grave, ao longo de todo o circuito neuronal entre a cavidade oral e o cérebro, ou seja, nos gânglios do trigémeo, no tronco cerebral e no córtex cerebral. Confirmam a migração progressiva e ascendente do agente patogénico, por via transaxonal, do local infeccioso oral para o sistema nervoso central. A perturbação cerebral é exacerbada quando atingem o sistema nervoso, nomeadamente através da perturbação da atividade microglial e da função sináptica, que contribuem para a acumulação de péptidos amilóides. Estes processos reforçam um círculo vicioso de neuroinflamação e neurodegeneração (*Verma et al., 2025*).

O estudo de Sparks Stein et al (2012) demonstrou que os níveis séricos elevados de IgG contra *P. gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedia* eram preditivos do desenvolvimento de défice cognitivo vários anos antes do início clínico. Outros investigadores demonstraram posteriormente que níveis elevados de anticorpos anti-*Actinobacillus naeslundii* aumentavam o risco de doença de Alzheimer, enquanto os anticorpos dirigidos contra *Eubacterium nodatum* tinham um efeito protetor, ilustrando a complexidade das interações entre a microbiota oral e a imunidade cerebral. Estes estudos e análises clínicas convergem para a hipótese de que os agentes infecciosos periodontais, particularmente o *P. gingivalis*, não se limitam a um papel local. Eles podem facilmente espalhar-se para o cérebro e depois penetrar nele, ameaçando assim o equilíbrio do ecossistema cerebral. O seu potencial patogénico na fisiopatologia da doença de Alzheimer é significativo. Este paradigma, descrito como a hipótese infecciosa integrativa, postula que os agentes patogénicos crónicos de baixo ruído, associados à inflamação sistémica, participam na iniciação e manutenção das lesões neuropatológicas características da demência (*Dioguardi et al., 2020*).

2.3. Fatores genéticos e imunitários envolvidos

Finalmente, a relação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer não se limita às infecções bacterianas orais, que se propagam ao cérebro através das várias redes de comunicação entre órgãos. Os investigadores identificaram predisposições genéticas e imunitárias nas interações entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer. Estas têm consequências tanto na reação do ecossistema periodontal às agressões e infecções externas como na vulnerabilidade do indivíduo às lesões cerebrais. Estes factores genéticos desempenham um papel a montante na suscetibilidade do indivíduo às duas doenças e a jusante na gravidade das respostas imunitárias e neurodegenerativas desencadeadas (*Yi et al., 2023 ; Griem et al., 2023*).

Numerosos estudos demonstraram que certos polimorfismos genéticos nos genes que codificam as citocinas pró-inflamatórias estão associados a um risco acrescido de periodontite grave e de doença de Alzheimer. Por exemplo, as variantes no gene da IL-1 α levam a uma produção excessiva destas citocinas, promovendo uma resposta inflamatória sistémica persistente em resposta a estímulos bacterianos crónicos. A resposta imunitária excessiva, caracterizada nomeadamente pela sobreexpressão da IL-1 β e do *TNF- α* , promove um ambiente nocivo e destrutivo para os tecidos periodontais. Estes fenómenos são também acompanhados, no cérebro, por uma ativação crónica das células microgliais e, conseqüentemente, por uma desregulação da resposta imunitária. A resposta imunitária é sobre-estimulada, conduzindo à auto-destruição do processo regulador através do qual o organismo mantém as várias constantes do seu ambiente interno - a homeostasia. Esta predisposição alélica é, portanto, um fator que pode explicar a convergência de patologias periodontais e degenerações cerebrais de origem inflamatória. Estes factores são ainda mais preocupantes nos pacientes com perturbações cognitivas precoces, uma vez que estes apresentam frequentemente perfis inflamatórios elevados, muitas vezes correlacionados com uma atividade periodontal intensa (*Griem et al., 2023*).

A predisposição genética que pode revelar ligações entre a doença de Alzheimer e a doença periodontal está também centrada no gene APOE (apolipoproteína E). Trata-se de um gene que codifica o cromossoma 19, cujas diferentes versões alélicas têm um impacto comprovado no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer, nomeadamente na sua forma tardia, como já foi referido. A versão alélica $\epsilon 4$ está associada a um aumento significativo desse risco e a uma progressão mais rápida dos sintomas de degenerescência cognitiva. Mas o impacto deste alelo na identidade genética

de um indivíduo está a tornar-se ainda mais importante à medida que a investigação científica prossegue. Os portadores do alelo APOE $\epsilon 4$ são mais vulneráveis aos agentes infecciosos, nomeadamente às bactérias orais como a *Porphyromonas gingivalis*. Este facto é explicado por uma menor capacidade desta versão do gene para transportar lípidos, mas também na reparação neuronal e no controlo da inflamação. As consequências são múltiplas, incluindo uma deficiente depuração dos péptidos amilóides, uma microglia mais reactiva e uma barreira hemato-encefálica mais frágil. Um indivíduo com este gene é, portanto, mais vulnerável à inflamação, e a sua associação com os agentes patogénicos orais que causam a doença periodontal cria um catalisador na cascata neurodegenerativa. Alguns investigadores colocam a hipótese de uma interação sinérgica entre a APOE $\epsilon 4$, o HSV-1 e a *P. gingivalis*, em que os efeitos combinados destes agentes patogénicos num contexto genético vulnerável levariam a uma intensificação das lesões cerebrais (Arévalo-Caro et al., 2025).

Além disso, as interações imunitárias entre as doenças periodontais e a degenerescência cerebral ocorrem ao nível dos receptores de membrana da imunidade inata. Por exemplo, os receptores do tipo Toll (TLR), *TLR2* e *TLR4*, reconhecem os motivos moleculares associados aos agentes patogénicos, como os LPS (lipopolissacáridos) de *P. gingivalis*. Estes activam a cascata de sinalização intracelular para libertar citocinas pró-inflamatórias. Os lipopolissacáridos de *P. gingivalis* activam estes receptores, tanto no tecido gengival como nas células gliais do cérebro (Huang et al., 2025 ; Singhrao, 2015). Quando o ambiente é inflamatório, a ativação excessiva de *TLR2* e *TLR4* leva a um estado neuroinflamatório persistente que é deletério para os neurónios (Huang et al., 2025 ; Li et al., 2024). Esta expressão anormal de receptores de membrana pode ser observada em análises cerebrais post-mortem realizadas em pacientes com Alzheimer (Huang et al.). Parece estar fortemente correlacionada com a presença de componentes bacterianos da microbiota oral, estabelecendo uma ligação biológica direta entre a infeção periodontal crónica e a ativação imunitária cerebral.

Por fim, a produção de anticorpos específicos pelo processo imunitário adaptativo permite estabelecer relações entre as duas patologias em questão. De facto, estudos clínicos demonstraram que os indivíduos com níveis elevados de imunoglobulina de defesa do tipo G (IgG) contra *P. gingivalis*, *F. nucleatum* e *Prevotella intermedia* predis põem ao desenvolvimento futuro de perturbações cognitivas do tipo Alzheimer (Arévalo-Caro et al., 2025). Os perfis serológicos associados à disbiose gengival grave

são significativamente mais frequentes nos doentes de Alzheimer do que nos indivíduos de controlo. A composição serológica parece, portanto, ser um fator influente na neurodegeneração e a sua análise poderia ser utilizada para detetar indivíduos em risco numa fase precoce.

Em conclusão, um grande número de investigações mostra que a doença periodontal e a doença de Alzheimer partilham mecanismos biológicos comuns, nos quais a inflamação sistémica crónica desempenha um papel central. Esta semelhança entre estas doenças é estabelecida a nível genético individual, com uma predisposição cruzada ligada à natureza alélica de certos genes como o APOE (Arévalo-Caro *et al.*, 2025).

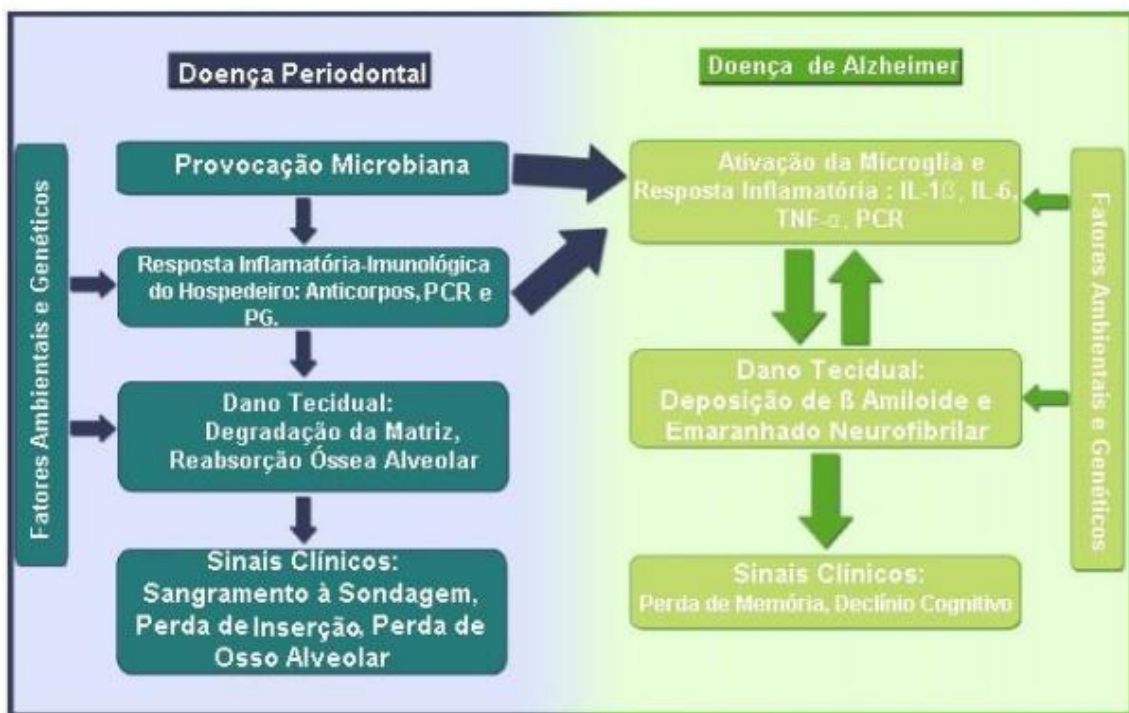


Figura 6 : Patogênese da Periodontite e DA e sua relação. Adaptado de Teixeira; Saito, 2017.

3. Dados clínicos e epidemiológicos da associação

A literatura científica aborda amplamente as relações entre o sistema periodontal e as patologias cerebrais. muitos investigadores realizam estudos para compreender e confirmar as potenciais interações entre as doenças periodontais e a doença de Alzheimer. Eles conduzem trabalhos de análise tanto a nível clínico como epidemiológico ou serológico. As articulações entre esses trabalhos permitem não só traçar uma linha

evolutiva que vai da observação clínica à demonstração mecanicista, mas também identificar mediadores inflamatórios, microbianos e celulares comuns às duas patologias.

Os estudos realizados convergem em torno de quatro eixos fundamentais que ligam as duas patologias: a ativação de uma inflamação sistêmica crônica de baixo grau, a difusão de mediadores bacterianos intracerebrais, uma resposta imunitária humoral específica e um impacto cognitivo mensurável.

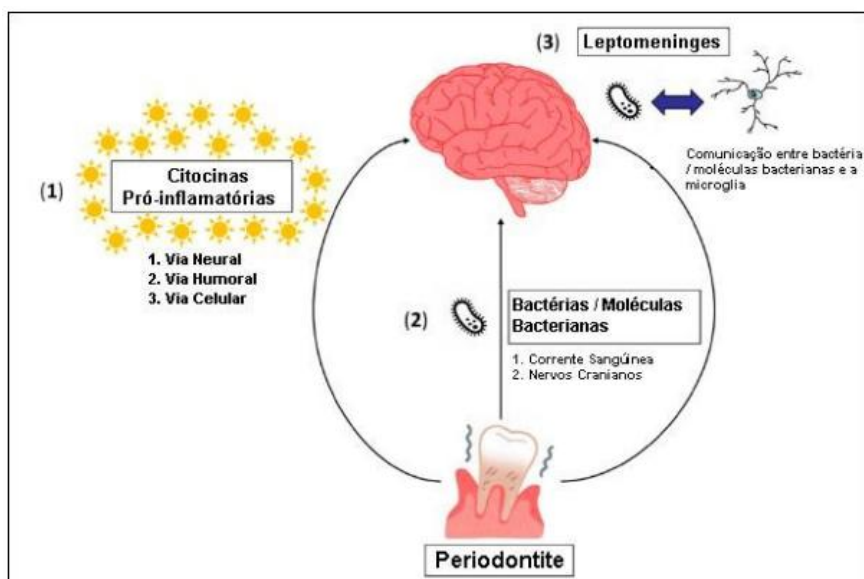


Figura 7 : Vias de inflamação neurológica - Adaptado de Hashioka; Inoue, 2019

3.1. A ativação de uma inflamação sistêmica crônica de baixo grau

Em primeiro lugar, vários estudos evidenciam que a periodontite crônica induz uma ativação persistente do sistema imunitário inato, com um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias.

Em 2016, Ide e os seus colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o impacto da periodontite na progressão do declínio cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer. O protocolo deste estudo baseia-se num acompanhamento longitudinal de seis meses de 60 pacientes não fumadores, que vivem em casa, diagnosticados com uma forma provável ou possível de doença de Alzheimer leve a moderada, que não receberam tratamento periodontal nos seis meses anteriores à inclusão e com pelo menos 10 dentes. É complementado pela avaliação de parâmetros cognitivos

e imunoinflamatórios. Esta é realizada utilizando a ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale) como critério principal e o Mini-Mental State Examination (MMSE) padronizado como medida secundária. O estado periodontal, por sua vez, é estabelecido por um higienista dentário credenciado, utilizando critérios padronizados baseados em medidas de profundidade de sondagem, presença de placa dentária e sangramento à sondagem através do exame Bleeding on Probing (BoP). Uma análise ao sangue permite quantificar os biomarcadores inflamatórios (CRP, *TNF- α* , IL-10) e os anticorpos IgG dirigidos contra a *Porphyromonas gingivalis*, um dos principais agentes patogénicos da periodontite crónica. Na inclusão, 37% dos pacientes apresentavam periodontite, dos quais 25% em estágio moderado e 12% em estágio grave. Ao final dos seis meses de acompanhamento, o declínio médio do ADAS-Cog foi significativamente mais acentuado nos pacientes com periodontite do que naqueles sem: 6,1 contra 0,9 pontos perdidos em média. Esta observação é confirmada por uma pontuação MMSE que também diminui de forma mais significativa nos indivíduos com patologias periodontais, com uma queda média de 2,5 pontos em 6 meses contra apenas 0,7 pontos nos outros.

Paralelamente, os pacientes com periodontite apresentam uma diminuição da IL-10, -0,09 pontos contra +0,05, sugerindo uma redução da regulação anti-inflamatória. Além disso, os níveis de *TNF- α* são mais elevados em pacientes com taxas elevadas de anticorpos anti-*P. gingivalis*, o que ilustra um desequilíbrio inflamatório pró-inflamatório. Este estudo evidencia, de forma prospectiva e mensurável, que a periodontite constitui um fator agravante do declínio cognitivo na doença de Alzheimer, com um efeito observável num curto período de seis meses. Paralelamente, a análise biológica demonstra um desequilíbrio do eixo imunológico *TNF- α* e IL-10 em pacientes com periodontite, marcador de uma inflamação de baixo grau.

O estudo de Sochocka (2017) é a continuação do estudo realizado por Ide em 2016. Baseia-se na seguinte hipótese: a coexistência de periodontite ativa e de um distúrbio cognitivo exacerba o estado inflamatório sistémico, criando um terreno favorável à progressão da doença de Alzheimer. Para explorar essa suposição, uma amostra de 128 indivíduos, com idades entre 55 e 90 anos, foi selecionada na Polónia em vários serviços de neurologia e centros de diagnóstico de Alzheimer. A amostra foi

dividida em quatro grupos de acordo com a pontuação no Mini-Mental State Examination (MMSE), o mesmo teste de aptidões utilizado por Ide dois anos antes: grupo 1 com MMSE entre 10 e 14, grupo 2 entre 15 e 19, grupo 3 entre 20 e 24 e grupo 4 com MMSE superior a 25. Um exame bucodental foi realizado nos participantes do estudo, incluindo a medição do grau de inflamação gengival, denominado Bleeding on Probing (BoP). A quantificação é feita em percentagem de locais hemorrágicos à sondagem, que são depois classificados em cinco categorias de gravidade crescente (0-20%, 20-40%, 40-60%, 60-80%, 80-100%). Estes dois parâmetros são então combinados numa fórmula matemática $MMSE \times BoP$, representando o estado global de vulnerabilidade cognitivo-periodontal.

