

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O EFEITO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL NO INÍCIO E NA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.

Trabalho submetido por
Louis Pierre Thomas Biberson
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

janeiro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O EFEITO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL NO INÍCIO E NA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.

Trabalho submetido por
Louis Pierre Thomas Biberson
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof.^a Doutora Júlia Ribeiro Anthunes

janeiro de 2025

« Se não vivemos na opressão e na fome, e não nos conseguimos convencer da sorte que temos de viver, talvez seja porque não nos esforçamos o suficiente. As emoções não são um luxo, mas um auxiliar complexo na luta pela existência. »

António R. Damásio.

AGRADECIMENTOS

Queria agradecer à minha orientadora de tese, à Prof.^a Doutora Júlia Ribeiro Anthunes que demonstrou sempre disponibilidade para esclarecer todas as minhas dúvidas durante a realização desta tese.

À Faculdade Egas Moniz, por me ter proporcionado uma formação excelente.

Aos meus pais, pelo amor incondicional, apoio incansável e toda a confiança depositada em mim. Obrigado por serem os pilares da minha vida e por serem os melhores pais que alguém poderia desejar ter. Obrigado por tudo!

As minhas irmãs Annso, Aude e Emma, sem vocês nada disto teria sido possível. Uma obrigada não chega para vos mostrar a minha eterna gratidão.

Quentin, mon frère. « Crois pas qu’c’est simple, crois pas qu’c’est dur. Crois juste en toi, crois pas les gens »

À minha Maëlis, que iluminou todos os meus dias ao longo deste curso.
« We’ll rise above the darkest skies »

A Thibault, Félix, e Hugo, Abidjan uniu-nos, e serei sempre grato por isso.

Ao melhor parceiro de Box, Tom, pela amizade verdadeira e por ser o meu pilar de confiança e apoio constante ao longo desta jornada. A box 84 tem um lugar muito especial no meu coração.

Enguerrand, Khail, Kohann, Hugo, Augustino e David’As. NapoZi e Bióxò. « *Mes frères je vous aime, je n’aurais rien pu faire seul.* »

Gaspard, Léo, Zindi, Axel, Sajal obrigado por tudo, amigos!

Obrigado, Gilia, Flavie, Léa e Malou, Kenza, pela vossa energia constante e contagiante. Vocês são incríveis!

RESUMO

A doença de Alzheimer é a principal causa de demência a nível mundial, porém os seus mecanismos continuam a ser amplamente desconhecidos. A importância do processo inflamatório nesta patologia levou a inúmeras pesquisas etiológicas. Foi neste contexto que surgiu a hipótese de uma possível implicação das bactérias periodontopatogénicas.

Nas últimas duas décadas, muitos estudos demonstraram a implicação e a importância da saúde oral em doenças gerais (equilíbrio da diabetes, endocardite infecciosa e doenças cardiovasculares). As doenças periodontais estão entre as condições orais frequentemente envolvidas num contexto patológico geral.

As bactérias periodontais, as suas toxinas, bem como as moléculas inflamatórias localmente presentes na periodontite, podem contribuir para uma inflamação cerebral e para o desencadear do processo patológico da doença de Alzheimer.

A periodontite e a doença de Alzheimer são duas condições patológicas amplamente estudadas de forma independente, mas recentemente, alguns estudos têm sugerido uma possível conexão entre ambas, assim, esta tese explora os potenciais vínculos entre a periodontite, uma doença inflamatória crônica que afeta o tecido gengival e a doença de Alzheimer, uma doença neurodegenerativa caracterizada pela perda progressiva de memória e funções cognitivas.

Com a realização deste trabalho, irei descrever a história e os processos infecciosos da periodontite. Tendo como objetivo expor o estado atual do conhecimento sobre a doença de Alzheimer e os seus mecanismos neuropatológicos. Por último, estudar ainda a correlação entre a periodontite e a doença de Alzheimer, bem como o possível envolvimento das bactérias periodontais.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Doença Periodontal, Demência.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the leading cause of dementia worldwide, but its mechanisms remain largely unknown. The significance of the inflammatory process in this pathology has led to numerous etiological studies. In this context, the hypothesis of an involvement of periodontopathogenic bacteria in Alzheimer's disease has emerged.

Over the past two decades, numerous studies have demonstrated the involvement and importance of oral health in general diseases (diabetes control, infectious endocarditis, cardiovascular diseases). Among the oral conditions frequently implicated in a general pathological context are periodontal diseases.

Periodontal bacteria, their toxins, and inflammatory molecules locally present during periodontitis could contribute to cerebral inflammation and the pathological process of Alzheimer's disease.

Periodontitis and Alzheimer's disease are two pathological conditions widely studied independently, but recent research suggests a possible connection between them. This thesis explores the potential links between periodontitis, a chronic inflammatory disease of the gums, and Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder characterized by the progressive loss of memory and cognitive functions.

We will introduce this work by describing the history and infectious processes of periodontitis. We will then present the current state of knowledge on Alzheimer's disease and its neuropathological mechanisms. Finally, we will study the correlation between periodontitis and Alzheimer's disease, as well as the periodontal bacteria that may be implicated.

Keywords: Alzheimer's Disease, Periodontal Disease, Dementia.

RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer est la principale cause de démence à l'échelle mondiale, mais ses mécanismes restent encore largement méconnus. L'importance du processus inflammatoire dans cette pathologie a conduit à de nombreuses recherches étiologiques. C'est dans ce contexte qu'a émergé l'hypothèse d'une possible implication des bactéries parodontopathogènes dans la maladie d'Alzheimer.

Au cours des vingt dernières années, de nombreuses études ont démontrées l'implication et l'importance de la santé bucco-dentaire sur des pathologies générales (équilibre du diabète, endocardite infectieuse, maladies cardiovasculaires).

Parmi les affections bucco-dentaires fréquemment impliquées dans un contexte pathologique général nous retrouvons les maladies parodontales. Les bactéries parodontales, leurs toxines, ainsi que les molécules inflammatoires présentes localement lors de la parodontite, pourraient contribuer à l'inflammation cérébrale et au processus pathologique de la maladie d'Alzheimer.

La parodontite et la maladie d'Alzheimer sont deux conditions pathologiques largement étudiées de manière indépendante, mais récemment, des recherches suggèrent une possible connexion entre elles. Cette thèse explore les liens potentiels entre la parodontite, une maladie inflammatoire chronique des gencives, et la maladie d'Alzheimer, une maladie neurodégénérative caractérisée par la perte progressive de la mémoire et des fonctions cognitives.

Nous introduirons ce travail en décrivant l'historique et les processus infectieux des parodontites. Nous poursuivrons avec l'exposé de l'état actuel des connaissances sur la maladie d'Alzheimer et ses mécanismes neuropathologiques. Dans un troisième temps nous étudierons la corrélation entre les parodontites et la maladie d'Alzheimer ainsi que les bactéries parodontales pouvant être mises en cause.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Maladie Parodontale, Démence.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO	15
A. PERIODONTO E DOENÇAS PERIODONTAIS.....	15
1. Periodonto e biofilme.....	15
1.1 O Periodonto.....	15
1.2 O Biofilme	16
2. Doenças Periodontais	17
2.1 História	18
2.2 Classificações	21
2.3 Prevalência.....	22
2.4 Etiopatogenia:.....	24
3. Imunopatologia	29
B. DOENÇA DE ALZHEIMER	31
1. Definição	31
2. História	31
3. A demência, estado da arte.....	32
4. Epidemiopatologia	33
4.1. Prevalência e custos.....	33
4.2. Diagnostico	34
4.3. Fatores de risco.....	35
5. Lesões características da Doença Alzheimer.	41
5.1. Da APP às placas amiloides.....	41
5.1.1 A via não-amiloidogénica.....	42
5.1.2 A via amiloidogénica.....	43
5.2 Degenerescências Neurofibrilares - Hiperfosforilação da proteína Tau.....	43
5.3 A atrofia cerebral.	44
5.4 Perda sináptica e neuronal.	45

6. A neuroinflamação: A teoria inflamatória.....	46
6.1 A microglia.....	46
6.2 Os astrócitos.....	48
C. PERIODONTITE E DOENÇA DE ALZHEIMER.....	49
1. A saúde periodontal dos pacientes com Alzheimer.....	49
2. Uma associação demonstrada?.....	50
3. A resposta inflamatória sistêmica.....	50
4. A invasão bacteriana.....	51
4.1 A via hematogénica.....	52
4.2 A via nervosa.....	53
5. As bactérias periodontais envolvidas.....	54
5.1 Bactérias do complexo vermelho.....	54
5.1.1 Porphyromonas gingivalis.....	54
5.1.2 Os treponemas orais.....	56
5.1.3 Tennerella Forsythia.....	56
5.2 Outras bactérias.....	57
5.2.1 Aggregatibacter actinomycetemcomitans.....	57
5.2.2 Prevotella intermedia.....	58
5.2.3 Fusobacterium nucleatum.....	58
III. CONCLUSÃO.....	61
IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP = *American Academy of periodontology*

Aa = *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

A β = Beta amiloide

APP = Proteína precursora amiloide (*Amyloid precursor protein*)

APOE = Apolipoproteína E

BACE-1 = Beta-secretase 1

BHE = Barreira hematoencefálica

CDC = *Centers for Disease Control*

DA = Doença de Alzheimer

DAMPs = Padrões moleculares associados a danos (*Damage-associated molecular patterns*)

DP = Doença Periodontal

EOAD = Doença de Alzheimer de Início Precoce (*Early Onset Alzheimer Disease*)

EFP = *European Federation of periodontology*

FN = *Fusobacterium nucleatum*

ICD = Classificação internacional das doenças.

IL = Interleucina

LPS = Lipopolissacarídeos

LOAD = Doença de Alzheimer de Início Tardio (*Late Onset Alzheimer Disease*)

MMSE = Mini-mental Status Exam

NFT = Emaranhados de proteína tau anormal

NO = Óxido nítrico

OMV = Vesículas da Membrana Externa (*Outer Membrane Vesicle*)

Pg = *Porphyromonas gingivalis*

Pi = *Prevotella intermedia*

PAMPs = Padrões moleculares associados a patógenos (*Pathogen-associated molecular patterns*)

PSEN1 = Presenilina 1

PSEN2 = Presenilina 2

ROS = Espécies reativas de oxigênio

SAPP = Proteína APP solúvel (*Soluble APP protein*)

SNC = Sistema Nervoso Central

TCE = Traumatismo cranioencefálico

TNF = Fator de necrose tumoral

TP = *Treponema denticola*

TRL = Recetor do tipo Toll (*Toll-like receptor*)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –Classificação adaptado de Armitage em 1999.	20
Tabela 2 - Estágios da Periodontite adaptado de Tonetti et al., 2018..	21
Tabela 3 - Classificação da periodontite com base em graus que refletem características biológicas da doença, incluindo evidência de, ou risco de rápida progressão, resposta antecipada ao tratamento adaptado de Tonetti et al., 2018.	22

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Esquema adaptado do Periodonto Auriol, M.-M. (2016). Este esquema representa os tecidos de sustentação dentária e é constituído pelo osso alveolar (c), o ligamento alveolodentário ou desmodonto (e), a gengiva (f) e o cemento radicular (d). A gengiva é composta pelo epitélio gengival oral (b), o epitélio sulcular (g), o epitélio juncional (h) e o tecido conjuntivo (k). 15
- Figura 2** - Diversos biofilmes dentários e suas interações com o ambiente. Adaptado de (Babajko et al.,2021). 17
- Figura 3** - Os complexos bacterianos de Socransky et al. (1998): De acordo com a natureza das bactérias, Socransky et al. descreveram diferentes "Complexos". Os complexos "Vermelho" e "Laranja" contêm as bactérias mais virulentas. Os complexos "Verde", "Amarelo" e "Violeta" contêm bactérias compatíveis com a saúde periodontal (Socransky et al., 1998). 27
- Figura 4** - Marcadores patológicos da doença de Alzheimer. Adaptado de (Congdon et al., 2018)..... 41
- Figura 5** - O processamento da proteína precursora amiloide (APP) pelas secretases que leva à formação dos peptídeos A β 42 associados à doença de Alzheimer. Adaptado de (Uddin et al., 2020)..... 42
- Figura 6** - Ilustração do mecanismo pelo qual as quinases causam a hiperfosforilação da proteína tau e a subsequente formação de filamentos helicoidais pareados (PHFs) e emaranhados neurofibrilares (NFTs) nas células neuronais do sistema nervoso central durante o desenvolvimento das tauopatias. Adaptado de (Pena et al., 2024). 44
- Figura 7** - A atrofia cerebral na Doença de Alzheimer avançada. Adaptado de (Bagad et al., 2013). 45
- Figura 8** - A permeação de subprodutos microbianos (toxinas) e microrganismos vivos através da camada mucosa, como parte da disrupção da barreira hematoencefálica (BHE). Adaptado de (Yadav et al., 2021). 53
- Figura 9** - Mecanismos possíveis pelos quais a doença periodontal e *P. gingivalis* agravam a DA, adaptado de (Matsushita et al., 2020)..... 55

I. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) constitui a principal causa de transtorno neurocognitivo na população adulta. Atualmente, cerca de 47 milhões de pessoas são afetadas em todo o mundo, incluindo aproximadamente 10 milhões na Europa (Meijer et al., 2022). Em Portugal, segundo a Revista Portuguesa de Saúde Pública estima-se de acordo com os critérios DSM-IV que cerca de 85.162 pessoas são afetadas por esta doença. A DA é uma doença com grande impacto a nível humanístico e socioeconómico. Em 2018, os custos totais associados à doença de Alzheimer foram estimados em cerca de 2 mil milhões de euros: 219 milhões em custos médicos diretos (166 milhões em cuidados ambulatoriais, 29 milhões em internamentos e 24 milhões em medicamentos) e 1,8 mil milhões em custos não médicos (1,1 mil milhões para cuidados informais, 551 milhões em apoios sociais, 122 milhões em adaptações e equipamentos, e 40 milhões em transportes). (Costa et al., 2021).

Este trabalho explora a relação entre a periodontite, uma doença inflamatória crónica do tecido gengival, e a DA, uma patologia neurodegenerativa associada à perda progressiva de memória e de funções cognitivas.

A doença periodontal (DP), ou periodontite, caracteriza-se por uma inflamação crónica dos tecidos de suporte dentários, sendo uma condição de elevada prevalência. A etiologia desta patologia é predominantemente de natureza infecciosa, com alterações no microbioma gengival (disbiose). Em particular, destaca-se a proliferação de bactérias anaeróbias, como *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Treponema denticola* (Td) e *Tannerella forsythia* (Tf), que são fortemente associadas à progressão das doenças periodontais (Onyango et al., 2021)

A elevada prevalência da periodontite, juntamente com as suas repercussões tanto funcionais como estéticas, comprometem de forma significativa a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Este problema de saúde global é de extrema importância segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), que estima que cerca de 19% da população adulta mundial sofre de periodontite grave, afetando mais de mil milhões de pessoas (OMS, 2024)

Quando não tratada, esta condição conduz à destruição das estruturas periodontais, podendo resultar na perda de dentes. Desde o século XIX, a periodontologia evoluiu significativamente, tanto na compreensão da sua patogénese como na implementação de tratamentos eficazes (Kaur et al., 2018)

No que diz respeito à doença de Alzheimer, apesar dos grandes avanços nas últimas três décadas sobre os mecanismos neuropatológicos, como o papel da proteína Tau e dos peptídeos beta-amiloides, a etiopatogenia e os fatores de risco, como o envelhecimento e os fatores genéticos e ambientais permanecem incertos. Nos dias de hoje, é certamente estabelecido que a neuroinflamação, causada pela ativação das células imunológicas do cérebro, tem um papel fundamental no desenvolvimento da DA (Leng et al., 2020). As causas da neuroinflamação ainda são pouco compreendidas, mas diversas pesquisas indicam que agentes patogénicos, como bactérias, podem contribuir para o início da inflamação neuronal. Atualmente, é amplamente reconhecido nos dias de hoje, falar da carga bacteriana de um indivíduo, sendo que muitas dessas bactérias patogénicas são encontradas no cérebro *post-mortem* de pacientes com DA (Siddiqui, 2019).

A principal hipótese subjacente a este trabalho é que a disbiose oral poderá contribuir para o agravamento da inflamação em áreas distantes, nomeadamente nos tecidos neuronais. Importa destacar que, em estudos *post-mortem*, patógenos orais de origem bacteriana foram identificados em áreas neuronais características da DA. Estes elementos combinados sublinham a importância de explorar o papel das infeções orais no agravamento desta doença.

II. DESENVOLVIMENTO

A. PERIODONTO E DOENÇAS PERIODONTAIS

1. Periodonto e biofilme

1.1 O Periodonto

O periodonto é constituído pelos diferentes tecidos que circundam e suportam o dente: dois tecidos duros, o cimento e o osso, e dois tecidos moles, o ligamento periodontal e a gengiva (Figura 1). A gengiva, sendo esta última composta por um tecido conjuntivo e um epitélio (Verchère et al., 1992).

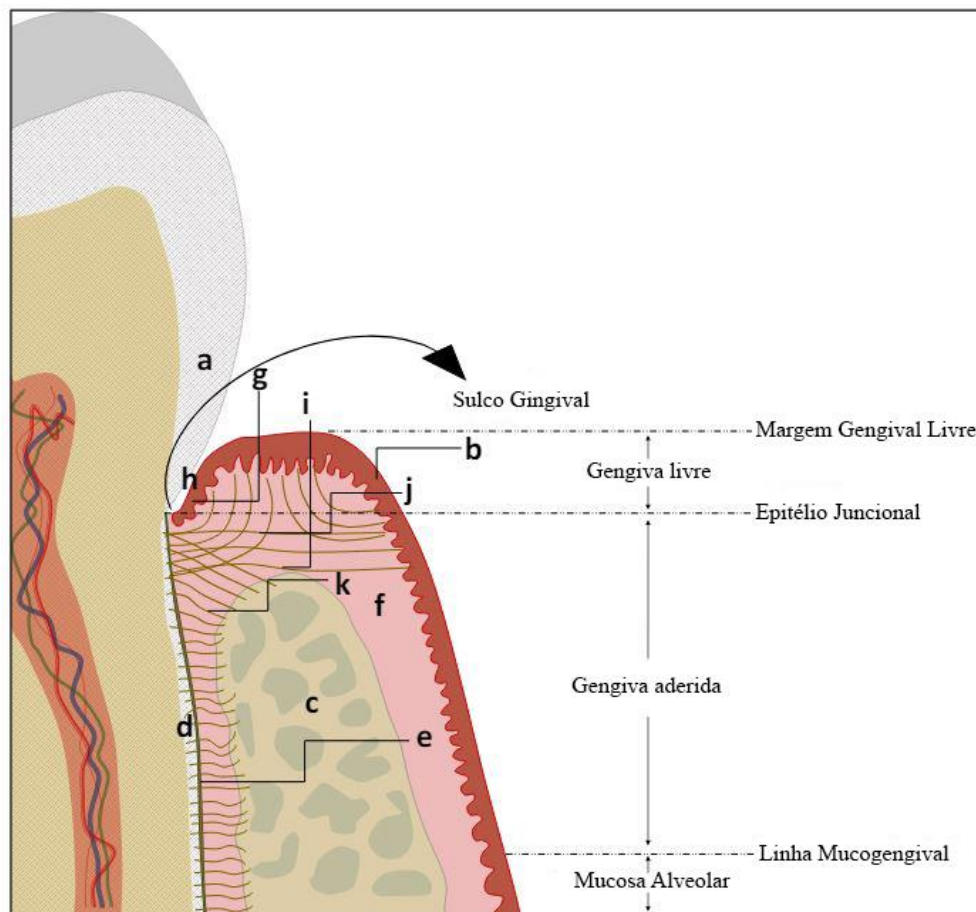


Figura 1 - Esquema adaptado do *Periodonto Auriol, M.-M. (2016)*. Este esquema representa os tecidos de sustentação dentária e é constituído pelo osso alveolar (c), o ligamento alveolodentário ou desmodonto (e), a gengiva (f) e o cimento radicular (d). A gengiva é composta pelo epitélio gengival oral (b), o epitélio sulcular (g), o epitélio juncional (h) e o tecido conjuntivo (k).

O periodonto tem várias funções, mantém a integridade funcional e estrutural dos dentes, e define-se como o conjunto de tecidos de suporte do dente. Permite um papel de

barreira protetora, diminuindo a exposição dos tecidos subjacentes a microrganismos (Verchère et al., 1992).

As DP são caracterizadas por uma inflamação associada aos microrganismos, mediada pelo hospedeiro, sendo definidas como doenças multifatoriais, localizadas no periodonto. A maioria destas doenças é de origem bacteriana e afeta o suporte dos dentes, podendo eventualmente levar à sua perda. Podem manifestar-se a nível superficial do periodonto, a gengivite, ou afetar as estruturas mais profundas, causando a periodontite (Sedghi et al., 2021).

1.2 O Biofilme

O biofilme dentário é uma comunidade microbiana complexa que se forma na superfície dos dentes. É composto principalmente por bactérias, mas também pode incluir fungos, proteínas salivares, polissacarídeos e outros componentes. Este biofilme desenvolve-se a partir da placa bacteriana, uma fina camada aderente de bactérias que se fixa aos dentes. Com o passar do tempo, se a placa bacteriana não for removida eficazmente através de uma boa higiene oral, mineraliza-se e forma tártaro, favorecendo assim a acumulação de bactérias patogénicas (Figura2) (Timková et al., 2020).

Estas bactérias estão envolvidas numa matriz autoproduzida de polímeros, composta por polissacarídeos, proteínas e ADN extracelular. No entanto, a composição desta matriz varia de acordo com o local da superfície dentária. Distinguem-se essencialmente o biofilme supragengival e o biofilme subgengival. Os biofilmes supragengivais são principalmente compostos por bactérias gram-positivas que fermentam carboidratos, enquanto os biofilmes subgengivais contêm maioritariamente bactérias gram-negativas anaeróbias proteolíticas. A formação do biofilme dentário é influenciada por vários fatores, incluindo a alimentação, a higiene oral e as características individuais da cavidade oral. As bactérias presentes no biofilme podem produzir ácidos que afetam o esmalte dos dentes, levando assim à formação de cáries e DP (Zhao et al., 2023).

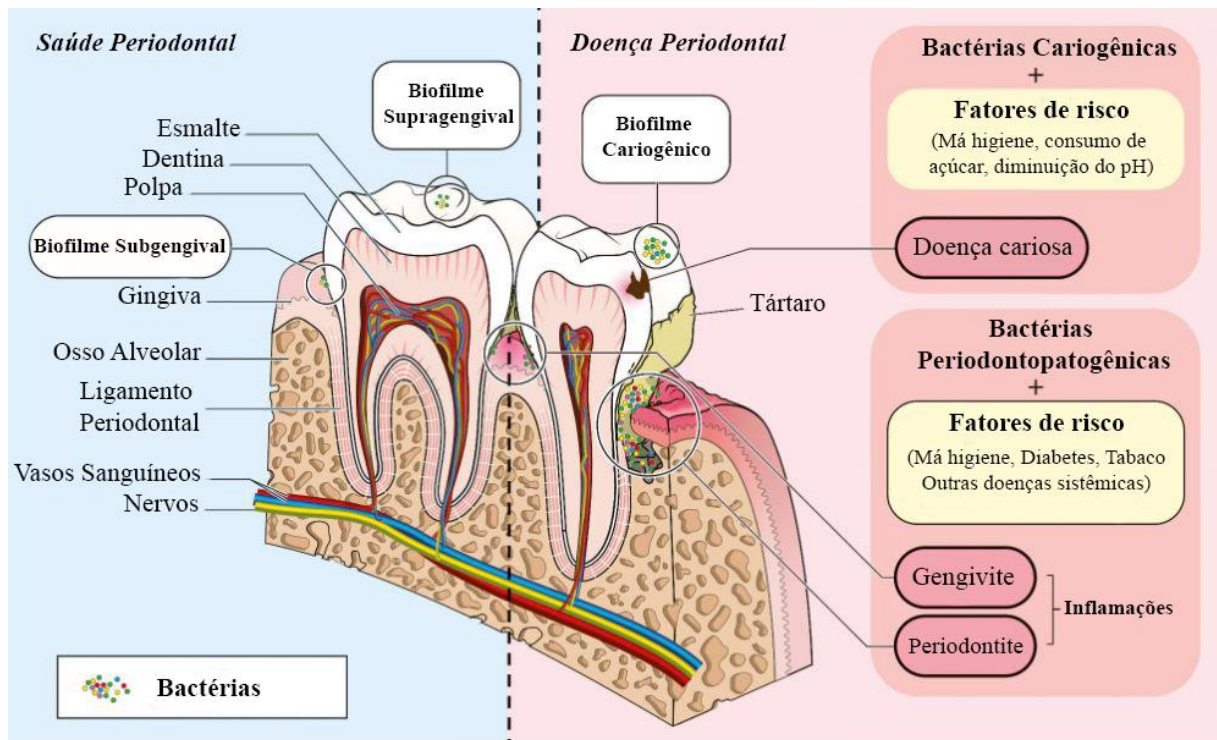


Figura 2 - Diversos biofilmes dentários e suas interações com o ambiente. Adaptado de (Babajko et al.,2021).

