



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ALZHEIMER E DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho submetido por

**Patrice Thierry Cambon**

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Setembro de 2020**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ALZHEIMER E DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho submetido por

**Patrice Thierry Cambon**

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

**Professor Vítor Tavares**

**Setembro de 2020**



## Agradecimentos:

Quero agradecer ao meu orientador, Vítor Tavares, pelo seu apoio, dedicação e pedagogia de modo a que tivesse sido possível escrever esta tese, e pelo ensino dado durante o meu curso.

Aos professores do júri pela honra que me dão por avaliarem o meu trabalho final deste curso.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, aos seus docentes e funcionários, por me terem acolhido e me terem permitido assimilar os conhecimentos e valores éticos que queria para esta profissão cuja realização vale muito.

Quero agradecer à minha família por ter sempre acreditado em mim nos meus projetos e ambições.

Aos meus pais, Thierry e Geneviève, por terem sempre querido o meu bem e o melhor para mim. Por terem insistido quando devia continuar as minhas realizações e por todo o amor e compaixão que me deram.

À minha irmã, Lucille, que sempre soube ser a pessoa incrível que é, pelos momentos passados juntos e pelos momentos que estão para vir.

Ao meu irmão, Maxime, por ter querido sempre puxar-me para cima, pelas risadas e lembranças da nossa infância.

À minha avó, Jeanne, pela sua benevolência e mostrar-me uma coragem e um exemplo constante, ensinando-me o que era saber viver.

Ao meu grande tio Claude pela sua imensa generosidade, apoio e gentileza desde sempre.

Aos meus amigos de sempre Alexis, Cédric, Quentin, Alexandre e aos meus amigos que fiz na Egas, Thomas, Juuuu, Rom, Cam, Damien, Charley, Maud, Sarah, Henri, François, Emeline, Sandie, Philippe e Nico, Anne-B, Marcelle e João marcaram momentos inesquecíveis na minha vida e trouxeram muitas felicidades.

A todas as pessoas que mencionei, esta tese é dedicada a vocês.







## Resumo:

A doença de Alzheimer e a doença Periodontal são duas patologias com consequências inflamatórias que levam a destruições teciduais e às disfunções funcionais do cérebro e da cavidade oral respectivamente.

A doença de Alzheimer é uma doença degenerativa do cérebro que resulta numa perda progressiva da memória, perturbações do pensamento, deterioração e alterações da personalidade e do humor, criando pânico e angústia no doente. É um distúrbio que tem um carácter progressivo que conduz à morte.

A doença Periodontal é um termo muito geral que corresponde a diversas doenças que atingem os tecidos de suporte dos dentes, o periodonto. A origem da doença Periodontal pode ser diversa. A interação entre o hospedeiro e o microbioma patogénico desencadeia respostas inflamatórias, cujas consequências são responsáveis pelo desenvolvimento da gengivite e periodontite.

A longo prazo a periodontite irá provocar a destruição tecidual com a criação de diversos produtos pró-inflamatórios. A disbiose do microbioma oral favorece a efetividade de algumas bactérias periodontais tais como *Porphyromonas Gengivalis*, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, e espiroquetas. Estas podem circular até o cérebro onde participam na criação de novas moléculas pró-inflamatórias e na ativação microglial, efetuando assim uma libertação de proteínas Tau hiperfosforiladas e de placas A $\beta$  que, em conjunto com as citocinas, cria um ambiente neurotóxico e neurodegenerativo para o cérebro.

Apesar de haver mais evidências científicas ligando as duas patologias, são necessários mais estudos para ter mais dados e caracterizar melhor a ligação entre estas duas doenças.

Palavras-chaves: Doença periodontal; Alzheimer; Inflamação; Microbioma oral.



## Abstract:

Alzheimer's disease and Periodontal Disease are two pathologies with inflammatory consequences that lead to tissue destruction and functional dysfunction of the brain and oral cavity respectively.

Alzheimer's disease is a degenerative disease of the brain resulting in progressive loss of memory, thought disorders, deterioration and changes in personality and mood, creating panic and distress in the patient. It is a disorder that has a progressive character that leads to death.

Periodontal disease is a very general term that corresponds to several diseases that affect the tissues supporting the teeth, the periodontium. The origin of Periodontal Disease can be diverse. The interaction between the host and the pathogenic microbiome triggers inflammatory responses, the consequences of which are responsible for the development of gingivitis and periodontitis.

In the long run periodontitis will cause tissue destruction with the creation of several pro-inflammatory products. Oral microbioma dysbiosis favors the effectiveness of some periodontal bacteria such as *Porphyromonas Gingivalis*, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, and spirochetes. These can circulate to the brain where they participate in the creation of new pro inflammatory molecules and microglial activation, thus effecting a release of Tau hyperphosphorylated proteins and plaques A $\beta$  which together with cytokines creates a neurotoxic and neurodegenerative environment for the brain.

Although there is more scientific evidence linking the two pathologies, more studies are needed to have more data and better characterize the link between these two diseases

Keywords: Periodontal disease; Alzheimer; Inflammation; Oral microbioma.



# Índice geral:

<b>Resumo:</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract:</b> .....	<b>3</b>
<b>Índice geral:</b> .....	<b>5</b>
<b>Lista de siglas:</b> .....	<b>7</b>
<b>Índice de figuras:</b> .....	<b>9</b>
<b>Índice de tabelas:</b> .....	<b>11</b>
<b>Introdução:</b> .....	<b>13</b>
<b>Desenvolvimento:</b> .....	<b>15</b>
<b>1 A doença de Alzheimer:</b> .....	<b>15</b>
1.1 Generalidades: .....	15
1.1.1 História e dados .....	15
1.1.2 Sintomas .....	16
1.2 Etiopatogénese: .....	17
1.2.1 Etiologia: .....	17
1.2.2 A hipótese amiloide .....	18
1.3 Diagnóstico: .....	21
1.3.1 O diagnóstico clássico: .....	21
1.3.2 Os Biomarcadores como critérios de diagnóstico: .....	22
1.3.3 Meios complementares de diagnóstico .....	25
1.3.4 Diagnóstico diferencial .....	26
1.4 Tratamento: .....	27
<b>2 Doença periodontal:</b> .....	<b>31</b>
2.1 Definição, periodonto e causas .....	31
2.1.1 Definição: .....	31
2.1.2 Periodonto .....	31
2.1.3 Origens da doença: .....	32
2.2 Patogénese .....	33
2.2.1 Suscetibilidade do hospedeiro .....	33
2.2.2 Interação hospedeiro/Agente Patogénico: .....	34
2.2.3 Fluido crevicular gengival: .....	37
2.3 Diagnóstico da doença periodontal: .....	39

2.3.1	Classificação das doenças periodontais:.....	39
2.3.2	Diagnóstico clínico:.....	42
2.4	Tratamento:.....	42
<b>3</b>	<b>A inflamação periodontal como fator de desenvolvimento da doença de Alzheimer: .....</b>	<b>47</b>
3.1	A associação das duas doenças:.....	47
3.2	Agentes patogênicos periodontais: .....	47
3.2.1	Microbioma oral do paciente idoso .....	47
3.2.2	O impacto bacteriano:.....	49
3.2.2.1	<i>Porphyromonas gingivalis</i> : .....	50
3.2.2.1.1	Propriedades: .....	50
3.2.2.1.2	Contribuição de <i>P.Gingivalis</i> na neurodegeneração.....	52
3.2.2.2	<i>Aggregatibacter Actinomycetemcomitans</i> :.....	53
3.2.2.3	As espiroquetas: .....	53
3.2.3	A influência viral.....	54
3.2.3.1	<i>Herpes simplex 1</i> .....	54
3.3	Produção de produtos pro-inflamatórios e mecanismos de propagação: .....	55
3.3.1	Produção de produtos pro-inflamatórios na cavidade oral: .....	55
3.3.2	Vias de propagação:.....	56
3.3.3	Interação hospedeiro/ Agente patogênico no cérebro: .....	57
3.4	Neuroinflamação e consequências no sistema nervoso central: .....	58
3.4.1	Produção das placas de beta amiloide e hiperfosforilação da proteína Tau 58	
3.4.2	Ativação microglial: .....	59
<b>4</b>	<b>Uma comorbilidade significativa.....</b>	<b>63</b>
4.1	Uma associação difícil de estabelecer .....	63
4.1.1	As dificuldades: .....	63
4.1.2	Resultados obtidos na associação:.....	63
4.1.3	Severidade .....	66
4.2	A contribuição da Medicina dentária.....	66
	<b>Conclusão: .....</b>	<b>69</b>
	<b>Bibliografia: .....</b>	<b>71</b>

## Lista de siglas:

Aa=Aggregabacter Actinomycetemcomitans

A $\beta$ = Amiloide beta

AINEs= anti-inflamatórios não esteroides

APOE4= Apolipoproteína 4

BACE1= Beta secretase 1

BBB= Barreira hematoencefálica

DA= Doença de Alzheimer

DP= Doença de periodontal

DSM= Manual de Diagnostico e Estatístico de Transtornos Mentais

ECA= Enzima conservadora da angiotensina

FCG= Fluido crevicular gengival

FDG= Fluorodeoxiglicose

HIV= Vírus de imunodeficiência humana

HSV= Vírus do Herpes simplex

IECA= Inibidor da enzima conservadora da angiotensina

IL= Interleucina

IFN= Interferão gama

Kgp= Gengipaina específica da lisina

LCS= Líquido cefalorraquidiano

LPS= Lipolissacárido

LP= Ligamento periodontal

MCI= Disfunção cognitiva ligeira

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

NINCDS-ADRDA= United States National Institute for Communicative Disorders and Stroke-the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

PAMPs= Padrões moleculares associados ao patógeno

PET= Tomografia a emissão de pósitron

PiB= Composto de Pittsburgh B

PPA= Proteína precursora da amiloide

PRC= Proteína reativa C

PRRs= Padrões de recetores de reconhecimento

PS= Prenesilino

Rgp= Gengipaina específica da arginina

SNC= Sistema nervoso central

TLRs= Toll-like recetores

TNF $\alpha$ = Tumor necrosis fator alfa

## Índice de figuras:

Figura 1- Esquema representando um corte transversal de um cérebro atingido por DA e um cérebro sã, adaptado do esquema de Martone e al, 2019. ....	19
Figura 2- Cascata da angiotensina levando à neurodegeneração, adaptado de Quiterrer e AbdAlla, 2019. ....	29
Figura 3- O dente e as estruturas do periodonto adaptado do artigo do Dr George Ghidrai, 2020.infodentis2019 .....	32
Figura 4– A interação hospedeiro/agente patogénico, adaptado de Kamer et al, 2008..	37
Figura 5- Vias de propagação dos agentes patogénicos até o cérebro, adaptado de Rajeev e al, 2018 .....	57
Figura 6- Ativação microglial, adaptado de Teixeira e al., 2017 .....	60
Figura 7– A inflamação da cavidade oral até o cérebro, adaptado do Wang e al, 2019.	61



## Índice de tabelas:

Tabela 1- As razões de possibilidades consoante os fatores de risco da DA, adaptado de Kamer e al., 2008.....	17
Tabela 2- Resumo da classificação A/T/N (Lloret e al., 2019) .....	24
Tabela 3- Classificação das doenças periodontais de 2017, adaptado de Walker & Mayo, 2019. ....	40
Tabela 4- Os diferentes estágios da nova classificação, adaptado de Walker & Mayo, 2019 .....	41
Tabela 5- Os diferentes graus da nova classificação, adaptado de Walker & Mayo 2019 .....	41



## Introdução:

A doença de Alzheimer é uma das maiores causas de demência, atingindo a população mais idosa. É clinicamente caracterizada por uma deiscência progressiva nas funções cognitivas, que começa com a deterioração da memória. Ainda atualmente, a sua etiologia e patogénese não são perfeitamente percebidos. No entanto, sabemos que a neuroinflamação tem um papel fulcral no desenvolvimento desta doença. De facto, várias moléculas pró-inflamatórias estão envolvidas nas regiões afetadas e consideradas responsáveis pela ativação microglial e de outras citocinas entrando num ciclo de inflamação. (Gurav, 2013). Isto leva a uma acumulação de placas de beta-amiloides e de proteínas Tau hiperfosforiladas no sistema nervoso central o que resulta macroscopicamente numa atrofia cerebral e, conseqüentemente, na perda de neurónios. (Teixeira et al, 2017)

A doença periodontal é uma condição inflamatória oral crónica infecciosa, atingindo as estruturas do periodonto (gingivas, ligamento periodontal, cimento, osso alveolar), identificada como uma fonte de mediadores inflamatórios na circulação sanguínea. Desencadeia a destruição progressiva destas estruturas e com o tempo leva às perdas dentárias. As bactérias implicadas são Gram negativas cujas mais importantes são *Porphyromonas gingivalis*, *Tanerella Forsythia*, *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, e *Treponema Denticola*. A resposta do hospedeiro às bactérias é bastante condicionada pelo polimorfismo genético, particularmente com os genes que codeiam para a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-a). Além do microbioma oral, os hábitos de vida tal como o stress ou tabágico condicionam também a doença periodontal. (Cerajewska et al, 2015) Pode ser classificada como uma gengivite, quando a inflamação é localizada nos tecidos gengivais, ou então como a periodontite quando a inflamação alcança os tecidos mais profundos como o osso alveolar causando perdas ósseas provocando mobilidades e perdas dentárias. (Kamer et al, 2008).

A periodontite facilita a entrada de bactérias e endotoxinas no organismo e provoca uma resposta inflamatória sistémica que afeta a saúde geral dos doentes. (Cerajewska et al, 2015) A periodontite crónica já foi várias vezes associada na literatura a partos prematuros, doenças aterovasculares incluindo enfarte do miocárdio, doenças respiratórias e diabetes mellitus de tipo II. Recentemente várias investigações estudaram

a possibilidade de afetar também a doença de Alzheimer. Com o aumento da esperança de vida do ser humano e o aumento da população, alguns estudos preveem um aumento sério da prevalência do Alzheimer daqui a 50 anos. Como esta doença é dificilmente previsível, encontrar meios de prevenção para impedir ou travar a progressão da mesma pode ser da maior importância em termos de saúde pública (Kamer et al, 2008).

O objetivo deste trabalho é de expor os diferentes mecanismos que podem relacionar a doença de Alzheimer e a doença periodontal e ver o estado atual da evidência científica se comprove ou não uma comorbilidade entre elas no sentido de prever esta doença tratando a doença periodontal. Após ter explicado o funcionamento da doença de Alzheimer e da doença periodontal, esta monografia vai tentar responder a essas perguntas. A pesquisa bibliográfica para a realização desta revisão narrativa foi feita com recurso às bases de dados da B-on, PubMed e Cochrane Library e do acervo bibliográfico do IUEM com as palavras chaves seguintes: Doença periodontal; Alzheimer; Inflamação; Microbioma oral.

## Desenvolvimento:

### 1 A doença de Alzheimer:

#### 1.1 Generalidades:

##### 1.1.1 História e dados

O Alzheimer foi descrito pela primeira vez por um psiquiatra alemão, Alois Alzheimer, em 1915. Antigamente considerada rara, a doença de Alzheimer é agora reconhecida como a forma mais comum de demência, constituindo 60 a 80% de todas as demências em diferentes grupos etários. A doença de Alzheimer afeta os géneros de forma diferente, com mais mulheres do que homens a serem afetados. Para ter uma noção do aumento progressivo de casos através o tempo, até 2040, prevê-se que a doença de Alzheimer afete mais de 80 milhões de pessoas em todo o mundo, 70% das quais residirão em países em desenvolvimento. (George, R., et al., 2011) Nos Estados Unidos, segundo a Alzheimer's Association, 5,5 milhões de pessoas tinham a doença até ao início de 2017. Das pessoas afectadas pela doença, cerca de 5,3 milhões tinham sessenta e cinco anos e cerca de duzentas mil tinham menos de sessenta e cinco anos. (Martone et al., 2019)

A doença de Alzheimer é uma condição que aparece como uma doença multifatorial onde não há uma única via de prevenção, mas diversas, sendo heterogénea e relacionada com a idade. (George, R., et al., 2011)

A caracterização desta doença mudou através de uma visão geral construtivista e multifacetada dos processos históricos, sociais e culturais através dos quais o envelhecimento do cérebro tem sido transformado numa categoria de doenças internacionalmente conhecida, denominada "doença de Alzheimer", nos últimos 100 anos, em especial nas últimas quatro décadas. Em primeiro lugar, a DA foi considerada num contexto histórico, descrevendo o domínio das abordagens neurobiológicas ao envelhecimento cerebral que foram postas em marcha pelas descobertas do psiquiatra alemão Dr. Alois Alzheimer no início do século XX. Subsequentemente, a classificação da demência do tipo Alzheimer evoluiu com a entrada da "demência" no DSM em 1952.