Paralelamente, para explorar o perfil inflamatório sistémico dos pacientes, os autores isolaram as células mononucleares do sangue periférico (PBMC), que cultivaram na presença ou ausência de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS). As citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, *TNF- α*) e anti-inflamatórias (IL-10) são novamente medidas. Os resultados mostram um aumento significativo das citocinas pró-inflamatórias nos grupos com MMSE baixo e BoP elevado. Assim, para indivíduos com BoP elevado (80-100%), os níveis de *TNF- α* aumentam para 69 pg/mL (contra 29 pg/mL para um BoP $\leq$ 20%), enquanto a IL-6 atinge em média 5516 pg/mL (contra 3162 pg/mL). Da mesma forma, os participantes com MMSE muito baixo (10–14) apresentam concentrações séricas de *TNF- α* de 95 pg/mL (contra 43 pg/mL para MMSE 25–30), bem como um aumento acentuado de IL-6 (5319 vs 3522 pg/mL). Além disso, a IL-10, uma citocina reguladora, também aumenta proporcionalmente à deterioração cognitiva, evidenciando uma tentativa homeostática de contra-regulação. A análise evidenciou uma correlação positiva entre o estado inflamatório e a gravidade combinada do declínio cognitivo e da periodontite. Ela mostra o interesse dos marcadores biológicos (citocinas, cofilina-2, catepsina B) como ferramentas potenciais para a deteção precoce da vulnerabilidade cognitiva em indivíduos em risco, combinando dimensões clínicas, biológicas e estatísticas. Ao demonstrar o aumento sinérgico das citocinas pró-inflamatórias com o agravamento dos escores MMSE e BoP, o estudo de Sochocka valida empiricamente o modelo de um ciclo inflamatório boca-cérebro, já proposto nos trabalhos experimentais de Qian ou Dominy.

O declínio cognitivo acelerado pela periodontite, evidenciado pelos estudos clínicos de Sochocka e Ide, é aprofundado em termos serológicos pelo trabalho realizado em 2020 por Rong. Este último identifica uma ativação inflamatória sistêmica cruzada. A publicação de suas pesquisas na *Frontiers in Aging Neuroscience* levou a avanços científicos importantes na identificação de biomarcadores comuns à periodontite crônica e à doença de Alzheimer. Estudos epidemiológicos convergem para estabelecer uma ligação robusta entre a saúde bucodentária e o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. Utilizando o método de análise por eletroforese bidimensional em gel com marcação diferencial, 2D-DIGE, combinado com espectrometria de massa, os autores comparam os perfis proteicos do soro de 23 pacientes com periodontite crônica grave com os de 45 controles saudáveis. As proteínas são então identificadas por espectrometria de massa e as proteínas de interesse são dosadas para evidenciar a sua expressão. Paralelamente, os autores estabeleceram um modelo celular *in vitro* a partir de células de neuroblastoma humano SK-N-SH que superexpressam APP (SK-N-SH APPwt), tratadas com lipopolissacarídeo (LPS) de *P. gingivalis* a 1 µg/ml durante 7 dias, a fim de simular as condições inflamatórias da periodontite ao nível neuronal. Entre as 10 proteínas séricas identificadas em indivíduos com periodontite, 5 apresentam uma suposta implicação na fisiopatologia da doença de Alzheimer: cofilina-2, catepsina B, clusterina, triose fosfato isomerase (TPI) e inibidor inter-alfa-tripsina cadeia pesada H4 (ITI-H4). A dosagem permitiu destacar que a concentração sérica de catepsina B é significativamente mais elevada em pacientes com inflamação periodontal crônica, com 39,7 ng/ml, em comparação com 15,2 ng/ml nos controles, ou seja, mais do dobro, com um valor $p < 0,001$, o que permite aprovar as estatísticas experimentais. Este aumento está negativamente correlacionado com a pontuação MMSE, evidenciando uma ligação direta entre este biomarcador inflamatório e a gravidade do declínio cognitivo. A cultura *in vitro* de células expostas ao LPS de *P. gingivalis* provoca um aumento significativo das concentrações intracelulares de A β 1–40 e A β 1–42, bem como um aumento da catepsina B.

Esses resultados estão em consonância com os dados clínicos que ilustram o desequilíbrio das citocinas pela intensidade crescente da infecção bucal no estudo de

Sochocka, com diminuição do MMSE. Eles também se alinham com os trabalhos de Ide et al. (2016), onde uma queda de IL-10 foi associada a um declínio acelerado do ADAS-Cog em pacientes com Alzheimer portadores de periodontite ativa. Por fim, o estudo de Rong oferece um nível superior de integração biológica, relacionando os dados clínicos da inflamação periodontal aos mecanismos celulares e proteicos centrais da DA. Ele permite dar um passo adiante na compreensão da cadeia inflamatória sistêmica que poderia relacionar uma infecção periférica crônica a efeitos deletérios mensuráveis no cérebro envelhecido.

Por fim, a revista publicada por Wu em 2023 permite sintetizar as diferentes pesquisas realizadas e descritas pelos cientistas sobre os mecanismos pelos quais a periodontite, como inflamação sistêmica de baixo grau, cria uma base comum patogénica para a doença de Alzheimer. A periodontite é descrita como uma infecção crónica mediada por inflamação, resultante de um desequilíbrio da microbiota subgengival, em particular da proliferação de agentes patogénicos como a *Porphyromonas gingivalis*. Esta disbiose conduz a uma produção contínua de citocinas inflamatórias sistémicas, *TNF- α* , IL-1 β , IL-6, contribuindo para uma inflamação de baixo grau à distância. A análise de Wu permite evidenciar que a inflamação crónica da esfera bucodentária afeta a homeostase neuroimune através de mecanismos moleculares específicos. Wu concorda com os trabalhos dos seus antecessores e confirma que a *P. gingivalis*, através das suas gingipainas, enzimas proteolíticas que representam 85% da sua atividade extracelular, consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e ativar a microglia cerebral através dos recetores *TLR4*. Esta sequência de reações leva a uma amplificação da resposta inflamatória central, favorecendo a acumulação de peptídeos amilóides (A β) e a hiperfosforilação de *Tau*. Paralelamente, o trabalho realizado por Wu destaca o papel de outras bactérias periodontopatógenas, como *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* ou *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Estas também estão envolvidas na estimulação das células gliais e na perturbação do metabolismo neuronal. Contribuem para a ativação excessiva da imunidade inata e para uma inflamação periférica crónica que mantém um ambiente neurotóxico de baixo ruído, característico da doença de Alzheimer.

O trabalho de Wu corrobora as hipóteses clínicas que permitem estabelecer que a inflamação sistêmica de baixo grau de origem periodontal é um fator patogénico determinante na génese da degeneração cerebral do tipo Alzheimer. O seu estudo vem apoiar e prolongar os resultados de Ide, Sochocka e Rong, consolidando a dimensão sistêmica, persistente e deletéria da inflamação periodontal no cérebro envelhecido.

3.2. Difusão intracerebral de mediadores bacterianos

Além disso, muitas pesquisas recentes convergem para uma compreensão mecanicista de como os agentes patogénicos periodontais podem exercer um efeito neurotóxico direto. Essa hipótese baseia-se na difusão intracerebral de mediadores bacterianos, facilitada por vias sistêmicas ou neuronais, e no seu impacto molecular nos tecidos.

Estudos clínicos, biológicos e experimentais destacam duas vias principais de acesso ao sistema nervoso central. Em primeiro lugar, a via hematogênica, que é aquela pela qual lipopolissacarídeos (LPS) e enzimas proteolíticas, como as gingipainas de *Porphyromonas gingivalis*, atravessam uma barreira hematoencefálica (BHE) alterada em contexto inflamatório crônico (Rong et al., 2020). Por outro lado, o nervo trigémino permite a migração de microrganismos como *Treponema denticola* para estruturas centrais como o hipocampo ou o córtex frontal. Trata-se da via transneuronal (Wu et al., 2023).

Primeiro, o estudo de Rong et al. (2020) identificou dez proteínas expressas de forma diferente no soro de pacientes com periodontite crónica. Entre elas, metade está envolvida na fisiopatologia da doença de Alzheimer: catepsina B, cofilina-2, clusterina, triose fosfato isomerase (TPI) e ITI-H4. A catepsina B, em particular, apresenta uma concentração sérica significativamente mais elevada em pacientes periodontais. O estudo revelou uma taxa média de $39,7 \pm 2,5$ ng/ml nos indivíduos, contra $15,2 \pm 1,2$ ng/ml, ou seja, metade da taxa nos controlos. Esta constatação pode ser associada à avaliação da degeneração através da pontuação MMSE. De facto, este último correlaciona-se

negativamente com as quantidades de proteínas que afetam os tecidos cerebrais. Estes dados são reforçados por resultados *in vitro*, onde o tratamento de células SK-N-SH APPwt com LPS de *P. gingivalis* conduz a um aumento dos níveis intracelulares de A β 1–40, A β 1–42 e catepsina B. A inibição desta última induz uma diminuição significativa da produção de amiloide, confirmando o seu papel na ativação da cascata amiloidogênica.

A cofilina-2, por sua vez, foi designada por Zeng et al. (2021) como um marcador inflamatório crítico. A sua expressão está fortemente aumentada no hipocampo de ratos com periodontite crónica, utilizados como modelos e observados pelos cientistas no âmbito dos seus trabalhos. A cofilina promove a hiperfosforilação da proteína *Tau* através da inibição da fosfatase PP2A. Além disso, o *TGF- β 1*, uma citocina pró-inflamatória, é identificado como regulador central dessa indução. Esses resultados demonstram um envolvimento direto dos mediadores derivados de *P. gingivalis* na modulação dos processos neuropatológicos centrais.

Além disso, no plano serológico, Noble et al. (2014) demonstram que títulos elevados de anticorpos IgG séricos dirigidos contra *Actinomyces naeslundii* estavam associados a um aumento do risco de doença de Alzheimer incidente (HR=2,0; IC95%: 1,1–3,8). Por outro lado, as pesquisas destacam que níveis elevados de anticorpos anti-*Eubacterium nodatum* atuam como protetores. Esses fenômenos demonstram que a exposição crónica a certos patógenos periodontais pode refletir uma vulnerabilidade inflamatória sistémica.

Estudos *in vivo* também fornecem evidências. De facto, a injeção crónica de LPS de *P. gingivalis* em ratos provoca uma acumulação cerebral de mediadores inflamatórios, bem como uma presença intracerebral direta de *P. gingivalis* e seus produtos (Wu et al., 2023). Esses agentes provocam a ativação dos recetores *TLR4* nas células microgliais e induzem a produção de *TNF- α* e IL-1 β . Isso exacerba a neuroinflamação e favorece a produção de peptídeos amilóides (A β) e a fosforilação da *Tau*.

Além disso, Sochocka et al. (2017) mostram que o agravamento do estado periodontal (medido pelo BoP) está correlacionado com o aumento das citocinas pró-inflamatórias (*TNF- α* , IL-6, IL-1 β) no sangue periférico, bem como com uma diminuição dos escores cognitivos (MMSE). A associação é particularmente marcante nos grupos com pontuações MMSE baixas (10–14), onde as concentrações de *TNF- α* atingem 95 pg/mL, contra 43 pg/mL para pontuações elevadas (25–30).

Por fim, o estudo de Ide et al. (2016) evidenciou uma aceleração do declínio cognitivo (ADAS-Cog) ao longo de seis meses em pacientes com Alzheimer e portadores de periodontite ativa, associada a um aumento do *TNF- α* sérico e a uma diminuição da IL-10, citocina anti-inflamatória. Esses dados sugerem que a inflamação sistêmica derivada da esfera oral desempenha um papel central na amplificação dos mecanismos neurodegenerativos.

Em conclusão, todos os dados apoiam a hipótese de que a difusão intracerebral direta ou indireta de mediadores bacterianos provenientes da flora periodontopatogênica, em particular *P. gingivalis*, constitui um vetor significativo de neurotoxicidade. As LPS, gingipaínas e proteínas inflamatórias (catepsina B, cofilina 2) participam fortemente na ativação das cascatas patológicas características da degeneração cerebral, através de mecanismos biológicos.

3.3. Resposta humoral específica e vulnerabilidade imunológica

As pesquisas sobre a relação entre Alzheimer e doenças bucais não se limitam à análise dos sinais clínicos ou dos processos de disseminação bacteriana da rede neurológica. De facto, a avaliação da resposta humoral em pacientes com periodontite crônica constitui uma pista promissora na identificação de marcadores séricos preditivos de risco de declínio cognitivo ou de ocorrência da doença de Alzheimer. Essas respostas, mediadas principalmente pela produção de anticorpos específicos e pela modulação de citocinas circulantes, refletem a capacidade do hospedeiro de conter, modular ou, pelo contrário, manter uma inflamação sistêmica de baixo grau. A dosagem sérica desses mediadores representa um meio não invasivo de antecipar a evolução cognitiva de certos indivíduos expostos a uma patologia inflamatória periférica crônica.

Estudos clínicos e serológicos, nomeadamente o realizado por Noble et al. (2014), mostram de forma significativa que títulos elevados de IgG dirigidos contra *Actinomyces naeslundii* estão associados a um aumento do risco de desenvolver Alzheimer incidente, independentemente das variáveis de confusão. Por outro lado, um nível elevado de IgG anti-*Eubacterium nodatum* está, de forma contraintuitiva, correlacionado com uma redução do risco. Esta dissociação dos efeitos de acordo com o tipo de patógeno destaca a complexidade funcional da resposta humoral específica. Os diferentes agentes microbianos não geram uma imunogenicidade deletéria idêntica e a resposta dos anticorpos associados pode representar, dependendo da situação, um fator de risco adicional ou um índice de proteção.

Estas observações são complementadas pelas análises da base de dados NHANES-III, segundo as quais os participantes do quintil superior para anticorpos IgG anti-*P. gingivalis* obtêm pontuações cognitivas inferiores em 15% em média, independentemente da sua idade, nível de escolaridade ou perfil cardiovascular. A associação entre uma resposta imunitária específica aumentada contra um agente periodontal reconhecido e uma alteração cognitiva mensurável destaca o potencial destes anticorpos como biomarcadores séricos de vulnerabilidade neurológica.

Esta hipótese é apoiada pela revisão de Wu et al. (2023), que identifica de forma consistente os IgG dirigidos contra *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* e *T. forsythia* como fatores associados à doença de Alzheimer incidente. A sua síntese inclui também os resultados de estudos anteriores que demonstram relações dependentes da dose entre os níveis de anticorpos e o desempenho cognitivo, o que reforça o seu potencial valor preditivo.

O estudo de Sparks Stein et al. acrescenta um fator inflamatório adicional. De acordo com a sua análise, os indivíduos com um título elevado de IgG anti-patógenos bucais e uma taxa de PCR superior a 3 mg/L apresentam um risco relativo de DA aumentado em 2,3, sugerindo que a resposta humoral específica é tanto mais prejudicial

quanto acompanhada por um estado inflamatório generalizado persistente. Esta dupla elevação revela a interligação entre a imunidade adaptativa (através dos anticorpos) e a imunidade inata (através da PCR), num contexto de vigilância sistémica insuficientemente resolutiva.

Por outro lado, os trabalhos de Ide et al. (2016) trazem uma visão complementar ao acompanhar a evolução dos biomarcadores ao longo de seis meses em pacientes com Alzheimer. Embora os níveis de IgG anti-*P. gingivalis* na inclusão não estejam diretamente associados ao agravamento do declínio cognitivo, observa-se um aumento significativo do *TNF- α* e uma diminuição paralela da IL-10 em pacientes periodontais. Este fenómeno traduz uma desregulação do perfil imunológico circulante, que pode potencialmente constituir uma janela biológica de vulnerabilidade. Estas observações sugerem, portanto, que, além da presença de anticorpos, a qualidade da resposta inflamatória secundária pode orientar o futuro cognitivo do indivíduo.

O estudo de Sochocka et al. (2017) segue essa lógica ao estabelecer uma ligação concreta entre a intensidade da inflamação gengival (BoP), a diminuição dos escores cognitivos (MMSE) e os níveis de citocinas circulantes. De facto, os níveis séricos de *TNF- α* e IL-6 aumentam proporcionalmente à gravidade periodontal e cognitiva, enquanto a IL-10 segue uma trajetória inversa. Esses perfis citoclínicos medidos a partir do sangue periférico permitem constituir assinaturas imunológicas específicas, integrando tanto o estado bucal quanto cognitivo do paciente. Portanto, eles podem ser utilizados como ferramentas de diagnóstico ou prognóstico.

Por fim, a análise proteómica realizada por Rong et al. (2020) contribui para refinar essa hipótese, identificando no soro de pacientes com periodontite crónica níveis significativamente elevados de catepsina B, uma protease lisossomal envolvida na formação de peptídeos amilóides. A correlação negativa com os escores MMSE ($r = -0,874$) posiciona essa enzima não apenas como um marcador de inflamação, mas também como um indicador sérico do grau de deterioração cognitiva. Esta ligação é ainda mais relevante porque a sua expressão é diretamente influenciada por citocinas inflamatórias circulantes, como o *TNF- α* . Apresenta-se, então, como uma ponte molecular entre a resposta humoral periférica e a lesão cognitiva central.

Assim, ao cruzar os dados serológicos provenientes de coortes humanas, ensaios longitudinais e análises proteômicas, surge um modelo coerente. Ele descreve uma vulnerabilidade imunológica mensurável, traduzida por biomarcadores séricos específicos (anticorpos, citocinas, enzimas) que precedem ou acompanham a evolução para a doença de Alzheimer em pacientes expostos a inflamação periodontal persistente. A resposta humoral do hospedeiro torna-se aqui um importante marcador preditivo, permitindo considerar novas linhas de investigação para o rastreio, a estratificação do risco e até mesmo intervenções precoces direcionadas.