2. Doenças Periodontais

Na ausência de tratamento, a gengivite pode evoluir para periodontite, onde bactérias periodontopatogênicas mais agressivas provocam uma destruição progressiva dos tecidos periodontais (Babajko et al.,2021).

O corpo possui várias linhas de defesa contra os agentes patogênicos que causam a periodontite. Primeiramente, há uma barreira molecular, composta por peptídeos antimicrobianos, como lisozimas e anticorpos IgA na saliva, além de moléculas do complemento e anticorpos no fluido gengival. Em seguida, uma barreira celular é formada pelos neutrófilos (glóbulos brancos), que são capazes de destruir as bactérias. Por fim, há uma barreira mecânica, composta pelo epitélio que reveste as paredes e a base do sulco gengival, sendo este o espaço entre a gengiva e o dente. Quando as bactérias se acumulam nesse espaço, e superam essas defesas, o sistema imunológico é ativado, primeiramente por uma resposta imune inata (rápida e geral) e, em seguida, por uma resposta adaptativa (mais específica e direcionada) (Şenel, 2021).

Entretanto, a imunopatologia dessas doenças será descrita mais adiante.

2.1 História

Na primeira metade do século XIX assistiu-se a uma evolução na área da periodontologia e num aumento das investigações clínicas na Europa e na América do Norte. A classificação das DP progrediu significativamente ao longo de várias centenas de anos, permitindo realizar um estudo científico acerca da etiologia, patogénese e a implementação de tratamentos necessários. John Riggs foi considerado o pai fundador da periodontologia moderna, no século XIX, sendo um dos primeiros especialistas da periodontologia. Riggs rapidamente compreendeu a importância do depósito bacteriano na superfície dos dentes e a sua atividade patológica, sendo esta a doença de Riggs (Brkić et al., 2017).

Em 1915, G. V. Black aprofundou o diagnóstico baseado na observação da gengiva, delimitando áreas de impactação alimentar, edemas leves e superficiais, supurações e depósitos de tártaro. Assim, o diagnóstico clínico tornou-se mais preciso. No entanto, G.V. Black não considerou a idade dos pacientes nem o ritmo de progressão da doença. Com pouca ou nenhuma evidência científica, a sua classificação carece de critérios definidos e não estabelece uma ligação entre estas doenças e as condições sistémicas dos pacientes (Jain et al., 2017).

Em 1920, Gottlieb e Orban introduziram duas novas formas mais precisas de classificação das DP: uma forma inflamatória (também denominada distrófica, caracterizada por uma resposta inflamatória aos agentes infecciosos) e uma forma não inflamatória (parodontose, definida por alterações degenerativas sem sinais evidentes de inflamação). Além disso, publicaram o termo « periodontosis », marcando o início da diversidade e da sistematização na classificação das DP (Fine et al., 2015).

Só em 1925 é que surgem os primeiros sistemas de investigação periodontal, como o índice de sangramento à sondagem, que permite detetar uma inflamação periodontal. A partir de 1970, Armitage origina um paradigma diferente sobre a natureza das DP. De facto, a relação infeção/resposta do hospedeiro marca o início da nossa era. De 1977 a 1989, novas classificações são escritas: Schroeder, Yuodelis, Page, Grant, Ramfjord, Weatherford.

A classificação de 1989 de Princeton (Califórnia) e a sua versão simplificada são rapidamente adotadas pela comunidade mundial (Ranney et al., 1991).

Em 1999, a Academia Americana de Periodontologia estabeleceu uma classificação internacional descrevendo todas as patologias e anomalias dos tecidos gengivais e mucosos da cavidade oral. Na classificação de Armitage, as DP são subdivididas em 8 grupos (Tabela 1).

1. Doenças gengivais:

- Doenças gengivais induzidas pela placa bacteriana.
- Doenças gengivais não induzidas pela placa bacteriana.

2. Periodontite crónica: Esta categoria inclui formas de doença periodontal destrutiva geralmente caracterizadas por uma progressão lenta.

3. Periodontite agressiva: Este grupo diversificado de formas altamente destrutivas de periodontites afeta principalmente pacientes jovens, incluindo condições anteriormente classificadas como 'periodontite de início precoce' e 'periodontite de progressão rápida'.

4. Periodontite como manifestação de uma doença sistémica: Esta categoria reúne afeções patológicas sistémicas heterogéneas que incluem periodontite como manifestação.

5. Doenças periodontais necrosantes: Este grupo de afeções partilham um fenótipo característico com sinais clínicos específicos, como a necrose dos tecidos gengivais ou periodontais.

6. Abscessos periodontais: constituem uma entidade clínica com características diagnósticas e exigências de tratamento distintas.

7. Periodontite associada as lesões endodônticas.

8. Anomalias congénitas ou adquiridas.

No que diz respeito à periodontite, ela será:

- Localizada, se menos de 30% dos sítios estiverem afetados;
- Generalizada, se mais de 30% dos sítios estiverem afetados.

A extensão será definida como:

- Leve, se mais de 30% dos sítios apresentarem uma perda de inserção superior de 1 a 2 mm;
- Moderada, se mais de 30% dos sítios apresentarem uma perda de inserção de 3 a 4 mm;

- Grave, se mais de 30% dos sítios apresentarem uma perda de inserção superior a 5 mm.

A periodontite agressiva será:

- Localizada, se o envolvimento for nos primeiros molares e incisivos;
- Generalizada, se outras dentes estiverem afetados.

A classificação de Armitage (1999) é apresentada a seguir:

Tabela 1 –Classificação adaptado de Armitage em 1999.

1 - DOENÇAS GINGIVAIS	2 - PERIODONTITES CRÔNICAS
1.1 Doença gengival induzida pela placa dentária	2.1 Localizadas 2.2 Generalizadas
Gengivite associada apenas à placa dentária - Com fatores locais agravantes - Sem fatores locais agravantes	3. PERIODONTITES AGRESSIVAS
Doenças gengivais modificadas por fatores sistêmicos. - Associadas ao sistema endócrino Gengivite pubertária Gengivite menstrual Gengivite gravídica Gengivite associada ao diabetes - Associadas a uma discrasia sanguínea Gengivite associada à leucemia e outras	3.1 Localizadas 3.2 Generalizadas
Doenças gengivais modificadas pelo uso de medicamentos - Gingivite medicamentosa Associadas ao uso de contraceptivos orais	4. PERIODONTITE COMO MANIFESTAÇÃO DE DOENÇAS SISTÊMICAS
Doenças gengivais modificadas pela desnutrição - Doenças gengivais associadas à deficiência de vitamina C	4.1 Associadas a distúrbios hematológicos 4.2 Associadas a anomalias genéticas 4.3 Sem outra especificidade
1.2 Doenças gengivais não induzidas pela placa dentária	5. DOENÇAS PERIODONTAIS NECROSANTES
Doenças gengivais de origem bacteriana específica Doenças gengivais de origem viral Doenças gengivais de origem fúngica Doenças gengivais de origem genética Manifestações gengivais de condições sistêmicas Lesões traumáticas: químicas, físicas, térmicas Reação a corpo estranho	5.1 Gengivite Ulcerativa Necrosante (GUN) 5.2 Periodontite Ulcerativa Necrosante (PUN)
	6. ABCESSOS PERIODONTAIS
	6.1 Abscesso Gengival 6.2 Abscesso Periodontal 6.3 Abscesso Pericoronário
	7. PERIODONTITES ASSOCIADAS A LESÕES ENDODÔNTICAS
	7.1 Lesões Endo-Periodontais
	8. ANOMALIAS CONGÊNITAS OU ADQUIRIDAS
	8.2 Anomalias muco-gengivais peridentais <ul style="list-style-type: none"> • Recessões periodontais • Ausência de tecido queratinizado • Diminuição da profundidade do vestibulo • Posição aberrante de um freio • Anomalias gengivais <ul style="list-style-type: none"> ◦ Discromia gengival
	8.3 Anomalias muco-gengivais de áreas edêntulas 8.4 Trauma oclusal

2.2 Classificações

A classificação atualizada das DP, como se pode observar na tabela 2 introduzida em Chicago em 2017, representou um progresso significativo no campo da periodontologia. Esta classificação foi desenvolvida durante o Workshop Mundial organizado em conjunto pela Academia Americana de Periodontologia e pela Federação Europeia de Periodontologia. O objetivo foi estabelecer um quadro normativo padronizado para o diagnóstico e tratamento das DP e peri-implantares (Papapanou et al., 2018).

Tabela 2 - Estágios da Periodontite adaptado de Tonetti et al., 2018.

Estágios		Estágio I	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
	PAC interproximal	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
Gravidade	Perda óssea radiográfica	1/3 coronária (< 15%)	1/3 coronária (15 a 33%)	Além de 1/3 ou do 1/3 apical da raiz	Além de 1/3 ou do 1/3 apical da raiz
	Perda dentária periodontal	Não	Não	≤ 4 dentes	≥ 5 dentes
Complexidade	Profundidade máxima de bolsa	≤ 4 mm	≤ 5 mm	Estágio II mais: <ul style="list-style-type: none"> • Prof. Bolsa ≥ 6 mm • Perda óssea vertical ≥ 3 mm • Defeito de crista moderado 	Estágio III mais: <ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de reabilitação complexa para: • Disfunção mastigatória • Trauma oclusal secundário (mobilidade 2) • Colapso oclusal severo • Menos de 20 dentes restantes (10 pares)
Localização e distribuição		Localizada: menos de 30% dos dentes	Generalizada: mais de 30% dos dentes	Localização: Molares	Localização: Incisivos

A nova classificação é importante por vários motivos, principalmente por se focar na complexidade e na progressão da doença (Tabela 3). Esta abordagem inovadora baseia-se num sistema de estágios e graus que considera a gravidade, a complexidade e a

extensão da doença. Possibilitando assim, um diagnóstico mais preciso e estratégias terapêuticas mais eficazes (Dietrich et al., 2019).

Tabela 3 - Classificação da periodontite com base em graus que refletem características biológicas da doença, incluindo evidência de, ou risco de rápida progressão, resposta antecipada ao tratamento adaptado de Tonetti et al., 2018.