Ao longo dos anos os DSM incluíram novos critérios. Finalmente, os conceitos da DA, demência e outros diagnósticos relacionados continuaram a evoluir no DSM-V, o último em data até hoje, escrito em 2013. (George, R, et al., 2011)

### 1.1.2 Sintomas

A Alzheimer é um tipo de demência que apresenta sintomas de perda de memória e incapacidade de aprender e raciocinar. Esta doença degenerativa do cérebro resulta numa perda progressiva da memória, perturbações do pensamento, deterioração e alterações da personalidade e do humor. (Baral et al., 2020) Isto faz com que os pacientes percam a compreensão de quem são e onde estão, causando pânico e angústia. As deficiências cognitivas incluem:

- Agnosia, a perda da capacidade preceptiva relativamente à interpretação das percepções sensoriais;
- Apraxia, a incapacidade de compreender o significado ou o uso apropriado das coisas;
- Disfasia, a incapacidade de organizar as palavras de uma forma significativa. (Martone et al., 2019)

É um distúrbio neurodegenerativo progressivo que conduz à morte, sendo um dos mais letais em idade geriátrica (Baral et al., 2020). Ao nível do comportamento observável, nas pessoas afetadas pela demência de Alzheimer, os sintomas desenvolvem-se frequentemente de forma gradual, geralmente após a idade de sessenta e cinco anos. No entanto, sabe-se também que a doença se desenvolve em indivíduos mais jovens e que o seu início é mais rápido. Os pacientes com DA apresentam inicialmente uma deficiência cognitiva ligeira (MCI). Isto inclui sinais tais como esquecimento ocasional de pormenores, colocação incorreta de artigos, e outros sintomas que podem ser atribuídos a outros fatores como o stress ou simplesmente o "envelhecimento". (Martone et al., 2019)

A fase inicial da doença de Alzheimer traz défices de memória mais notórios, como o esquecimento de nomes e acontecimentos familiares, e confusão em situações desconhecidas. Em última análise, os pacientes com DA em estágio avançado podem ser

não verbais ou incoerentes, ter graves défices de sono e motores e tornar-se cada vez mais agressivos, paranoicos ou não responsivos. Um tema emergente e assustador de estudos recentes é que quando um doente, as suas relações íntimas ou o médico notam uma deficiência cognitiva, a cascata de eventos que levam à doença de Alzheimer completa pode ser irreversível sem uma terapia modificadora da doença. Como tal, quando sintomas como estes se desenvolvem em qualquer idade, merecem atenção médica imediata. (The Need for Early Detection, 2016)

## 1.2 Etiopatogénese:

### 1.2.1 Etiologia:

No DA de início precoce foi estabelecido que os fatores genéticos constituíam um papel maioritário. No que diz respeito ao DA tardio ou esporádico, o que inclui a grande maioria dos pacientes, acredita-se ser o resultado da combinação da interação de fatores genéticos e ambientais. Os pacientes com DA de início tardio identificados até à data incluem o histórico familiar, educação, dieta rica em gordura, hipertensão, diabetes, história de traumatismo craniano e genes de suscetibilidade (como o alelo APOE4, as mutações do gene prenilino 1 e 2). A investigação continua a investigar outras possibilidades. (Kamer et al., 2008)

*Tabela 1- As razões de possibilidades consoante os fatores de risco da DA, adaptado de Kamer e al., 2008.*

Fatores de risco	Razão de possibilidades
História familiar de DA/demência	4.6-6.6
Mutação de ApoE 4 ou pelo menos de um alela	2.6-4.6
Hiperhomocistinémia	3.7-4.5
Trauma craniano	1.1-3.6
Aterosclerose severa	3.0
Tabacco	2.4
Hipertensão arterial	2.3
Hiperlipidémia	2.1
Depressão	1.7-1.8

Diabetes	1.4
----------	-----

Na avaliação inicial dos doentes com distúrbios cognitivos, é recomendado avaliar numerosas situações que possam causar ou agravar uma deficiência cognitiva. Dentro delas:

- Uma complicação iatrogénica;
- Ingestão tóxica;
- Depressão;
- Ansiedade;
- Doença infecciosa (sífilis, doença de Lyme, SIDA, etc.);
- Doença inflamatória;
- Perturbação do metabolismo ou deficiência (hiponatremia, hipercalcemia, hipotiroidismo, hiperglicemia crónica, hipovitaminose B1 e B12);
- Doenças cardiovasculares;
- Insuficiência renal;
- Processo expansivo intracraniano (hematoma subdural, hidrocefalia, etc.). (HAS, 2011)

Embora os mecanismos moleculares envolvidos na etiologia e patogénese da DA não tenham sido completamente caracterizados, pensa-se que a inflamação no sistema nervoso central (SNC) desempenha um papel fulcral. De facto, a hipótese do que a infeção/inflamação periférica pode alterar o estado inflamatório no cérebro para o papel da inflamação na DA é central. Estudos preliminares já mostraram que as infeções periféricas podem acelerar o aparecimento e a progressão da doença de Alzheimer. (Kamer et al., 2008)

## 1.2.2 A hipótese amiloide

A nível neurológico e celular, a doença de Alzheimer caracteriza-se por uma tríade de alterações patológicas no cérebro, incluindo placas senis (ou neuríticas), que consistem em:

- Depósitos proteicos extracelulares rodeados por neurónios distróficos;
- A presença de depósitos proteicos extracelulares semelhantes na vasculatura cerebral, denominada angiopatia amiloide;
- E a presença, no interior das células nervosas, de agregados de proteínas fibrilares emaranhados, denominados emaranhados neurofibrilares. (Martone et al., 2019)



Figura 1- Esquema representando um corte transversal de um cérebro atingido por DA e um cérebro sã, adaptado do esquema de Martone e al, 2019.

Estas marcas patológicas são acompanhadas de uma perda neuronal significativa e de atrofia cerebral, particularmente em áreas do cérebro envolvidas na memória e na cognição, tais como o hipocampo e o córtex temporal e pré-frontal. A perda neuronal afeta desproporcionalmente as células nervosas que utilizam o neurotransmissor acetilcolina (neurónios colinérgicos). Note-se, contudo, que os emaranhados e as placas também foram encontrados *post mortem* no cérebro de indivíduos que não apresentavam sintomas da doença de Alzheimer, pelo que a associação destas marcas não é completamente compreendida em todos os indivíduos. (Martone et al., 2019)

O componente primário dos depósitos amiloides na doença de Alzheimer foi denominado beta (para a proteína amiloide beta plissada), ou beta peptídeo de Alzheimer ( $A\beta$ ). (Martone et al., 2019)

A identidade da componente proteica primária da amiloide de Alzheimer foi deduzida em 1987.  $A\beta$  é derivado de uma proteína muito maior, a proteína precursora da amiloide (PPA), através de duas proteases,  $\beta$ -secretase e gama- ( $\gamma$ -) secretase. Quando adicionada às culturas de neurónios, a  $A\beta$  é tóxica e o seu grau de toxicidade está

correlacionado ao grau com o qual a A $\beta$  se agregou. O PPA serve também de substrato para uma terceira secretase,  $\alpha$ -secretase, que se clivam no meio da sequência A $\beta$ , impedindo assim a formação do péptido neurotóxico A $\beta$ . Ao opósito da A $\beta$ , acredita-se que os derivados da PPA com clivagem de secreções do  $\alpha$  são neurotróficos. (Martone et al., 2019)

No entanto, todos os processos que provocam um aumento dos níveis de PPA e, por conseguinte, dos níveis A $\beta$ , não são atualmente conhecidos, embora as mutações no gene PPA desempenhem um facto nos casos genéticos de DA. A A $\beta$ 42 é uma variante mais longa do peptídeo A $\beta$ , que é mais suscetível à agregação, que é o processo que eventualmente leva à morte celular. Em vez de formar uma  $\alpha$ -helix como os peptídeos normalmente fazem, eles formam  $\beta$  folhas, que se juntam para formar placas amiloides tóxicas. A acumulação destas placas provoca então uma cadeia de eventos que levam à disfunção neuronal, à incapacidade de realizar uma potenciação a longo prazo (uma função crítica para a memória), e finalmente, à neurodegeneração. (Gautam & Nichols, 2019)

O A $\beta$  solúvel pode circular no soro e no líquido cérebrospinal (LCS) ligado a várias proteínas chaperone, incluindo a apolipoproteína E, a apolipoproteína J e a transtiretina. A existência polimorfismos nestas proteínas podem alterar a afinidade destas proteínas para A $\beta$ , deixando assim mais livre A $\beta$  disponível para agregar em fibrilas amilóides. Uma isoforma específica de apolipoproteína E (ApoE4), por exemplo, tem uma afinidade alterada para A $\beta$ , e a herança desta isoforma está associada a um risco acrescido de doença de Alzheimer. (Martone et al., 2019)

Os emaranhados neurofibrilares são agregados intracelulares de uma forma invulgarmente modificada hiperfosforilada da proteína estrutural Tau. Os emaranhados neurofibrilares não são exclusivos da doença de Alzheimer, mas ocorrem em várias outras doenças neurodegenerativas, como a esclerose lateral amiotrófica ou também no complexo demencial do Parkinson, em consequência de infeções do sistema nervoso central pelo sarampo (panencefalite esclerosante subaguda), nas raras encefalopatias espongiiformes (incluindo a doença de Creutzfeldt-Jakob e o kuru), e na demência frontotemporal. O número de complicações neurofibrilares correlaciona-se bem com a gravidade da deficiência. (Martone et al., 2019)

A perda da função da proteína Tau pode contribuir para a degenerescência da sinapse, prejudicando o transporte axonal das cargas necessárias nas sinapses, incluindo as mitocôndrias. Uma parte da disfunção sináptica e da rede neuronal em ratos com “tauopatia” e em DA é provavelmente devido aos efeitos diretos da Tau nas sinapses. Juntamente com o papel estabilizador do microtubo canônico da Tau, esta proteína versátil também tem demonstrado desempenhar um papel fisiológico nos dendritos, incluindo em densidades pós-sinápticas e em terminais pré-sinápticos. No cérebro humano atingido por DA, observam-se pequenos agregados de fosfato de Tau tanto em regiões pré-sinápticas como pós-sinápticas e vários grupos observaram fosfato de Tau em frações sinápticas bio isoladas. É importante enfatizar que a acumulação de fosfato de Tau em frações sinápticas foi muito mais elevada nas pessoas com DA do que em pessoas com elevadas cargas patológicas que não apresentavam sintomas de demência. (Colom-Cadena et al., 2020)

Tem havido um consenso de que A $\beta$  desempenha um papel causal central na doença. De acordo com esta "hipótese amiloide", a produção excessiva, depósito rápido ou metabolismo aberrante do A $\beta$  resulta na formação de agregados tóxicos do A $\beta$ , o que, por sua vez, resulta em lesão dos neurónios, morte neuronal e deficiência cognitiva. A patologia da Tau manifestada como neurofibrilares é uma consequência dos efeitos do A $\beta$ . Consistente com este ponto de vista, esta cascata amiloide é o resultado de todos os genes até agora associados à doença de Alzheimer na família que desempenhem um papel no processamento ou solubilidade do A $\beta$ . (Martone et al., 2019)

## 1.3 Diagnóstico:

### 1.3.1 O diagnóstico clássico:

O exame neurológico e psiquiátrico fornece uma avaliação da deficiência, mas o diagnóstico definitivo só é obtido através de autópsia. (Lloret et al., 2019) Diagnosticar a doença de Alzheimer tem sido um desafio absoluto desde que foi descrita por Alzheimer no início do século XX. Na última parte deste mesmo século, os primeiros critérios de diagnóstico foram estabelecidos pelo United States National Institute for Communicative Disorders and Stroke-the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

(NINCDS-ADRDA) e pelo Manual de Diagnóstico e Estatístico de Psiquiatria da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV). O critério NINCDS-ADRDA-DSM-IV define a DA como uma síndrome, e o seu diagnóstico tem três graus de certeza seguintes: provável, possível e definitivo, exigindo este último geralmente uma confirmação histopatológica post-mortem para se chegar à certeza do diagnóstico. (Lloret et al., 2019)

### 1.3.2 Os Biomarcadores como critérios de diagnóstico:

Os biomarcadores como critérios de diagnóstico entraram com o trabalho de Dubois e al em 2007 que fez uma revisão dos critérios de diagnóstico clássicos da DA. Estes novos critérios de diagnóstico visavam identificar a doença de Alzheimer nas suas fases iniciais, antes do desenvolvimento de uma síndrome demencial. Estabeleceram um fenótipo clínico específico da DA, afastando o diagnóstico de exclusão e resolvendo o problema da baixa especificidade diagnóstica, enquanto omitiam a possibilidade de uma intervenção terapêutica precoce. Estes novos critérios baseiam-se na presença obrigatória da falha de memória episódica precoce, representada por uma disfunção gradual ou progressiva da memória no início da doença, informada pelo paciente ou família, com duração superior a seis meses; e a associação de provas objetivas de declínio significativo em memória episódica através de testes (memória diferida). A isto junta-se a obrigação a ter pelo menos um desses critérios:

- Perda de volume do hipocampo, córtex entorhinal, amígdala ou outras estruturas mesial-temporais, evidenciada por ressonância magnética (IRM).
- Anormalidade nos biomarcadores do LCS, tais como baixas concentrações de A $\beta$ ; concentrações aumentadas de t-tau ou p-tau; ou uma combinação dos três.
- Padrão metabólico específico evidenciado pelo PET, como o hipometabolismo da glucose em regiões parietais temporais bilaterais.
- Mutações genéticas autossômicas dominantes na família nos cromossomas 21 (PPA), 14 (PS1), ou 1 (PS2). (Lloret et al., 2019)

Após a primeira etapa do Dubois que iniciou a inclusão dos biomarcadores como critérios de diagnóstico, em 2011, o National Institute on Aging e a Alzheimer's Association (NIA-AA) definiram novos critérios de diagnóstico que separaram a doença

em três etapas clínicas, cada uma com a sua própria recomendação diagnóstica. A primeira é a fase pré-clínica que apresenta alterações patológicas do cérebro, que podem estar em curso décadas antes da doença, sem sintomas clínicos evidentes. Nesta fase, podem ser observadas alterações nos biomarcadores do LCS e da imagem, embora, atualmente, não se possa prever qual destes indivíduos irá desenvolver demência. A segunda fase é a da incapacidade cognitiva ligeira (MCI), marcada por sintomas de perda de memória superiores aos pacientes hígidos em comparação à idade e educação de uma pessoa, mas que não interferem com a sua independência e podem ou não progredir para a demência de Alzheimer. A fase final é a demência de Alzheimer, em que os sintomas são suficientemente significativos para prejudicar a capacidade de uma pessoa funcionar de forma independente. A definição de uma fase pré-clínica que poderia estar em curso muitos anos antes do início dos sintomas significou que os biomarcadores adquiriram uma maior importância no processo de diagnóstico. Podemos classificar os biomarcadores da DA, de acordo com o método de análise: em biomarcadores bioquímicos do LCS ou os biomarcadores derivados da imagem. (Lloret et al., 2019)

Surgiu uma nova classificação com a ajuda dos biomarcadores, o sistema A/T/N, feito pelo National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA). Foi descrito classificando temas, de acordo com o número de biomarcadores positivos que apresentaram. Este sistema inclui um sistema binário (positivo ou negativo) de acordo com o biomarcador medido. "A" refere-se ao valor de um biomarcador amiloide (amiloide PET ou LCS A $\beta$ 42), "T" ao valor de um biomarcador Tau (LCS p-tau, ou tau PET), e "N" aos biomarcadores de neurodegeneração ou lesão neuronal (18FDG-PET, RM estrutural ou LCS total-tau). Uma pessoa com um biomarcador "A" positivo é classificada como pertencente ao "continuum" da DA, que denota alterações patológicas de Alzheimer, e as pessoas com biomarcadores positivos em ambas as categorias "A" e "T" são classificadas como tendo DA. Embora não indicado para utilização em contextos clínicos, este quadro unifica todos os biomarcadores e a sua utilização identifica-os como os fatores de diagnóstico mais importantes. Esta visão acaba por mudar a ideia de DA como uma doença clínica para uma doença biológica que, na realidade, começa décadas antes de qualquer sintoma começar. Isto cria muitas novas perspectivas futuras, não só na procura de um diagnóstico mais preciso e precoce, mas também na procura de tratamentos mais específicos e mais antecipados. (Lloret et al., 2019)

Tabela 2- Resumo da classificação A/T/N (Lloret e al., 2019)

Perfis A/T/N	Resultados dos Biomarcadores	Diagnóstico
<p>Diagrama de perfil A+/T+/N+ mostrando a hierarquia de biomarcadores: A+ ramifica para T+ e T-, T+ ramifica para N+ e N-, e T- ramifica para N+ e N-.</p>	<p>DA</p> <p>DA</p> <p>Mudanças patológicas compatíveis com DA e suspeitadas não DA</p> <p>Mudanças patológicas compatíveis com DA</p>	<p>Espetro da DA</p>
<p>Diagrama de perfil A-/T+/N+ mostrando a hierarquia de biomarcadores: A- ramifica para T+ e T-, T+ ramifica para N+ e N-, e T- ramifica para N+ e N-.</p>	<p>Sem mudanças patológicas da DA</p> <p>Sem mudanças patológicas da DA</p> <p>Sem mudanças patológicas da DA</p> <p>Biomarcadores normais</p>	<p>Não atingido por DA</p>