3.4. Déficits cognitivos associados à periodontite evidência clínica e populacional do impacto neurológico

Por fim, um número crescente de trabalhos clínicos e epidemiológicos converge para a ideia de que a periodontite crônica exerce um impacto neurológico mensurável, tanto nas funções cognitivas gerais como no risco de demência, incluindo a doença de Alzheimer (MA). Os dados dos estudos provêm de modelos animais, coortes longitudinais e análises serológicas. Eles permitem documentar essa associação em diferentes escalas: individual, populacional e biológica. Eles sugerem que um desequilíbrio bucal-periodontal, quando se torna crônico, não permanece circunscrito à esfera oral, mas participa ativamente em processos de degradação cognitiva, através de uma cadeia inflamatória sistêmica e de uma alteração do sistema nervoso central.

O estudo de Kelekar et al., realizado na Índia com mais de 56 000 indivíduos, por exemplo, constitui um marco importante na validação epidemiológica dessa associação. Ele demonstra que a perda dentária está fortemente correlacionada com uma diminuição nos escores cognitivos, com uma diferença média de -0,65 pontos em pacientes edêntulos e uma perda total de 3,37 pontos em relação aos indivíduos com dentição completa. Esses resultados, significativos após ajuste multivariado, são consistentes com os obtidos em outros contextos geográficos, particularmente no Japão por Takeuchi, que destaca que o número de dentes remanescentes está inversamente correlacionado ao risco de demência por todas as causas. A dimensão mastigatória, nutricional e inflamatória é, assim, apresentada como uma via fisiopatológica provável. Esta é apoiada por hipóteses neurovasculares e pela constatação da redução do controlo sensorial retroativo.

Além disso, no plano clínico, vários estudos confirmam o impacto direto da periodontite nas funções cognitivas. O estudo de Ide et al. (2016) mostra que, em pacientes com Alzheimer, a presença de periodontite ativa está associada a um declínio cognitivo acelerado ao longo de seis meses, com uma perda média de 6,1 pontos no ADAS-Cog, contra 0,9 em pacientes sem periodontite. Estes resultados salientam que o estado inflamatório crônico associado à infecção periodontal ativa pode intensificar os mecanismos neurodegenerativos em curso, independentemente do estado cognitivo inicial. O estudo de Sochocka et al. (2017) corrobora essa hipótese, estabelecendo uma correlação direta entre a gravidade da periodontite (BoP elevado) e o declínio cognitivo (MMSE baixo), combinados numa função matemática que reflete um «estado de alteração cognitivo-periodontal». Esta variável combinada está fortemente relacionada com um aumento das citocinas circulantes, o que traduz uma inflamação sistêmica persistente. A ligação entre inflamação, cognição e periodontite é assim validada clinicamente, biologicamente e estatisticamente.

Estes resultados são prolongados por estudos proteômicos e serológicos, que acrescentam uma dimensão biomolecular ao impacto neurológico observado. O estudo de Rong et al. (2020) identifica no soro de pacientes com periodontite crônica uma expressão aumentada de proteínas envolvidas na doença de Alzheimer, nomeadamente a catepsina B, cujo nível está inversamente correlacionado com a pontuação MMSE ($r = -0,874$, $p < 0,001$). Esta ligação biológica objetivável sugere que certos mediadores da resposta imunitária periférica também podem atuar como moduladores ou catalisadores de alterações cognitivas.

Paralelamente, os investigadores realizam análises em animais para fornecer provas experimentais. A este respeito, o estudo de Zeng et al. (2021) reforça a hipótese de um impacto neurológico estrutural e funcional. Os ratos modelo da doença de Alzheimer expostos a periodontite crônica apresentam défices acentuados de aprendizagem e memória, acompanhados por uma superexpressão de Cofilina-2, proteína central na cascata de fosforilação de *Tau*. O fator *TGF- β 1* é identificado como mediador dessa regulação, ilustrando uma ligação precisa entre inflamação periodontal, sinalização neuronal alterada e lesões histopatológicas características da doença de Alzheimer.

O estudo de Chen et al. (2017), por sua vez, acrescenta uma validação populacional longitudinal de grande amplitude. Ele demonstra que a exposição à periodontite crônica durante um período de dez anos aumenta significativamente o risco de desenvolver uma patologia do tipo Alzheimer ($HR = 1,707$), mesmo após o ajuste dos fatores de confusão. Também destaca um papel mediador da doença cerebrovascular, ao mesmo tempo que sugere que a periodontite pode atuar independentemente sobre os mecanismos neurodegenerativos através da penetração de citocinas pró-inflamatórias no sistema nervoso central.

Por fim, a revisão de Wu et al. (2023) propõe, mais uma vez, uma leitura integrativa dos diferentes estudos disponíveis. Ela sintetiza as evidências a favor de uma relação bidirecional entre periodontite e distúrbios cognitivos: a primeira pode agravar ou iniciar mecanismos neuroinflamatórios, a segunda altera a higiene bucodental e favorece a cronicização infecciosa. Os trabalhos citados evidenciam a presença de gingipainas no LCR, a correlação entre CRP elevada e declínio cognitivo, bem como a frequência aumentada de periodontite em indivíduos com distúrbios neurocognitivos estabelecidos.

Assim, o conjunto de dados coletados valida uma relação epidemiológica e fisiopatológica robusta entre a periodontite crônica e os déficits cognitivos. Essa relação baseia-se em evidências convergentes em diferentes escalas: populacional, clínica, imunológica e molecular. A identificação de mediadores inflamatórios circulantes, marcadores séricos e alterações neuronais correlacionadas com a saúde oral reforça a hipótese de um impacto neurológico intrínseco das doenças periodontais. Estes elementos legitimam a integração da saúde oral nas estratégias de prevenção do declínio cognitivo, em particular nas populações idosas ou em risco.

Autores	Tipo de estudo	Protocolo / Dados	Características dos participantes	Método de diagnóstico da DA	Critérios bacterianos e periodontais	Variáveis analisadas	Principais resultados
Rong et al. 2020	Proteômica sérica modelo in vitro	23 doentes com periodontite crônica grave vs 45 controles; 2D-DIGE espectrometria de massa; células SK-N-SH APPwt expostas a LPS de <i>P. gingivalis</i> (1 µg/mL, 7 dias)	—	Correlações com MMSE	Proteínas séricas: 10 alteradas; foco em catepsina B, cofilina-2, clusterina, TPI, ITI-H4. In vitro: Aβ1-40/42, catepsina B	—	Catepsina B 39,7 vs 15,2 ng/mL (p<0,001) e correlação negativa com MMSE (r=-0,874). LPS de <i>P. gingivalis</i> ↑ Aβ1-40/42 e catepsina B; inibição da catepsina B ↓ Aβ ⇒ papel mecanístico na cascata amiloidogénica.
Beydoun MA et al. 2020	Transversal observacional (NHANES III, EUA)	>65 anos; dados médicos e de mortalidade completos; N=3251	Homens 41,4% (±1,12); idade média 73,6 (±0,24) anos	DA: ICD-9 331.0; óbito por DA: ICD-10 G30	Soro: A.a, <i>P.g</i> , <i>T.f</i> , <i>T.d</i> , C.r, E.n, <i>P.i</i> , F.n; outras: <i>P.n</i> , <i>P.m</i> , <i>M.n</i> , <i>S.n</i> , <i>E.c</i> , C.o, <i>S.i</i> , S.o, <i>S.m</i> , <i>V.P</i> ; Periodontal: CAL, PPD	Idade, sexo, etnia, álcool, tabaco, fármacos, comorbilidades, carga alostática, atividade física, escolaridade, rendimento, nutrição, estado civil, residência, tamanho da habitação, autoavaliação de saúde	IgG anti- <i>P.g</i> , <i>P.m</i> e complexo vermelho-laranja + “fator 2” → ↑ mortalidade por DA (>65). IgG anti- <i>P.g</i> , A.a, C.r + “fator 4” → ↑ incidência de DA. Associação patógenos periodontais-DA mais forte nos idosos.
Zeng et al. 2021	Experimental in vivo (modelo animal)	Ratos modelo de DA expostos a periodontite crônica	—	Testes de aprendizagem/memória; avaliação histopatológica	Expressão hipocampal de cofilina-2; regulação por <i>TGF-β1</i> ; inibição de PP2A → <i>Tau</i> hiperfosforilada	—	Cofilina-2 fortemente ↑; défices cognitivos; demonstra ligação direta inflamação periodontal ↔ patologia <i>Tau</i> e disfunção neuronal.
Wu et al. 2023	Revisão integrativa (clínica, experimental, epidemiológica)	Síntese de estudos humanos, animais e modelos celulares; presença de gingipainas no LCR; associação entre CRP elevada e declínio cognitivo; participação de <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>T. forsythia</i>	—	—	Periodontite como infecção crônica mediada por inflamação, com disbiose subgingival e libertação sistêmica de citocinas (<i>TNF-α</i> , IL-1β, IL-6); atravessamento da BHE por gingipainas; ativação microglial via <i>TLR4</i>	—	Confirma ligação bidirecional: periodontite favorece neuroinflamação (↑ Aβ, <i>Tau</i>) e DA agrava higiene oral, cronificando a infecção periodontal. Consolida a hipótese da inflamação sistêmica de baixo grau como base comum patogénica.

Tabela 3 : Características dos estudos retidos

4. Implicações clínicas, preventivas e terapêuticas

4.1. Integração da saúde bucodentária na prevenção global

4.1.1. Solidez das evidências epidemiológicas longitudinais

Um dos maiores avanços reside na acumulação de dados longitudinais em larga escala, permitindo acompanhar a evolução paralela da saúde bucodentária e das funções cognitivas ao longo de várias décadas. O estudo NHANES III constitui aqui uma referência importante. Realizado numa coorte representativa de 6650 adultos americanos com idades compreendidas entre os 45 e os 90 anos, demonstrou que os marcadores clínicos e serológicos da periodontite (bolsas ≥ 3 mm, títulos de IgG específicos contra *P. gingivalis*, *C. rectus*) estão associados de forma independente a um aumento significativo da incidência e mortalidade por DM durante um período de acompanhamento de 26 anos (Beydoun et al., 2020).

A metodologia deste estudo confere um forte valor probatório aos seus resultados. Os ajustes multivariados levam em consideração os principais fatores de confusão (idade, sexo, estatuto socioeconómico, tabagismo, diabetes, patologias cardiovasculares), e a duração do acompanhamento permite respeitar a temporalidade esperada entre a exposição oral inicial e o surgimento da patologia neurodegenerativa. Além disso, os resultados mostram uma coerência dose-efeito: cada desvio padrão adicional de IgG direcionado contra bactérias patogénicas aumenta o risco de incidência de Alzheimer em 22% e a mortalidade específica em 46% (Beydoun et al., 2020).

Outras coortes, embora mais restritas, confirmam esta tendência. O estudo de Paganini-Hill et al. (2012), realizado com mais de 5000 pessoas com mais de 75 anos, revelou que os indivíduos desdentados não compensados tinham um risco quase duplicado de desenvolver demência em comparação com aqueles que tinham uma dentição funcional, mesmo após o controlo dos fatores nutricionais e médicos. Estes dados sugerem que a perda da função oral, independentemente dos processos infecciosos, constitui um marcador ou um acelerador do declínio cognitivo.

4.1.2. Confirmação das relações causais através de experiências com animais e neuroimagem

Para além dos dados observacionais, os modelos experimentais permitiram demonstrar as vias fisiopatológicas através das quais os agentes patogénicos bucais exercem os seus efeitos neurotóxicos. Estudos em ratos transgénicos expostos a *Porphyromonas gingivalis* evidenciaram a ativação da microglia, o aumento dos depósitos amilóides, a elevação dos níveis de p-Tau e a perda de neurónios hipocámpais (Harding et al., 2021). Estas alterações cerebrais reproduzem fielmente as lesões típicas observadas em pacientes com DA, sugerindo uma relação causal plausível.

Paralelamente, a neuroimagem forneceu indícios cada vez mais convincentes. O estudo de Schwahn et al. (2021) é particularmente estruturante a este respeito. Graças a uma emulação de ensaio controlado aleatório aplicada a uma coorte de 3.089 participantes com menos de 60 anos, os autores puderam comparar a evolução da atrofia cerebral (medida por uma pontuação de imagem de ressonância magnética, a pontuação AD) entre os indivíduos que receberam tratamento periodontal completo e aqueles que não o receberam. Resultado: uma diferença de 0,41 desvio padrão a favor do grupo tratado, correspondendo a um atraso significativo na trajetória atrofica das regiões temporais-hipocámpais (Schwahn et al., 2021).

Este tipo de evidência, ao situar o efeito terapêutico a montante da sintomatologia cognitiva, permite afirmar que o tratamento periodontal constitui potencialmente um fator modificador do risco e não um simples marcador de fragilidade. Assim, consolida a hipótese de uma implicação patogénica direta da disbiose oral na cascata neurodegenerativa.

4.1.3. Integração dos modelos mecanicistas: inflamação, neuroinvasão, disbiose

Os mecanismos envolvidos na relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer assentam em três pilares complementares, cujas ligações são atualmente melhor compreendidas.

O primeiro mecanismo é a inflamação sistémica crónica. A periodontite promove um aumento persistente de citocinas pró-inflamatórias (*TNF- α* , IL-1 β , IL-6), que atravessam a barreira hemato-encefálica alterada (BBB) e activam as células microgliais.

Este fenómeno amplamente documentado contribui para um estado de alerta imunitário central, propício à fosforilação da proteína *Tau* e ao aumento da produção do péptido A β (Zhang et al., 2023).

O segundo domínio é a neuroinvasão bacteriana. Fragmentos de ADN de *P. gingivalis* e das suas enzimas proteolíticas (gingipains) foram encontrados no tecido cerebral de doentes com AD (Ryder & Xenoudi, 2021). Estas moléculas alteram a estrutura das proteínas neuronais, estimulam a agregação da *Tau* e exacerbam o stress oxidativo intracelular. A existência destes vestígios nas zonas mais rapidamente afectadas pela doença (córtex entorrinal, hipocampo) reforça a plausibilidade de uma disseminação ascendente através da circulação sistémica ou das vias nervosas (nomeadamente o nervo trigémeo).

Finalmente, o terceiro pilar é a disbiose oral, definida como um desequilíbrio do microbiota a favor de espécies patogénicas em detrimento de espécies comensais. Esta disbiose é simultaneamente uma consequência e uma causa da inflamação local, mas tem também um efeito sistémico, através da libertação de lipopolissacáridos (LPS), metabolitos secundários e mediadores epigenéticos. Zhang et al (2023) sublinham a existência de um eixo “oral-intestinal-cérebro”, em que a disbiose oral contribui para a permeabilidade intestinal e a neuroinflamação periférica, alimentando um círculo vicioso conducente à neurodegeneração .

4.1.4. Confirmação por revisões sistemáticas e consensos disciplinares

Esta consolidação dos conhecimentos deu origem a várias sínteses importantes, que confirmam a robustez das associações observadas. A revisão sistemática de Pruntel et al (2024), que aplicou a metodologia PRISMA a 17 estudos longitudinais ou de caso-controlo, concluiu pela existência de uma associação “coerente e biologicamente plausível” entre a deterioração do estado periodontal e o aparecimento da DA. Os autores identificam quatro grandes eixos mecanicistas - inflamação, neuroinvasão, suscetibilidade genética (APOE ϵ 4) e desequilíbrio amiloide - sem poderem decidir definitivamente sobre os respectivos papéis de causalidade e coocorrência .

Do mesmo modo, a revisão efectuada por Maitre et al (2021) no International Journal of Environmental Research and Public Health resume os dados sobre o microbiota oral e o seu papel na doença de Alzheimer. Destaca a importância específica de *F. nucleatum*, *T. denticola* e *T. forsythia*, cuja presença sistemática em doentes com DA sugere um papel contributivo ativo .

Este trabalho reforça a legitimidade científica de uma abordagem terapêutica integrada, em que a saúde oral deixa de ser uma área periférica para se tornar um elemento estruturante da medicina preventiva do envelhecimento cerebral.

5. Limitações do estudo e perspectivas

5.1. Limitações metodológicas e clínicas

Apesar da acumulação de evidência epidemiológica, mecanicista e terapêutica que reforça a legitimidade da relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer (DA), persistem várias limitações. Estas são evidentes tanto na construção dos dados como na sua interpretação clínica. Estas limitações devem ser abordadas de forma crítica, de modo a orientar a investigação futura para uma maior robustez metodológica, garantindo simultaneamente uma aplicação clínica baseada em evidências validadas. As limitações descritas abaixo não põem em causa a plausibilidade global da relação, mas fornecem um quadro rigoroso para o seu âmbito atual.

5.1.1. Obstáculos científicos

- **Variabilidade dos critérios de diagnóstico periodontal**

Um dos maiores obstáculos à comparabilidade dos estudos reside na heterogeneidade das definições utilizadas para diagnosticar a doença periodontal. Os profissionais referem-se a diferentes protocolos e limiares clínicos quando efectuem os seus diagnósticos. Alguns estudos utilizam uma profundidade de bolsa de tecido ≥ 3 mm para classificar a inflamação como doença periodontal, enquanto outros esperam que seja maior ou igual a 4 mm. Para além disso, a perda de inserção clínica (CAL) é medida em dois ou em todos os seis lados de cada dente, dependendo do caso em estudo.