GRAU DE PERIODONTITE			GRAU A: TAXA DE PROGRESSÃO LENTA	GRAU B: TAXA DE PROGRESSÃO MODERADA	GRAU C: TAXA DE PROGRESSÃO RÁPIDA
Critério primário	Evidência direta de progressão	Dados longitudinais (perda óssea radiográfica ou CAL)	Evidência de nenhuma perda em 5 anos	< 2 mm em 5 anos	≥ 2mm em 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% perda óssea/idade	< 0,25	0,25 a 1,0	> 1,0
		Fenótipo do caso	Depósitos pesados de biofilme com baixos níveis de destruição	Destrução compatível com depósitos de biofilme	A destruição excede a expectativa, dados os depósitos de biofilme; padrões clínicos específicos sugerem períodos de rápida progressão e/ou início precoce da doença (por exemplo, padrão molar/incisivo; falta de resposta esperada às terapias padrão de controle bacteriano). Fumante de 2 a 10 cigarros/dia.
Modificadores de grau	Fatores de risco	Fumar	Não-fumante	Fumante < 10 cigarros/dia	Fumante ≥ 10 cigarros/dia
		Diabetes	Normoglicêmico/sem diagnóstico de diabetes	HbA1c < 7,0% em pacientes com diabetes	HbA1c ≥ 7,0% em pacientes com diabetes

2.3 Prevalência

No campo da saúde pública, a periodontite afeta uma grande parte da população, tem atraído uma crescente atenção em todo o mundo devido às suas significativas consequências na saúde oral e geral. Sendo esta a principal causa de perda de dentes (Ramseier et al., 2017).

A sua elevada prevalência e repercussões tanto funcionais como estéticas deterioram a qualidade de vida dos pacientes. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que as periodontites graves afetam cerca de 19% da população adulta mundial, ou seja, mais de mil milhão de pessoas (OMS, 2024).

De acordo com um estudo português realizado em 2022 sobre uma população adulta residente em Portugal e nos Açores e Madeira:

- A prevalência da periodontite varia entre 41,4% e 69%. Os municípios de Leiria e Barcelos têm a menor prevalência com 41,4% e 41,6%, respetivamente. Enquanto os de Matosinhos e Funchal têm, respetivamente, 68,6% e 69,0%.

- O estudo abrangeu 30,5% da população portuguesa. Os investigadores utilizaram dados de um inquérito regional e de fontes de dados governamentais para os 308 municípios portugueses, compilando informações sobre 52 variáveis. Estas variáveis fornecem uma visão aprofundada e completa dos aspetos demográficos, socioeconómicos e de saúde dos municípios estudados (Botelho et al., 2022).

Além disso, a escolha dos critérios de avaliação das DP pode variar consideravelmente a prevalência desta. Os investigadores mostram a necessidade de uma nova classificação para diagnosticar e tratar a doença, tendo em conta a etiologia e a patogénese. (Mishra et al., 2019)

Com efeito, este estudo visa avaliar o impacto da nova classificação das DP sobre a prevalência estimada da periodontite. Foram examinados 1236 pacientes segundo as classificações de 1999 e 2017. Os resultados indicam uma diferença significativa na prevalência da periodontite entre as duas classificações. Segundo a classificação anterior, a prevalência era de 66,4%, enquanto com a nova classificação era de 41,4%. (Mishra et al., 2019).

A definição da periodontite influencia fortemente a sua prevalência, e é evidente que, além da década passada desde a introdução do atual sistema de classificação das DP, alcançar uma estimativa precisa da prevalência das formas principais de periodontite continua a ser um desafio. De facto, entre as classificações da AAP/EFP e da CDC/AAP, destaca-se o impacto significativo e a variabilidade induzidos pela definição da doença periodontal. (Graetz et al., 2019).

2.4 Etiopatogenia:

Os fatores de risco, sejam modificáveis ou não modificáveis, provenientes do ambiente ou geneticamente adquiridos, influenciam diretamente o início e a progressão das DP (Darby et al., 2022).

2.4.1 Fatores de risco não modificáveis

a) Idade: A periodontite é influenciada pela inflamação crônica, microbiota oral, metabolismo ósseo, acumulação de células senescentes e a capacidade das células mesenquimais manterem os tecidos periodontais (Zhu et al., 2023).

Primeiramente, o envelhecimento está associado a um aumento do fenômeno da imunossenescência. Este processo leva a uma diminuição da imunidade do corpo, causando uma disfunção do sistema imunológico e, assim, promovendo uma resposta inflamatória exagerada em resposta à infecção bacteriana associada à periodontite. Além disso, o envelhecimento também altera a capacidade regenerativa do ligamento periodontal. Por ser composto de várias células-tronco, desempenha um papel crucial na estabilidade e resistência do periodonto contra agentes externos (Zhu et al., 2023).

Finalmente, com o tempo, assistimos a uma diminuição das células responsáveis pela formação óssea e pela regulação da homeostasia, comprometendo assim a estabilidade dos dentes e a vitalidade dos tecidos moles circundantes (Chandra et al., 2021).

c) Condições do hospedeiro: A saúde periodontal depende essencialmente do estado geral da saúde oral. As restaurações dentárias defeituosas, como as restaurações subgingivais com margens salientes, favorecem a acumulação de placa dentária, criando assim um ambiente propício à proliferação bacteriana.

Estudos epidemiológicos mostram que essas restaurações salientes podem levar a um aumento da profundidade das bolsas periodontais, bem como a uma perda de inserção clínica e à destruição do osso alveolar (Prasad et al., 2015).

Além disso, as más posições dentárias, como as oclusões distais, os caninos ectópicos e o apinhamento dentário, têm um impacto significativo na progressão da periodontite (Bernhardt et al., 2019).

Essas zonas de difícil acesso para a higiene oral favorecem a acumulação de biofilme, o que está diretamente relacionado ao aumento das profundidades das bolsas periodontais e ao agravamento da inflamação gengival (Lasserre et al., 2018).

d) Doenças sistêmicas não controladas: Na literatura, encontram-se numerosos estudos que evidenciam a relação entre as doenças sistêmicas não controladas e a periodontite. Doenças como a diabetes, as doenças cardiovasculares podem agravar a periodontite ao influenciar a resposta imunitária do hospedeiro (Fiorese et al., 2020).

A diabetes mellitus e a periodontite são duas doenças comuns que têm sido associadas na literatura médica, tanto em animais quanto em humanos, demonstrando que a diabetes pode agravar a periodontite e vice-versa ((Fiorese et al., 2020) (Liccardo et al., 2019)).

Segundo Zheng, há de facto um risco elevado de desenvolver periodontite com diabetes e questiona-se sobre a relação bidirecional das duas condições. Primeiramente, a disseminação das bactérias periodontais e dos seus produtos no sangue pode induzir resistência à insulina ao inibir a síntese de glicogénio hepático. Inversamente, a diabetes pode agravar a periodontite ao aumentar a disbiose periodontal e a patogenicidade bacteriana, ao elevar os níveis de citocinas pro-inflamatórias e ao aumentar a destruição periodontal pela redução da formação de novo osso através da apoptose dos osteoblastos (Barutta et al., 2022).

Segundo a meta-análise de Zheng, uma análise de 27 estudos envolvendo 3 092 pacientes diabéticos e 23 494 controles revelou que a prevalência global de periodontite em diabéticos era de 67,8 %, em contraste com os 35,5 % não-diabéticos. A gravidade da periodontite também era maior nos pacientes diabéticos (Zheng et al., 2021).

A hipertensão, caracterizada por uma pressão arterial cronicamente elevada, está associada a uma alteração da microcirculação gengival e a um aumento das respostas inflamatórias, favorecendo o surgimento e agravamento da periodontite. Por outro lado, a periodontite atua como uma fonte de inflamação e stress oxidativo, contribuindo para

modificações vasculares funcionais e anatômicas, como a rigidez arterial e o aumento da resistência vascular, o que pode levar à hipertensão. (Del Pinto et al., 2020).

2.4.2 Fatores de risco modificáveis.

a) Os biofilmes bacterianos são aglomerados estruturados de células bacterianas envoltas numa matriz polimérica e fixadas numa superfície. O biofilme protege as bactérias e permite que sobrevivam em condições ambientais hostis. A diversidade do biofilme aumenta com o avanço da doença periodontal e permite a adesão de colonizadores tardios (Lasserre et al., 2018).

A periodontite é induzida nas fases iniciais pela ação direta das bactérias: *Fusobacterium nucleatum*, que age diretamente na vascularização e promove o desenvolvimento de um edema e de uma falsa bolsa; *Porphyromonas gingivalis* (Pg), que produz uma série de enzimas proteolíticas (protease, collagenase, fosfolipase A); e finalmente, *Aggregibacter actinomycetemcomitans* (Aa) e Pg, que são capazes de invadir os tecidos vizinhos (Socransky et al., 1998).

As espécies bacterianas que constituem o biofilme dentário foram agrupadas em seis complexos (Figura 3) (Socransky, 1998).

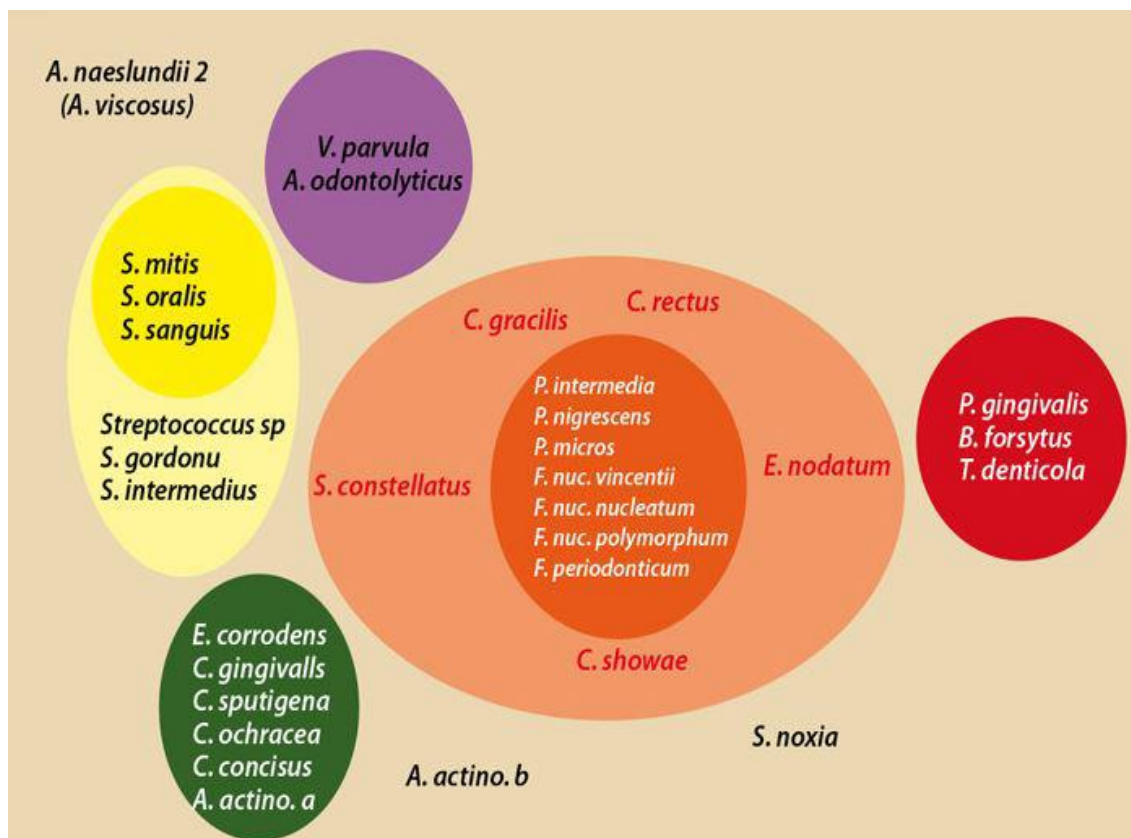


Figura 3 - Os complexos bacterianos de Socransky et al. (1998): De acordo com a natureza das bactérias, Socransky et al. descreveram diferentes "Complexos". Os complexos "Vermelho" e "Laranja" contêm as bactérias mais virulentas. Os complexos "Verde", "Amarelo" e "Violeta" contêm bactérias compatíveis com a saúde periodontal adaptado de (Socransky et al., 1998).