No entanto, sabe-se que a disfunção e a perda sináptica se correlacionam mais fortemente com o declínio cognitivo patológico experimentado na Doença de Alzheimer. Embora as cascatas moleculares que levam à degeneração da sinapse na doença de Alzheimer ainda não tenham sido totalmente determinadas, existem amplas evidências, tanto do cérebro humano como de modelos de doenças que apoiam os papéis sinaptotóxicos, das formas patológicas solúveis de A $\beta$  e tau, bem como da neuroinflamação das células gliais envolvidas. A importância das sinapses na cognição e as fortes ligações entre as sinapses, a patofisiologia da DA e os sintomas observados na DA constituem um argumento convincente para a utilização de biomarcadores de danos ou perdas da sinapse como substitutos da função sináptica e cognitiva na DA. (Colom-Cadena et al., 2020)

A visualização de sinapses no cérebro vivo foi descrita através da identificação sináptica da vesícula glicoproteína 2A com o ligante UCB-J por tomografia de emissão

de pósitrons (PET). Comparando um grupo de casos de DA com casos de idade cognitivamente saudável, observou-se uma redução de aproximadamente 40% do sinal da SV2A no hipocampo em casos de DA. A utilização deste ligando PET para medir a perda longitudinal da sinapse na DA ainda não está bem estabelecida. No entanto, como medida direta da densidade da sinapse, este biomarcador em combinação com outros biomarcadores do líquido cérebro espinal (LCS) e abordagens de imagem funcional, como a ressonância magnética, o electroencefalograma quantitativo, ou o fluorodeoxiglicose PET (FDG-PET), é independente da hipótese de doença e tem potencial para ser um forte indicador da degeneração cerebral e do estado cognitivo. Os biomarcadores emergentes da lesão da sinapse refletem essa lesão e perda de sinapse no cérebro devido a doença. Assim, os biomarcadores de danos e perdas de sinapse, especialmente a utilização de múltiplas categorias de biomarcadores em combinação entre si, são muito promissores como medidas biológicas que devem estar correlacionadas com a função cognitiva na doença de Alzheimer. (Colom-Cadena et al., 2020)

### 1.3.3 Meios complementares de diagnóstico

Consoante o método de análise, temos a possibilidade de identificar biomarcadores em biomarcadores bioquímicos do LCS ou biomarcadores derivados da imagiologia. (Lloret et al., 2019)

#### No LCS:

Existe uma correlação inversa entre a carga amiloide cerebral e os níveis A $\beta$ 42 do LCS, sendo estes últimos diminuídos nos doentes com doença de Alzheimer que respeita a indivíduos saudáveis. Os níveis de A $\beta$  no LCS refletem o processo patológico de agregação deste peptídeo em placas amiloides. Assim, ocorre uma redução na sua depuração para o LCS, e a sua concentração diminui. Nas fases iniciais da doença de Alzheimer, os níveis A $\beta$  já são alterados no LCS; de facto, existem estudos que demonstram que a concentração do A $\beta$  no LCS começa a apresentar níveis anormais vários anos antes do aparecimento das primeiras queixas de memória subjetiva, o que o torna o marcador mais antigo que existe atualmente. (Lloret et al., 2019)

Nos derivados da imagiologia:

- *PiB-PET*: O composto de Pittsburgh B (PiB) é um ligante específico de A $\beta$  que, quando utilizado como marcador numa tomografia por emissão de pósitrons (PiB-PET), permite analisar in vivo tanto a carga cerebral A $\beta$  como a sua distribuição espacial. Ficou demonstrado que os estudos de imagem ante-mortem com PiB-PET representam uma medição da carga da placa amilóide e correlacionam bem com estudos post-mortem. Além disso, a carga cerebral do PiB está inversamente relacionada com os níveis do A $\beta$  no LCS. (Lloret et al., 2019)

- *FDG-PET*: A imagem PET com 2-deoxy-2 fluoro-D-glucose tracer (FDG-PET) mede o metabolismo cerebral da glicose e é um indicador da função neuronal e glial. Em AD, o sinal FDG-PET diminui, o que é consistente com o hipometabolismo da glicose e disfunção sináptica, e tem também um padrão específico de distribuição topográfica. Além disso, correlaciona-se com a diminuição dos níveis de sinaptofisina encontrados post mortem que indicam uma perda de atividade sináptica. (Lloret et al., 2019)

- *Ressonância magnética estrutural e funcional (IRM)*: A atrofia cerebral, especificamente em estruturas mesial-temporais, pode ser quantificada através da ressonância magnética estrutural (IRM) e pode ser detetada antes do aparecimento dos primeiros sintomas clínicos. De facto, muitos estudos defendem este biomarcador como uma ferramenta de diagnóstico fiável e como um marcador de neurodegeneração. Com efeito, está incluído nos critérios de diagnóstico Dubois e NIA-AA e a sua especificidade e sensibilidade como marcador DA é superior a 85%. (Lloret et al., 2019)

### 1.3.4 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da doença de Alzheimer faz-se com quatro outras doenças:

- A demência vascular:

O diagnóstico da demência vascular é baseado na presença de sintomas e sinais de fatores focais de risco neurológico e vascular (incluindo a tensão arterial elevada, e diabetes), doenças disimunes ou historial familiar: Arteriopatia Autossomal Cerebral

Dominante com Infarto Subcortical e Leucoencefalopatia. O diagnóstico deve ser suportadas pela presença de lesões vasculares cerebrais (a procurar de preferência em IRM, sequência T2, T2\* e FLAIR). (Lloret et al., 2019)

A associação entre lesões cerebrovasculares e lesões degenerativas é frequente (demência mista), especialmente nas pessoas idosas. A parte respetiva dos dois processos patológico é difícil de apreciar. Ambos os processos patológicos devem ser tidos em conta. (Lloret et al., 2019; HAS, 2011)

- A demência com corpos de Lewy:

A presença de alucinações precoces, predominantemente visuais, perturbações cognitivas e/ou visio-espaciais com foco executivo flutuantes, sintomas de Parkinson, pesadelos, perturbações do sono (agitação), sonolência invulgar, flutuações de alerta, quedas, inconsciência inexplicável, estados de humor deprimidos e delírios ou ideias interpretativas devem sugerir uma demência com corpos de Lewy. (Lloret et al., 2019; HAS, 2011)

- A demência frontotemporal:

Existem várias formas de degeneração fronto-temporal dos lóbulos. São mais comuns em pessoas com menos de 65 anos de idade, frequentemente familiares, e podem necessitar de testes genéticos. A demência frontotemporal (variante frontal ou comportamental), a afasia progressiva primária e a demência semântica (variante temporal) são as três formas desta demência. (Lloret et al., 2019; HAS, 2011)

- A doença de Parkinson: (Lloret et al., 2019; HAS, 2011)

## 1.4 Tratamento:

Não existem atualmente terapias disponíveis para a doença de Alzheimer que visem os supostos mecanismos subjacentes à génese e progressão da doença, embora estejam a ser investigados diversos métodos de prevenção bem como curas para abordar estes mecanismos. Atualmente, as opções de tratamento são essencialmente paliativas. Isto significa que abordam os sintomas, talvez proporcionando algum alívio temporário, mas não a etiologia. (Martone et al., 2019)

Os inibidores da acetilcolinesterase, como o donepezilo (Aricept), a rivastigmina (Exelon), a galantamina (Razadyne) e a tacrina (Cognex) têm demonstrado eficácia em termos de abrandamento temporário da progressão da doença. Todos estes agentes inibem uma enzima (acetilcolinesterase) que degrada o neurotransmissor acetilcolina. A memantina (Namenda, Ebixa e Axura), um antagonista dos recetores do N-metil-D-aspartato, pode ter um pequeno benefício em indivíduos com doença de Alzheimer moderada a grave. Os ensaios clínicos com um agente que imita as ações da acetilcolina terminaram abruptamente devido a efeitos secundários que incluíam uma ansiedade grave. Como as lesões amiloides na doença de Alzheimer podem provocar uma resposta inflamatória limitada no cérebro, que por sua vez pode ser um componente importante dos efeitos neurotóxicos do A $\beta$ , medicamentos anti-inflamatórios foram propostos (AINEs), como a aspirina e o ibuprofeno, como agentes com possíveis efeitos ameliorativos. (Martone et al., 2019)

Atualmente, muitas opções estão a ser investigadas. Dentro dela temos o uso de flavonoides como a quercetina. A quercetina é um dos antioxidantes mais potentes de origem vegetal e é um dos predominantes flavonóides encontrados mais frequentemente em plantas comestíveis. Apresenta inúmeros efeitos benéficos sobre a saúde humana, atuando como anti-cancerígeno, anti-inflamatório, anti-infeccioso e agente psicoestimulante. Também inibe a peroxidação lipídica e a agregação plaquetária, e estimula a biogénese mitocondrial. Vários estudos relataram os efeitos neuroprotetores da quercetina, ambos *in vitro* e modelos *in vivo* de perturbações neurodegenerativas, como perturbações cognitivas, isquemia, lesões traumáticas, doença de Parkinson e doença de Huntington. Protege as células neuronais atenuando o stress oxidativo e a neuroinflamação. As propriedades anti-Alzheimer da quercetina incluem a inibição da agregação A $\beta$  e a fosforilação da proteína tau. Restabelece os níveis de acetilcolina através da inibição da hidrólise de acetilcolina pela enzima acetilcolinesterase. Embora tenha sido mostrado um papel neuroprotetor em vários modelos *in vitro* e animais, estudos *in vivos* relataram que ela é amplamente metabolizada após absorção pelo intestino, afetando a sua biodisponibilidade. Tem também uma baixa penetrabilidade da barreira hematoencefálica (BBB), limitando assim a sua ecologia no combate às perturbações neurodegenerativas. Por conseguinte, os futuros ensaios clínicos da quercetina e dos seus análogos como agentes neuroprotetores devem melhorar a sua biodisponibilidade,

desenvolvendo moléculas conexas com maior penetrabilidade intestinal e cerebral, o que irá provavelmente melhorar a sua biodisponibilidade clínica. (Khan et al., 2019)

Em 2019, Quiterrer e AbdAlla descobriram que a inibição da enzima conversora da angiotensina (IECA) por um inibidor da ECA de ação central retarda os sintomas de neurodegeneração, formação da placa A $\beta$  e hiperfosforilação da proteína tau em modelos experimentais de DA. Esta abordagem está atualmente a ser investigada num contexto clínico. As evidências iniciais com pacientes com DA mostram que um inibidor da ECA que penetra no cérebro contraria o processo de neurodegeneração e demência. Além disso, os inibidores da ECA de ação centralizada administrados para além da terapia padrão, a inibição da colinesterase, podem melhorar a função cognitiva dos doentes com DA durante vários meses. Este é um dos resultados mais promissores para o tratamento da doença de Alzheimer desde há mais de uma década.

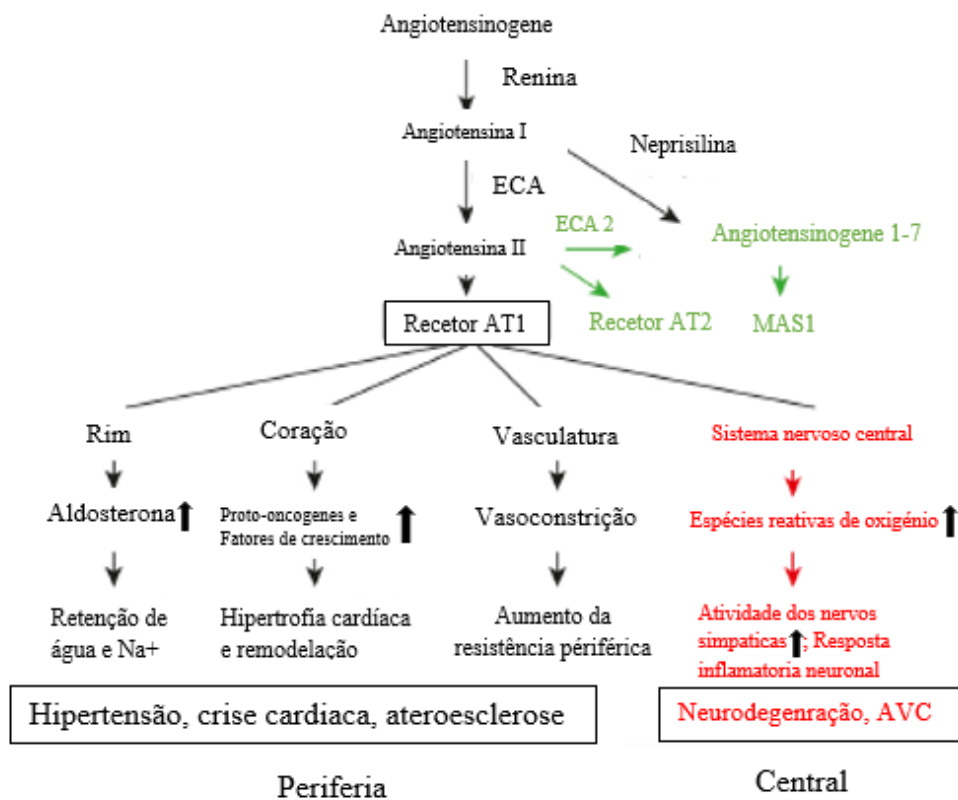


Figura 2- Cascata da angiotensina levando à neurodegeneração, adaptado de Quiterrer e AbdAlla, 2019.

Várias estratégias foram emitidas para inibir a cascata de amiloide. Nos ensaios clínicos, a imunoterapia tem tido mais êxito do que os inibidores beta/gama-secretase. No entanto, são necessários mais estudos para melhorar os resultados cognitivos, para além de remover as placas A $\beta$  de forma mais eficiente. A doença de Alzheimer é uma doença multifatorial e deve ser aplicada uma abordagem mais integrada para aumentar a eficácia do tratamento. Embora a imunoterapia seja prometedora, as abordagens inovadoras, como as oscilações gama e a proteostase mitocondrial, entre outras, têm dado resultados promissores. A continuação da investigação pode resultar numa terapia mais eficaz. (Zhou et al., 2018)

## 2 Doença periodontal

### 2.1 Definição, periodonto e causas

#### 2.1.1 Definição:

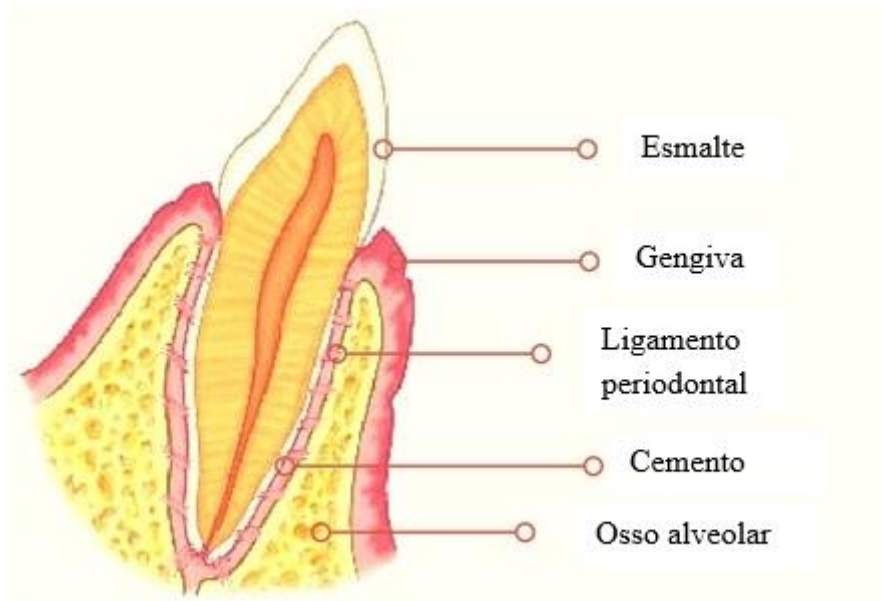
Uma das doenças mais prevalentes que afetam os seres humanos são as que afetam a cavidade oral. As doenças periodontais incluem várias formas e sintomas; contudo, as mais comuns são a gengivite e a periodontite. Atualmente com a colocação massiva de implantes vamos ter uma nova doença que se designa de peri-implantite. (Mann et al., 2019)

Qualquer perturbação dos tecidos, herdada ou adquirida ao redor e suporte dos dentes (periodonto) pode ser definida como uma doença periodontal. Estas doenças podem ser de desenvolvimento, inflamatório, traumático, origem neoplásica, genética ou metabólica. Contudo, o termo doença periodontal entende-se geralmente às perturbações inflamatórias comuns da gengivite e periodontite que são causadas pelo microbioma patogénico no biofilme ou placa dentária que se forma junto aos dentes diariamente. A gengivite, a forma mais suave da doença periodontal, é altamente prevalente e facilmente reversível por uma higiene oral simples e eficaz. A gengivite afeta 50-90% dos adultos em todo o mundo, dependendo da sua definição precisa. (Philstrom et al., 2005)

#### 2.1.2 Periodonto

O periodonto tem dois principais componentes: o periodonto superficial constituído pela gengiva, os ligamentos supra alveolares e o periodonto profundo ou funcional constituído pelo cimento, o ligamento periodontal e o osso alveolar. O cimento e o osso alveolar interagem com um tecido fibroso mole, o ligamento periodontal (LP), formando uma articulação fibrosa ou gonfose. As fibras periodontais e as fibras de Sharpey no cimento acelular parecem fixar-se à dentina radicular. (Ho et al., 2007; Lazar et al., 2014; Zhu et al., 2017)