Essa diversidade limita as possibilidades de meta-análise e leva a flutuações significativas nas taxas de prevalência relatadas. Por exemplo, o estudo NHANES III

baseia-se num levantamento parcial (2 quadrantes), enquanto a medição completa em 6 locais por dente seria necessária para uma avaliação detalhada do estado periodontal (Beydoun et al., 2020).

No entanto, a classificação de 2018 (AAP/EFP) distingue claramente entre estágios (I a IV) e graus (A a C) de periodontite, combinando critérios de gravidade, extensão e progressão. No entanto, muito poucos estudos neurológicos incorporaram estes critérios contemporâneos nas suas análises (Maitre et al., 2021). Esta subestimação potencial é suscetível de enviesar os resultados no sentido de uma subestimação do risco real.

- **Fraca normalização dos biomarcadores inflamatórios e microbianos**

Os vários estudos têm destacado o papel dos marcadores biológicos, em particular as citocinas pró-inflamatórias (*TNF- α* , IL-1 β , IL-6), a PCR ultrasensível ou os títulos de IgG dirigidos contra *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *F. nucleatum* - têm-se revelado inestimáveis na objetivação da ligação sistémica entre a periodontite e a DA. No entanto, a sua medição sofre de uma falta de limiares clínicos validados no contexto do risco neurodegenerativo. Os valores de referência variam consoante os laboratórios, as matrizes (sangue, saliva, LCR) e os métodos (ELISA, multiplex, immunoblot). Além disso, a origem inflamatória é frequentemente multifatorial, particularmente em indivíduos idosos, o que complica a atribuição específica do sinal à infeção periodontal.

Do mesmo modo, a medição do microbiota através de técnicas de biologia molecular (qPCR, sequenciação do rRNA 16S, metagenómica shotgun) sofre de heterogeneidade metodológica. Os protocolos de amostragem e, em seguida, os critérios de avaliação e interpretação dos resultados obtidos experimentalmente. Os limiares de interpretação não foram formalmente estabelecidos, mas podem ser definidos em função da amostra selecionada, da perspetiva pretendida ou dos resultados obtidos pela população de controlo selecionada. Além disso, a escolha do tipo de dados varia para o mesmo indicador e limita a utilização e a análise cruzada de diferentes estudos. Por exemplo, a carga de *P. gingivalis* ou *F. nucleatum* é por vezes expressa em cópias absolutas, outras vezes em proporções relativas, o que limita as comparações entre estudos, como demonstrado por Beydoun et al. (2020), ao analisar a variabilidade das medições bacterianas e seus impactos na avaliação do risco de demência.

- **Critérios neurológicos por vezes imprecisos ou inadequados**

Em termos de critérios neurocognitivos, a maioria dos estudos clínicos continua a basear-se em instrumentos de avaliação global como o Mini Exame do Estado Mental (MMSE) ou o ADAS-Cog. No entanto, estes instrumentos têm limitações significativas: o MMSE não é muito sensível a défices cognitivos ligeiros e tem um efeito de teto em doentes instruídos, enquanto o ADAS-Cog não permite uma discriminação precisa entre os subtipos de DA. Além disso, muito poucos estudos incluem biomarcadores derivados dos critérios A/T(N) (amiloide/*Tau*/neurodegeneração), apesar de estes serem reconhecidos pela NIA e pela Associação de Alzheimer como padrões de diagnóstico contemporâneos.

No estudo NHANES III, por exemplo, os diagnósticos de demência basearam-se em códigos ICD-9 extraídos de bases de dados variáveis e frequentemente imprecisas do Medicare. A ausência de imagiologia cerebral ou de medição da proteína *Tau* e do péptido A β torna os dados subjectivos e limita a sua interpretação (Beydoun et al., 2020). Este método aumenta o risco de erro de diagnóstico ou de confusão com outros tipos de demência (vascular, corpos de Lewy, frontotemporal) que podem aparecer sob os mesmos sinais clínicos que a doença de Alzheimer.

- **Riscos de enviesamento direcional e causalidade inversa**

Além disso, apesar do aumento do número de estudos e de métodos de análise da relação entre a doença de Alzheimer e a periodontite, continua a ser difícil estabelecer uma direção causal inquestionável entre a periodontite e o declínio cognitivo. Embora a temporalidade seja respeitada nos estudos longitudinais, a possibilidade de um efeito inverso não pode ser excluída. De facto, as fases iniciais da doença de Alzheimer, por vezes cognitivamente assintomáticas, podem já levar a uma alteração do comportamento de higiene oral, através de perturbações executivas ou apatia. Em certos casos, o agravamento do estado periodontal poderia, portanto, ser uma consequência indireta da neurodegeneração precoce. Esta observação é, portanto, contrária às provas de investigação que apontam a doença periodontal crónica como responsável pela patogénese da doença de Alzheimer.

Syrjälä e os seus colegas de estudo (2012) salientam que muitos pacientes idosos institucionalizados com demência têm uma condição oral gravemente deteriorada sem se aperceberem disso. Também não têm a capacidade de exprimir uma queixa a este respeito,

o que reduz a consideração destas falhas. Esta dificuldade de verbalização pode atrasar o diagnóstico e atribuir à periodontite um papel enganador e preditivo, quando ela pode ser apenas concomitante.

Além disso, a presença de variáveis de confusão não medidas, como o estado nutricional, o nível de educação ou o nível de envolvimento social, poderia sobrestimar o papel autónomo da saúde oral no aparecimento da demência.

- **A duração da observação é muitas vezes insuficiente nos ensaios terapêuticos**

A maioria dos ensaios clínicos que avaliam o impacto do tratamento periodontal na função cognitiva não ultrapassa os seis a doze meses. Este tempo é muitas vezes insuficiente para observar qualquer mudança tangível na trajetória cognitiva. É particularmente incompleto numa doença tão lentamente progressiva como a doença de Alzheimer. O estudo de Ide et al (2016), embora informativo, baseia-se num seguimento de apenas seis meses, com uma amostra de 60 pacientes. Os autores observaram um abrandamento significativo do declínio do ADAS-Cog nos indivíduos tratados, mas estes resultados devem ser confirmados numa população maior e durante um período mais longo.

Intervenções mais recentes, como a emulação efectuada por Schwahn et al (2021), compensam parcialmente esta limitação, simulando um ensaio aleatório com base em dados observacionais. No entanto, mesmo este tipo de concepção não permite tirar conclusões definitivas na ausência de uma verdadeira aleatorização, e as análises continuam a ser sensíveis a enviesamentos de seleção e de classificação. Outros investigadores estão a prolongar o tempo necessário para a recolha de dados experimentais antes das suas análises, a fim de ultrapassar estas limitações e garantir a fiabilidade dos resultados experimentais.

Além disso, poucos ensaios incluíram medidas intermédias para avaliar o efeito do tratamento periodontal nos biomarcadores inflamatórios (PCR, citocinas), nos biomarcadores microbianos ou na neuroimagem. A ausência destes dados secundários impede a validação completa da cadeia causal proposta.

- **Problemas de implementação clínica e representatividade**

Um último conjunto de limitações está relacionado com as dificuldades de aplicação efectiva dos protocolos na prática quotidiana. A maioria dos estudos inclui participantes relativamente autónomos, seguidos em centros universitários ou clínicas especializadas. Por conseguinte, é difícil generalizar os resultados obtidos a populações mais vulneráveis, nomeadamente sujeitos comorbilidades, residentes em lares de idosos ou pessoas em situação precária. Estas últimas são as mais afectadas e, no entanto, aquelas em que a investigação clínica aprofundada é mais complexa.

Além disso, os cuidados periodontais, embora eficazes, não são facilmente acessíveis a uma parte da população idosa devido ao seu custo, à sua natureza técnica ou à falta de cobertura total pelos regimes de seguro de saúde. Essas barreiras comprometem a tradução de evidências em uma estratégia de saúde pública equitativa e sustentável (Marchini et al., 2019).

5.1.2. Obstáculos estruturais, políticos e económicos

Apesar de um número crescente de temas de investigação centrados na relação entre a doença periodontal crónica e a doença de Alzheimer, existem obstáculos estruturais e sociais que impedem o progresso científico. As provas científicas deparam-se com estes obstáculos, o que reduz o impacto no pensamento coletivo e o interesse demonstrado pela manutenção de uma boa higiene oral como forma de prevenir o declínio cognitivo. Estes obstáculos não se devem apenas à falta de conhecimentos ou à inércia profissional, mas também a considerações económicas, institucionais, regulamentares e simbólicas, que influenciam o lugar da medicina oral nas políticas de saúde pública. As consequências são numerosas e em diferentes escalas: por um lado, a acessibilidade e a continuidade dos cuidados são limitadas e, por outro, a transformação dos modelos de cuidados no sentido de uma abordagem integrada e preventiva é retardada.

- **A saúde oral à margem do ecossistema médico**

No espírito coletivo, a saúde oral é vista como secundária e marginalizada na arquitetura dos sistemas de saúde. Em França, e em muitos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), a saúde oral esteve durante muito tempo confinada a uma esfera liberal, dissociada dos cuidados médicos reembolsados pela Segurança Social. Esta compartimentação estrutural contribuiu para uma falta de

coordenação interdisciplinar, particularmente entre dentistas, médicos de clínica geral e especialistas em envelhecimento.

Este problema foi evidenciado pela introdução do registo médico partilhado (DMP), que visa centralizar as informações de saúde de um doente. Embora o DMP funcione como um passaporte médico, não inclui sistematicamente dados dentários. O historial de doenças, alterações ou tratamentos dos tecidos periodontais ou dos dentes não é mencionado. A estrutura em árvore padrão não contém índices periodontais (PPD, CAL, BOP) nem tratamentos efectuados (destartarização, antibioticoterapia, colocação de próteses). Esta falta de integração cria um vazio de informação que impede uma abordagem verdadeiramente global dos pacientes idosos em risco de deficiência neurocognitiva.

A título de comparação, o modelo PACE dos Estados Unidos (Program of All-Inclusive Care for the Elderly) demonstrou os efeitos positivos da plena integração dos cuidados dentários nos percursos de cuidados geriátricos. Este programa baseia-se numa coordenação centralizada dos cuidados médicos, sociais, paramédicos e dentários, com um financiamento global do governo federal. Não só permite uma melhor monitorização da saúde oral, como também reduz significativamente as hospitalizações evitáveis (Oishi et al. 2021).

- **Financiamento inadequado e acordos de preços**

O segundo grande obstáculo reside nas modalidades de financiamento dos cuidados de saúde oral, que continuam a ser largamente inadaptadas às necessidades das populações de risco. Em França, os procedimentos periodontais específicos (check-up inicial, alisamento radicular, manutenção) são apenas parcialmente reembolsados pelo seguro nacional de saúde. Nas formas graves de infeção periodontal, as despesas suportadas pelos doentes podem atingir 200 a 500 euros por quadrante, o que representa um verdadeiro obstáculo ao acesso ao tratamento, nomeadamente para os reformados com rendimentos modestos.

Além disso, o tratamento é dissociado do contexto médico subjacente. Isto significa que não existem bónus de tratamento dentário para pacientes com diabetes, demência ou polipatologia. No entanto, estes doentes são mais vulneráveis a

complicações periodontais. Esta lógica é contrária às actuais recomendações de saúde pública, que apelam a que os cuidados sejam adaptados ao nível global de risco do paciente (Marchini et al., 2021).

Para ultrapassar estas barreiras ao acesso aos cuidados, os países anglo-saxónicos estão a experimentar modelos de preços de capitação, incorporando uma taxa anual fixa para a prevenção da saúde oral, associada a incentivos financeiros para os profissionais que cumpram as recomendações de boas práticas. Este tipo de modelo, inspirado nas Organizações de Cuidados Responsáveis (ACO), permitiria aumentar o valor dos cuidados preventivos, limitando simultaneamente os cuidados curativos dispendiosos a médio prazo.

- **Falta de formação interdisciplinar e compartimentação das competências**

A organização das competências profissionais também parece ser um fator-chave. A formação inicial dos cirurgiões-dentistas, embora tecnicamente rigorosa, continua a incluir pouco ensino de geriatria, de neuropsicologia ou de coordenação dos percursos de cuidados. Por outro lado, os médicos de clínica geral, neurologistas e geriatras raramente são treinados para reconhecer os sinais de doença periodontal ou para encaminhar os pacientes para tratamento dentário especializado.

Esta compartimentação de conhecimentos leva a uma falta de compreensão mútua das áreas de especialização de cada um e a uma perda de continuidade nos cuidados aos doentes. Até à data, existem poucos protocolos partilhados ou orientações interprofissionais para a coordenação de medidas preventivas. No entanto, os cuidados de saúde oral podem ser iniciados ou assumidos por profissionais não dentários (enfermeiros, assistentes de cuidados, farmacêuticos), desde que exista um quadro claro de delegação e formação adequada.

Na Suécia e no Japão, foram criados programas de formação cruzada, incluindo módulos obrigatórios de saúde oral nos currículos de enfermagem, medicina geral e cuidados domiciliários. Estas iniciativas levaram a um aumento significativo na deteção precoce da doença periodontal, particularmente em instituições (Jiang et al., 2021).

- **Escassez de estruturas móveis e instalações de cuidados adaptadas a pessoas dependentes**

Além disso, as pessoas idosas dependentes, em particular as que vivem em lares ou em casa com assistência, encontram grandes obstáculos logísticos no acesso aos cuidados dentários. A deslocação a um consultório dentário é muitas vezes difícil, ou mesmo impossível, devido a problemas motores, cognitivos ou comportamentais. O número de unidades dentárias móveis em França continua a ser extremamente limitado e as consultas ao domicílio não são organizadas nem recompensadas financeiramente.

Esta falta de alternativas reforça as desigualdades territoriais e sociais no acesso aos cuidados de saúde oral. Nas zonas rurais ou nos departamentos com falta de dentistas, os tempos de espera para uma consulta são longos e podem ultrapassar os três meses. Consequentemente, as pessoas são muitas vezes obrigadas a renunciar aos tratamentos, mesmo em caso de urgência (extracções, dores, próteses partidas).

A fim de reduzir este impacto organizacional, estão a ser estudadas soluções potenciais. Estas incluem, por exemplo, a criação de consultórios dentários geriátricos móveis, que se deslocam entre diferentes municípios e, nomeadamente, nos desertos médicos. Por outro lado, as consultas orais telemedicina em lares de idosos (teledentistry) são asseguradas em certas regiões para alargar o acesso às consultas preventivas. Os centros de saúde multidisciplinares estão a especializar-se em consultas de doenças periodontais crónicas e avançadas, aumentando assim a especialização local e centralizando as competências multidisciplinares. No entanto, estas acções, que foram experimentadas em pequena escala, requerem um financiamento a longo prazo e um compromisso político claro para poderem ser generalizadas.

- **Falta de indicadores de desempenho e de dados sobre a população**

Por último, a falta de indicadores de desempenho normalizados em matéria de saúde oral constitui um obstáculo à avaliação das políticas públicas. Não existe um registo nacional das taxas de periodontite, dos tratamentos efectuados ou dos níveis de cobertura protésica dos idosos. Esta invisibilidade estatística impede qualquer planeamento rigoroso das necessidades e dificulta a afetação de recursos específicos.

Além disso, os sistemas de codificação (CCAM, CIM-10) não permitem que os dados dentários sejam facilmente cruzados com os dados médicos. Estas lacunas de informação têm repercussões em grande escala, nomeadamente nos estudos de correlação que são distorcidos pela ausência de dados de análise. As coortes existentes (como CONSTANCES ou PAQUID) raramente incluem controlos orais sistemáticos. Esta falta

de dados estruturados dificulta a fundamentação dos pedidos de financiamento específico das autoridades de controlo.

Para colmatar estas lacunas, alguns países introduziram indicadores compostos (CPOD, pontuação ROHD, frequência de cuidados periodontais) nos seus cartões de pontuação de saúde pública. A OMS recomenda a criação de registos nacionais de saúde oral para as pessoas com mais de 65 anos, de modo a que as políticas de prevenção possam ser orientadas por critérios epidemiológicos sólidos.

5.2. Perspectivas de investigação e novas políticas públicas

A rápida evolução dos conhecimentos sobre a relação entre doenças periodontais e a doença de Alzheimer está a levar a uma reconfiguração estratégica das prioridades dos temas de investigação científica e política. Perante uma dupla urgência, sanitária, com o envelhecimento massivo da população, e cognitiva, com a prevalência crescente das demências, os programas de investigação multidisciplinares, coordenados e finalizados estão no centro das preocupações dos investigadores. Estes são acompanhados por uma vontade de transformar profundamente os dispositivos de saúde pública. Os desafios vão além do campo odontológico: eles envolvem uma reformulação das prioridades em matéria de prevenção, formação e financiamento, numa perspetiva global de promoção do envelhecimento saudável.

5.2.1. Prioridades da investigação fundamental: decifrar os mecanismos de causalidade

A primeira exigência científica consiste em reforçar a compreensão detalhada dos mecanismos fisiopatológicos que ligam a disbiose periodontal ao processo neurodegenerativo. Embora as hipóteses baseadas na inflamação sistémica, na neuroinvasão bacteriana e na permeabilidade da barreira hematoencefálica estejam agora solidamente fundamentadas, elas ainda precisam de validações experimentais robustas, nomeadamente em modelos murinos humanizados ou primatas.