As variações na composição bacteriana das amostras de biofilmes recolhidas de pacientes saudáveis em comparação com aqueles que sofrem de periodontite foram examinadas, o que levou à classificação dos complexos bacterianos por Socransky. A placa supragengival é a primeira a formar-se. É composta por bactérias aeróbias e anaeróbias facultativas Gram-positivas, cariogénicas, como os *Streptococcus mutans*, *S. salivarius* e *S. sanguinis*. As amostras de placa subgengival de pessoas saudáveis mostram uma predominância de espécies do género *Actinomyces* (complexo azul), bem como uma presença menor de espécies dos géneros *Streptococcus* (complexo amarelo) e *Veillonella* (complexo violeta). Na placa subgengival de pacientes com periodontite, as espécies dominantes são os membros do complexo laranja (Socransky et al., 2008).

b) Hábitos de vida: O tabagismo é amplamente reconhecido como um dos principais fatores de risco comportamentais para o desenvolvimento e progressão da periodontite. O seu consumo causa uma inflamação crónica dos tecidos orais e compromete a capacidade do corpo de responder eficazmente às infeções bacterianas. A

nicotina, em particular, e o seu derivado, a Cotamina, ambas adrenérgicas, são fatores de depressão imunitária (Marruganti et al., 2023).

Muitos estudos também destacam os efeitos tóxicos do álcool. Este atua segundo vários mecanismos: a inflamação crônica do fígado que é prejudicial ao bom funcionamento das células imunitárias ou que compromete a vascularização sanguínea do periodonto (Sankaranarayanan et al., 2020).

Quanto ao stress, este define-se como uma resposta fisiológica desencadeada em reação a demandas não específicas, negativas (uma doença infecciosa) ou positivas. A definição publicada pela Oxford University destaca a importância dos fatores de stress que representam ameaças reais ou percebidas à homeostasia dum organismo (Del Giudice et al., 2018).

Na realidade, o stress intervém a nível psicológico, físico e fisiológico e pode ter grandes consequências comportamentais, ou seja, uma modificação na ingestão alimentar qualitativa e quantitativa ou uma deterioração do modo de vida (comportamento abusivo, destrutivo).

Além disso, o stress afeta indiretamente a saúde periodontal por meio de mudanças comportamentais amplificando o consumo e o abuso de tabaco e álcool, a má alimentação, a negligência na higiene oral e a baixa adesão aos cuidados dentários.

c) Carências ou excessos em micronutrientes influenciam o desenvolvimento das DP, daí a importância de uma alimentação equilibrada para a saúde oral. Estudos destacaram a carência de vários micronutrientes, como a vitamina A, a vitamina C e o magnésio, como um fator de desenvolvimento e progressão das DP (Alagl et al., 2014).

Por exemplo, uma carência em vitamina A pode comprometer a função imunitária e a diferenciação celular. A vitamina C, ou ácido ascórbico, é um micronutriente essencial conhecido por suas propriedades antioxidantes e seu papel crucial na síntese do colagénio, reparação e manutenção dos tecidos conjuntivos. Da mesma forma, o magnésio, como antagonista fisiológico do cálcio, desempenha um papel regulador importante a nível

celular, e o seu desequilíbrio é frequentemente associado a várias condições patológicas (Alagl et al., 2014).

Segundo Watson et al., maiores ingestões de vitaminas B6, B12, C, E, ácido fólico, ferro, potássio e magnésio estão significativamente associadas a um risco menor de periodontite, enquanto maiores ingestões de gorduras saturadas estariam associadas a um maior risco (Watson et al., 2021).

3. Imunopatologia

As periodontites partilham características comuns, como a migração dos neutrófilos, a acumulação de células inflamatórias crónicas, a reabsorção óssea pelos osteoclastos e a migração apical do epitélio juncional, levando à formação de bolsas periodontais. Este processo inflamatório está inicialmente ligado à ação direta da infeção polimicrobiana dos tecidos, e intensificando-se depois através duma ação indireta dos produtos inflamatórios e da destruição dos tecidos (*The Pathogenesis of Periodontal Diseases*, 1999).

Quando as bactérias se acumulam no sulco gengival, ultrapassam as defesas naturais do organismo, desencadeando uma resposta imunitária inata. Os produtos metabólicos dessas bactérias estimulam as células do epitélio juncional a produzir citocinas e ativam os neurónios, que libertam neuropeptídeos. Estes neuropeptídeos provocam uma vasodilatação dos vasos sanguíneos locais, contribuindo assim para a amplificação da resposta inflamatório. Esta primeira linha de defesa reage às moléculas libertadas pelas bactérias, como os lipopolissacáridos (LPS) e os peptidoglicanos, que são reconhecidos pelos recetores tipo Toll Like (TLRs) presentes na superfície das células imunitárias. Estes recetores, como o TLR4, identificam padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs), como os LPS. Quando o TLR4 de um macrófago deteta os LPS, ativa o processo de fagocitose e liberta citocinas inflamatórias. Estas citocinas, como a interleucina 8 (IL-8), têm um papel crucial no recrutamento rápido de células imunitárias, como os neutrófilos, para as áreas infetadas. Quando chegam ao local, os neutrófilos libertam citocinas inflamatórias como a IL-1, IL-6 e TNF- α . A lesão inicial é seguida pela estimulação da destruição dos tecidos periodontais por esses fatores. Além disso, libertam metaloproteinases da matriz (MMP-2, MMP-8, MMP-9), enzimas essenciais para o

processo de destruição dos tecidos, bem como RANK-L, que ativa a diferenciação dos osteoclastos, conduzindo à reabsorção do osso alveolar (Onyango et al., 2021).

Durante a resposta inata, outro elemento do sistema de defesa humano é também ativado. Os neurónios geram impulsos elétricos em resposta a estímulos químicos ou mecânicos, conduzem o impulso e traduzem a atividade elétrica num sinal químico. Alternativamente, os neuropeptídeos podem ser secretados no fluido extracelular, sugerindo que a ação parácrina dos neuropeptídeos desempenha importantes papéis imunomoduladores (Onyango et al., 2021).

A resposta adaptativa torna-se crucial quando a resposta inata não consegue eliminar os agentes patogénicos. Esta resposta é mediada principalmente pelos linfócitos T e B. Os linfócitos T coordenam a resposta imunitária ativando outras células, enquanto os linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos, que produzem anticorpos específicos contra as bactérias responsáveis. Estes anticorpos formam complexos imunes que são posteriormente destruídos pelas células fagocitárias. Os linfócitos T e B têm a capacidade de sintetizar RANK-L, e os linfócitos T podem também produzir IL-17 e TNF- α . O TNF- α inibe a diferenciação dos osteoblastos e promove a dos osteoclastos, contribuindo para a destruição óssea. Além disso, o TNF- α ativa a libertação das metaloproteinases da matriz, que degradam o ligamento periodontal. A IL-17 também estimula a libertação de RANK-L, intensificando o processo de reabsorção óssea (Onyango et al., 2021).

B. DOENÇA DE ALZHEIMER

1. Definição

A Doença de Alzheimer, DA, é uma doença multifatorial que causa a degeneração das células do cérebro e é a principal causa de demência, que se caracteriza por um declínio nas capacidades cognitivas e na independência nas atividades diárias pessoais. Os mecanismos fisiopatológicos da DA são múltiplos e continuam sendo objeto de investigação. A definição utilizada há décadas para a DA baseia-se na presença de depósitos de péptidos amiloides beta ($A\beta$), comumente conhecidos como "placas", que se localizam no cérebro ao redor dos neurônios em apoptose, assim como ao redor dos vasos sanguíneos cerebrais. Além dessas placas, também se observam emaranhados de proteína tau anormal, conhecidos como "tangles" (NFT), que interrompem as funções celulares normais (Reitz et al., 2020).

Nos dias de hoje, a doença é atualmente explorada também sob novas perspectivas, respetivamente a infecciosa e a inflamatória. A teoria infecciosa sugere que agentes patogénicos, como vírus ou bactérias, podem desencadear ou agravar a doença ao provocar uma resposta imunológica anormal no cérebro. Por outro lado, a teoria inflamatória foca-se na inflamação crónica, ativada pelas microglias, que agravaria os danos neuronais (Whitson et al., 2022).

2. História

Esta condição neurodegenerativa está intimamente ligada ao envelhecimento. De facto, é o fator de risco mais significativo para muitas doenças infecciosas (McDermott et al., 2018). Os avanços médicos e as melhorias das condições de vida quase dobraram a expectativa de vida desde 1900, aumentando significativamente a prevalência da DA. O termo "demência" aparece na terminologia clínica no final do século XIX. É um conceito que se refere a um indivíduo que perdeu a "razão". Originalmente, esse termo é sinónimo de loucura (McDermott et al., 2018).

Foi em 1907 que Alois Alzheimer, um psiquiatra e neuropatologista alemão, publicou o primeiro estudo sobre um caso de degeneração neurofibrilar no córtex cerebral. Foi descrito num paciente de 51 anos, Auguste Deter, que apresentava um enfraquecimento significativo de suas funções cognitivas (Hippius et al., 2003).

Será necessário esperar até o final do século XXI para ver a definição evoluir significativamente. Tornou-se a doença dos idosos, presente em todo o mundo. Assim hoje distinguimos, entre todas as formas de demência degenerativa, a DA como uma doença complexa e heterogênea resultante de vários processos patológicos (Sorbi et al., 2021), o que torna difícil a padronização das suas características.

3. A demência, estado da arte.

A demência é um termo amplo que engloba mais de cinquenta doenças, sendo a DA o subtipo mais comum (Goodman e al., 2016). A classificação internacional das doenças (ICD-10) considera a demência como um Síndrome causado por doença cerebral, geralmente crônica ou progressiva, afetando múltiplas funções corticais superiores (ICD-10, 2024)

Do ponto de vista neurológico, a demência é definida como um enfraquecimento progressivo de todas as funções intelectuais, incluindo memória, atenção, capacidade de raciocínio, e as perturbações resultantes dessas alterações. (Błaszczuk et al., 2022)

As origens da demência podem variar de acordo com as diferentes alterações observadas no cérebro. Entre os tipos mais comuns de demência, encontramos também a demência de corpos de Lewy, os distúrbios frontotemporais e a demência vascular. É comum que algumas pessoas sofram de uma forma de demência mista, que combina dois ou mais tipos diferentes (Guereiro et al., 2020).

Hoje, as demências são agrupadas de acordo com os critérios de diagnóstico internacionais estabelecidos pelo Manual Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição. No DSM-5, os transtornos neurocognitivos são agora definidos como um declínio adquirido, significativo e progressivo das capacidades numa ou mais áreas cognitivas (DSM-5, 2024).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a demência:

- É a sétima causa de morte e uma das principais causas de invalidez e dependência entre os idosos em todo o mundo.
- Resulta de várias doenças e lesões que afetam o cérebro.

- Tem consequências físicas, psicológicas, sociais e económicas, não apenas para as pessoas afetadas pela demência, mas também para os cuidadores, famílias e a sociedade como um todo (OMS, 2021).

4. Epidemiopatologia

4.1. Prevalência e custos

A prevalência da DA é uma preocupação crescente em todo o mundo, e seus impactos são sentidos não apenas em nível global, mas também em escala europeia e nacional, incluindo Portugal. O número de casos de Alzheimer está em constante crescimento, representando um desafio significativo para os sistemas de saúde e para as famílias. Esta tendência coloca uma pressão substancial sobre os recursos médicos e sociais, exigindo respostas eficazes e coordenadas em todos os níveis (Tavares et Freitas, 2019).

Os dados mais recentes indicam que, até 2050, a prevalência da demência duplicará na Europa e triplicará em todo o mundo, e essa estimativa é três vezes maior quando baseada numa definição biológica (em vez de clínica) da DA. Com um aumento projetado da mortalidade mais que duplica até 2040 (Scheltens et al., 2021).

Em 2022, os custos estimados dos cuidados de saúde associados ao tratamento da Doença de Alzheimer foram de 321 mil milhões de dólares, com projeções a indicar que ultrapassarão 900 mil milhões de dólares até 2050 (Skaria, 2022). Na Europa, o número de casos de demência é estimado aumentar de 7,7 milhões em 2001 para 15,9 milhões em 2040 (Meijer et al., 2022).

Em Portugal, a Revista Portuguesa de Saúde Pública, de acordo com os critérios DSM-IV que cerca de 85.162 pessoas são afetados por esta doença em 2015. Do outro lado, seguindo o estudo publicado na revista científica *Port J Public Health* em 2021, o número estimado de portugueses com 65 anos ou mais e com demência foi de 217.549, o que corresponde a 9,2% da população desta faixa etária, segundo os critérios do protocolo 10/66 DRG (Dementia Research Group) (Gonçalves-Pereira et al., 2021).