A gengiva é um tecido importante da cavidade oral porque a integridade do periodonto profundo depende da sua saúde. Anatomicamente, a gengiva é constituída pela gengiva aderida, a gengiva livre e a gengiva interdentária, e histologicamente é constituída por um tecido conjuntivo coberto por epitélio escamoso estratificado queratinizado. A gengiva é dividida em diferentes áreas: a gengiva inserida e a gengiva livre. A gengiva livre começa no bordo gengival livre, é a porção coronária entre a gengiva papilar e corresponde à parede externa do sulco gengival. O limite entre a margem gengival livre e a margem gengival aderida é marcada pelo fundo do sulco gengival, que por vezes pode estar contaminado por agentes patogénicos. A papila interdentária ocupa o espaço interdentário, estando situada imediatamente abaixo do ponto de contacto, apresenta-se sob a forma de sela com uma depressão côncava. A forma e o volume da papila interdentária variam consoante a morfologia do osso alveolar, a idade, más posições dentárias, traumas, diastema. (Lazar et al., 2014)



*Figura 3- O dente e as estruturas do periodonto adaptado do artigo do Dr George Ghidrai, 2020. [infodentis2019](https://doi.org/10.1111/infodent.12199)*

### 2.1.3 Origens da doença:

As causas das doenças periodontais são diversas e vários fatores foram consideradas responsáveis para o seu desenvolvimento. Dentro delas temos:

- Os micro-organismos
- A genética
- O consumo de tabaco e de álcool
- Infecção por HIV/SIDA
- Diabetes
- Nutrição
- Osteoporose
- Stress
- Deficiência na resposta hospedeira (Philstrom et al., 2005)

## 2.2 Patogénese

### 2.2.1 Suscetibilidade do hospedeiro

Embora sejam necessárias bactérias para que a doença periodontal ocorra, é também necessário a presença de um hospedeiro suscetível. A resposta imuno-inflamatória que se desenvolve nos tecidos gengivais e periodontais em resposta à presença crónica de bactérias da placa resulta na destruição dos componentes estruturais do periodonto, levando, em última análise, a sinais clínicos de periodontite. O risco de uma doença periodontal pode estar ligado à inflamação gengival cuja etiologia corresponde à acumulação da placa bacteriana. A resposta do hospedeiro é em primeiro lugar protetora, mas tanto a hipo-resposta como a hiper-resposta de certas vias podem resultar numa maior destruição dos tecidos. (Miricescu et al., 2019)

A doença periodontal é a doença crónica mais comum originando inflamação na cavidade oral na população adulta a nível mundial. 35% da população adulta a nível mundial tem periodontite, 11% tem moderada ou grave. Esta doença oral é considerada um problema de saúde pandémico que provoca deficiências mastigatórias, deficiência da fonação, baixa autoestima e qualidade de vida reduzida. Esta doença inflamatória crónica

afeita a tecidos de suporte do dente, o que leva à progressiva destruição do tecido conjuntivo e o osso alveolar. Após o início, a doença progride com a perda de fibras de colagénio e a sua desintegração a partir da superfície de cimento, migração apical de células epiteliais, formação de bolsas periodontais e reabsorção do osso alveolar. Se não for tratado, a doença continua com a progressiva destruição do osso, levando à mobilidade dentária e finalmente a perda de dentes. (Miricescu et al., 2019)

O hospedeiro e as bactérias do biofilme periodontal libertam ambas enzimas proteolíticas que danificam os tecidos. As bactérias permitem a libertação de fatores quimiotáticos que desencadeia o recrutamento das células polimorfonucleares (leucócitos) nos tecidos, que por sua vez podem libertar várias enzimas que destroem os tecidos. Centenas ou mesmo milhares de antigénios microbianos ficam produzidos pelas respostas imunitárias mediadas por anticorpos humorais como pelas células. Estas respostas são geralmente protetoras, mas um desafio microbiano contínuo na presença dos fatores de risco mencionados resulta na destruição dos tecidos moles e duros, mediada por cascatas de citocinas e prostanoídes. Histologicamente, os focos inflamatórios não progressivos tendem a ser compostos predominantemente pelos linfócitos T e macrófagos, sugerindo que a resposta mediada por células pode controlar a doença. Quando uma bolsa periodontal se forma e que haja uma invasão de bactérias, a situação torna-se em grande parte irreversível. O epitélio gengival prolifera para alinhar a bolsa e mesmo que o tratamento resolva a inflamação e o osso e tecido conjuntivo são regenerados de maneira incompleta. Sem tratamento adequado visando a estabilizar a inflamação, a periodontite ativa leva à perda de dentes. (Philstrom et al., 2005)

### 2.2.2 Interação hospedeiro/Agente Patogénico:

Dentro da bolsa periodontal, existem bactérias que se organizam num ecossistema estratificado e complexo ou num biofilme dentário, constituído de microrganismos e seus componentes (endotoxina/ LPS, fatores de virulência, etc.) incorporados numa matriz de polissacáridos, proteínas e compostos inorgânicos. A estrutura do biofilme dentário vai favorecer o crescimento periodontal de células bacterianas, proporcionando simultaneamente proteção contra mecanismos de defesa do hospedeiro e antibacterianos

exógenos derivados. Existe uma inter-variabilidade entre os indivíduos e locais no que diz respeito ao perfil das espécies bacterianas. (Kamer et al., 2008)

Em pacientes saudáveis, a maioria das bactérias são aeróbias gram-positivos. Em caso de gengivite induzida por placas, 50% das bactérias são gram-positivas, mas com o aumento da inflamação, uma mudança ocorre para números crescentes de bactérias gram-negativas. Na periodontite, aproximadamente 85% das bactérias são gram-negativas com *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*, e *Treponema denticola* considerados agentes patogénicos periodontais primários. Os três últimos são todas espécies anaeróbias gram-negativas, e *P gingivalis*, *A actinomycetemcomitans*, e *T denticola* são capazes de invasão tecidual. As bactérias periodontais e os seus produtos podem aceder à circulação, particularmente na presença de bolsas ulceradas, resultando em bacteremia e disseminação sistémica de produtos bacterianos. (Kamer et al., 2008)

A resposta do hospedeiro aos agentes patogénicos periodontais subgengival envolve respostas imunitárias inatas e adaptativas, resultando na alteração da circulação vascular, produção de uma resposta inflamatória, ativação das células imunitárias, e a secreção de citocinas pró-inflamatórias incluindo IL-1, IL-6 e TNF-alfa. Em saúde periodontal, as bactérias e a resposta do hospedeiro estão em equilíbrio. Na gengivite, o desafio bacteriano provoca uma resposta imunitária inata no tecido gengival adjacente que é capaz de limitar a patologia induzida por bactérias. Na periodontite, o equilíbrio entre a resposta bacteriana e a resposta do hospedeiro é perdida, resultando num aumento do infiltrado inflamatório e na produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6 e TNF-alfa. Muitos estudos detetaram vários biomarcadores inflamatórios que estão aumentados tanto na saliva como no fluido crevicular gengival (FCG) em pacientes com periodontite. A interleucina-1 (IL-1), a IL-6, a proteína reativa C (PCR), o fator alfa da necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e a prostaglandina E2 são biomarcadores específicos do processo inflamatório que foram detetados tanto na saliva total não estimulada como no FCG, onde apresentam níveis aumentados. (Miricescu et al., 2019)

A destruição de tecidos ocorre principalmente através da ativação de osteoclastos, metaloproteinases de matriz e outras proteinases pela resposta inflamatória do hospedeiro. As presenças destes sinais enfatizam a expressão da periodontite e refletem a elevada reação pró-inflamatória montada pelo hospedeiro à defesa contra as bactérias e

sugerem uma resposta significativa dependente do hospedeiro na patogênese da periodontite. De facto, esta hipótese é apoiada por estudos que relatam polimorfismos específicos nos genes que codificam as moléculas inflamatórias (por exemplo, a presença de polimorfismos IL-1-889 e IL-13953) apresentam um risco mais elevado de terem doenças periodontais pronunciados. (Kamer et al., 2008)

Visto as condições e o perfil das espécies bacterianas associadas à periodontite e a disposição única da bolsa periodontal para invadir a circulação e o tecido nervoso, não é surpreendente que a periodontite possa ter consequências sistémicas significativas. As bactérias periodontais podem provocar efeitos sistémicos através de, pelo menos, seis mecanismos. (Kamer et al., 2008)

Em primeiro lugar, as bactérias periodontais podem induzir diretamente a patologia através da invasão de espaços corporais contíguos, sendo a angina de Ludwig um exemplo extremo deste tipo de patologia. Em segundo lugar, as bactérias e seus produtos podem atingir o sistema pulmonar a favorecer o aparecimento de patologias pela proximidade que facilita a aspiração de agentes patogénicos. Em terceiro lugar, as bactérias periodontais podem ter acesso à circulação sistémica e mais tarde colonizar um local anatómico distante. Por exemplo, as bactérias periodontais têm sido implicadas em várias doenças sistémicas, incluindo endocardite e abscessos cerebrais e pulmonares. As bactérias periodontais podem ser isoladas e cultivadas a partir dos locais afeitados. A endotoxina bacteriana ou outros produtos bacterianos (fatores de virulência) podem também ter acesso à circulação sistémica e desencadear vários processos patológicos em locais distantes. Outro mecanismo envolve ainda a resposta do hospedeiro. O hospedeiro produz uma multiplicidade de mediadores, incluindo citocinas que obtêm acesso à circulação para responder ao desafio envolvendo as bactérias. De maneira coletiva e simultânea, estes mecanismos são responsáveis por muitas perturbações sistémicas com uma base inflamatória. (Kamer et al., 2008)

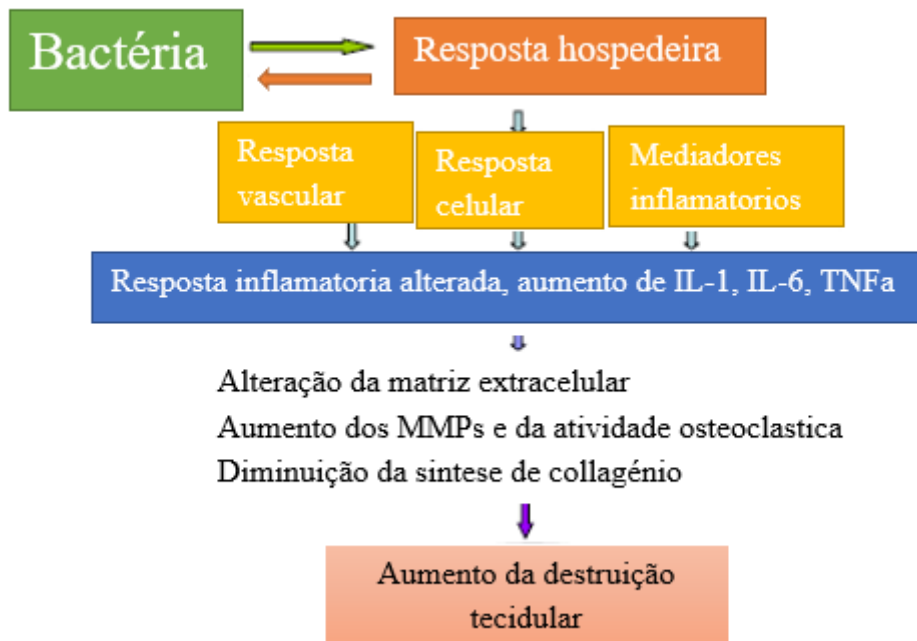


Figura 4– A interação hospedeiro/agente patogénico, adaptado de Kamer et al, 2008.

### 2.2.3 Fluido crevicular gengival:

O fluido crevicular gengival (FCG) é um fluido inflamatório derivado dos tecidos periodontais que se encontra no sulco gengival. É composto por soro e materiais produzidos localmente, tais como produtos de decomposição dos tecidos, mediadores inflamatórios e anticorpos dirigidos contra bactérias da placa bacteriana. Várias fontes são a origem dos seus componentes, incluindo o soro, o tecido conjuntivo e o epitélio através do qual a FCG passa a caminho da fenda. A FCG desempenha um papel especial na manutenção da estrutura do epitélio juncional e na defesa antimicrobiana do periodonto. (Subbarao et al., 2019)

Já foi confirmado por vários estudos que a FCG é uma mistura complexa de substâncias derivadas do soro, leucócitos e células estruturais do periodonto e bactérias orais. O epitélio juncional está firmemente preso ao dente e assim forma uma barreira epitelial contra a placa bacteriana e permite o acesso de FCG, células inflamatórias e componentes da defesa imunológica do hospedeiro à margem gengival. Apresenta também um rápido turn-over, que contribui para o equilíbrio hospedeiro-parasitário e para

a rápida reparação dos tecidos danificados. No sulco saudável, a quantidade de FCG é muito menor em comparação ao estado do sulco patogénico. (Subbarao et al., 2019)

Durante a inflamação, o fluxo de FCG aumenta e a sua composição começa a assemelhar-se à de um exsudado inflamatório. O aumento do fluxo de FCG contribui para a defesa do hospedeiro através de uma ação de lavagem das colónias bacterianas e dos seus metabolitos, afastando-os do sulco gengival. A principal via de difusão da FCG é através do epitélio juncional até ao sulco. (Subbarao et al., 2019)

O fluxo de FCG é o processo de entrada e saída de fluidos a fenda gengival ou bolso. É um pequeno riacho, geralmente apenas alguns microlitros por hora. O fluxo de fluidos é uma taxa medida. Corresponde ao volume que atravessa um limite definido durante um determinado tempo, simbolizado matematicamente como  $dV/dt$ , a primeira derivada de volume em relação ao tempo.

Existem dois fatores pelos quais o fluido crevicular desempenha um papel importante:

- Para avaliar a gravidade das doenças gengivais, a eficácia da terapia periodontal e da terapia na fase higiénica, a cicatrização após cirurgia gengival, e a eficácia da higiene oral.
- Para avaliar a taxa de destruição local, avaliar a permeabilidade do epitélio juncional e do epitélio sulcular, e para avaliar a relação entre a doença periodontal e as doenças sistémicas.

O fluxo de fluido crevicular gengival pode ser estimulado de diversas maneiras:

- Inflamação gengival, mastigação de alimentos duros, profundidade da bolsa, raspagem radicular, escamação, e aplicação tópica da histamina.
- Enzimas e hormonas sexuais: as hormonas sexuais femininas aumentam o fluxo do fluido gengival porque aumentam permeabilidade vascular.
- Periodicidade circadiana: Verifica-se um aumento gradual de quantidade de fluido gengival das 6h às 22h e uma diminuição posteriormente.
- Cirurgia pós-periodontal, procedimento restaurativo, mobilidade, aumento do corpo temperatura, e contaminação salivar.

- Ovulação, contraceptivos hormonais e tabagismo. (Subbarao et al., 2019)

## 2.3 Diagnóstico da doença periodontal:

### 2.3.1 Classificação das doenças periodontais:

Durante anos, clínicos usavam a classificação de 1999 para caracterizar as doenças periodontais. Mas em 2017, surgiu uma necessidade da parte dos periodontologistas e implantologistas para que um novo sistema de classificação periodontal de doenças e condições fossem desenvolvidas. O objetivo do seminário mundial era alinhar e atualizar o esquema de classificação de acordo com a atual compreensão das doenças e condições tanto periodontais como peri-implantares (Walker & Mayo, 2019; Papanou et al., 2018; Berglundh et al., 2018). É necessário realçar também que uma classificação da doença não é um diagnóstico. Um sistema de classificação de doenças juntamente com uma história médica e dentária detalhada, um exame clínico e testes especiais podem ajudar os clínicos a formar um diagnóstico do seu paciente. O novo sistema foi lançado no EuroPerio 9 em Amsterdão Junho de 2018. (Walker & Mayo, 2019)

Foi decidido classificar as doenças periodontais em 4 grupos:

- Saúde periodontal e doenças gengivais e condições num estado intacto e num periodonto reduzido (Walker & Mayo, 2019; Chapple et al., 2018)
- Periodontite (Walker & Mayo, 2019; Papanou et al., 2018)
- Outras condições que afetam o periodonto (Walker & Mayo, 2019; Jepsen et al., 2018)
- Doenças e condições peri-implantares (Walker & Mayo, 2019; Berglundh et al., 2018)

Tabela 3- Classificação das doenças periodontais de 2017, adaptado de Walker & Mayo, 2019.