Certas linhas de trabalho parecem prioritárias nos temas abordados, tais como:

- O papel exato das gingipaínas na agregação do peptídeo beta-amilóide e na fosforilação patológica da proteína *Tau* (Dominy et al., 2019).
- O efeito da colonização crônica de *P. gingivalis* na dinâmica da microglia e na resposta imunitária adaptativa.
- As alterações epigenéticas induzidas pela infecção oral prolongada nos genes de suscetibilidade à DA (TREM2, APOE, CD33).
- A interligação entre a microbiota oral e intestinal, no âmbito do eixo bidirecional «oral-intestino-cérebro» (Zhang et al., 2023).

Estas pistas devem ser abordadas numa lógica de investigação translacional, envolvendo simultaneamente médicos, biólogos celulares, neurocientistas e microbiologistas.

5.2.2. Desenvolvimento de biomarcadores validados e pontuações de risco integradas

Paralelamente, deve ser realizado um esforço estruturado para identificar e validar biomarcadores combinados (inflamatórios, microbianos, radiológicos) capazes de prever o risco de declínio cognitivo relacionado com a saúde oral. Os estudos revelam os alavancadores que permitiriam formalizar ainda mais os estudos. Em primeiro lugar, padronizar as dosagens séricas ou salivares de IgG direcionadas contra *P. gingivalis*, *T. denticola* e *F. nucleatum* permitiria criar uma tabela de referência confiável à qual se referir em caso de coleta. Essa escala poderia ser complementada pela calibração dos limites diagnósticos para as citocinas IL-6, *TNF- α* e IL-1 β relacionadas à periodontite. Por fim, a definição de uma pontuação composta que incluía índices periodontais clínicos (CAL, PPD, BOP), biomarcadores sistémicos e critérios cognitivos precoces proporcionaria uma visão global do risco individual de desenvolver estas patologias.

O objetivo seria construir uma escala de estratificação do risco de Alzheimer relacionado à saúde bucal, comparável aos scores de Framingham para o risco cardiovascular. Esse tipo de ferramenta permitiria a individualização da prevenção, com níveis de intervenção de acordo com o perfil biológico e clínico do indivíduo.

5.2.3. Lançamento de ensaios controlados randomizados multidomínios

A confirmação de uma relação causal entre periodontite e doença de Alzheimer requer a realização de ensaios controlados randomizados (ECR) bem construídos, comparando a evolução cognitiva de grupos tratados versus não tratados para a sua patologia oral. Poucos estudos foram realizados neste contexto até o momento. O estudo piloto de Ide et al. (2016) mostrou uma diferença significativa na progressão no ADAS-Cog seis meses após o tratamento periodontal, mas com um número limitado de participantes.

Os ECR em larga escala devem incluir:

- a inclusão de pacientes de alto risco (portadores de APOE ϵ 4, diabéticos, indivíduos com pontuação elevada no AD na ressonância magnética),
- uma randomização em dois grupos: cuidados periodontais intensivos (SRP + manutenção + probióticos) versus cuidados habituais,
- um acompanhamento longitudinal de, no mínimo, 24 meses,
- múltiplos desfechos: evolução cognitiva, progressão da atrofia hipocampal, inflamação sistêmica, qualidade de vida.

Uma iniciativa europeia poderia ser incluída no programa Horizon Europe ou no EJP (European Joint Programme on Neurodegenerative Disease Research), integrando vários centros universitários e plataformas de cuidados dentários.

5.2.4. Integração nas políticas de prevenção do envelhecimento

No plano das políticas públicas, o reconhecimento da saúde bucodentária como um fator determinante para o envelhecimento saudável exige a sua inclusão explícita nos planos nacionais para a doença de Alzheimer. Em França, a estratégia nacional de saúde 2023-2030 prevê uma vertente sobre a prevenção da perda de autonomia, mas sem menção específica à dimensão oral.

São necessárias várias ações:

- Inclusão do exame oral sistemático nas consultas de prevenção aos 60 anos e nos exames geriátricos municipais,

- Criação de um pacote de prevenção periodontal com cobertura de 100% para indivíduos em risco,
- Formação de médicos de clínica geral e profissionais de saúde para o reconhecimento de sinais de alerta periodontais,
- Criação de uma rede de cirurgiões dentistas com estruturas de cuidados de Alzheimer (CMA, EHPAD, dispositivos MAIA).

A França poderia inspirar-se no modelo sueco, no qual a gestão integrada da saúde oral em idosos se baseia numa rede de segurança pública, combinando financiamento estatal, exames de rastreio sistemáticos e redes territoriais de cuidados coordenados.

5.2.5. Inclusão nos indicadores de desempenho e programas de investigação públicos

Por fim, a agenda de investigação deve ser apoiada por uma integração concreta da saúde oral nos indicadores de desempenho em saúde pública. Atualmente, quase todos os barómetros epidemiológicos nacionais (DREES, Santé Publique France) excluem os indicadores dentários ou não os cruzam com dados de dependência ou declínio cognitivo.

As bases de dados de coorte (CONSTANCES, E3N, PAQUID) devem incluir sistematicamente:

- um balanço oral codificado (índices DMFT, pontuação ROHD, presença de próteses),
- marcadores salivares padronizados,
- medidas de desempenho cognitivo cruzadas com variáveis orais.

A inclusão desses parâmetros permitiria realizar estudos observacionais em larga escala, testar os efeitos de políticas territoriais direcionadas e avaliar o retorno sobre o investimento das ações preventivas (France Alzheimer, 2025).

A médio prazo, poderia ser criado um Observatório Nacional de Saúde Oral dos Idosos, com a missão de monitorizar a epidemiologia, promover boas práticas e apoiar inovações organizacionais (teledontologia, cuidados móveis, cooperação interprofissional).

6. Prevenção e tratamento

6.1. Prevenção cruzada

6.1.1. Factores sistémicos comuns

A doença periodontal e a doença de Alzheimer (DA) partilham um conjunto dos chamados factores de risco sistémicos modificáveis, ou seja, factores que podem ser atenuados através de intervenções orientadas para o estilo de vida. Estes factores influenciam processos fisiopatológicos interdisciplinares, nomeadamente a inflamação crónica, o metabolismo energético e a imunidade das mucosas. A sua identificação conjunta em ambas as doenças reforça a hipótese de uma vulnerabilidade comum baseada num fundo inflamatório de baixo grau.

Entre os factores mais frequentemente observados encontram-se a obesidade abdominal, a diabetes de tipo 2, um estilo de vida sedentário, o tabagismo e uma dieta pró-inflamatória. Estas condições estão associadas a um risco acrescido de declínio cognitivo (Parums, 2024 ; Thawabteh et al., 2024), mas também a um agravamento das formas graves de periodontite crónica, caracterizadas pela perda de ligação clínica e pela reabsorção óssea progressiva. O impacto destes factores é mediado principalmente pelo estabelecimento de uma inflamação sistémica de baixo grau, definida como uma elevação moderada e persistente de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) ou o fator de necrose tumoral alfa (*TNF- α*), na ausência de infeção aguda.

Ao nível gengival, esta inflamação difusa conduz a uma alteração da microvascularização e a uma hipoxia local, condições favoráveis à expansão de bactérias anaeróbias como a *Porphyromonas gingivalis*. Estes agentes patogénicos orais produzem lipopolissacáridos (LPS), cuja disseminação na circulação sistémica ativa os receptores *TLR4* (Toll-like recetor 4), presentes nomeadamente nas células endoteliais e microgliais (Zhou et al., 2024). Esta ativação promove a libertação de mediadores inflamatórios e altera a permeabilidade da barreira hemato-encefálica, facilitando a passagem de sinais inflamatórios para o parênquima cerebral. Neste sentido, a translocação de LPS e a deteção de fragmentos bacterianos no tecido cerebral de doentes de Alzheimer suportam a hipótese de uma via oral-sistémica de propagação inflamatória.

Em termos metabólicos, a diabetes de tipo 2 é um fator de risco bidirecional. A hiperglicemia crónica e a resistência à insulina prejudicam a função imunitária, reduzem

a capacidade de conter a infecção periodontal e promovem a neuroinflamação. Estes desequilíbrios também afectam a depuração do péptido β amiloide ($A\beta$) no cérebro, contribuindo para a sua acumulação tóxica e para a progressão da doença de Alzheimer (Parums, 2024). A periodontite, por sua vez, é agravada em diabéticos mal controlados, ilustrando um ciclo inflamatório e metabólico vicioso.

O papel do microbiota intestinal e oral como um modulador chave da imunidade e da inflamação é também central. A disbiose, definida como uma perda de diversidade bacteriana associada a um aumento de agentes patogénicos, reduz a produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), como o butirato. Estes metabolitos têm propriedades anti-inflamatórias, protegem a barreira intestinal e reforçam a regulação microglial. Em caso de desequilíbrio, a sua deficiência promove uma resposta imunitária exacerbada, contribuindo para a neurodegeneração (Zheng & Wang, 2025).

Finalmente, as exposições ambientais, como a poluição do ar - particularmente o dióxido de nitrogénio (NO_2) - foram associadas a um risco aumentado de DA (Parums, 2024) e ao agravamento da inflamação crónica, incluindo a periodontal. As partículas finas induzem stress oxidativo que perturba os mecanismos antioxidantes celulares, exacerba a ativação imunitária e compromete a homeostasia dos tecidos. Estes efeitos sistémicos vêm juntar-se a desequilíbrios pré-existentes e aceleram cascatas patológicas convergentes.

6.1.2. O papel da saúde oral na prevenção da doença de Alzheimer

A manutenção de uma saúde oral óptima é uma componente essencial das estratégias de prevenção primária da doença de Alzheimer (DA). De facto, a evidência disponível aponta para a existência de mecanismos indirectos mas convergentes entre a inflamação gengival crónica e a progressão dos processos neurodegenerativos (Zhou et al., 2024 ; Zheng & Wang, 2025). A cavidade oral é uma importante porta de entrada para agentes patogénicos e mediadores inflamatórios que podem influenciar o funcionamento do sistema nervoso central à distância, através da circulação sistémica.

A prevenção primária da doença periodontal baseia-se na educação terapêutica do paciente, na modificação de comportamentos nocivos e na introdução de um tratamento regular. Graziani (2024) sublinha a importância da formação em técnicas de escovagem eficazes, em particular a técnica de “Bass modificado”, que permite a remoção selectiva

da placa bacteriana da linha da gengiva. Este conhecimento técnico é tanto mais pertinente quanto a acumulação de biofilme é um fator de disbiose, ou seja, de desequilíbrio do microbiota oral, associado a uma inflamação crónica de baixo grau. Esta inflamação, inicialmente localizada, pode mais tarde tornar-se sistémica e contribuir para a permeabilização da barreira hemato-encefálica.

O acompanhamento regular pelo cirurgião-dentista, associado a uma profilaxia mecânica profissional, permite a identificação precoce de sinais de periodontite incipiente, como a hemorragia à sondagem (BOP). Este índice clínico, utilizado como marcador de inflamação gengival, está correlacionado com um aumento das citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente a interleucina-6 (IL-6) e o *TNF- α* . Estes mesmos mediadores encontram-se em níveis elevados no líquido cefalorraquidiano de doentes com DA, sugerindo uma potencial influência dos focos inflamatórios orais no microambiente cerebral (Zhou et al., 2024 ; Zhang et al., 2022).

Para além das medidas mecânicas, a dieta é uma alavanca fundamental. O estudo de Woelber et al (2023) salienta a eficácia de uma dieta anti-inflamatória, caracterizada por um elevado teor de fibras, ácidos gordos polinsaturados ómega 3 e antioxidantes naturais, bem como por uma redução drástica dos alimentos ultraprocessados. Esta dieta conduz a uma redução significativa do BOP, mesmo na ausência de tratamento periodontal mecânico. Além disso, esta dieta é semelhante à dieta mediterrânica, reconhecida pelo seu efeito neuroprotector documentado em coortes com risco de doença de Alzheimer (Parums, 2024 ; Zhang et al., 2023).

Os mecanismos envolvidos parecem envolver uma modulação positiva do microbiota intestinal e oral, com um aumento da produção de metabolitos anti-inflamatórios, em particular ácidos gordos de cadeia curta (AGCC). Estes têm efeitos reguladores sobre as células imunitárias periféricas e as células microgliais, bem como reforçam a integridade da barreira hemato-encefálica (Zheng & Wang, 2025).

Outra via promissora é a utilização de probióticos orais. Estes microrganismos vivos, como o *Lactobacillus reuteri*, administrados sob a forma de comprimidos ou pastilhas, são capazes de reequilibrar a flora bacteriana oral, limitando a proliferação dos agentes patogénicos associados à periodontite (Mendonça, 2024). Ao reduzir a carga inflamatória local, estas intervenções poderiam limitar indiretamente a ativação da microglia e a neuroinflamação periférica associada à DA.

Por fim, as abordagens individualizadas são particularmente importantes no caso de indivíduos idosos ou em situação de vulnerabilidade social, nomeadamente nas zonas rurais onde o acesso aos cuidados de saúde oral é limitado. Xu et al (2024) salientam a necessidade de oferecer aconselhamento nutricional personalizado, bem como programas adequados de cessação do tabagismo. Estes doentes, que combinam frequentemente os riscos da periodontite e do declínio cognitivo, constituem um alvo prioritário para os programas de prevenção integrados.

Em última análise, a saúde periodontal parece ser um determinante modificável do risco de declínio cognitivo. A introdução de protocolos de cuidados orais precoces, acompanhados de medidas de higiene e dietéticas, pode representar, em última análise, uma estratégia de saúde pública destinada a reduzir a incidência da DA em populações de risco.

6.1.3. Impacto das intervenções cognitivas na saúde periodontal

A doença de Alzheimer (DA), através da deterioração progressiva das funções cognitivas, tem um impacto indireto mas significativo na saúde oral dos doentes. As abordagens de prevenção terciária, destinadas a abrandar o declínio funcional, incluem intervenções cognitivas não farmacológicas, como a estimulação mental regular, a atividade física adaptada e a manutenção de laços sociais. Embora estas intervenções sejam direccionadas para o apoio neurológico, têm efeitos benéficos interdisciplinares, particularmente na esfera periodontal.

A manutenção da função executiva - a capacidade de planear, organizar e iniciar acções - é essencial para uma higiene oral independente e eficaz. Quando estas funções são afectadas, como é o caso nas fases iniciais da doença de Alzheimer, a frequência e a qualidade da escovagem diminuem significativamente. Isto leva a uma acumulação de placa dentária e a um aumento da hemorragia à sondagem (BOP), um marcador de inflamação gengival. Neste sentido, a estimulação cognitiva, ao reforçar a atenção, a memória processual e os automatismos comportamentais, pode ajudar a manter as rotinas de higiene oral (Moussavi et al., 2024).

Além disso, a atividade física regular, definida como um esforço físico moderado a sustentado durante pelo menos 150 minutos por semana, é recomendada na prevenção da doença de Alzheimer devido aos seus efeitos neuroprotectores. A nível sistémico, reduz a inflamação crónica, melhora a vascularização periférica e otimiza as respostas imunitárias. Estes efeitos são igualmente benéficos para os tecidos periodontais, nomeadamente nos pacientes idosos ou polimórbidos, em que a circulação gengival é frequentemente afetada (Parums, 2024; Zhang et al., 2023).

É também de salientar o impacto das interações sociais na adesão aos cuidados dentários. O isolamento social, associado a um risco acrescido de depressão e de declínio cognitivo, contribui para o abandono das actividades de cuidados. Pelo contrário, as actividades de grupo, as intervenções psicossociais e o apoio familiar favorecem o acesso a consultas dentárias regulares, a recordação das práticas de higiene diárias e a motivação para procurar cuidados. Parums (2024) salienta que a estimulação cognitiva proporcionada por um ambiente relacional rico é uma alavanca essencial para preservar a reserva cognitiva e a neuroplasticidade, dois factores determinantes da manutenção funcional.

Entre as abordagens mais recentes, a estimulação magnética transcraniana repetida (EMTr) é uma técnica de neuromodulação não invasiva em rápido crescimento. Baseia-se na aplicação de campos magnéticos pulsados que têm como alvo o córtex pré-frontal dorsolateral, uma região envolvida nas funções executivas, na memória de trabalho e na regulação emocional. A rTMS actua modulando a excitabilidade neuronal: a altas frequências (≥ 10 Hz), reforça a conectividade funcional, com efeitos cognitivos positivos transitórios. Na DA, segundo Moussavi et al (2024), este tipo de estimulação demonstrou uma melhoria moderada mas significativa de certas funções cognitivas, como a atenção e o planeamento, durante períodos de 4 a 8 semanas.

Estas melhorias, embora temporárias, podem ter repercussões práticas na saúde periodontal. De facto, a manutenção da iniciação comportamental e da memória processual é essencial para a realização de tarefas de higiene oral de forma autónoma. Consequentemente, qualquer ganho cognitivo, mesmo que limitado no tempo, pode atrasar a perda de controlo sobre os cuidados pessoais e reduzir a exposição à inflamação gengival crónica.

No entanto, devem ser tidas em conta algumas limitações. Em particular, o estudo de Moussavi et al (2024) relata a variabilidade inter-individual nos resultados e a presença de efeitos placebo não negligenciáveis com os dispositivos simulados. Além disso, nenhum estudo até à data avaliou diretamente o impacto da rTMS no comportamento de higiene oral ou nos marcadores clínicos periodontais. Estes factores justificam uma futura investigação intersectorial envolvendo neurologistas, periodontologistas e especialistas em envelhecimento.