Em 2018, os custos totais associados à doença de Alzheimer foram estimados em cerca de 2 mil milhões de euros: 219 milhões em custos médicos diretos (166 milhões em cuidados ambulatoriais, 29 milhões em internamentos e 24 milhões em medicamentos) e 1,8 mil milhões em custos não médicos (1,1 mil milhões para cuidados informais, 551 milhões em apoios sociais, 122 milhões em adaptações e equipamentos, e 40 milhões em transportes) (Costa et al., 2021).

4.2. Diagnóstico

Os mecanismos fisiopatológicos da DA são múltiplos e continuam sendo objeto de investigação. A definição atual da DA baseia-se na presença de depósitos de péptidos amiloides beta ($A\beta$), comumente conhecidos como "placas", localizados no cérebro a volta dos neurônios em apoptose, assim como a volta dos vasos sanguíneos cerebrais. Além dessas placas, emaranhados de proteína tau anormal, conhecidos como "tangles" (NFT), também são observados no cérebro (Mattson et al., 2017).

Do ponto de vista bioquímico, os peptídeos amiloides são derivados a partir de uma proteína precursora denominada APP (Proteína Precursora Amiloide), que sofre clivagem por enzimas conhecidas como secretases. Na DA, as secretases beta e gama são responsáveis pela produção de protofibrilas solúveis de amiloide beta. São essas protofibrilas que, mais tarde, tornam-se insolúveis e precipitam-se na forma de placas senis características da DA (Vinson et al., 2019).

A revista, *Neurobiology of Aging*, mostra que a análise combinada dos biomarcadores do LCR, como a proteína tau total, a proteína tau fosforilada e o peptídeo $A\beta$, pode ser usada para diagnosticar com alta precisão a DA, mesmo em casos de déficit cognitivo leve, permitindo também identificar os pacientes em estágios iniciais da doença (Mattson et al., 2017).

O diagnóstico dessa doença é estabelecido com base em diferentes critérios, tais como os da Classificação Internacional de Doenças - 11ª versão (ICD-11) da OMS, ou os do DSM-V-TR (2022), que são os mais utilizados. Esses critérios levam em consideração diversos aspectos, como avaliação cognitiva (incluindo uma avaliação global, funcional e comportamental), exame clínico e exames complementares. Os testes cognitivos, funcionais e comportamentais são complementados por uma análise sanguínea e por

imagem cerebral para reforçar o diagnóstico provável da DA. Em casos específicos, atípicos ou em pacientes mais jovens, a análise do líquido cefalorraquidiano por meio de punção lombar pode ser solicitada. O diagnóstico será estabelecido após a dosagem dos biomarcadores. No entanto, devido à sua natureza invasiva e aos custos envolvidos, esses exames não serão rotineiramente realizados.

4.3. Fatores de risco.

Nos últimos dez anos, houve avanços significativos na compreensão da fisiopatologia da DA. No entanto, os mecanismos causais desta doença ainda não são completamente compreendidos (Reitz et al., 2020).

a) Demográficos :

Muitas pesquisas concordam que, entre todos os fatores de risco, a idade é o mais significativo (Armstrong et al., 2019). Em idades avançadas, verifica-se que a DA raramente é puramente neurodegenerativa. As demências são frequentemente de origem mista, com uma componente neurodegenerativa e uma componente vascular (Mehta et al., 2021).

Durante o processo de envelhecimento, observam-se modificações tanto a nível intracelular como extracelular. A nível extracelular, o fenómeno da senescência afeta os neurónios, os astrócitos e as microglias. A senescência celular, associada ao envelhecimento resulta na degradação do funcionamento das células, inclui principalmente a menor eficiência dos mecanismos de reparação do ADN, a alteração nos constituintes da parede celular e a alteração dos mecanismos de produção de energia. Este fenómeno foi particularmente observado nos cérebros de pacientes com a DA (Liu et al., 2022). Já a nível intracelular, a idade é responsável por muitos desequilíbrios. Entre eles, a função mitocondrial merece uma atenção especial. Uma mitofagia alterada e um disfuncionamento mitocondrial estão causalmente ligados a uma deficiência bioenergética, stress oxidativo, ativação de microglia e inflamação crónica. Estas perturbações agravam a acumulação de placas amiloides A β e da proteína tau, resultando num potencial agravamento da perda de neurónios (Song et al., 2021).

O género feminino constitui um fator de risco importante para a DA (Armstrong et al., 2019). O sexo e o género desempenham papéis distintos, mas complementares no desenvolvimento da DA. O sexo refere-se às diferenças biológicas entre homens e mulheres, como a genética, as hormonas e a fisiologia. Em contrapartida, o género engloba os fatores sociais e culturais relacionados com o facto de ser homem ou mulher num contexto histórico e cultural particular. Como o envelhecimento é um dos fatores de risco mais importante no desenvolvimento da DA, a maior prevalência da doença entre as mulheres tem sido frequentemente associada à menor esperança de vida dos homens em comparação com as mulheres (Castro-Aldrete et al., 2023).

Atualmente, estima-se que isso não constitua a única razão para a maior prevalência da doença. Do ponto de vista fisiológico, a maior exposição das mulheres à depressão (Kang et al., 2020), bem como a queda dos níveis de estrogénios depois das menopausas constituem fatores agravantes da doença. Os estrogénios desempenham um papel neuroprotetor, e a sua diminuição pode contribuir para processos neurodegenerativos (Depypere et al., 2022).

Neste contexto, o Women's Brain Project (WBP) desempenha um papel crucial. Esta organização internacional visa estimular uma discussão global sobre os determinantes de género e sexo da vulnerabilidade feminina a doenças cerebrais e mentais. O WBP propõe formas personalizadas de desenvolver e executar tratamentos médicos com o objetivo de melhorar a saúde cerebral das mulheres e oferecer cuidados mais eficazes e personalizados (WBP, 2016).

b) Genéticos:

A hipótese inflamatória da DA baseia-se na observação de níveis elevados da proteína Tau fosforilada e dos depósitos de amiloide A β no cérebro, elementos-chave para a compreensão dos processos patológicos e genéticos desta doença.

A DA pode ser diferenciada de acordo com a idade de início dos sintomas. As formas precoces da DA, (EOAD), surgem antes dos 65 anos, são raras (cerca de 5% dos casos) e mais graves. As formas tardias da DA, (LOAD), são mais comuns, e surgem após os 65 anos (cerca de 95% dos casos) (Mendez, 2017).

I) Early Onset Alzheimer Disease (EOAD): As Formas familiares.

As formas precoces da DA (EOAD), de origem genética, são conhecidas como formas familiares. Três genes, Presenilina 1 (PSEN1), Proteína Precursora de Amiloide (APP) e Presenilina 2 (PSEN2), desempenham um papel crucial no desenvolvimento das EOAD. As mutações autossômicas dominantes nestes genes influenciam a via amiloidogénica, resultando num potencial aumento da produção e agregação da proteína A β . (Reitz et al., 2020).

A APP é clivada pelas β - e γ -secretases, e as proteínas PSEN1 e PSEN2 são componentes do complexo γ -secretase. Estes genes estão localizados no cromossoma 21q21.3 para APP, no cromossoma 14q24.2 para PSEN1 e no cromossoma 1q42.13 para PSEN2 (Base de Dados de Mutações da Doença de Alzheimer e Demência Frontotemporal - ADFTDMD).

As mutações no gene PSEN1, que codifica a presenilina-1 (PS1), são as causas genéticas mais comuns (Kelleher et al., 2017). Até à data, mais de 300 mutações foram relatadas (ADFTDMD), a maioria das quais localizadas nos exões 3 a 8 do gene PSEN1. Mais raras, existem 38 mutações no PSEN2, das quais 17 são hipoteticamente responsáveis das EOAD (Kim et al., 2015).

Além disso, foram catalogadas cerca de 50 mutações no gene APP (ADFTDMD), cujas funções são variadas. Associadas à neurogênese, diferenciação das células neuronais, mecanismos sinápticos e ciclo celular (Orobets et al., 2023), as mutações no gene APP são responsáveis por cerca de 15% das EOAD (Giau et al., 2019).

II) Late Onset Alzheimer Disease (LOAD) : As formas esporádicas.

Ao contrário da forma precoce da DA, as pesquisas indicam que a forma tardia não é determinada geneticamente (Reitz et al., 2020). No entanto, é bem estabelecido e amplamente aceite que a presença do alelo ϵ 4 no locus da apolipoprotéine E (APOE) no cromossoma 19 humano constitui um fator de risco significativo para o desenvolvimento desta forma da doença (Serrano-Pozo et al., 2021). Como transportadores de lípidos, as

APOE têm um papel essencial na manutenção e remodelação das membranas neuronais nas conexões entre as sinapses e os dendritos (Lanfranco et al., 2020).

No ser humano, o gene APOE apresenta três variantes alélicas frequentes, chamadas E2, E3 e E4. O APOE4 é reconhecido como o fator de risco genético mais significativo para a DA, enquanto o APOE2 exerce um efeito neuroprotetor (Lanfranco et al., 2020). Segundo Yamazaki, uma das principais formas pelas quais o APOE4 aumenta o risco da DA é ao desencadear a cascata amiloide de forma precoce e mais abundante (Yamakazi et al., 2020).

Um novo estudo de uma equipa em Barcelona, publicado em 2024 e envolvendo mais de 13.000 pessoas, revela números precisos: Aos 65 anos, 95% dos indivíduos homozigotos APOE4 apresentam quase invariavelmente níveis anormais de amiloide (uma das duas proteínas envolvidas na DA) no líquido cefalorraquidiano, e 75% têm exames cerebrais que mostram depósitos de péptidos amiloides A β (Fortea et al., 2024).

c) Modo de vida :

Adotar um modo de vida saudável é crucial para manter uma boa saúde e prevenir várias doenças. Isso implica seguir uma alimentação equilibrada, praticar atividade física regular, limitar o consumo de álcool e evitar o tabaco. De facto, é de extrema importância identificar os fatores de risco modificáveis para prevenir ou impedir o desenvolvimento da DA. Esse foi precisamente o objetivo da investigadora Sarah Arora e da sua equipa, quantificar o impacto de um modo de vida saudável no risco de demência de Alzheimer. As suas pesquisas destacam o papel protetor de uma dieta mediterrânica na saúde cerebral, assim como a prática regular de atividade física (Arora et al., 2023).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é possível reduzir o risco de declínio cognitivo e de demência praticando atividade física, não fumando, evitando o uso nocivo do álcool, controlando o peso e consumindo alimentos saudáveis.

No estudo Hisayama em 2016, a maior participação em atividade física diária foi associada a uma redução de cerca de metade do risco de Alzheimer. O impacto do uso nocivo do tabaco foi explicado por Moreno-Gonzalez em 2013 em estudos com ratos. Ele

demonstrou que o tabagismo pode exacerbar a amilogênese, a neuroinflamação e a fosforilação da proteína tau no modelo animal.

d) Médicos:

Nos dias de hoje, a resistência à insulina em constante aumento na população, agrava significativamente as condições de saúde das pessoas diabéticas e obesas. Esta resistência está também associada a défices de memória e ao declínio cognitivo em indivíduos idosos. A diabetes, especialmente a diabetes II, tornou-se numa verdadeira epidemia mundial caracterizada por uma resistência à insulina e hiperglicemia crónica, vai além dos simples distúrbios metabólicos periféricos, causando repercussões graves no SNC. A hiperinsulinemia no cérebro altera a homeostasia energética e a sinalização neuronal. Estas alterações resultam num aumento da acumulação de neurotoxinas, como os péptidos beta-amiloide, e favorecem a fosforilação anormal da proteína Tau. Estas anomalias metabólicas desencadeiam mecanismos de stress oxidativo e inflamatório, que convergem para iniciar e acelerar a neurodegenerescência. Estes efeitos patológicos tornam a diabetes II um fator de risco importante para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, agravando os défices cognitivos e a degeneração neuronal (Kandimalla et al., 2017).