Condições e doenças periodontais	Saúde periodontal e doenças gengivais e condições num estado intacto e num periodonto reduzido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saúde Periodontal e Saúde Gengival.</li> <li>• Gengivite Induzida pelo Biofilme.</li> <li>• Doenças Gengivais Não Induzidas pelo Biofilme.</li> </ul>	Condições e doenças peri implantares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saúde Peri-Implantar</li> <li>• Mucosite Peri-Implantar</li> <li>• Peri-Implantite</li> <li>• Deficiências nos Tecidos Peri-Implantares Moles e Duros</li> </ul>
	Periodontite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doenças periodontais necrosantes</li> <li>• Periodontite</li> <li>• Periodontite como manifestações sistêmicas</li> </ul>		
	Outras condições que afetam o periodonto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestações Periodontais de Doenças e Condições Sistêmicas</li> <li>• Abscessos Periodontais e Lesões Endoperiodontais</li> <li>• Condições e Deformidades Mucogengivais Forças Oclusais Traumáticas</li> <li>• Fatores Relacionados ao Dente e às Próteses</li> </ul>		

Resumindo, para realizar o diagnóstico, o exame inclui vários parâmetros: a anamnese, história médica e dentária, hemorragia à sondagem, profundidade de sondagem, perda de inserção clínica, recessão, mobilidade e lesões de furca, exames radiográficos, localização, estágio e grau, situação atual (estável/remissão), perfil do fator de risco (tabagismo/diabetes descontrolado). Uma vez estabelecido o diagnóstico de periodontite, ela é caracterizada consoante o seu estágio e o seu grau, representando respetivamente a severidade e taxa de progressão. Para aferir estes parâmetros, o estágio tem em conta a perda de osso interproximal e o grau a percentagem de perda óssea em função da idade. (Walker & Mayo, 2019; Papanou et al., 2018)

Tabela 4- Os diferentes estágios da nova classificação, adaptado de Walker & Mayo, 2019

Estágio	Severidade	% da perda óssea maximal interproximal no pior sítio infetado por periodontite
I	Ligeira	1-2 mm de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (< 15%)
II	Moderada	Terço coronal da raiz
III	Severa	Terço médio da raiz
IV	Muito Severa	Terço apical da raiz

Tabela 5- Os diferentes graus da nova classificação, adaptado de Walker & Mayo 2019

Grau	Progressão	% perda óssea /Idade
A	Lenta	< 0.5
B	Moderada	<0.5-1.0
C	Rápida	>1.0

### 2.3.2 Diagnóstico clínico:

Para a gengivite, a manifestação clínica inclui sinais de inflamação, tais como alterações na cor da gengiva, contorno, consistência e hemorragia à sondagem. A hemorragia à sondagem é detetada pela inserção de uma sonda no fundo da pseudo-bolsa, que provocará hemorragia se a gengiva estiver inflamada e é uma indicação provável da atividade da doença. Os locais não inflamados raramente sangram. Dependendo da gravidade da inflamação, a hemorragia pode variar entre uma hemorragia ténue vermelha e uma hemorragia profusa. A hemorragia espontânea da gengiva é altamente indicativa de uma desordem e uma análise completa do sangue para excluir quaisquer condições médicas que afetem a coagulação do sangue, como a leucemia. (Kawar et al., 2011)

Para a periodontite, os parâmetros clínicos incluem medição da profundidade da bolsa, nível de fixação clínica, sangramento na sonda, mobilidade, cálculo e deposição da placa, envolvimento furtivo e a diminuição da quantidade de tecido gengival queratinizado. A profundidade da bolsa é medida com uma sonda periodontal e representa a distância entre o fundo da bolsa em torno do dente e a margem gengival. (Kawar et al., 2011)

## 2.4 Tratamento:

A doença periodontal é inicialmente uma doença oral local com a sua patologia, incluindo perda de dentes, inflamação, onde os doentes ressentem uma dificuldade em mastigar e um mau hálito (halitose). No entanto, é importante reconhecer que a doença tem um espectro de impacto muito mais vasto e é capaz de potenciar patologias que merecem a nossa atenção ao nível do seu tratamento e prevenção. (Mann et al., 2019)

O tratamento envolve a manutenção de uma boa higiene oral e a destartarização dos dentes. Em certos casos, o uso de antibióticos e/ou de cirurgias periodontais poderá ser necessário. O tratamento mais importante é, sem dúvida, o tratamento de prevenção primária, que é não só o mais eficaz, mas também o método mais rentável para lidar com a doença e com as suas futuras complicações. Esta prevenção primária consiste em utilizar escovas de dentes ou outras ajudas mecânicas. Novos dispositivos estão a ser introduzidos

pelos inventores, no entanto, a maioria destes, ainda que alguns possam ser eficazes, não alcançam ou permanecem no mercado dentário por diversas razões. Para além dos vários tipos de escovas de dentes, outros dispositivos mecânicos, incluindo fio dental, irrigação com água (water pick), palitos de dentes como a placa Stim-U-Dent removedores, escovilhões, estimulador de goma de borracha e outros já se encontram no mercado há anos. No âmbito de reforçar a higiene oral, outras vias podem ser exploradas, a via química, a via antisséptica, tem incluindo o gluconato à base de clorexidina em colutório e outros líquidos de lavagens orais. Para a família de produtos químicos utilizados, devem ser referidos o peróxido de hidrogénio, dispositivos auxiliares de libertação lenta (periochip), antibióticos quando necessário e os ingredientes das pastas de dentes, como o Triclosan, que foram substituídos mais recentemente por fluoreto de estanho. Todos estes têm por objetivo de eliminar ou diminuir as bactérias relacionadas para a acumulação de placas e também para evitar a acumulação de tártaro (cálculo). As lavagens orais combinam vários ingredientes para o tratamento de uma variedade de condições orais; no entanto, estes bochechos não substituem a necessidade de escovagem regular e a utilização de escovilhões. São utilizados como coadjuvantes dos cuidados diários ao domicílio, prevenindo e controlando a placa supragengival, a gengivite e a halitose. Vários objetivos podem ser realçados no uso destes dispositivos tais como, uma redução para controlar temporariamente ou reduzir a halitose, lavagem por via oral de resíduos, a diminuição das bactérias. Existe também a ação das lavagens terapêuticas orais, que têm ações anti placa e o das lavagens orais naturais/brais. Os auxiliares de prevenção, mecânicos e químicos, das doenças periodontais, mudam e melhoram de dia para dia. (Mann et al., 2019)

Todas as modalidades de tratamento começam por proporcionar aos doentes instruções de higiene para garantir a perturbação diária do biofilme microbiano. Isto é efetuado através do ensino do método de escovagem eficiente duas vezes por dia no mínimo e da utilização do fio dentário. (Kawar et al., 2011)

O tratamento da doença periodontal é dividido com base no nível de estatuto da doença, avaliando caso a caso as necessidades de cada um.

- Gengivite: quando não há perda de osso de suporte, as consultas de limpezas profissionais regulares na clínica dentária geral são suficientes para curar a

gingivite. A indicação dos dispositivos domiciliários a utilizar podem ser importantes para ajudar o doente a realizar esta tarefa.

- Periodontite: consoante o diagnóstico realizado e à comunicação entre doente e clínico, a abordagem de tratamento pode variar perante sinais de redução da atividade da doença e da progressão da doença. (Kawar et al., 2011)

O tratamento da periodontite passa por uma sequência precisa de tratamentos que poderá ser sujeito a algumas modificações consoante os resultados obtidos nos primeiros passos desta sequência. O primeiro passo é o tratamento não cirúrgico, consiste em atos de destarização e alisamentos radiculares. São procedimentos conservadores realizados sob anestesia local no consultório por um dentista. Isto é normalmente suficiente para os casos ligeiros de periodontite. (Kawar et al., 2011) É necessária uma visita de reavaliação geralmente dentro de 6-8 semanas para confirmar uma resposta positiva e decidir se forem necessárias mais recomendações de tratamento. (Alves et al., 2018)

Logo no começo do tratamento é necessário um controlo dos fatores de risco. De facto, uma vigilância para os fatores de risco sistémicos revela ser de uma importância maior. Por exemplo o tabagismo e a diabetes, podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença periodontal de aproximadamente 3 vezes, e têm um risco sinérgico que pode aumentar o risco por cerca de até 7 vezes. A motivação para a cessação tabágica e os recursos que serão necessários devem ser comunicados ao paciente. A colaboração com o médico tratante para conseguir um melhor controlo da diabetes e ajudar com a cessação do tabagismo é aconselhável. (Kawar et al., 2011)

O uso de antibióticos sistémicos é, por vezes, necessário nesta fase como terapia adjuvante, especialmente em casos de periodontite, em que a invasão tecidual das bactérias se reencontra em bolsas recorrentes após reavaliação. A utilização local de antibióticos dentro da bolsa pode ser benéfica em casos selecionados de periodontite leve localizada. (Kawar et al., 2011)

A modulação da resposta do hospedeiro consiste em gerir a expressão das enzimas inflamatórias que causam a reabsorção óssea e do tecido conjuntivo. As metaloproteinases matriciais são o alvo desta modalidade de tratamento. A propriedade anticolagenase das tetraciclina tem sido utilizada para este fim. A doxiciclina

subantimicrobiana está disponível comercialmente e pode ser utilizada por um período de 3-9 meses. (Kawar et al., 2011)

No fim deste primeiro passo, uma reavaliação periodontal efetuada 6-8 semanas após, permite aferir os resultados obtidos no tratamento não cirúrgico e a cooperação do doente para a manutenção da higiene oral. Durante esta reavaliação “os critérios de êxito passam por uma redução da profundidade de sondagem, nível de inserção estável, redução da inflamação, boa função, conforto e estética”. (Alves et al., 2018)

Se durante a reavaliação os sinais de inflamação persistem, passamos a um tratamento cirúrgico. Este tratamento é realizado pelo médico dentista quando o tratamento não cirúrgico não resultou na remoção completa dos sinais de inflamação. O tratamento cirúrgico permite o acesso a algumas áreas radiculares e ósseas que são normalmente inacessíveis. Mantém-se o mesmo objetivo de tratamento que é a eliminação de toda a acumulação de bactérias à volta dos dentes e o estabelecimento de um ambiente que possa ser mantido para evitar a recorrência de doenças. (Kawar et al., 2011)

O tratamento cirúrgico pode ser ressectivo, com o objetivo de reduzir ou eliminar as bolsas periodontais, modificação da morfologia óssea que foi alterada pela doença, ou então regenerativo, com o objetivo de restabelecer a parte do defeito ósseo criado pela doença. Este último é também conhecido como regeneração guiada de tecidos ou enxerto ósseo. (Kawar et al., 2011)

Após atingirmos os nossos objetivos na eliminação de depósitos bacterianos e confirmação da estabilidade no periodonto, a terapia periodontal de suporte é obrigatória para manter os resultados e prevenir a recorrência da doença. Consultas que consistem em limpeza dentária regulares, pormenorizadas e adaptadas a cada caso incluem frequentemente atualizações na história médica e dentária, extrabucal e exames intrabucal, periodontograma e limpeza. O intervalo entre as consultas varia em função do diagnóstico, o prognóstico, a presença de fatores de risco e a resposta tecidual obtida a tratamento prévio (Kawar et al., 2011)



### 3 A inflamação periodontal como fator de desenvolvimento da doença de Alzheimer:

#### 3.1 A associação das duas doenças:

A evidência da relação entre estas duas doenças foi estabelecida na base de duas hipóteses. A primeira é que os doentes atingidos com a doença de Alzheimer apresentam dificuldades na manutenção de uma boa higiene oral devido à progressão da perda cognitiva que os obrigam ao não cumprimento dos hábitos de saúde oral. Consequentemente, se houver várias perdas dentárias, isto prejudica o funcionamento do sistema estomatognático e a alimentação do doente, que leva à falta de estimulação mastigatória. Estas alterações no reflexo mastigatório terão como consequências as diminuições das células piramidais e dos níveis de acetilcolina no hipocampo contribuindo possivelmente à perda de memória. (Ghaur & Aghniotri, 2015)

A segunda hipótese é que uma doença periodontal não controlada poderá desenvolver e exacerbar o fenómeno de neuroinflamação observado na DA. De facto, esta inflamação periodontal irá fornecer citocinas pro-inflamatórias ao nível sistémico e, portanto, ao nível do SNC que poderão contribuir ao aumento da neuroinflamação. (Ghaur & Aghniotri, 2015)

Já foi estabelecido noutras doenças que os agentes patogénicos periodontais e os mediadores subsequentes tinham um impacto ao nível sistémico, como por exemplo o diabetes mellitus, a artrite reumatoide, doenças cardiovasculares. (Martelli et al., 2017; Preshaw et al; 2012; Armstrong; 2013)

#### 3.2 Agentes patogénicos periodontais:

##### 3.2.1 Microbioma oral do paciente idoso

A cavidade oral é um ecossistema constituído por muitos habitats (os lábios, a língua, as amígdalas, o paladar, a gengiva e os espaços sub-gengivais). A presença de

resíduos alimentares, resíduos epiteliais e secreções, juntamente com um elevado grau de humidade e uma temperatura controlada, tornam estes espaços extremamente favoráveis para uma grande variedade de microrganismos. As informações acerca do microbioma periodontal dos adultos idosos são ainda limitadas com poucas evidências científicas. O microbioma oral detém imensas diversidades e é organizado de maneira complexa. Tem esta única capacidade a mudanças fenotípicas rápidas para responder a um amplo conjunto de pressões ambientais. Apresenta uma estrutura dinâmica e necessita uma adaptação constante perante as mudanças que vai encontrar do nascimento até ao envelhecimento. (Sureda et al, 2020)

Alguns fatores destas mudanças são a higiene oral, o hábito tabágico e fatores geográficos locais que a diversos graus podem exacerbar a inflamação periodontal. O equilíbrio entre o hospedeiro e a microbiota assegura a homeostase que, de maneira contínua, conduz à saúde oral. As perturbações deste equilíbrio, uma disbiose, são a base das duas infeções mais comuns do corpo humano, a cárie e a periodontite. A transição da saúde periodontal para a doença é acompanhada por uma passagem de um microbioma compatível com a saúde para uma comunidade patogénica que inicia e mantém os sinais clínicos de inflamação e destruição periodontais. (Freres et al, 2017)

Várias teorias foram propostas para explicar o aumento da prevalência e da severidade da periodontite com a idade:

- O efeito cumulativo da perda periodontal no tempo
- As alterações no sistema inato e no status inflamatório
- As mudanças na composição da placa subgengival

Foi postulado que o processo de envelhecimento está associado a um estado inflamatório sistémico de baixo grau, mesmo na ausência de sinais clínicos de infeção. Isto combinado com o declínio do sistema imunitário natural com o aumento da idade, uma “imuno-senescência”, tende a contribuir ao desenvolvimento de uma suscetibilidade a ser atingido por infeções periodontais. Foi confirmado por estudos que pacientes idosos acumulavam mais biofilmes e desenvolviam gengivites mais severas. (Freres et al, 2017)

Apesar de ter emitido a hipótese que uma mudança na composição da placa subgengival com a idade havia um papel no aumento da prevalência e severidade, um

estudo realizado por Freres e al em 2017 demonstrou o contrário. Compararam as placas subgengivais de três grupos, um grupo de jovem de que tinha pelo menos 20 anos, um grupo de adultos com periodontos sãs, e adultos com periodontite. Os dados sugerem que a composição dos biofilmes subgengivais de adultos mais velhos com saúde periodontal e periodontite é muito semelhante à dos jovens e adultos. Além disso, o estudo de associação comparando o biofilme subgengival de sujeitos saudáveis e periodontites nos diferentes grupos etários suportou a noção de que os patógenos periodontais já conhecidos estavam elevados nos três grupos, independentemente da presença da doença ou não. Referiram que uma das limitações deste estudo foi pelo facto de não ter um carácter longitudinal mostrando a evolução da composição, mas mostrando factos instantâneos e que os critérios de inclusão entre os diferentes centros de recolha podiam ter variado ligeiramente o que não dá uma exatidão perfeita nos resultados. Refere também que apesar dessas limitações, os resultados concordam com outros estudos demonstrando, portanto, uma estabilidade ao longo prazo do microbioma oral.