As estratégias cognitivas e comportamentais incorporadas nos protocolos de gestão da DA oferecem benefícios que vão para além do campo neurológico. Ao apoiar as competências necessárias para a auto-gestão da saúde oral, ajudam a limitar o agravamento da doença periodontal e a preservar a qualidade de vida dos pacientes ao longo do curso da doença.

6.2. Abordagens terapêuticas combinadas

Embora a prevenção seja a base fundamental da luta contra as doenças crónicas, não é suficiente face às formas avançadas ou sintomáticas. A doença de Alzheimer (DA) e a doença periodontal, enquanto patologias inflamatórias persistentes com uma componente multifatorial, requerem estratégias terapêuticas integradas capazes de visar tanto as manifestações locais como os mecanismos sistémicos subjacentes. A emergência de dados convergentes sobre as suas interações bidireccionais exige que se repensem os paradigmas tradicionais de tratamento, centrando-se em alavancas comuns: inflamação, imunidade, microbiota, vascularização e plasticidade celular.

Este capítulo explora as intervenções terapêuticas susceptíveis de ter um impacto simultâneo na esfera oral e no sistema nervoso central. Examina os efeitos potenciais dos tratamentos periodontais na progressão da doença de Alzheimer e a influência das terapias cognitivas e neurobiológicas na saúde oral. Uma análise dos avanços tecnológicos, dos biomateriais inteligentes e das estratégias de imunomodulação fornece uma panorâmica das vias mais prometedoras, muitas das quais se encontram ainda em fase experimental.

Ao combinar estes dados, temos de identificar as condições para uma verdadeira sinergia terapêutica que seja simultaneamente baseada em provas e adaptável às especificidades individuais. O desafio consiste em passar de uma abordagem baseada em

órgãos para uma compreensão baseada em redes em que os tecidos de suporte dentário, as vias imunitárias periféricas e o cérebro interagem de forma dinâmica. A ambição deste capítulo é, portanto, dupla: lançar as bases para uma medicina integrativa do envelhecimento e identificar os obstáculos que precisam de ser ultrapassados para tornar estas abordagens combinadas operacionais na prática clínica.

6.2.1. Terapias periodontais que influenciam a progressão da doença de Alzheimer

As terapias periodontais, embora originalmente concebidas para tratar danos locais nos tecidos do aparelho de suporte dentário, estão agora a atrair um interesse crescente como intervenções sistêmicas indirectas que podem influenciar o curso de certas doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer (DA). Esta perspetiva baseia-se na identificação de ligações patogénicas convergentes, nomeadamente a inflamação crónica, a disbiose microbiana e as respostas imunitárias periféricas.

O tratamento periodontal padrão baseia-se principalmente no alisamento radicular (RPS), que envolve o desbridamento subgengival mecânico utilizando instrumentos ultrasónicos e curetas manuais. O objetivo deste tratamento é eliminar o biofilme bacteriano patogénico e o cálculo subgengival, os principais contribuintes para a inflamação gengival. De acordo com Zhu (2021) e Mendonça (2024), o SRP resulta numa redução significativa do sangramento à sondagem (BOP), numa diminuição da profundidade da bolsa periodontal (PPD) e num ganho do nível de inserção clínica (CAL), indicadores fundamentais da saúde periodontal.

No entanto, para além de melhorar os parâmetros clínicos locais, estes procedimentos têm repercussões sistêmicas. A inflamação gengival é uma fonte persistente de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, *TNF- α*) e mediadores microbianos como os lipopolissacáridos (LPS). A sua difusão na circulação contribui para um estado inflamatório de baixo grau, que é um fator agravante na fisiopatologia da DA. Uma redução da inflamação periodontal poderia, portanto, ajudar a diminuir os níveis circulantes destes mediadores, limitando assim a sua influência na ativação microglial cerebral (Zhou et al., 2024, p. 1797).

Para além dos PRS, podem ser utilizados adjuvantes biológicos para modular a microbiota oral de forma mais fina. Por exemplo, o *Lactobacillus reuteri*, administrado sob a forma de comprimidos ou pastilhas, promove uma recolonização oral benéfica, reduzindo as espécies pró-inflamatórias (Mendonça, 2024). Esta modulação da microbiota poderia, por efeito indireto, limitar a translocação dos agentes patogénicos ou dos seus derivados tóxicos para as estruturas cerebrais, contribuindo assim para atenuar a ativação da microglia associada à neuroinflamação.

O uso de lasers Er:YAG e Nd:YAG, em associação com o SRP, constitui outro avanço terapêutico significativo. Esses dispositivos atuam por fotoablação e fotobiomodulação, facilitando a desinfecção profunda dos tecidos periodontais e a regeneração tecidual. Zhu (2021) relata uma melhoria conjunta do CAL e do BOP após terapia combinada, especialmente em áreas anatómicas complexas. Em escala sistémica, uma redução da carga bacteriana e da permeabilidade epitelial gengival diminui os riscos de disseminação microbiana crónica, podendo assim limitar a exposição cerebral a agentes inflamatórios (Zhou et al., 2024).

Além disso, a administração local de géis antibióticos à base de metronidazol, de libertação prolongada, permite uma ação direcionada sem efeitos secundários sistémicos. Esta abordagem, documentada por Shanmugasundaram (2022), reforça o controlo do biofilme e da inflamação local, o que poderia reduzir indiretamente os sinais inflamatórios sistémicos envolvidos nos mecanismos amiloidogénicos.

Por fim, o surgimento de biomateriais chamados «inteligentes» abre novas perspetivas no tratamento de formas avançadas de periodontite, com potenciais repercussões na modulação sistémica da inflamação. Esses materiais não se limitam a uma função mecânica de preenchimento ou suporte: eles interagem ativamente com o microambiente imunológico local para promover a regeneração tecidual, ao mesmo tempo que limitam os sinais pró-inflamatórios prejudiciais.

Entre essas inovações, os revestimentos de implantes dopados com selénio se destacam por suas propriedades antimicrobianas e antioxidantes. O selénio, um oligoelemento essencial, é capaz de neutralizar espécies reativas de oxigénio (ROS) e reduzir o stress oxidativo local, que é um fator agravante importante na periodontite crónica. Como indica Shashikiran (2023), esses revestimentos também estimulam a osteogénese peri-implantar, promovendo uma melhor integração dos implantes nos

tecidos ósseos alterados pela inflamação. Esta ação combinada, tanto estrutural como biológica, poderia reduzir indiretamente a ativação sistêmica da imunidade inata, nomeadamente limitando a libertação de citocinas pró-inflamatórias a partir dos locais gengivais.

Paralelamente, as nanopartículas à base de ferro, estudadas por Sun (2024), demonstraram uma capacidade notável de polarizar os macrófagos para um fenótipo M2. Essa polarização, definida como a mudança dos macrófagos ativados para um estado anti-inflamatório e reparador, permite conter respostas imunitárias excessivas, ao mesmo tempo que promove a cicatrização dos tecidos. No contexto periodontal, essa orientação celular contribui para restabelecer um equilíbrio imunitário favorável à estabilidade dos tecidos de suporte.

Além disso, essa regulação local poderia exercer efeitos em cascata em todo o eixo imuno-sistêmico. Ao diminuir a produção periférica de mediadores inflamatórios circulantes, como o *TNF- α* ou o IL-1 β , esses biomateriais poderiam atenuar indiretamente os sinais inflamatórios crónicos envolvidos na ativação microglial no cérebro. Zheng e Wang (2025) demonstraram, em modelos murinos, que a regulação dos macrófagos e a redução da carga inflamatória periférica contribuem para limitar os depósitos amilóides e preservar as funções cognitivas.

Em suma, as terapias periodontais, quando bem conduzidas, podem ter um efeito regulador não só nos tecidos gengivais, mas também nos processos inflamatórios sistêmicos. O seu impacto indireto nos mecanismos neurodegenerativos torna-as potenciais alavancas complementares nas estratégias de retardamento da DA, especialmente em pacientes com comorbilidades ou pouco elegíveis para tratamentos farmacológicos centrais.

6.2.2. Tratamentos para Alzheimer e considerações bucodentárias

Os tratamentos atuais da doença de Alzheimer (DA) visam principalmente os mecanismos moleculares centrais da neurodegeneração, nomeadamente a acumulação do peptídeo β -amilóide (A β), a fosforilação anormal da proteína *Tau* e a neuroinflamação crónica. No entanto, a implementação e a eficácia dessas intervenções podem ser

influenciadas, direta ou indiretamente, pelo estado de saúde bucodental do paciente, em particular pela presença de doenças periodontais ativas.

Entre as abordagens farmacológicas mais avançadas, os anticorpos monoclonais anti-A β representam uma importante inovação terapêutica. O Lecanemab, um anticorpo humanizado, tem como alvo específico as protofibrilas solúveis do peptídeo A β , ou seja, as formas intermediárias neurotóxicas que precedem a formação das placas senis. A sua administração regular permitiu retardar de forma modesta, mas significativa, o declínio cognitivo em pacientes com DA em estágio inicial (Pernecky et al., 2024). Por seu lado, o Donanemab tem como alvo a forma piroglutamato modificada do A β (A β N3pE), mais estável e difícil de eliminar, com uma eficácia aumentada na eliminação do amiloide, embora sem efeito decisivo na progressão clínica das formas avançadas da doença (Jucker & Walker, 2023).

No entanto, estes tratamentos não estão isentos de efeitos indesejáveis. As anomalias de imagem relacionadas com o amiloide (ARIA), e em particular a ARIA-E (Amyloid-Related Imaging Abnormalities – Edema), são as mais frequentemente relatadas. Essas anomalias traduzem-se em edemas cerebrais ou micro-hemorragias, frequentemente detetadas por ressonância magnética, e aparecem mais frequentemente em portadores do alelo APOE ϵ 4 ou em pacientes com angiopatia amiloide cerebral pré-existente (Jucker & Walker, 2023).

A saúde oral pode desempenhar um papel crítico aqui. De facto, a periodontite ativa constitui um foco de inflamação crónica de baixo grau, caracterizada pela libertação contínua de citocinas pró-inflamatórias (*TNF- α* , IL-6) e produtos bacterianos como lipopolissacarídeos (LPS). Esses mediadores sistémicos são suscetíveis de comprometer a barreira hematoencefálica e aumentar a permeabilidade vascular cerebral, o que poderia, teoricamente, agravar os efeitos secundários dos anticorpos monoclonais, facilitando a sua passagem não controlada para o tecido cerebral (Zhou et al., 2024).

Além disso, o sucesso terapêutico dos anticorpos anti-A β depende, em parte, da sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e fixar-se seletivamente aos depósitos amilóides. Esta eficácia pode ser comprometida por um estado inflamatório

sistêmico persistente. Ao alterar a função endotelial cerebral, uma inflamação periférica de origem periodontal poderia reduzir a biodisponibilidade cerebral do tratamento e diminuir o seu impacto terapêutico. Nesta perspectiva, um controle prévio das infecções orais e uma avaliação periodontal sistemática devem fazer parte integrante do protocolo terapêutico, a fim de otimizar a tolerância e a eficácia das bioterapias anti-A β .

Outras estratégias farmacológicas exploram a modulação da neuroinflamação, nomeadamente através do recetor TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cell 2). A administração da sua forma solúvel (sTREM2) estimula um fenótipo microglial protetor capaz de reforçar a eliminação dos detritos amilóides e apoiar a homeostase sináptica (Zhou et al., 2024). No entanto, este mecanismo permanece sensível ao ambiente inflamatório global: a persistência de sinais pró-inflamatórios periféricos, como os provenientes de focos periodontais crónicos, pode interferir com esta regulação microglial.

De forma complementar, a inibição da enzima USP25, envolvida na desregulação da degradação da APP (proteína precursora amilóide), mostrou uma redução da ativação microglial e uma melhoria do desempenho cognitivo em modelos transgénicos de DA (Zheng & Wang, 2025). Mais uma vez, a presença de estímulos inflamatórios crónicos pode contrariar os efeitos benéficos esperados, sublinhando a importância de controlar as fontes periféricas de inflamação antes de iniciar uma intervenção tão direcionada.

Intervenções não farmacológicas, como a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS), também podem interagir indiretamente com a saúde bucal. Como demonstrado por Moussavi et al. (2024), essa técnica melhora temporariamente as funções executivas em pacientes com DA leve a moderada. No entanto, a sua eficácia depende fortemente do estado geral do paciente, nomeadamente do seu nível de adesão aos cuidados e da sua estabilidade fisiológica. A má saúde oral, frequentemente associada a dores crónicas, desnutrição ou má observância terapêutica, pode alterar as condições de acesso e os benefícios destas abordagens.

Além disso, distúrbios da mastigação, xerostomia induzida por certos tratamentos ou dores periodontais podem comprometer a ingestão correta de medicamentos orais, reduzir o apetite e fragilizar o estado nutricional. Essas complicações, embora indiretas,

influenciam a farmacocinética e a tolerância dos tratamentos e, portanto, devem ser sistematicamente levadas em consideração no acompanhamento terapêutico.

Em última análise, o sucesso das terapias da DA sejam elas farmacológicas ou não depende de uma coordenação interdisciplinar rigorosa. A integração da saúde oral na avaliação pré-terapêutica, o controlo da inflamação periférica e a adaptação dos cuidados à realidade cognitiva do paciente são condições indispensáveis para garantir uma medicina de precisão, verdadeiramente global e individualizada.

6.3. Possibilidades de avanços futuros

Os recentes avanços nas áreas do tratamento de doenças periodontais e da doença de Alzheimer (DA) sugerem perspectivas terapêuticas convergentes, baseadas numa compreensão comum dos mecanismos imunoinflamatórios crónicos, da degeneração tecidual e das alterações da homeostase celular. Em ambos os casos, a investigação está a afastar-se progressivamente de uma abordagem exclusivamente sintomática para se orientar para estratégias combinadas, personalizadas e direcionadas para o hospedeiro. As nanotecnologias, em particular, ilustram essa dinâmica: as nanopartículas à base de ferro, estudadas em periodontologia, modulam a polarização dos macrófagos para um perfil anti-inflamatório (M2), reduzindo a liberação de citocinas deletérias e estimulando a regeneração tecidual (Sun, 2024). Paralelamente, abordagens semelhantes, como a modulação da via TREM2 ou a inibição da enzima USP25, permitiram, em modelos murinos de MA, uma restauração parcial das funções microgliais e uma redução dos depósitos amilóides (Zhou et al., 2024; Zheng, 2025). Estas estratégias visam a inflamação crónica de baixo grau, um fator-chave na progressão das duas patologias.

A inovação em biomateriais insere-se nesta mesma lógica terapêutica. Na periodontologia, os revestimentos dopados com selénio ou enriquecidos com hidroxiapatite-gelatina estimulam a osteogénese, ao mesmo tempo que exercem uma ação antibacteriana, oferecendo assim um suporte bioativo para a reparação das perdas ósseas alveolares. Embora esses dispositivos ainda estejam em fase pré-clínica, seu desempenho na adesão celular e na redução da carga patogénica os torna candidatos promissores para uma regeneração periodontal de nova geração. Por outro lado, em neurologia, as técnicas

de regeneração estrutural continuam limitadas pela complexidade do tecido nervoso central. Os esforços concentram-se mais na proteção funcional, através de abordagens como a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS), cujos efeitos benéficos sobre a cognição, embora transitórios, poderiam ser potencializados por uma associação com intervenções farmacológicas (Moussavi et al., 2024).

A nível molecular, os anticorpos monoclonais ditos de segunda geração, como o Lecanemab ou o Donanemab, permitiram uma redução da carga amilóide e um abrandamento do declínio cognitivo, desde que administrados precocemente (Pernecky et al., 2024). No entanto, os efeitos indesejáveis relacionados com a eliminação da amilóide, nomeadamente anomalias de imagem do tipo ARIA-E, ainda limitam a sua difusão clínica, em particular em doentes portadores de angiopatia amilóide cerebral (Jucker & Walker, 2023). Na periodontologia, trabalhos preliminares estão interessados na modulação genética local para estimular a regeneração do ligamento periodontal, numa abordagem semelhante de restauração da função alterada. Em ambas as disciplinas, as técnicas de terapia genética e edição do genoma, ainda em fase fundamental, suscitam um interesse crescente, mas deparam-se com importantes obstáculos éticos, técnicos e regulamentares, nomeadamente na aplicação aos loci de resiliência identificados por pontuações poligénicas (Zhou et al., 2024).

A integração de tecnologias emergentes constitui outro campo de inovação comum. A inteligência artificial (IA), ainda ausente dos protocolos periodontais atuais, poderia permitir a estratificação dos pacientes de acordo com o seu perfil imunológico e microbiótico, melhorando assim a indicação e o planeamento de tratamentos adjuvantes (Graziani, 2024). Na MA, esta tecnologia já é utilizada para analisar assinaturas multibiomarcadores provenientes de imagens e análises genéticas. De forma convergente, as ferramentas da nanomedicina oferecem uma perspetiva de administração direcionada de agentes terapêuticos, seja ao nível do biofilme periodontal, seja através da barreira hematoencefálica, embora ainda faltem validações em humanos em ambos os campos.