Neste contexto, o conceito de diabetes III foi proposto para refletir esta convergência patológica entre a diabetes II e a doença de Alzheimer. A diabetes tipo-3 é definida como uma síndrome metabólica em que a resistência à insulina afeta especificamente o cérebro. Esta condição perturba profundamente os mecanismos de sinalização da insulina, reduzindo a eficácia dos transportadores de glicose, GLUT1 e o GLUT3, e provocando um hipometabolismo energético nos neurónios (Kandimalla et al., 2017).

Em paralelo, anomalias na atividade da enzima de degradação de insulina favorecem a acumulação intracelular do péptido A β -Amyloid e perturbam as funções sinápticas. Esta enzima possui uma afinidade extremamente elevada pela insulina, o que faz com que até mesmo pequenas concentrações de insulina possam inibir completamente a sua capacidade de degradar o péptido A β -Amyloid. Esta situação agrava a acumulação deste péptido tóxico, contribuindo para os processos neurodegenerativos associados à doença de Alzheimer (Kandimalla et al., 2017).

A obesidade é reconhecida como um fator de risco significativo para a DA. O principal mecanismo que liga a obesidade à DA é a resistência à insulina, frequentemente observada em pessoas obesas. Este desequilíbrio metabólico está associado a uma série de complicações, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes tipo-2 e, mais recentemente, declínio cognitivo. Esta condição afeta as funções cerebrais e aumenta o risco de neurodegeneração devido à inflamação presente nos tecidos adiposos (Flores-Cordero et al., 2022).

Os traumatismos cranianos também são considerados um fator de risco importante para a DA. Um estudo retrospectivo mostrou que as lesões vasculares crônicas e a amnésia pós-traumática estão significativamente associadas ao desenvolvimento de demência do tipo Alzheimer após um TCE (de Guise et al., 2021).

Por fim, as doenças cardiovasculares contribuem para a patologia da Alzheimer através de vários mecanismos. A disfunção vascular, a inflamação crônica e o stress oxidativo são processos comuns a ambas as condições. Esta inflamação persistente favorece a neuroinflamação ao aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias (Hendrickx et al., 2021).

e) Psiquiátricos :

A ligação entre o stress crônico, a depressão e a doença de Alzheimer é cada vez mais evidente. Os episódios de stress prolongado provocam uma ativação excessiva do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA), aumentando os níveis de cortisol, que a longo prazo deterioram as funções dos astrócitos. Estas células desempenham um papel crucial no suporte neuronal e na modulação das respostas sinápticas. Quando o seu funcionamento é comprometido, contribui não só para os sintomas da depressão, mas também para o declínio cognitivo associado à doença de Alzheimer (Wallensten et al., 2023).

O estudo conduzido por Wallensten e sua equipa explora a ligação entre o stress crônico, a depressão e o risco de desenvolver demência, incluindo a DA. Os investigadores analisaram dados de mais de 1,3 milhões de pessoas na região de

Estocolmo. Descobriram que o stress crónico e a depressão aumentam individualmente o risco de perturbações cognitivas ligeiras e demência, e que esses riscos são ainda maiores quando estes dois fatores estão combinados. Este estudo sublinha a importância de gerir o stress e a depressão para reduzir o risco de demência (Wallensten et al., 2023).

5. Lesões características da Doença Alzheimer.

A DA desenvolve-se lentamente e provoca alterações no cérebro muito antes de haver mudanças evidentes na memória, no pensamento, na fala ou no comportamento de uma pessoa. Como se pode ver na figura 4, observa-se a presença de placas amiloides senis, emaranhados neurofibrilares (NFTs), uma ativação exacerbada da microglia, uma redução do volume cerebral, bem como perda sináptica e neuronal (Congdon et al., 2018).

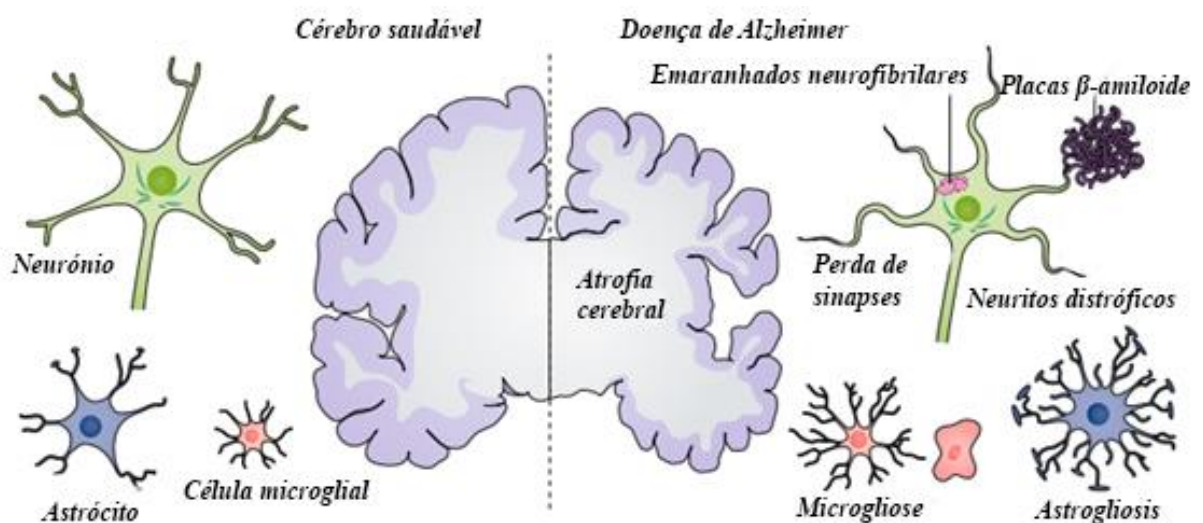


Figura 4 - Marcadores patológicos da doença de Alzheimer. Adaptado de (Congdon et al., 2018)

5.1. Da APP às placas amiloides.

O peptídeo A β é o produto da clivagem de uma glicoproteína transmembranar de tipo-I chamada Amyloid Proteína Precursor (APP), que se expressa à superfície dos neurónios. Os peptídeos estão envolvida em várias funções fisiológicas, incluindo a neurogénese e a plasticidade sináptica, promovendo o crescimento dos neurites e a formação das sinapses. Também participa do tráfego axonal e no transporte de vesículas ao longo dos microtúbulos, promovendo a comunicação entre células e o transporte de nutrientes. Além de atuarem na homeostase energética, ajudando a manter os níveis de energia necessários para o funcionamento adequado dos neurónios. A β também regula o

tráfego das vesículas sinápticas, facilitando a liberação de neurotransmissores (Hempel et al, 2021).

Esta clivagem pode seguir duas vias principais: a via amiloidogénica e a via não amiloidogénica. A via amiloidogénica resulta na produção do peptídeo A β 42, uma forma insolúvel que se agrega, formando as placas amiloides, características da DA. Por outro lado, a via não amiloidogénica fatores de transcrição essenciais para o crescimento neuronal, a plasticidade sináptica e a sobrevivência dos neurónios (Figura 5) (Hempel et al, 2021).

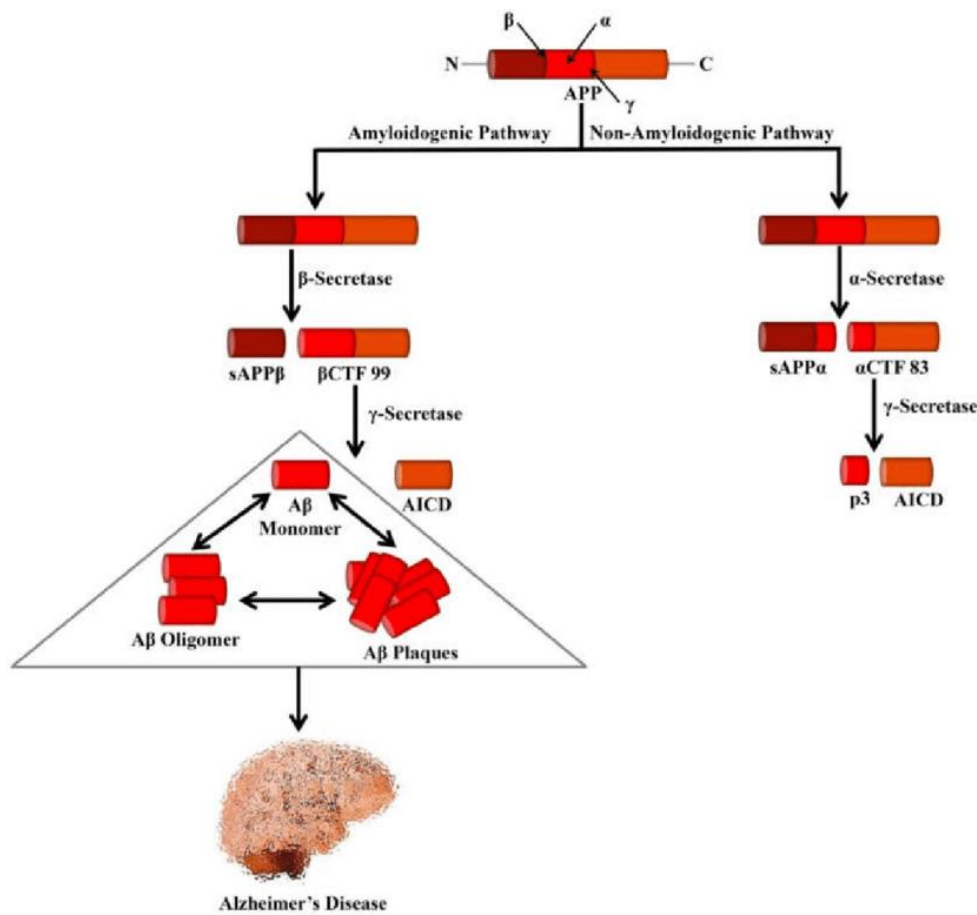


Figura 5 - O processamento da proteína precursora amiloide (APP) pelas secretases que leva à formação dos peptídeos A β 42 associados à doença de Alzheimer. Adaptado de (Uddin et al., 2020).

5.1.1 A via não-amiloidogénica

Em condições fisiológicas, a via não-amiloidogénica é a principal via catabólica, não produzindo peptídeos insolúveis. Este mecanismo baseia-se na ação da α -secretase, uma enzima que cliva a APP, resultando na formação de um fragmento extracelular

solúvel da APP (sAPP α) e de um fragmento transmembranar C83 (α CTF 83), que pode ser posteriormente clivado pelas γ -secretases, gerando o peptídeo extracelular solúvel p3 (Figura 5). Entre estes fragmentos, o sAPP α é especialmente benéfico, pois desempenha um papel neuroprotetor, promovendo o crescimento neuronal, a plasticidade sináptica e a sobrevivência dos neurónios. Através deste processo, a APP é metabolizada sem gerar peptídeos amiloides, evitando assim a acumulação de placas tóxicas no cérebro (Hampel et al, 2021).

5.1.2 A via amiloidogénica

A via amiloidogénica é um processo metabólico envolvido na geração do peptídeo A β 42, uma forma alongada e particularmente hidrofóbica do peptídeo β -amiloide. Este fragmento é produzido pela clivagem da APP pelas enzimas β -secretase e γ -secretase. A ação da β -secretase liberta um fragmento extracelular solúvel da APP (sAPP β) e deixa um fragmento transmembranar chamado C99. Em seguida, a clivagem do C99 (β CTF 99) pela γ -secretase produz vários peptídeos, dos quais o mais notável é o A β 42, composto por 42 aminoácidos (Figura 5). Ao contrário de outras formas mais curtas de β -amiloide, o A β 42 tem uma forte tendência a agregar-se, formando depósitos insolúveis no cérebro, conhecidos como placas amiloides. Estas placas são tóxicas para os neurónios, perturbando a comunicação sináptica e induzindo processos neurodegenerativos, como a inflamação e o stress oxidativo (Hampel et al, 2021). Podem depositar-se ao nível das sinapses, assim como nos vasos sanguíneos cerebromeninges, levando, em alguns casos, à angiopatia amiloide cerebral (Lanoiselée et al., 2017). A toxicidade da A β 42 tem sido reconhecida como um fator chave no desenvolvimento da DA há mais de dez anos. (Zhao et al., 2020).