Na transição para uma disbiose do microbioma oral, *P. gingivalis* mostrou ser capaz de potenciar um grande número de genes de virulência em locais saudáveis que mais tarde progrediram para a doença, enquanto *T. denticola* e *T. Forsythia* regularam somente um ou alguns genes de virulência até que, mais tarde, se tornaram pontos de não retorno durante a progressão da doença. Isto sugere que, quando presente, *P. gingivalis* serve de condutor microbiano na transição da saúde periodontal para a doença. Para alcançar uma compreensão profunda dos eventos que favorecem a transição para a disbiose no microbioma oral, será necessária a colaboração entre cientistas de diversas áreas, incluindo microbiologia, bioquímica, imunologia, ecologia, imagiologia e genómica, a fim de criar uma teoria unificada. (Valm, 2019)

### 3.2.2 O impacto bacteriano:

No entanto, uma disbiose do microbioma oral já foi identificada como tendo um papel na progressão de Alzheimer. Os doentes idosos demonstraram um certo grau de bacteriemia após medidas de higiene oral de rotina, como por exemplo a escovagem dentária, especialmente se a gengivite estiver presente. Esta bacteriemia (ex: *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. Denticola*) com presença de microorganismos periodontais

pode produzir uma infecção de baixo grau através da disseminação destas bactérias e dos seus produtos tóxicos, induzindo no hospedeiro uma resposta inflamatória com libertação pro-inflamatória de citocinas. (Silvestre et al, 2016)

Alguns microorganismos periodontais têm a habilidade de invadir o cérebro. Já foram encontrados em abscessos cerebrais *Aggregabacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas Gingivalis* comprovando esta capacidade de invasão do SNC. (Upoor et al, 2013)

Os lipopolissacáridos (LPS) produzidos por estes micróbios (em especial por *P.gingivalis*) foram encontrados no tecido cerebral em pacientes com DA 12h-pós-morte. Uma baixa exposição prolongada do cérebro a estes agentes patogénicos e aos fatores pró-inflamatórios relacionados atuaria inicialmente ativando a microglia e aumentando o grau de inflamação ao nível cerebral. (Riviere et al, 2002)

### 3.2.2.1 *Porphyromonas gingivalis*:

#### 3.2.2.1.1 Propriedades:

*Porphyromonas gingivalis* é uma bactéria anaeróbia assacarolítica (incapaz de transformar a sacarose em ácido láctico, procura a sua energia através de ácidos amínicos e péptidos) Gram-negativa, considerada como patógena chave na periodontite. (Dominy et al, 2019). É caracterizada pela sua capacidade de evasão aos mecanismos imunitários dos hospedeiros e a ser capaz de criar um meio inflamatório que se sustenta através de uma sinalização em cascata que assegura a sua própria sobrevivência, e ao mesmo tempo permite a outras macromoléculas favorecer a inflamação. As macromoléculas associadas a *Porphyromonas Gingivalis* nos eventos destrutivos na periodontite incluem a cápsula, membrana externa, o seu LPS associado, fimbriae, proteases e enzimas selecionadas. Permitem retirar a energia dos nutrientes proteicos para a sobrevivência da *Porphyromonas Gingivalis* e participam na destruição dos tecidos inativando os mecanismos de proteção realizados pelo sistema imunitário. O LPS é uma componente integral de todas as bactérias e encontra-se na camada exterior da membrana. O seu LPS

é geralmente de tipo liso, constituído por três regiões: lipídio A, polissacárido R e polissacárido O. (Singh Rao & Olsen, 2015)

*Porphyromonas gingivalis* também é constituída por dois tipos de gengipaínas (família de proteases secretadas por *P. Gingivalis* que estão envolvidas na desregulação do sistema imunitário e na produção de péptidos de A $\beta$  no cérebro), específica da lisina (Kgp) e específica da arginina (Rgps) determinada pela especificidade dos seus locais de clivagem. Sabe-se que as gengipaínas desempenham um papel importante na progressão da DP, induzindo a inflamação e a destruição dos tecidos no periodonto. (Singh Rao & Olsen, 2015)

A evidência científica demonstrou várias vezes a habilidade de *P. Gingivalis* a escapar ao sistema imune através de diferentes estratégias. Em primeiro lugar consegue enganar o sistema do complemento tal como outras bactérias, através da degradação dos fragmentos do complemento (evitando a opsonização por digestão da protease dos fragmentos do complemento), do recrutamento de proteínas reguladoras do hospedeiro (Fator H, proteína de ligação C4). A parede celular bacteriana. *P. gingivalis* é muito resistente à destruição pelo sistema de complemento devido à capacidade das gengipaínas de degradar C3 e C5, impedindo assim a deposição de C3b (componente intermediário do sistema do complemento) na superfície das paredes das células bacterianas. Em segundo lugar, o outro mecanismo de evasão imunitária demonstrado por *P. gingivalis* é a sua aderência aos eritrócitos através do recetor do complemento 1, o que permite que as bactérias passem sem serem detetadas pelos fagócitos circulantes e proporciona um mecanismo de transporte de *P. gingivalis* eficaz através da circulação sistémica. As estirpes de *P. gingivalis* também são capazes de escapar ao reconhecimento imunológico por degradação da componente complementar C3 e pode interceptar a conversa cruzada na fase de conversão de C5, expressando a enzima peptidilarginina deiminase de modo a inativar o C5a (componente intermediário do sistema do complemento) para a sua própria sobrevivência. (Singh Rao & Olsen, 2015)

As estratégias de invasão imunitária de *P. gingivalis* são de grande importância não só na DP, mas também em relação às doenças sistémicas, uma vez que esta bactéria e os seus fatores de virulência acedem aos órgãos sistémicos. Ao fazê-lo, *P. gingivalis* e/ou os seus produtos e quaisquer mediadores inflamatórios gerados no interior do sangue pode potencialmente atingir órgãos do corpo. Os tratamentos dentários de rotina,

incluindo extração dentária, cirurgia periodontal, destarização e até mesmo a escovagem dos dentes e utilização de fio dentário contribuem para a circulação das bactérias orais na circulação sistémica. (Singhroa & Olsen, 2015)

#### 3.2.2.1.2 Contribuição de *P. Gingivalis* na neurodegeneração

Em 2019, Dominy et al. emitiram a hipótese de que a infeção por *P. gingivalis* atua na patogénese da DA através da secreção de gengipaínas que promove danos neuronais. No estudo que realizaram obtiveram várias informações. Verificaram que as reacções imunitárias no cérebro de pacientes com DA promovida pelas gengipaínas eram significativamente maiores do que no cérebro de pacientes controlo não-DA. Repararam que além de ser capaz de aumentar a produção de A $\beta$ , as gengipaínas eram capazes de fragmentar a proteína Tau favorecendo assim a sua hiperfosforilação. Além disso, identificaram o ADN de *P. Gingivalis* nos cérebros com DA e no LCS de sujeitos vivos diagnosticados com provável desenvolvimento de DA, sugerindo que o ADN de *P. Gingivalis* no LCS pode servir como um biomarcador de diagnóstico diferencial, o que permitiria um diagnóstico precoce da DA. Acabaram o estudo criando pequenas moléculas inibidoras de gengipaína selectiva e cérebro-penetrantes, que foram administradas durante oito semanas em ratos. Obtiveram como resultados que uma inibição de pequenas moléculas de gengipaínas tem o potencial de modificar a progressão da DA. Isto sugere um potencial novo tratamento para gerir o progresso da doença.

O LPS de *P. gingivalis* é um contribuinte importante à inflamação e neurodegeneração na doença de Alzheimer porque os seus padrões de recetores de reconhecimento (PRRs), como Toll-like receptores (TLRs), expressos pela glia (como antígeno que apresenta células) podem reconhecer padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) em microrganismos para desencadear respostas antibacterianas. O LPS de *P.gingivalis* pode estimular o CD14, TLR-2 ou -4 e enviar sinais para o núcleo, que desencadeia um cascata de eventos que envolvem uma maior expressão de citocinas pró-inflamatórias. (Dominy et al., 2019)

### 3.2.2.2 *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans:*

Além do importante papel de *P. Gingivalis* na doença periodontal, as bactérias gram-negativas *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) têm estado implicadas nas formas mais agressivas de doença periodontal. Aa foi descrita como um potente imunoregulador do sistema de defesa do hospedeiro periodontal e homeostase óssea alveolar. Diversos serotipos de Aa são descritos com base na antigenicidade do componente O-polissacárido do seu Lipopolissacárido (LPS), com os serotipos a, b e c mais prevalentes nos seres humanos. De facto, os serotipos a, b e c são mais prevalentes na população adulta que os serotipos d, e e f. A associação de diferentes serotipos Aa com periodonto saudável ou disbiótico depende da estrutura variável e da imunogenicidade da sua componente O-Polissacárido, em que o serotipo a está associado à saúde, e os serotipos b e c à doença. A fim de determinar se as células cerebrais reconhecem a variabilidade na conformação LPS dos serotipos de Aa, Díaz-Zúñiga et al. em 2019, trataram culturas mistas microgliais e hipocámpais de ratos com diferentes serotipos LPS da bactéria Aa e quantificaram a geração de mediadores pró-inflamatórios e de A $\beta$ 42, avaliando a morfologia celular e número. Obtiveram como resultados que o serotipo b do microrganismo patogénico Aa, associado a formas graves de DP, provocou respostas inflamatórias específicas e imunitárias em células cerebrais de ratos. Estas respostas combinadas poderiam aumentar o risco de doença de Alzheimer, considerando que uma forte relação entre a neuroinflamação e o declínio cognitivo tem sido demonstrado recentemente.

### 3.2.2.3 *As espiroquetas:*

Mais de 60 espécies diferentes de *Treponema* encontram-se dentro da cavidade oral e estão presentes numa grande parte da população. Sete deles revelaram-se patogénicos invasivos e predominantes no periodonto. Várias espécies de *Treponema*, como o *Treponema denticola*, foram detetados em maiores frequências nos cérebros de doentes com Alzheimer que nos cérebros sãos. Outras espiroquetas foram encontradas nos gânglios do trigêmeo e fibras terminais. (Riviere et al, 2002)

### 3.2.3 A influência viral

Foi dado um papel também a alguns vírus como HSV, o Citomegalovírus e o vírus do Epstein-Barr como responsáveis na patogênese da doença de Alzheimer. (Silvestre et al., 2017)

#### 3.2.3.1 *Herpes simplex 1*

O HSV-1 é um vírus ubíquo que afeta mais de 80% das pessoas com mais de 65 anos em todo o mundo. É um vírus com ADN neurotrópico de dupla cadeia que infecta principalmente células epiteliais de células orais e da mucosa nasal, onde o vírus sofre uma replicação lítica. As partículas virais recentemente produzidas podem entrar em neurónios sensoriais e, por transporte axonal, alcançam o gânglio do trigêmeo onde normalmente estabelecem uma infecção latente. Os neurónios ganglionares do trigêmeo também se projetam para o trigêmeo, núcleos localizados no tronco encefálico. A partir daí os neurónios projetam-se para o tálamo para finalmente alcançarem o córtex sensorial. (Monastero et al., 2014)

Recentemente, surgiram fortes evidências de que o HSV1 constitui um risco importante para a DA. Este conceito propõe que o HSV1 latente no cérebro de portadores do alelo tipo 4 do gene da apolipoproteína E (APOE4) é reativado intermitentemente por eventos como imunossupressão, infecção periférica e inflamação, acumulando os danos consequentes e culminando eventualmente no desenvolvimento da DA. A maior parte da população está infetada com este vírus aos 70 anos de idade. O conceito postula que o HSV1 viaja para o cérebro provavelmente na meia-idade, onde permanece em estado latente, com transcrição muito limitada e provavelmente com uma síntese proteica muito baixa ou nula. A ação viral direta e grandes efeitos inflamatórios, uma vez reativado, acaba por conduzir ao desenvolvimento da doença de Alzheimer. As ligações entre a ação HSV1 e DA incluem a descoberta de que o ADN viral está localizado muito especificamente dentro das placas patognomónico da DA, e que a componente principal das placas, amiloide beta (A $\beta$ ), acumula-se em culturas celulares infetadas com HSV1 e no cérebro de ratos infetados com HSV1, posteriormente outros confirmaram e alargaram estes resultados. No seu conjunto, os dados sugerem que o HSV1 é uma causa dos produtos e placas da A $\beta$ . Foi evidenciado também que o principal componente dos

emaranhados - uma forma anormal da proteína chamada tau (P-tau) - acumula-se em células infetadas com HSV1 em culturas. (Itzhaki, 2018)

### 3.3 Produção de produtos pro-inflamatórios e mecanismos de propagação:

#### 3.3.1 Produção de produtos pro-inflamatórios na cavidade oral:

A cavidade oral apresenta várias barreiras - físicas, química e imunológica, que, em condições normais, impedem a entrada de microrganismos para a circulação. Se estas barreiras forem ultrapassadas devido à doença periodontal, traumatismos ou supressão imunitária, então os microrganismos podem disseminar-se e causar infecção aguda ou crónica. As bolsas periodontais podem proporcionar uma grande superfície consoante os tamanhos que apresentam. O fundo da bolsa proporciona um acesso fácil dos agentes patogénicos à circulação sistémica em caso de hemorragias ou ulcerações. (Upoor et al., 2013)

Na doença periodontal, a resposta inflamatória é iniciada por bactérias, mas também envolve outras moléculas conhecidas como padrões moleculares associados a patógenos. Estes incluem lipopolissacarídeo (LPS), proteínas capsulares, flagelina, fitoestanho, peptidoglicano, ADN bacteriano, protéases (gengipaina, dentisilina e protéases semelhantes à tripsina), e outras enzimas modificadoras de proteínas, que atuam tanto para estimular e/ou amortecer as respostas imunes inatas dos hospedeiros. Os agentes patogénicos periodontais e respetivos produtos podem induzir citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6 e TNF-alfa, ou chemoquine. As citocinas produzidas são geralmente degradadas localmente, mas com o desafio bacteriano repetido, os recetores das citocinas podem ficar saturados e entrar na circulação sistémica. Em fases avançadas, a doença periodontal pode produzir inflamação sistémica, tal como demonstrado pelos níveis elevados de proteína C-reativa no sangue em indivíduos com periodontite, quando comparados com os grupos-controlo. (Upoor et al., 2013)

### 3.3.2 Vias de propagação:

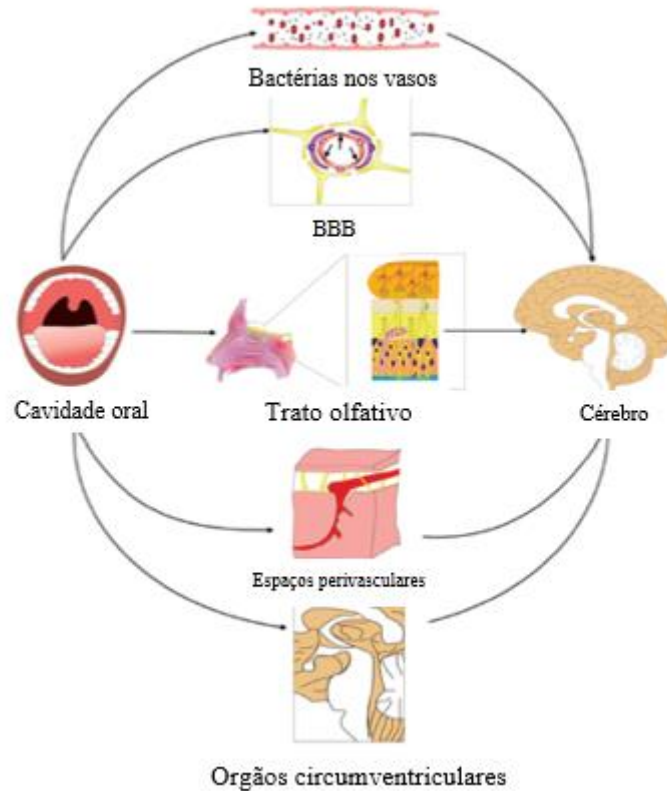
As moléculas pró-inflamatórias derivadas da periferia podem aumentar a inflamação do cérebro por pelo menos dois mecanismos: através de circulação sistémica e/ou vias neurais. (Abbayya et al., 2015)

As moléculas pró-inflamatórias na circulação sistémica podem entrar no SNC por múltiplas vias. Podem entrar através de áreas que carecem de barreira hematoencefálica (BBB) como os órgãos circumventriculares por exemplo. Em alternativa, estas moléculas inflamatórias podem entrar também em áreas do cérebro com barreira hematoencefálica através: dos capilares fenestrados desta, a utilização de transportadores específicos de citocina, o aumento da permeabilidade do BBB, ou das células endoteliais do cérebro que uma vez ativadas podem produzir moléculas de sinalização indutoras de citocina, tais como o nitricóxido ou os prostanóides. (Abbayya et al., 2015).

A presença de terminações nervosas do trigémeo na cavidade oral permite também a propagação de várias bactérias e dos produtos inflamatórios que decorrem destes últimos. De facto, já foi identificado *P. Gingivalis*, espiroquetas como *Treponema denticola* ou também HSV1 a usar os ramos neuronais que conduzem diretamente ao tronco cerebral. (Wang et al., 2019; Teixeira et al., 2017; Abbayya et al., 2015)

A circulação sistémica através dos espaços perivasculares permite que as bactérias e os seus produtos encontrem um acesso direto ao cérebro. Os espaços perivasculares são espaços preenchidos por fluido intersticial que rodeiam os vasos perfurados e estão mais frequentemente localizados na metade inferior dos gânglios basais. (Rajeev et al., 2018)

Existe a hipótese de transportes das bactérias pela via olfatória. Esta afirma que o trato olfativo pode possivelmente ser uma forma para os agentes patogénicos para se aproximar do cérebro, podendo assim desencadear a produção de beta amiloide (A $\beta$ ) e de emaranhados neurofibrilares, evitando assim a BBB. Podem propagar-se ao longo da fila olfatória (os axónios mais anteriores do placódio olfativo) e do trato olfativo, que se dirigem para o proencéfalo. (Rajeev et al., 2018)



*Figura 5- Vias de propagação dos agentes patogênicos até o cérebro, adaptado de Rajeev e al, 2018*

### 3.3.3 Interação hospedeiro/ Agente patogénico no cérebro:

Uma vez no cérebro, as bactérias e/ou os seus componentes imunogénicos na concentração adequada inicia o sistema imunitário inato clássico com as vias de sinalização através dos mecanismos TLR-2 e TLR-4 em que a libertação de citocinas por microglia (IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) é uma consequência inevitável. As libertações crónicas das citocinas acabarão por alterar a permeabilidade na BBB e reduzir o efluxo de A $\beta$  do SNC para o sistema circulatório. Sob concentrações adequadas de LPS/peptidoglicano, da sinalização TLR-2 e TLR-4 e libertação de espécies reativas de oxigénio/nitrogénio, tais como iões superóxido, iNOS/NO, e da secreção de citocinas e ativação bacteriana do sistema complemento, criam um ambiente onde se tornam inseparáveis. Este conjunto de moléculas pro-inflamatórias levam os neurónios vitais a serem progressivamente destruídos e, assim sendo, favorece a manutenção da inflamação crónica com

consequências para o desenvolvimento da doença, criando um ciclo inflamatório. (Singh Rao & Olsen., 2015)

Outros mecanismos incluem a presença de receptores para CD14 presentes no cérebro que podem ser ativados por LPS derivados de bactérias invasivas ou das placas A $\beta$ . Estas células CD14 estão expostas para a circulação cerebral, tais como nas leptomeninges, áreas circumventriculares e plexo coroide. Participa ao aumento de ainda mais citocinas cerebrais e contribui hipoteticamente para a carga inflamatória envolvida na doença de Alzheimer. (Kamer et al., 2008)

### 3.4 Neuroinflamação e consequências no sistema nervoso central:

#### 3.4.1 Produção das placas de beta amiloide e hiperfosforilação da proteína Tau

Na doença de Alzheimer, o cérebro revela uma perda de neurónios e a presença de placas senis contendo proteína amiloide  $\beta$  (A $\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforiladas. As formas tóxicas solúveis da proteína A $\beta$  e da proteína Tau podem contribuir para perturbar o funcionamento e a neurodegeneração. (Cerajewska et al., 2015).