No entanto, persistem vários obstáculos estruturais. A heterogeneidade dos protocolos clínicos, a ausência de biomarcadores combinados oro-neurológicos, o elevado custo dos dispositivos tecnológicos e a formação necessária para a sua implementação impedem a sua integração nos cuidados padrão (Mendonça, 2024; Liu,

2019). Além disso, os critérios de sucesso terapêutico continuam demasiado centrados em medidas isoladas (redução de bolsas, pontuações cognitivas brutas), sem ter em conta parâmetros sistémicos nem a qualidade de vida global do paciente. Face a estas limitações, várias recomendações impõem-se: incentivar ensaios clínicos multicêntricos que integrem co-endpoints cognitivos e periodontais; desenvolver pontuações compostas de resposta que incluam inflamação, genética e biomarcadores microbianos; e conceber algoritmos de decisão inteligentes para orientar o tratamento em função do fenótipo do paciente.

Em suma, a convergência das estratégias terapêuticas em periodontologia e neurodegeneração exige uma mudança de paradigma: pensar o tratamento não mais apenas por órgão, mas por rede fisiopatológica comum. A inflamação crónica, a disfunção imunológica e a degradação tecidual são pontos de intersecção que justificam uma abordagem unificada, transdisciplinar e estratificada.

III. CONCLUSÃO

Em conclusão, esta investigação demonstra que as doenças periodontais crónicas e a doença de Alzheimer não podem ser consideradas como duas entidades independentes, mas sim como parte de um conjunto de interações fisiopatológicas complexas. A inflamação sistémica persistente, a translocação de patógenos orais e a modulação das respostas imunitárias surgem como mecanismos centrais que explicam a existência de um eixo « boca-cérebro », atualmente cada vez melhor documentado.

A análise da literatura científica evidencia vários elementos concordantes: a deteção de bactérias periodontopatogénicas e dos seus produtos tóxicos no tecido cerebral, a elevação concomitante de mediadores inflamatórios e a influência de certos fatores de suscetibilidade genética, como o alelo APOE ε4, reforçam a hipótese de um elo biológico tangível entre a saúde oral e o declínio cognitivo. Além disso, alguns dados clínicos longitudinais sugerem que uma abordagem rigorosa da saúde periodontal poderá contribuir para retardar a progressão dos distúrbios cognitivos, abrindo assim caminho a estratégias preventivas inovadoras.

Estes resultados, embora promissores, devem ser interpretados com cautela. A heterogeneidade dos protocolos, as limitações metodológicas dos estudos existentes e a dificuldade em estabelecer uma relação causal direta convidam à prudência. Sublinha-se, sobretudo, a necessidade de prosseguir a investigação numa perspetiva multidisciplinar, que associe as neurociências, a imunologia, a medicina oral e a saúde pública, de modo a consolidar as evidências e definir recomendações clínicas robustas.

Assim, esta análise confirma a importância de considerar a saúde oral como um elemento integrante na prevenção global do envelhecimento cognitivo. A perspetiva de uma melhor integração da saúde oral nas estratégias de acompanhamento das populações envelhecidas constitui uma via concreta para melhorar a qualidade de vida e reduzir o impacto social da demência.

IV. BIBLIOGRAFIA

1. Abeysinghe, A. A. D. T., Deshapriya, R. D. U. S., & Udawatte, C. (2020). Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. *Life Sciences*, 256, 117996. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117996>
2. Alzheimer's Association. (n.d.). *What is Alzheimer's disease? Symptoms & causes*. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>
3. Arévalo-Caro, C., Arce Retana, M., Losada Amaya, S., Arboleda, H., Gallart-Palau, X., & Serra, A. (2025). APOE4, Alzheimer's and periodontal disease: A scoping review. *Ageing Research Reviews*, 105, 102649. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102649>
4. Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1–6. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
5. Bednorz, A., & Religa, D. (2023). Utility of the Comprehensive Trail Making Test in the Assessment of Mild Cognitive Impairment in Older Patients. *Brain Sciences*, 13(11), 1520. <https://doi.org/10.3390/brainsci13111520>
6. Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Hossain, S., El-Hajj, Z. W., Weiss, J., & Zonderman, A. B. (2020). Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 75(1), 157–172. <https://doi.org/10.3233/JAD-200064>
7. Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Hedges, D. W., Erickson, L. D., Gale, S. D., Weiss, J., El-Hajj, Z. W., Evans, M. K., & Zonderman, A. B. (2024). Infection burden, periodontal pathogens, and their interactive association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. *Alzheimer's & Dementia*, 20(9), 6468–6485. <https://doi.org/10.1002/alz.14141>
8. Blum, D., Buée, L., & Pasquier, F. (2017, 6 juillet ; rév. 2019, 8 janvier). *Maladie d'Alzheimer : Une maladie neurodégénérative complexe mais de mieux en mieux comprise*. Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/alzheimer-maladie/>
9. Borsa, L., Ortis, M., Dubois, M., Vincent-Bugnas, S., Chevalier, M., Tonoyan, L., Lupi, L., Sacco, G., & Doglio, A. (2021). Presence of periodontal pathogens in elderly people diagnosed with Alzheimer's disease: A case-control study (ORAMICAL). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17), 9312. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179312> (Consulté le 20 juillet 2025)

10. Borsa, L., Vincent-Bugnas, S., Sacco, G., Chevalier, M., Tonoyan, L., Ortis, M., Lupi, L., & Doglio, A. (2022). Periodontal microbiota in elderly people diagnosed with Alzheimer's disease: A case-control study protocol (ORAMICAL). *Methods and Protocols*, 5(4), 57. <https://doi.org/10.3390/mps5040057>
11. Bretecher, C. A., Verot, A., Teschuk, J. M., Uehara, M. A., Fitzgerald, P. B., Koski, L., Lithgow, B. J., & Moussavi, Z. (2024). Quantitative Analysis of Factors of Attrition in a Double-blind rTMS Study for Alzheimer Treatment. *Alzheimer disease and associated disorders*, 38(3), 288–291. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000633>
12. Bui, F. Q., Almeida-da-Silva, C. L. C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., Asadi, H., & Ojcius, D. M. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 115, 108856. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>
13. Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., ... & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S20), S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
14. Chapple, I. L. C., Van der Weijden, F., Doerfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., ... & Graziani, F. (2022). Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 49(S24), 42–59. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12366>
15. Chen, C. K., Wu, Y. T., & Chang, Y. C. (2017). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9, 56. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6>
16. Di Stefano, M., Polizzi, A., Santonocito, S., Romano, A., Lombardi, T., & Isola, G. (2022). Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 5142. <https://doi.org/10.3390/ijms23095142>
17. Dibello, V., Lozupone, M., Manfredini, D., Dibello, A., Zupo, R., Sardone, R., Daniele, A., Lobbezoo, F., & Panza, F. (2021). Oral frailty and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*, 16(11), 2149–2153. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.310672>
18. Dioguardi, M., Crincoli, V., Laino, L., Alovise, M., Sovereto, D., Mastrangelo, F., Lo Russo, L., & Lo Muzio, L. (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), 495. <https://doi.org/10.3390/jcm9020495>
19. Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., Nguyen, M., Haditsch, U., Raha, D., Griffin, C., Holsinger, L. J., Arastu-

- Kapur, S., Kaba, S., Lee, A., Ryder, M. I., Potempa, B., Mydel, P., Hellvard, A., Adamowicz, K., & Potempa, J. (2019). *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 5(1), eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
20. Dr Rives – Iraty Dentaire. (2025). *Parodontie*. <https://dr-rives-clement.chirurgiens-dentistes.fr/les-traitements-dentaires/parodontie/>
21. Mendonça, A. C. P., Ribeiro, A. A., de Carvalho, M. D., Ribeiro, E. D. P., Oliveira, L. D., & Taba, M. (2024). Probiotics in the non-surgical treatment of periodontitis: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Oral Health*, 24, 1224. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05027-6>
22. Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M. O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet. Neurology*, 20(6), 484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
23. Eldufani, J., & Blaise, G. (2019). The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: A review of recent clinical applications. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 5, 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.03.004>
24. France Alzheimer. (2025). *France Alzheimer – Ensemble, faisons reculer la maladie*. <https://www.francealzheimer.org/>
25. Gadhawe, K., Kumar, D., Uversky, V. N., & Giri, R. (2021). A multitude of signaling pathways associated with Alzheimer's disease and their roles in AD pathogenesis and therapy. *Medicinal Research Reviews*, 41(5), 2689–2745. <https://doi.org/10.1002/med.21719>
26. Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2025). Periodontal Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
27. Gasner, N. S., Brizuela, M., & Schure, R. S. (2025). Necrotizing Periodontal Diseases. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
28. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, 7(2), e105–e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
29. Graves, D. T., Corrêa, J. D., & Silva, T. A. (2019). The oral microbiota is modified by systemic diseases. *Journal of Dental Research*, 98(2), 148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>
30. Graziani, F., Izzetti, R., Perić, M., Marhl, U., Nisi, M., & Gennai, S. (2024). Early periodontal wound healing after chlorhexidine rinsing: A randomized

- clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 28(6), 354. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05643-0>
31. Griem, F., Gödderz, I., Merl, J., et al. (2023). Immune-related signature of periodontitis and Alzheimer's disease: transcriptomic analysis reveals crosstalk genes and key immune cells. *Frontiers in Genetics*, 14, 1230245. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1230245>
32. Gupta, G. L., & Samant, N. P. (2021). Current druggable targets for therapeutic control of Alzheimer's disease. *Contemporary Clinical Trials*, 109, 106549. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106549>
33. Hajishengallis G. (2022). Interconnection of periodontal disease and comorbidities: Evidence, mechanisms, and implications. *Periodontology 2000*, 89(1), 9–18. <https://doi.org/10.1111/prd.12430>
34. Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 30–44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
35. Harding A, Singhrao SK. Periodontitis and Dementia: A Bidirectional Relationship? *Journal of Dental Research*. 2021;101(3):245-246. doi:[10.1177/00220345211043461](https://doi.org/10.1177/00220345211043461)
36. Hashioka, S., Inoue, K., Miyaoka, T., Hayashida, M., Wake, R., Oh-Nishi, A., & Inagaki, M. (2019). The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 20(15), 3723. <https://doi.org/10.3390/ijms20153723>
37. Healthdirect Australia. (n.d.). *Alzheimer's disease*. <https://www.healthdirect.gov.au/alzheimers-disease>
38. Hollmann, P. (2022). Update: FDA approval of Biogen's aducanumab. *Geriatric Nursing*, 43, 318–319. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2021.12.018>
39. Huang, Z., Hao, M., Shi, N., Wang, X., Yuan, L., Yuan, H., & Wang, X. (2025). *Porphyromonas gingivalis*: a potential trigger of neurodegenerative disease. *Frontiers in immunology*, 16, 1482033. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1482033>
40. Huys, V. (2021). Le rôle de l'anamnèse dans la co-construction du diagnostic. *Espaces Linguistiques*, (2). <https://doi.org/10.25965/espaces-linguistiques.344>
41. Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., Fuller, J., Ibbett, P., Raybould, R., Thomas, R., Puenter, U., Teeling, J., Perry, V. H., & Holmes, C. (2016). Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 11(3), e0151081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>
42. Inserm. (2024). *Maladie d'Alzheimer*. Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/alzheimer-maladie/>.

43. Institut Pasteur. (2025). *Maladie d'Alzheimer*. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/alzheimer-maladie>.
44. Itzhaki, R. F., Lathe, R., Balin, B. J., Ball, M. J., Bearer, E. L., Braak, H., ... & Miklossy, J. (2020). Microbes and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 75(1), 1–16. <https://doi.org/10.3233/JAD-160152>
45. Jucker, M., & Walker, L. C. (2023). Alzheimer's disease: From immunotherapy to immunoprevention. *Cell*, 186(20), 4260–4270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.021>
46. Jacqmin-Gadda, H., & Joly, P. (2024). Lutter contre l'hypertension, le diabète et l'inactivité physique pour prévenir la démence. *Médecine/Sciences (Paris)*, 40(6–7), 501–504. <https://doi.org/10.1051/medsci/2024068>
47. Jiang, C. M., Chu, C. H., Duangthip, D., Ettinger, R. L., Hugo, F. N., Kettratad-Pruksapong, M., Liu, J., Marchini, L., McKenna, G., Ono, T., Rong, W., Schimmel, M., Shah, N., Slack-Smith, L., Yang, S. X., & Lo, E. C. M. (2021). Global perspectives of oral health policies and oral healthcare schemes for older adult populations. *Frontiers in Oral Health*, 2, 703526. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.703526>
48. Kamer, A. R., Morse, D. E., Holm-Pedersen, P., Mortensen, E. L., Avlund, K., & Debling, D. (2019). Periodontal inflammation in relation to cognitive function and dementia. *Psychiatry Research*, 282, 112593. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112593>
49. Kamer, A. R., Pirraglia, E., Tsui, W., Rusinek, H., Vallabhajosula, S., Mosconi, L., ... & de Leon, M. J. (2020). Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiology of Aging*, 93, 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038>
50. Kelekar, U., Pan, X., Philippou, E., Muhammad, T., Heyn, P. C., & Wu, B. (2025). Associations between oral health measures and cognitive function in middle aged and older Indian adults. *Scientific Reports*, 15, Article 13183. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90756-z>
51. Leblhuber, F., Huemer, J., Steiner, K., Gostner, J. M., & Fuchs, D. (2020). Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease?. *Wiener klinische Wochenschrift*, 132(17-18), 493–498. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01638-5>
52. Leblhuber, F., Huemer, J., Steiner, K., Gostner, J. M., & Fuchs, D. (2020). Correction to: Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease?. *Wiener klinische Wochenschrift*, 132(17-18), 549–550. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01647-4>
53. Li, Q., He, S., Chen, Y., Feng, F., Qu, W., & Sun, H. (2018). Donepezil-based multi-functional cholinesterase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 158, 463–477. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.031>

54. Li, W., Wang, X., Tian, Y., & Xu, L. (2019). A novel multi-locus genetic risk score identifies patients with higher risk of generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, 91(3), 293–301. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0135>
55. Li, X., Yao, C., Lan, D., Chen, Y., Wang, Y., & Qi, S. (2024). *Porphyromonas gingivalis* promote microglia M1 polarization through the NF- κ B signaling pathway. *Heliyon*, 10(15), e35340. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35340>
56. Liu, J., Chang, L., Song, Y., Li, H., & Wu, Y. (2019). The role of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 43. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00043>
57. Loe, H., Theilade, E., & Jensen, S. B. (1965). Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology*, 36(3), 177–187. <https://doi.org/10.1902/jop.1965.36.3.177>
58. Lorenzini, L., Collij, L. E., Tesi, N., Vilor-Tejedor, N., Ingala, S., Blennow, K., Foley, C., Frisoni, G. B., Haller, S., Holstege, H., van der Lee, S., Martinez-Lage, P., Marioni, R. E., McCartney, D. L., O'Brien, J., Oliveira, T. G., Payoux, P., Reinders, M., Ritchie, C., ... Barkhof, F. (2024). Alzheimer's disease genetic pathways impact cerebrospinal fluid biomarkers and imaging endophenotypes in non-demented individuals. *Alzheimer's & Dementia*, 20(9), 6146–6160. <https://doi.org/10.1002/alz.14096>
59. Maitre, Y., Mahalli, R., Micheneau, P., Delpierre, A., Amador, G., & Denis, F. (2021). Evidence and therapeutic perspectives in the relationship between the oral microbiome and Alzheimer's disease: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21), 11157. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111157>
60. Marchini, L., Ettinger, R., Caprio, T., & Jucan, A. (2019). Oral health care for patients with Alzheimer's disease: An update. *Special Care in Dentistry*, 39(3), 262–273. <https://doi.org/10.1111/scd.12375>
61. Miao, D., Zhou, X., Wu, X., Chen, C., & Tian, L. (2022). Hippocampal morphological atrophy and distinct patterns of structural covariance network in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Frontiers in Psychology*, 13, 980954. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.980954>
62. Munugala, S., Marathe, A. P., Vijayakumar, R., & Kumaran, K. (2024). Alzheimer's disease classification using CUDA-accelerated DenseNet201 and VGG16. In *Proceedings of the International Conference on IoT Based Control Networks and Intelligent Systems (ICICNIS-2024)* (pp. 1616–1619). IEEE. <https://doi.org/10.1109/ICICNIS64247.2024.10823113>
63. Nadim, R., Tang, J., Dilmohamed, A., Yuan, S., Wu, C., Bakre, A. T., Partridge, M., Ni, J., Copeland, J. R., Anstey, K. J., & Chen, R. (2020). Influence of periodontal disease on risk of dementia: A systematic literature review and a meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 35(9), 821–833. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00648-x>