Formam os principais componentes das placas neuríticas e causam as principais lesões cerebrais associadas à doença de Alzheimer. Foi proposto que a IL -1 é fundamental para o processamento de PPA e favorece a continua deposição de A $\beta$  no cérebro. Os depósitos insolúveis A $\beta$  (placas amiloides) no cérebro de doentes com DA são a consequência da proteólise da proteína precursora amiloide (APP) ao longo da cauda N (início da proteína) para a cauda citoplasmática no terminal C (fim da cadeia de aminoácidos terminado por um grupo carboxilo livre). As enzimas geradoras de A $\beta$  são conhecidas como beta-secretase 1 ou BACE 1, que se associa com  $\gamma$ -secretase na forma familiar da DA. (Singh Rao & Olsen, 2018)

Isto desencadeia a ativação de células microgliais que, por sua vez, produzem proteínas de fase aguda, estimulam o sistema do complemento, prostaglandinas e citocinas, criando processos neurotóxicos que vão estimular ainda mais a produção de A $\beta$ . Cria-se, assim, um ciclo vicioso em que as citocinas desencadeiam a produção de A $\beta$ , o que, por sua vez, contribui a uma maior produção de citocinas. A formação de emaranhados neurofibrilares no cérebro causa disfunção e morte celular. A IL-1 não estimula só a síntese de PPA, mas aumenta também a produção de óxido nítrico sintase que demonstra ser fatal para as células e a produção de acetilcolinesterase. A IL-6 e a TNF-alfa podem ser diretamente tóxicas em concentração elevada. TNF-alfa e interferon gama, em combinação, também tem sido envolvidos no desencadeamento da produção de A $\beta$ . (Uppoor et al, 2013)

### 3.4.2 Ativação microglial:

A inflamação sistêmica periférica, a inflamação produzida pela doença periodontal, pode contribuir não só para agravar a progressão da neurodegeneração na doença de Alzheimer, mas pode também desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento da doença (Holmes, 2013; VanItallie, 2017). O principal mecanismo subjacente é a ativação da microglia, que postula que a microglia adquire um fenótipo ativado, pronto a exprimir uma resposta pró-inflamatória a outros estímulos. A ativação da microglia poderia ser inicialmente desencadeada por uma série de condições, como por exemplo:

- Envelhecimento;
- Proteínas associadas à patogénese da DA (por exemplo A $\beta$ , tau);
- Inflamação sistêmica

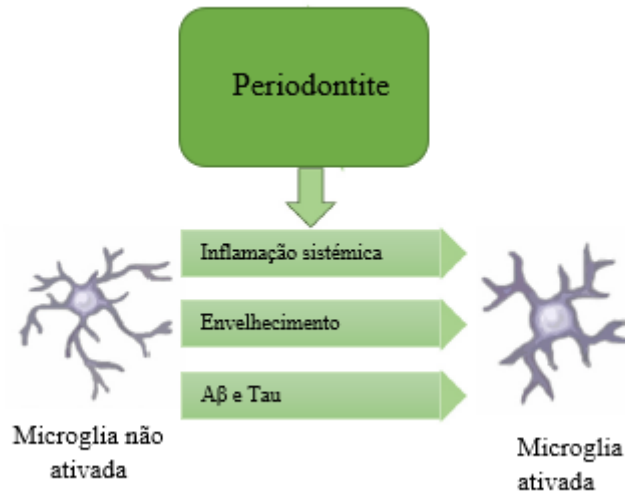


Figura 6- Ativação microglial, adaptado de Teixeira e al., 2017

Quando a microglia é ativada, desencadeia a libertação de citocinas pró-inflamatórias, como a necrose tumoral fator  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6) e proteínas como a PRC. Por sua vez, esta acumulação de produtos pro-inflamatórios atuam de forma parácrina ou autocrína nas células gliais, favorecendo uma maior formação de A $\beta$ 42 devido à ativação da via amiloidogénica de proteínas precursoras de amiloides (PPA), proteína Tau e outras moléculas inflamatórias. Assim, este ciclo é autossustentável com estimulação glial e ativação de moléculas pró-inflamatórias que produzem alterações citoesqueléticas por agregação de Tau e em última análise, a neurodegeneração. (Teixeira et al., 2017)

Por sua vez, os agregados de proteínas Tau alteradas são libertados no meio extracelular atuando novamente como produtos neurotóxicos. A estimulação microglial influencia o tipo de estímulo, a intensidade e o tempo de ativação. Em resposta à acumulação de A $\beta$ , a neuroinflamação iniciada pela microglia nas suas fases iniciais podem ser protetoras. Prolongado no tempo e sem retirar o estímulo que desencadeia esta cascata, resultam numa inflamação crónica de baixo grau, com libertação de citocinas, e assim sendo aumentado a sensibilidade dos neurónios aos radicais livres e à neurodegeneração. (Silvestre et al., 2016)

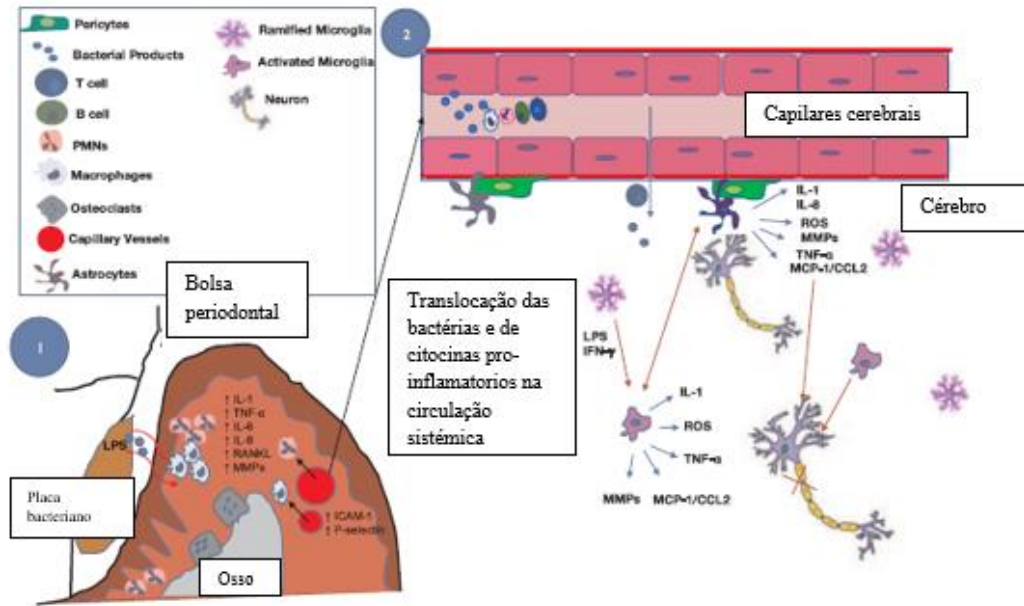


Figura 7– A inflamação da cavidade oral até o cérebro, adaptado do Wang e al, 2019

No esquema acima, vemos o recapitulativo do processo inflamatório que se originou nos tecidos periodontais para depois alcançar o SNC e desenvolver à neurodegeneração responsável pelo desenvolvimento ou progressão da doença de Alzheimer.



## 4 Uma comorbilidade significativa

### 4.1 Uma associação difícil de estabelecer

#### 4.1.1 As dificuldades:

Demonstrar uma evidencia científica nítida entre estas duas doenças foi sempre um desafio para os científicos. De facto, elas incluem, cada uma delas, outras comorbilidades podendo interferir nos resultados ou impedir um raciocínio direto visto as explicações não causais que podiam ser implicadas. Por exemplo, relatórios anteriores revelaram que a diabetes mellitus, hipertensão arterial, hiperlipidémia, doença crónica renal, depressão, acidente vascular cerebral, traumatismo craniano e problemas periodontais estão associados a uma deficiência cognitiva. Por sua vez, os estudos revelaram ainda que a periodontite crónica está ligada a numerosas doenças inflamatórias, incluindo doenças cardiovasculares e diabetes mellitus, bem como outras doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson. (Chen et al., 2017)

É importante referir que a proximidade da doença de Alzheimer com as outras formas de demência com as quais faz o diagnóstico diferencial (demência vascular; demência fronto-temporal; demência dos corpos de Lewy; doença de Parkinson) é um fator adicional que dificulta um estabelecimento claro. (Maldonado et al., 2018)

A grande heterogeneidade dos termos entre “Demência” e “Doença de Alzheimer” dificulta uma comparação epidemiológica entre diferentes estudos para a realização de meta-análise e para ter mais exatidão nos resultados e ter menos enviesamentos ou subestimação nos resultados. (Maldonado et al., 2018)

#### 4.1.2 Resultados obtidos na associação:

A investigação para estabelecer a associação destas doenças cresceu nos últimos 5 anos. Foram explorados diversos eixos e viabilidades dos mecanismos explicando esta associação.

Em 2015, Angela Kamer et al. realizaram um estudo em pacientes idosos e cognitivamente normais sem demência, mas atingidos por doenças periodontais. Os pacientes escolhidos tinham uma perda de inserção clínica ( $\geq 3\text{mm}$ ), e deviam representar um histórico de carga inflamatória/infeciosa periodontal, foi associada a uma maior absorção de 11C-PIB em A $\beta$  nas regiões cerebrais vulneráveis. Este estudo demonstrou pela primeira vez no ser humano uma associação entre a doença periodontal e a carga A $\beta$  no cérebro. Estes dados são consistentes com estudos animais anteriores que mostram que a inflamação/infeção periférica é suficiente para produzir acumulações de A $\beta$  no cérebro.

Diversos estudos de coortes e de casos-controle obtiveram bons resultados no que diz respeito à associação. Um estudo de coorte retrospectivo taiwanês publicado no American Geriatrics Society realizado por Lee e al. em 2017 demonstrou que a incidência de demência foi significativamente mais elevada no grupo com DP que não recebeu tratamento (0,76% por ano) e no grupo que teve os dentes extraídos (0,57% por ano) do que no grupo que foi submetido a tratamentos intensivos periodontais (0,35% por ano) e no grupo que recebeu profilaxia dentária (0,39% por ano) ( $P < .001$ ). Um outro estudo de coorte prospectivo realizado por Lee et al. no mesmo ano foi realizado para determinar se a periodontite é um fator de risco modificável para a demência. Demonstraram que o risco de desenvolver demência foi calculado como sendo mais elevado para os participantes com periodontite do que para os que não tinham. Um outro estudo taiwanês realizado em 2017 por Chen et al. verificou que os doentes com DA tinham uma prevalência mais elevada de hiperlipidemia, depressão, histórico de trauma craniano e comorbilidade, bem como níveis de urbanização mais elevados do que os da coorte não exposta (todos  $p < 0,01$ ). No seguimento final, 115 (1,24%) e 208 (1,11%) indivíduos dos grupos expostos e não-expostos, respetivamente, tinham desenvolvido DA. Os doentes com 10 anos de exposição a periodontite apresentavam um risco mais elevado de desenvolver AD do que os grupos não expostos.

Em 2018, Holmer et al. realizaram um caso controle que queria testar a hipótese de que a doença periodontal contribui para um aumento do risco de disfunção cognitiva ligeira (MCI), declínio cognitivo subjetivo e DA. A saúde oral deficiente e a perda óssea alveolar marginal foram mais prevalentes entre os casos do que entre os controles. O grupo de casos foi associado à perda óssea alveolar marginal generalizada, aumento do número de bolsas periodontais profundas e cárie dentária. Os resultados sugerem que a

periodontite marginal está associada a um comprometimento cognitivo precoce e à AD. No entanto, o desenho do estudo não exclui explicações não causais.

Tisanoja et al. quiseram estudar em 2018 se a cárie dentária, a doença periodontal e a estomatite e a respetiva carga inflamatória estão associadas à doença de Alzheimer diagnosticada e à demência entre as pessoas idosas que tinham mais que 75 anos. A população do estudo incluía 170 indivíduos com idades compreendidas entre os quais  $\geq 75$  anos. O resultado primário foi diagnosticado DA e o secundário foi qualquer tipo de demência diagnosticada. As cáries dentárias e o número de dentes cariados e a carga inflamatória foram associados a uma maior probabilidade de ter DA. Também a doença periodontal e a estomatite foram associadas, embora de forma não estatística, à DA e à demência. As estimativas de risco para qualquer tipo de demência foram, na maioria dos casos, inferiores às da doença de Alzheimer.

Embora estudos transversais de curto prazo recentes tenham revelado que a periodontite crónica pode ser um fator de risco para o aumento da deficiência cognitiva em doentes com DA, as revisões sistemáticas e os estudos longitudinais de longo prazo forneceram provas menos claras sobre a relação entre a periodontite e a DA. (Chen et al., 2017)

Uma revisão sistémica (Kamer et al., 2019) concluiu o seu estudo referindo que esta revisão revela e destaca lacunas de conhecimento no papel da doença periodontal como um risco de lesões específicas da doença de Alzheimer e de demência. Os modelos animais que estudam estas relações e as abordagens mecanicistas estão a aumentar em número e começam a proporcionar um bom apoio à plausibilidade biológica. No entanto, muitas questões subsistem. Os modelos animais que investigam o papel de múltiplas bactérias (ou seja, a disbiose), a contribuição do HSV1 para a patologia de Alzheimer, as vias mecanicistas centrais e periféricas induzidas por bactérias periodontais e as vias bacterianas periodontais para o cérebro são apenas alguns estudos que poderiam responder a algumas das questões biológicas. Há evidências de vários estudos observacionais que apoiam a consistência, força de associação e critérios de temporalidade, mas a maioria dos estudos foi concebida por outras razões e as exposições periodontais foram acrescentadas ou foram realizadas em análises secundárias. Isto pode ser uma consequência das interações limitadas entre as profissões dentárias e médicas.

Nos riscos de demência, a saúde oral é frequentemente negligenciada na avaliação dos riscos médicos.

### 4.1.3 Severidade

Gusman et al. em 2018 realizou uma revisão sistemática e uma meta-análise para analisar a severidade da doença periodontal em pacientes com demência. Foram incluídos catorze estudos na revisão sistemática. Na análise qualitativa, a maioria dos estudos relatou maior prevalência de doença periodontal em pacientes com demência. Os estudos tinham baixo risco de enviesamento e foram realizadas duas meta-análises para cada parâmetro, incluindo ou não um estudo transversal. As meta-análises, incluindo o estudo transversal, demonstraram associação significativa entre demência e doença periodontal.

Embora a análise qualitativa tenha sugerido piores condições periodontais em pacientes com demência, devido aos diferentes tipos de estudo e à elevada heterogeneidade entre eles, a meta-análise não suporta a associação entre demência e gravidade da doença periodontal. (Gusman et al., 2018)

## 4.2 A contribuição da Medicina dentária

Em 2014, Souza Rolim et al. realizaram um estudo para avaliar o efeito dos tratamentos dentários em pacientes com Alzheimer. Para realizar tal estudo, 29 pacientes com disfunção cognitiva ligeira (MCI) foram escolhidos e avaliados por um neurologista. Depois foram avaliados por um médico dentista que fez uma avaliação geral realizando um questionário clínico, uma avaliação das disfunções temporomandibulares, um questionário McGill sobre a dor, protocolo de impacto de saúde oral, índice de dentes cariados, perdidos e obturados, e uma análise periodontal completa. Todos os pacientes foram avaliados 3 vezes: uma primeira vez antes do tratamento dentário; uma segunda vez depois de 1 mês do tratamento dentário realizado; e o último após seis meses da segunda avaliação.

Apesar de terem referido que houve alguns vieses devido ao facto que nem todos os pacientes concluíram o estudo (dentro dos 29 somente 14 foram seguidos) obtiveram como resultados uma redução na frequência de dor, limitações mandibulares, índices periodontais, e melhora na qualidade de vida e no comprometimento funcional e cognitivo após o tratamento dentário. Foi também realçado que as queixas orofaciais e intensidade de dor também diminuíram. (Souza Rolim et al., 2014)

Há necessidade de estudos observacionais de qualidade que estudem cognitivamente indivíduos normais na fase pré-clínica da doença de Alzheimer. Os estudos do efeito longitudinal da doença periodontal sobre a patologia específica da doença de Alzheimer utilizando biomarcadores da doença de Alzheimer devem ser uma prioridade. Os estudos em que a exposição (inflamação periodontal e microbioma) é modulada através de intervenção e a patologia da doença de Alzheimer é avaliada utilizando os biomarcadores da doença de Alzheimer, devem ser investigados. Os tratamentos devem incluir a destartarização tradicional e alisamento radiculares e administração de antibióticos, terapia anti-herpética ou anti-inflamatória, ou a sua combinação, e ser mantidos. Além disso, a genética e outros fatores ambientais deverão ser explorados em estudos futuros. Devem ser implementados estudos de coorte de longa duração em pessoas cognitivamente normais com os resultados do declínio cognitivo e da disfunção cognitiva/demência ligeira. (Kamer et al., 2019)

Uma área adicional que deve ser explorada e desenvolvida é a utilização da saliva como biomarcador de fluidos. As A $\beta$  e proteínas tau, bem como outros marcadores que poderiam prever a doença de Alzheimer foram encontrados na saliva. (Kamer et al., 2019)

Para alcançar o objetivo de realizar estudos longitudinais e de intervenção, os dentistas devem estabelecer parcerias com profissionais médicos e participar em estudos de iniciação médica como parceiros em pé de igualdade. A comunidade dentária deve ser um participante ativo em estudos de cortes com o objetivo de examinar os riscos da doença de Alzheimer. A comunidade médica deve ser informada em matéria de saúde oral e procurar colaborar com os profissionais de saúde oral, considerando a importância da saúde oral na saúde global. (Kamer et al., 2019)



## Conclusão:

A doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo progressivo multifatorial onde não há uma única via de prevenção, mas diversas, heterogêneas e relacionadas com a idade. Sendo uma demência das mais letais em idade geriátrica, as deficiências cognitivas incluem apraxia, agnosia e disfasia. Ao nível celular, a DA é caracterizada pela formação de placas amiloides ao redor de neurónios distróficos, por uma angiopatia amiloide na vasculatura cerebral, e de emaranhados neurofibrilares devido à hiperfosforilação da proteína Tau. A etiologia desta doença é diversa, mas envolve sempre a inflamação que tem um papel fulcral no seu desenvolvimento.

A doença periodontal corresponde a qualquer perturbação dos tecidos, herdada ou adquirida ao redor e suporte dos dentes, o periodonto. A gengivite e periodontite são duas doenças inflamatórias que decorrem seguido à interação entre o periodonto e o microbioma oral. Esta inflamação resultante criará moléculas pro-inflamatórias e deslocamento de bactérias na circulação sistémica e terá assim um impacto em outros sistemas que a cavidade oral.

A DA e a DP ligam-se de duas maneiras. A deficiência cognitiva que resulta da DA não favorece o bom cumprimento dos hábitos de cuidados oral, o que leva ao aparecimento de agentes patogénicos periodontais responsáveis pelo desencadeamento da inflamação (gengivite e periodontite) na cavidade oral. Em segundo lugar, uma doença periodontal não controlada poderá favorecer o deslocamento de produtos pro-inflamatórios e agentes patogénicos na circulação sistémica que uma vez no cérebro potencia a inflamação neste sistema, contribuindo à neurodegeneração.

Apesar de haver uma evidência científica crescente ao longo dos anos para estabelecer esta associação, existem vários fatores que dificultam esta ligação entre estas duas patologias. De entre eles temos as comorbilidades que as duas doenças partilham interferindo na quantificação da ligação, os diagnósticos tardios de DA e a confusão que pode haver com os diagnósticos diferenciais, os critérios de inclusão diferentes nos estudos e a pequena quantidade de dados epidemiológicos ao longo prazo em idade geriátrica numa doença com consequências letais.

No entanto, estudos de coortes e casos controlos tiveram bons resultados relativamente à associação. Surgiu uma necessidade de obter mais estudos com efeitos longitudinais da DP com a patologia específica da DA com o uso de biomarcadores num estágio precoce da doença. Outros estudos, onde a exposição é modulada através de intervenção da medicina dentária sobre a patologia da doença de Alzheimer (com uma avaliação antecipada com os biomarcadores da DA), devem ser investigados.

É importante realçar a contribuição da medicina dentária como primeiro pilar à frente do desenvolvimento da doença periodontal cujas consequências sistémicas levam a outras doenças tais como a DA. Conhecer os pacientes, os antecedentes familiares e a realização de uma boa anamnese são indispensáveis para ter uma atitude preventiva nos nossos planos de tratamentos e de sensibilização à manutenção dos hábitos de saúde oral ao longo da vida.

## Bibliografia:

- Abbayya, K., Chidambar, Y., Naduwinmani, S., & Puthanakar, N. (2015). Association between periodontitis and alzheimer's disease. *North American Journal of Medical Sciences*, 7(6), 241. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.159325>
- Alves, R., Santos, A., Isidoro, C., Jourdan, F., Cardoso, Maria, J., Antunes, J., Amado, Luisa, M. (2018). Protocolo de atendimento em Periodontologia.
- Baral, K., Dahal, M., & Pradhan, S. (2020). Knowledge regarding Alzheimer's Disease among College Students of Kathmandu, Nepal. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2020, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2020/6173217>
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., Hämmerle, C. H. F., Heitz-Mayfield, L. J. A., Huynh-Ba, G., Iacono, V., Koo, K.-T., Lambert, F., McCauley, L., Quirynen, M., Renvert, S., ... Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, S313–S318. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0739>
- Cerajewska, L., Davies, M., West, X. (2015). Periodontitis: A potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J* 218:29-34, 2015.
- Colom-Cadena, M., Spires-Jones, T., Zetterberg, H., Blennow, K., Caggiano, A., DeKosky, S. T., Fillit, H., Harrison, J. E., Schneider, L. S., Scheltens, P., de Haan, W., Grundman, M., van Döyck, C. H., Izzo, N. J., & Catalano, S. M. (2020). The clinical promise of biomarkers of synapse damage or loss in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00588-4>

- Chang-Kai, C., Yung-Tsan, W., & Yu-Chao, 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>
- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., ... Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S68–S77. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12940>
- 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(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6>
- Choi, S., Kim, K., Chang, J., Kim, S. M., Kim, S. J., Cho, H., & Park, S. M. (2019). Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, jgs.15828. <https://doi.org/10.1111/jgs.15828>
- Díaz-Zúñiga, J., Muñoz, Y., Melgar-Rodríguez, S., More, J., Bruna, B., Lobos, P., Monasterio, G., Vernal, R., & Paula-Lima, A. (2019). Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: A novel link between periodontitis and Alzheimer's

- disease? *Journal of Oral Microbiology*, 11(1), 1586423.  
<https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1586423>
- 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>
- Freres, M., Teles, F., Teles, R., Figueiredo, L. C., & Faveri, M. (2016). The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth. *Periodontology 2000*, 72(1), 30–53.  
<https://doi.org/10.1111/prd.12136>
- Gaur, S., Agnihotri, R. (2015). Alzheimer's disease and chronic periodontitis is there an association. *Geriatr. Gerontol. Int* 15, 391-404. doi: 10.1111/ggi.122425
- Gautam, R., & Nichols, E. (2016). Alzheimer's—The Cholinergic Hypothesis and Gene—Targeting Stem Cell Treatment. *Modern Psychological Studies. Spring 2016, Vol. 21 Issue 2, p62-67. 6p.*
- George, D. R., Whitehouse, P. J., & Ballenger, J. (2011). The Evolving Classification of Dementia: Placing the DSM-V in a Meaningful Historical and Cultural Context and Pondering the Future of “Alzheimer's”. *Culture, Medicine, and Psychiatry*, 35(3), 417–435. <https://doi.org/10.1007/s11013-011-9219-x>
- Ghidrai, G. (2019). TOOTH ANATOMY. PERIODONTIUM OR TOOTH'S SUPPORTING STRUCTURE. <https://www.infodentis.com/tooth-anatomy/supporting-structure.php>

- Gurav, Abhijit, N. (2013). Alzheimer's disease and periodontitis – an elusive link. *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60(2):173-180. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.015>
- Gusman, D. J. R., Mello-Neto, J. M., Alves, B. E. S., Matheus, H. R., Ervolino, E., Theodoro, L. H., & de Almeida, J. M. (2018). Periodontal disease severity in subjects with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 76, 147–159. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.02.016>
- Ho, S. P., Marshall, S. J., Ryder, M. I., & Marshall, G. W. (2007). The tooth attachment mechanism defined by structure, chemical composition and mechanical properties of collagen fibers in the periodontium. *Biomaterials*, 28(35), 5238–5245. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.08.031>
- Holmer, J., Eriksdotter, M., Schultzberg, M., Pussinen, P. J., & Buhlin, K. (2018). Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(11), 1287–1298. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13016>
- Itzhaki, R. F. (2018). Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 324. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00324>
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. P., ... Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontal

- manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions. *Journal of Periodontology*, 89, S237–S248. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0733>
- Kamer, A. R., Craig, R. G., Dasanayake, A. P., Brys, M., Glodzik-Sobanska, L., & de Leon, M. J. (2008). Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's & Dementia*, 4(4), 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.08.004>
- Kamer, A. R., Craig, R. G., Niederman, R., Fortea, J., & de Leon, M. J. (2020). Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontology* 2000, 83(1), 242–271. <https://doi.org/10.1111/prd.12327>
- Kamer, A. R., Pirraglia, E., Tsui, W., Rusinek, H., Vallabhajosula, S., Mosconi, L., Yi, L., McHugh, P., Craig, R. G., Svetcov, S., Linker, R., Shi, C., Glodzik, L., Williams, S., Corby, P., Saxena, D., & de Leon, M. J. (2015). Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiology of Aging*, 36(2), 627–633. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038>
- Kawar, N., Gajendrareddy, P. K., Hart, T. C., Nouneh, R., Maniar, N., & Alratty, S. (2011). Periodontal Disease for the Primary Care Physician. *Disease-a-Month*, 57(4), 174–183. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2011.03.003>
- Khan, H., Ullah, H., Aschner, M., Cheang, W. S., & Akkol, E. K. (2019). Neuroprotective Effects of Quercetin in Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 10(1), 59. <https://doi.org/10.3390/biom10010059>
- Lazăr, L., Ormenișan, A., Bud, E., Bota, M. N., & Biriș, C. (2014). MORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE GINGIVAL TISSUE IN PERIODONTAL DISEASE. *Revista Română de Anatomie funcțională și clinică macro- și microscopică și de Antropologie*, Vol. XIII – Nr. 4, 7.

- Lee, Y.-L., Hu, H.-Y., Huang, L.-Y., Chou, P., & Chu, D. (2017). Periodontal Disease Associated with Higher Risk of Dementia: Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(9), 1975–1980. <https://doi.org/10.1111/jgs.14944>
- Lee, Y.-T., Lee, H.-C., Hu, C.-J., Huang, L.-K., Chao, S.-P., Lin, C.-P., Su, E. C.-Y., Lee, Y.-C., & Chen, C.-C. (2017). Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(2), 301–305. <https://doi.org/10.1111/jgs.14449>
- Lloret, Esteve, Lloret, Cervera-Ferri, Lopez, Nepomuceno, & Monllor. (2019). When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5536. <https://doi.org/10.3390/ijms20225536>
- Maldonado, A., Laugisch, O., Bürgin, W., Sculean, A., & Eick, S. (2018). Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 22(7), 2463–2474. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2523-x>
- Martone, Robert L., Piotrowski, Nancy A. (2019). Alzheimer disease, Magill's Medical Guide (Online Edition)
- Mann, J., Bernstein, Y., & Findler, M. (2019). Periodontal disease and its prevention, by traditional and new avenues (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8381>
- Miricescu, L. D., Totan, A. A., Stanescu, A. I.-I., Radulescu, A. R., Stefani, A. C., & Greabu, M. (2019). *Periodontal disease and systemic health*. 6.
- Monastero, R., Caruso, C., & Vasto, S. (2014). Alzheimer's disease and infections, where we stand and where we go. *Immunity & Ageing*, 11(1), 26, s12979-014-0026-4. <https://doi.org/10.1186/s12979-014-0026-4>

- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis. *Journal of Periodontology*, 89, S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Philstrom, Bruce, L., Michalowicz, Bryan, S., Johnson, Newell, W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366: 1809–20.
- Quitterer, U., & AbdAlla, S. (2020). Improvements of symptoms of Alzheimer`s disease by inhibition of the angiotensin system. *Pharmacological Research*, 154, 104230. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.014>
- Petitprez, K., Laurence, M., Adin, S., Baclet-Roussel, C., Deblois, P., Broucker, T., Dumoitier, N., Hautier, P., Jaeger, A., Kalfat, H., Labarsouque, B., Le Reste, JY., Malouli, A., Marquet, S., Micas, M., Pitsaer, P., Roche, J., Rousseau, T., Vastene, M. (2011). Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge, *HAS*.
- Riviere, G. R., Riviere, K. H., and Smith, K. S. (2002). Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol. Immunol.* 17, 113–118. <https://doi.org/10.1046/j.0902-0055.2001.00100.x>
- Rolim, T. de S., Fabri, G. M. C., Nitrini, R., Anghinah, R., Teixeira, M. J., Siqueira, J. T. T. de, Cesari, J. A. F., & Siqueira, S. R. D. T. de. (2014). Evaluation of patients with Alzheimer's disease before and after dental treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(12), 919–924. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140140>

- Silvestre, F. J., Lauritano, D., Carinci, F., Silvestre-Rangil, J., Martinez-Herrera, M., & Olmo, A. D. (2017). NEUROINFLAMMATION, ALZHEIMER'S DISEASE AND PERIODONTAL DISEASE: IS THERE AN ASSOCIATION BETWEEN THE TWO PROCESSES ? . *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, Vol. 31, no. 2 (S1), 189-196.
- Singh Rao, S. K., Harding, A., Poole, S., Kesavalu, L., & Crean, S. (2015). *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*, 2015, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/137357>
- Singh Rao, S. K., & Olsen, I. (2019). Assessing the role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *Journal of Oral Microbiology*, 11(1), 1563405. <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1563405>
- Subbarao, K., Nattuthurai, G., Sundararajan, S., Sujith, I., Joseph, J., & Syedshah, Y. (2019). Gingival crevicular fluid: An overview. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 11(6), 135. [https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS\\_56\\_19](https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_56_19)
- Sureda, A., Daglia, M., Argüelles Castilla, S., Sanadgol, N., Fazel Nabavi, S., Khan, H., Belwal, T., Jeandet, P., Marchese, A., Pistollato, F., Forbes-Hernandez, T., Battino, M., Berindan-Neagoe, I., D'Onofrio, G., & Nabavi, S. M. (2020). Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome? *Pharmacological Research*, 151, 104582. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104582>
- 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>

- The Need for Early Detection and Treatment in Alzheimer's Disease. (2016)., *EBioMedicine*, 9, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.07.001>
- Tiisanoja, A., Syrjälä, A.-M., Tertsonen, M., Komulainen, K., Pesonen, P., Knuuttila, M., Hartikainen, S., & Ylöstalo, P. (2019). Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. *Special Care in Dentistry*, 39(2), 158–165. <https://doi.org/10.1111/scd.12357>
- Tonsekar, P. P., Jiang, S. S., & Yue, G. (2017). Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review. *Gerodontology*, 34(2), 151–163. <https://doi.org/10.1111/ger.12261>
- Uppoor, A. S., Lohi, H. S., & Nayak, D. (2013). Periodontitis and Alzheimer's disease: Oral systemic link still on the rise? *Periodontitis and Alzheimer's disease. Gerodontology*, 30(3), 239–242. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2012.00660.x>
- Valm, Alex, M. (2019) The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. *Journal of molecular biology*, 431. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.016>
- VanItallie, T. B. (2017). Alzheimer's disease: innate immunity gone awry? *Metabolism* 69S, S41–S49. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.014>
- Walker, J., & Mayo, K. (2019). *Periodontal Disease Classification System: An overview*. 58(2), 4.
- Wang, R. P.-H., Ho, Y.-S., Leung, W. K., Goto, T., & Chang, R. C.-C. (2019). Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.07.002>
- Zhou, Y., Sun, Y., Ma, Q.-H., & Liu, Y. (2018). Alzheimer's disease: Amyloid-based pathogenesis and potential therapies. *Cell Stress*, 2(7), 150–161. <https://doi.org/10.15698/cst2018.07.143>

Zhu, B., Liu, W., Liu, Y., Zhao, X., Zhang, H., Luo, Z., & Jin, Y. (2017). Jawbone microenvironment promotes periodontium regeneration by regulating the function of periodontal ligament stem cells. *Scientific Reports*, 7(1), 40088. <https://doi.org/10.1038/srep40088>