64. Noble, J. M., Scarmeas, N., Celenti, R. S., Elkind, M. S. V., Wright, C. B., Schupf, N., & Papapanou, P. N. (2014). Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS ONE*, 9(12), e114959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114959>
65. Oishi, M. M., Childs, C. A., Gluch, J. I., & Marchini, L. (2021). Delivery and financing of oral health care in long-term services and supports: A scoping review. *Journal of the American Dental Association*, 152(6), 474–482. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2020.12.004>
66. Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2023). Démence <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
67. Paganini-Hill, A., White, S. C., & Atchison, K. A. (2012). Dentition, dental health habits, and dementia: the Leisure World Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(8), 1556–1563. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04064.x>
68. Pan, N., Liu, S., Ge, X., Zheng, Y., & for Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2025). Association of hippocampal atrophy with tau pathology of temporal regions in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 104(1), 191–199. <https://doi.org/10.1177/13872877251314785>
69. Parums, D. V. (2024). A review of the current status of disease-modifying therapies and prevention of Alzheimer's disease. *Medical Science Monitor*, 30, e945091. <https://doi.org/10.12659/MSM.945091>
70. PasseportSanté. (2025). *En quoi consiste le MoCA, le test cognitif* ? <https://www.passeportsante.net/fr/psychologie/Fiche.aspx?doc=moca-consiste-test-cognitif>
71. Perneczky, R., Dom, G., Chan, A., Falkai, P., & Bassetti, C. (2024). Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 31(2), e16049. <https://doi.org/10.1111/ene.16049>
72. Poole, S., Singhrao, S. K., Kesavalu, L., Curtis, M. A., & Crean, S. (2015). Determining the presence of Periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *Journal of Alzheimer's Disease*, 36(4), 665–677. <https://doi.org/10.3233/JAD-121918>
73. Pruntel, S. M., van Munster, B. C., de Vries, J. J., Vissink, A., & Visser, A. (2023). Oral health as a risk factor for Alzheimer disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 10(4), 642–650. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.82>
74. ResearchGate. (2022). *Portrait d'Aloïs Alzheimer et Auguste Deter*. https://www.researchgate.net/figure/Portrait-dAlois-Alzheimer-et-Auguste-Deter_fig1_365892976
75. ResearchGate. (2023). *Comparação de um cérebro saudável com um cérebro com Alzheimer*. https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Comparacao-de-um-cerebro-saudavel-com-um-cerebro-com-Alzheimer-Adaptado-de_fig1_377083724

76. Rong, X., Xiang, L., Li, Y., Yang, H., Chen, W., Li, L., Liang, D., & Zhou, X. (2020). Chronic periodontitis and Alzheimer disease: A putative link of serum proteins identification by 2D-DIGE proteomics. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 248. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00248>
77. Ryder, M. I., & Xenoudi, P. (2021). Alzheimer disease and the periodontal patient: New insights, connections, and therapies. *Periodontology 2000*, 87(1), 32–42. <https://doi.org/10.1111/prd.12389>
78. Saha, C., Dastgheib, Z., ... & Moussavi, Z. (2024). Does Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Alzheimer's Patients Improve Cognition or Depression or Both? [Nom de la revue]. <https://doi.org/10.1177/26331055241268108>
79. Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Berglundh, T., & Papapanou, P. N. (2020). Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(S22), 4–60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>
80. Scott, J., Biancardi, A. M., Jones, O., & Andrew, D. (2023). Artificial Intelligence in Periodontology: A Scoping Review. *Dentistry Journal*, 11(2), 43. <https://doi.org/10.3390/dj11020043>
81. Schwahn, C., Frenzel, S., Holtfreter, B., Van der Auwera, S., Pink, C., Bülow, R., Friedrich, N., Völzke, H., Biffar, R., Kocher, T., & Grabe, H. J. (2021). Effect of periodontal treatment on preclinical Alzheimer's disease—Results of a trial emulation approach. *Alzheimer's & Dementia*, 17(12), 1966–1976. <https://doi.org/10.1002/alz.12378>
82. Sedghi, L. M., Bacino, M., & Kapila, Y. L. (2021). Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 766944. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.766944>
83. Sedghi, L., DiMassa, V., Harrington, A., Lynch, S. V., & Kapila, Y. L. (2021). The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontology 2000*, 87(1), 107–131. <https://doi.org/10.1111/prd.12393>
84. Shanmugasundaram, S., Mahendra, J., Mahendra, L., & Anandakrishna, L. (2022). Effect of topical ozonated olive oil on gingival inflammation: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Translational Medicine*, 20, 487. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03487-4>
85. Singh, S., Awasthi, A., Corrie, L., Singh, S. K., & Gulati, M. (2020). Multiple target-based combination therapy of galantamine, memantine and lycopene for the possible treatment of Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses*, 143, 109879. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109879>
86. Singh, S., Mahajan, M., Kumar, D., Singh, K., Chowdhary, M., & Amit. (2023). An inclusive study of recent advancements in Alzheimer's disease: A comprehensive review. *Neuropeptides*, 102, 102369. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2023.102369>

87. Sochocka, M., Sobczyński, M., Sender-Janeczek, A., Zwolińska, K., Błachowicz, O., Tomczyk, T., Ziętek, M., & Leszek, J. (2017). Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Current Alzheimer research*, 14(9), 978–990. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170316163340>
88. Société Française de Parodontologie et d'Implantologie Orale (SFPIO). (2018). *Nouvelle classification des maladies parodontales et péri-implantaires*. [PDF]. SFPIO. https://www.sfpio.com/images/Articles/PlaquetteGSK_NvlleCalssificationMalParo.pdf
89. Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x>
90. Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L. Jr. (2002). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(Suppl 3), 112–122. <https://www.arestinprofessional.com/siteassets/docs/student/Socransky-2002-Periodontol.pdf>
91. Sorsa, T., Gursoy, U. K., Nwhator, S., Hernandez, M., Tervahartiala, T., & Leppilahti, J. (2020). Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 83(1), 130–138. <https://doi.org/10.1111/prd.12101>
92. Sousa, B. M. (2017). *Abordagem Terapêutica na Doença de Alzheimer* (Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve). <http://hdl.handle.net/10400.1/10408>
93. Sparks Stein, P., Steffen, M. J., Smith, C., Jicha, G., Ebersole, J. L., Abner, E., & Dawson, D. (2012). Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 8(3), 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.04.006>
94. Srivastava, S., Ahmad, R., & Khare, S. K. (2021). Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 216, 113320. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113320>
95. Sun, Y., Zhang, Y., Lin, J., Li, C., Zhu, B., Liu, X., Zhang, Y., & Yu, H. (2024). The effect of iron oxide nanoparticles on macrophage polarization and periodontitis. *Journal of Nanobiotechnology*, 22, 2592. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02592-4>
96. Syrjäälä, A.-M. H., Ylöstalo, P., Ruoppi, P., Komulainen, K., Hartikainen, S., Sulkava, R., & Knuuttila, M. (2012). Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology*, 29(1), 36–42. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2010.00396.x>

97. Tenchov, R., Sasso, J. M., & Zhou, Q. A. (2024). Alzheimer's Disease: Exploring the Landscape of Cognitive Decline. *ACS chemical neuroscience*, 15(21), 3800–3827. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.4c00339>
98. Teixeira, F. B., Saito, M. T., Matheus, F. C., Prediger, R. D., Yamada, E. S., Maia, C. S. F., & Lima, R. R. (2017). Periodontitis and Alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 327. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00327>
99. Thawabteh, A. M., Ghanem, A. W., AbuMadi, S., Taher, D., Jaghama, W., Karaman, D., & Karaman, R. (2024). Recent advances in therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules*, 29(21), 5131. <https://doi.org/10.3390/molecules29215131>
100. Thoe, E. S., Fauzi, A., Tang, Y. Q., Chamyuang, S., & Chia, A. Y. Y. (2021). A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease. *Life Sciences*, 276, 119129. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119129>
101. Todaka, H., Arikawa, M., Noguchi, T., Ichikawa, A., & Sato, T. (2021). Donepezil, an anti-Alzheimer's disease drug, promotes differentiation and regeneration in injured skeletal muscle through the elevation of the expression of myogenic regulatory factors. *European Journal of Pharmacology*, 911, 174528. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174528>
102. Vaz, M., & Silvestre, S. (2020). Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *European Journal of Pharmacology*, 887, 173554. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>
103. Verma, A., Azhar, G., Patyal, P., Zhang, X., & Wei, J. Y. (2025). *Porphyromonas gingivalis*-Lipopolysaccharide induced caspase-4 dependent noncanonical inflammasome activation drives Alzheimer's disease pathologies. *Cells*, 14(11), 804. <https://doi.org/10.3390/cells14110804>
104. Villain, N. (2022). Therapeutic news in Alzheimer's disease: Soon a disease-modifying therapy? *Revue Neurologique*, 178, 437–440. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.02.456>
105. Villoria, G. E. M., Fischer, R. G., Tinoco, E. M. B., Meyle, J., & Loos, B. G. (2024). Periodontal disease: A systemic condition. *Periodontology 2000*, 96(1), 7–19. <https://doi.org/10.1111/prd.12616>
106. Wang, W. Y., Tan, M. S., Yu, J. T., & Tan, L. (2019). Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Annals of Translational Medicine*, 7(15), 373. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.06.62>
107. Woelber, J. P., Gebhardt, D., & Hujoel, P. P. (2023). Free sugars and gingival inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(8), 984–996. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13831>
108. Wu, D. T., Cho, Y. W., Spalti, M. D., Bishara, M., & Nguyen, T. T. (2023). The link between periodontitis and Alzheimer's disease – Emerging clinical

- evidence. *Dentistry Review*, 3, 100062. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2022.100062>
109. Xu, C., Bi, S., Zhang, W., & Luo, L. (2024). The effects of creatine supplementation on cognitive function in adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1424972. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1424972>
 110. Yi, H., Lee, J.-Y., Choi, Y.-H., et al. (2023). APOE4, Alzheimer's and periodontal disease: scoping review highlights genetic inflammation link. *Journal of Oral Microbiology*, 17, 81. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102649>
 111. Zeng, Q., Fang, Q., Zhou, X., Yang, H., Dou, Y., Zhang, W., Gong, P., & Rong, X. (2021). Cofilin 2 acts as an inflammatory linker between chronic periodontitis and Alzheimer's disease in amyloid precursor protein/presenilin 1 mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14, 728184. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.728184>
 112. Zetterberg, H., & Blennow, K. (2021). Moving fluid biomarkers for Alzheimer's disease from research tools to routine clinical diagnostics. *Molecular Neurodegeneration*, 16(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00445-9>
 113. Zhang, Z., Liu, D., Liu, S., Zhang, S., & Pan, Y. (2021). The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 585917. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.585917>
 114. Zhang, M., Zhang, S., & Li, W. (2023). Oral bacteria and Alzheimer's disease: A review of epidemiological and pathological mechanisms. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1291455. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1291455>
 115. Zhang, G., Zheng, J., Zhou, Y. et al. From teeth to bone: dental caries has causal effects on osteoporosis and osteoporotic fracture. *BMC Oral Health* 25, 340 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12903-025-05735-7>
 116. Zhu, J., Wei, R., Lv, X., & Qu, C. (2021). Efficacy of a combined Er:YAG laser and Nd:YAG laser in non-surgical treatment for severe periodontitis. *Lasers in Medical Science*, 37, 1095–1100. <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03357-3>

Anexos

Annexo 1 : Autorização de uso da figura 2

SC Salomé Couque 11:45
À : barbara.sousa@gmail.com >

Permission to Reproduce a Figure from Your Thesis

Dear Ms. Sousa,

I hope this message finds you well. My name is **Salomé Couque**, and I am a dental student at **Egas Moniz University, Lisbon**, currently completing my final-year thesis on the relationship between periodontal diseases and Alzheimer's disease.

I recently had the pleasure of consulting your thesis:

Sousa, Bárbara Martins. (2017). *Abordagem terapêutica na doença de Alzheimer* Therapeutic approach in Alzheimer's disease.

I found your work to be very valuable and informative. In particular, the figure comparing a healthy brain with a brain affected by Alzheimer's disease ("*Comparação de um cérebro saudável com um cérebro com Alzheimer*"), which you adapted and included in your thesis, would be highly relevant to my research and would greatly enrich my discussion.

Annexo 2 : Autorização de uso da figura 3

SC Salomé Couque samedi
Cher Docteur Rives, J'espère que vous alle...

CR Clément Rives hier
À : Salomé Couque >

Rép. : Demande d'autorisation d'utilisation d'un schéma dans le cadre de ma thèse

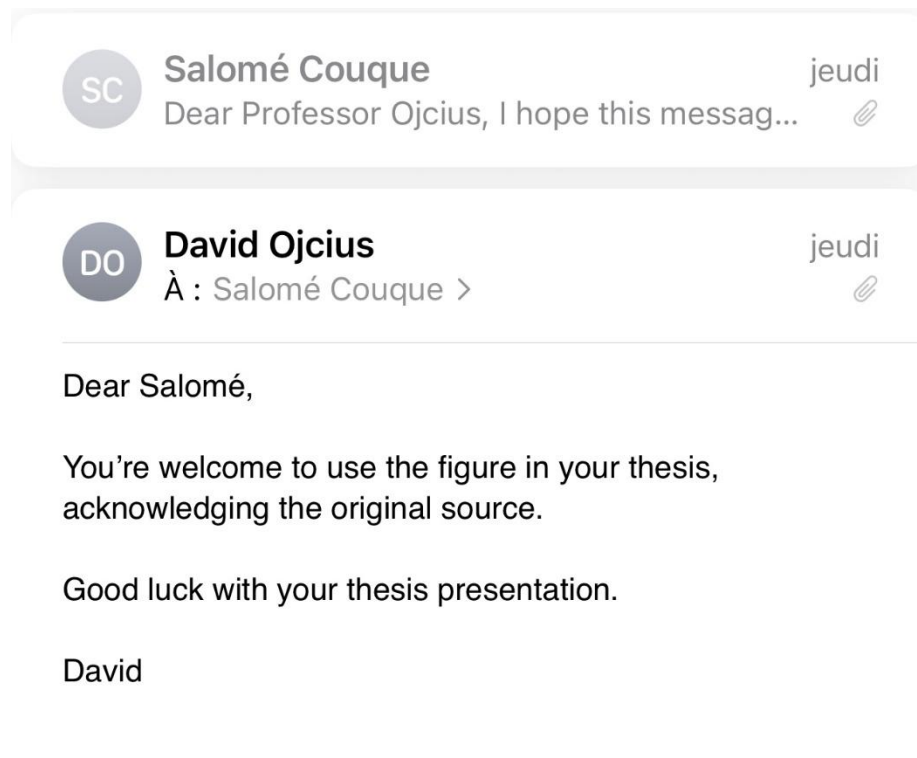
Bonjour Salomé,

Je te donne mon accord, mais le dessin original n'est pas de moi, je l'avais pris sur internet et je l'avais un peu remodifié.

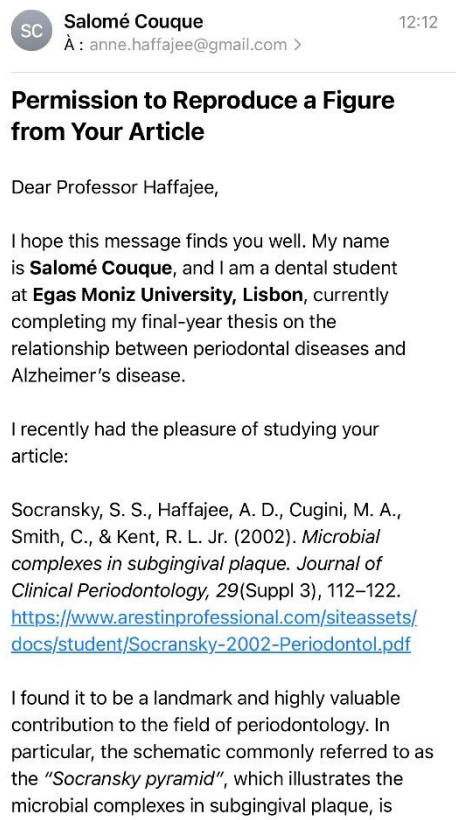
Bon courage

Dr Clément RIVES
- Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire en Odontologie
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice et Endodontie
UFR des Sciences Odontologiques de Bordeaux
Hôpital Saint-André CHU de Bordeaux
- Chirurgien-dentiste libéral

Annexo 3 : Autorização de uso da figura 4



Annexo 4 : Autorização de uso da figura 5



Annexo 5 : Autorização de uso da figura 6


Salomé Couque
 À : rafalima@ufpa.br >

jeudi

Permission to Reproduce a Figure from Your Article

Dear Professor Lima,

I hope this message finds you well. My name is Salomé Couque, and I am a dental student at Egas Moniz University, Lisbon, currently completing my final-year thesis on the relationship between periodontal diseases and Alzheimer's disease.

I recently had the pleasure of studying your article:

Teixeira, F. B., Saito, M. T., Matheus, F. C., Prediger, R. D., Yamada, E. S., Maia, C. S. F., & Lima, R. R. (2017). Periodontitis and Alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 327. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00327>

I found it to be an extremely rich and insightful contribution to the field. In particular, the schematic illustrating the pathogenetic mechanisms of periodontitis and its relationships

Annexo 6 : Autorização de uso da figura 7


Salomé Couque
 À : hashioka@f2.dion.ne.jp >

jeudi

Permission to Reproduce Figure from Your Article

Dear Professor Hashioka,

I hope this message finds you well. My name is Salomé Couque, and I am a dental student at Egas Moniz University, Lisbon, currently completing my final-year thesis on the relationship between periodontal diseases and Alzheimer's disease.

I recently had the pleasure of studying your article:

Hashioka, S., Inoue, K., Miyaoka, T., Hayashida, M., Wake, R., Oh-Nishi, A., & Inagaki, M. (2019). The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3723. <https://doi.org/10.3390/ijms20153723>

I found it to be a very insightful and valuable contribution to the field. In particular, the schematic illustrating the presumed mechanisms by which periodontitis may cause neuroinflammation is highly relevant to my thesis and would greatly enhance my discussion