5.2 Degenescências Neurofibrilares - Hiperfosforilação da proteína Tau

A proteína Tau pertence à família das proteínas associadas aos microtúbulos (MAPs), exercendo um papel essencial na sua estabilização e na manutenção da estrutura neuronal. Em condições normais, a Tau ajuda a regular a dinâmica dos microtúbulos ligando-se aos heterodímeros de tubulina que os compõem (Pidara et Yamada, 2022). A proteína Tau é modificada de várias maneiras pós-traducionais, tanto em condições normais quanto patológicas. Essas modificações incluem fosforilação, glicosilação e ubiquitinação. No entanto, aqui nos concentraremos apenas nas alterações da fosforilação da Tau, pois seu papel na neurodegeneração relacionada à DA é o mais bem estabelecido.

A fosforilação normal da proteína Tau resulta da regulação dinâmica das quinases (enzimas que adicionam grupos fosfato) e das fosfatases (enzimas que removem grupos fosfato) da Tau (Figura 6) (Naqvi et al., 2020).

Em condições patológicas, a proteína Tau sofre uma hiperfosforilação anormal, perde a sua propriedade de solubilidade, forma estruturas filamentosas e, o que leva à sua dissociação dos microtúbulos e à sua formação em emaranhados neurofibrilares (NFTs). Este processo é crucial e seu papel na neurodegeneração ainda é amplamente desconhecido (Naqvi et al., 2020).

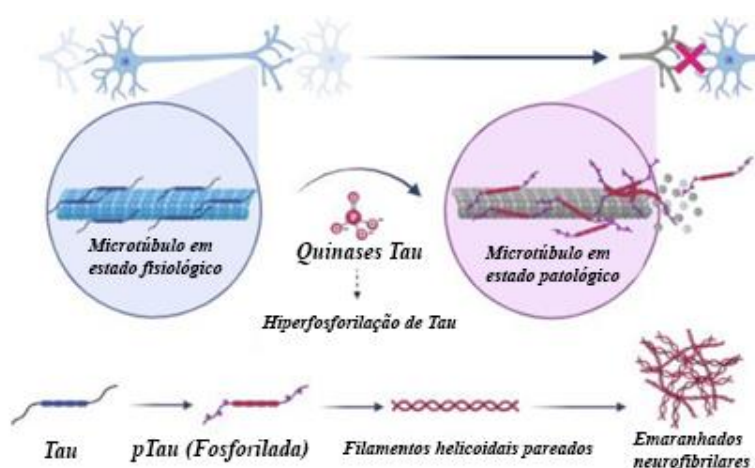


Figura 6 - Ilustração do mecanismo pelo qual as quinases causam a hiperfosforilação da proteína tau e a subsequente formação de filamentos helicoidais pareados (PHFs) e emaranhados neurofibrilares (NFTs) nas células neuronais do sistema nervoso central durante o desenvolvimento das tauopatias. Adaptado de (Pena et al., 2024).

5.3 A atrofia cerebral.

A atrofia cerebral é uma característica importante da DA, observada tanto por imagem quanto em estudos post-mortem (Figura 7). Numerosos artigos mostram que é possível identificar a atrofia induzida pela DA através da Imagem por Ressonância Magnética (IRM) anatômica. Este foi o objetivo de Karl Li e sua equipa, comparar as imagens neuroanatômicas de 139 cérebros com as suas secções histológicas post-mortem. Esta atrofia é particularmente pronunciada no hipocampo, uma região crucial para a memória.

A diminuição da densidade sináptica e neuronal nesta zona está correlacionada com a progressão dos sintomas cognitivos (Li et al., 2023).

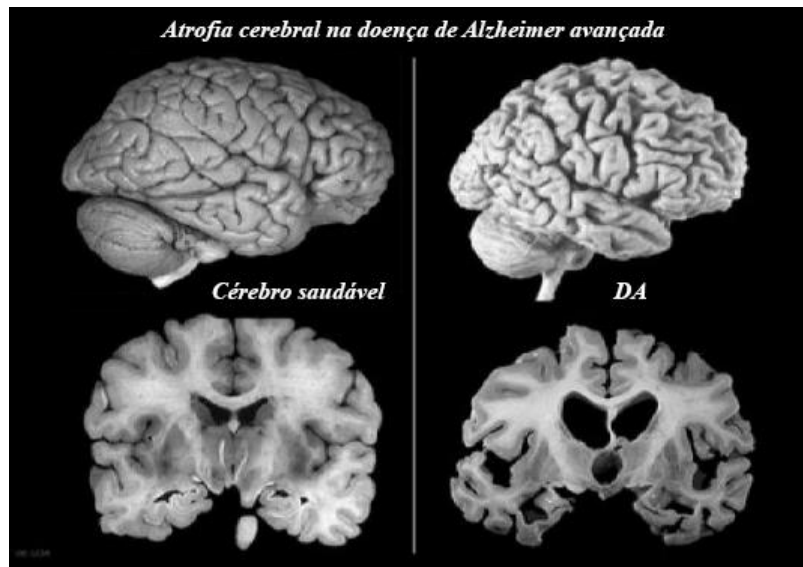


Figura 7 - A atrofia cerebral na Doença de Alzheimer avançada. Adaptado de (Bagad et al., 2013).

A morte dos neurónios e a perturbação das redes sinápticas provocadas pela acumulação de placas amiloides contribuem diretamente para a redução do volume cerebral, ou seja, para a atrofia (Figura 7). Estas placas perturbam a comunicação entre os neurónios, causam stress oxidativo e ativam microglías (Bagad et al., 2013).

5.4 Perda sináptica e neuronal.

A perda sináptica e neuronal é um dos aspectos mais devastadores da DA e está diretamente ligada à atrofia cerebral e ao declínio cognitivo observado nos pacientes. Estudos demonstram que a redução da densidade sináptica está mais relacionada às deficiências cognitivas do que outros marcadores, como a perda de neurónios ou o acúmulo de placas amiloides A β . Essa perda sináptica ocorre em estágios iniciais da doença, antes de a neurodegeneração se tornar visível, e está associada ao acúmulo de oligômeros A β 42 e dos emaranhados de proteínas tau, que danificam diretamente as sinapses. Esses emaranhados impedem o funcionamento normal das células nervosas, bloqueando as vias de comunicação intracelular e levando, finalmente, à morte dos neurónios (Kurucu et al., 2021).

As células gliais, como microglías e astrócitos, também estão envolvidas nessa perda ao eliminar sinapses defeituosas. No entanto, esses processos, que normalmente

seria protetor, torna-se prejudicial quando está hiperativado. Isso intensifica a desconexão neuronal e a perda sináptica, agravando o declínio cognitivo dos pacientes (Taddei et al., 2023).

6. A neuroinflamação: A teoria inflamatória.

A neuro-inflamação crónica é um elemento central na DA, uma doença neurodegenerativa. A hipótese inflamatória da etiopatogenia da DA tornou-se uma das teorias mais importantes propostas, postulando que uma inflamação progressiva e auto-sustentada do sistema nervoso central (SNC), caracterizada pela ativação dos astrócitos e das células microgliais, pode conduzir à neurodegeneração. A acumulação de proteínas A β -Amyloid e Tau nos neurónios do cérebro desencadeia uma resposta imunológica que ativa estas células, as principais sentinelas imunológicas do sistema nervoso (Epstein, 2020).

6.1 A microglia.

As células microgliais são fundamentais na manutenção da homeostasia cerebral. Elas detetam sinais de perigo provenientes de PAMPs através de recetores especializados, como os TLRs (Miao et al., 2022).

A ativação das microglias pode ocorrer de forma direta ou indireta, e esses dois modos de ativação têm efeitos distintos na neuroinflamação. A ativação direta ocorre quando as microglias reagem diretamente a sinais patogénicos ou toxinas. Por outro lado, a ativação indireta acontece através de mediadores inflamatórios libertados por outras células, como as citocinas produzidas durante infeções periféricas ou doenças sistémicas. As microglias, através da sua produção de elementos pró-inflamatórios no SNC, estão envolvidas no desenvolvimento de várias características específicas da DA, bem como no aparecimento dos seus sintomas clínicos. Estas células imunológicas cerebrais quando são ativadas, podem desencadear uma resposta neuroinflamatória numa situação de stress, infeção ou inflamação. (Kanagasingam et al., 2020).

Em resposta a esses sinais, as microglias ativam-se e libertam várias citocinas e quimiocinas, orquestrando uma resposta imunológica destinada a proteger o ambiente neuronal. Também desempenham um papel ativo na regulação dos circuitos neuronais, modulando a plasticidade sináptica e eliminando sinapses subutilizadas, um mecanismo

essencial para manter conexões neuronais fortes e eficazes. Além disso, em resposta a sinais como a liberação de ATP por neurónios ativos, as microglias intervêm para prevenir a hiperatividade neuronal que poderia causar danos. São igualmente responsáveis pela fagocitose dos neurónios apoptóticos e detritos celulares, assegurando não apenas a limpeza dos tecidos, mas também uma regulação cuidadosa da inflamação e da remodelação neuronal. Através desta dupla função, imunológica e reparadora, as microglias são essenciais para a estabilidade e a saúde do SNC (Miao et al., 2022).

As microglias podem adotar duas principais vias de ativação: a via M1 pró-inflamatória, que promove a produção de citocinas e mediadores inflamatórios, e a via M2 anti-inflamatória, que apoia a reparação e resolução de lesões (Cai et al., 2022).

A microglia do fenótipo M1 é ativada por sinais de perigo, como os PAMPs e os padrões moleculares associados a danos (DAMPs), que incluem restos celulares, componentes bacterianos ou virais. Estes sinais ativam recetores específicos, como os recetores TLR, em particular o TLR4. Quando estimulados por elementos patogénicos, como as proteínas A β -Amyloid, desencadeiam cascatas de sinalização intracelular que envolvem a via do NF- κ B e quinases baseadas na tirosina (Tyr quinases). Este processo leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a IL-6. Além disso, as microglias M1 geram espécies reativas de oxigénio (ROS) e óxido nítrico (NO), o que agrava a neuroinflamação e causa danos celulares. Este fenótipo contribui para a acumulação de proteínas A β e para a destruição das sinapses e dos neurónios (Cai et al., 2022).

Por outro lado, o fenótipo M2 é ativado por citocinas anti-inflamatórias, como a IL-4 e a IL-10, bem como por fatores neurotróficos, como o fator de crescimento nervoso (NGF). Estas citocinas, frequentemente produzidas por linfócitos T reguladores (Tregs) e outras células imunológicas em contextos de reparação tecidual, ligam-se a recetores específicos na microglia. A ativação resulta na produção de moléculas anti-inflamatórias e neuroprotetoras, como a arginase-1 (Arg-1), uma enzima fundamental para a degradação de substratos inflamatórios. As microglias M2 são determinantes na redução da inflamação e na fagocitose de detritos celulares e agregados de proteínas A β , o que ajuda a diminuir a carga de placas amiloides no cérebro, podendo desacelerar a progressão das doenças neurodegenerativas (Cai et al., 2022). O equilíbrio entre estes dois fenótipos

é essencial para o avanço ou controlo das doenças neurodegenerativas. Um desequilíbrio a favor do fenótipo M1 pode acelerar a degeneração neuronal, enquanto a ativação adequada das vias M2 oferece perspectivas terapêuticas para mitigar os danos neuronais.

6.2 Os astrócitos.

Em condições normais, os astrócitos são responsáveis por funções essenciais, como a manutenção da homeostasia iónica, regulação do pH, fornecimento de energia aos neurónios e modulação da transmissão sináptica, prevenindo a excitotoxicidade (Wu et al., 2023).

Durante a inflamação, os astrócitos, tal como a microglia, sofrem mudanças conformacionais e assumem um fenótipo hipertrófico. Este estado de ativação pode ser classificado em dois tipos: A1 e A2. Os astrócitos A1, amplamente presentes em pacientes com DA, são neurotóxicos e contribuem para a morte neuronal e degeneração. Por outro lado, os astrócitos A2 têm propriedades neuroprotetoras, promovendo a sobrevivência neuronal e a reparação dos tecidos (Wu et al., 2023).

Os astrócitos A1 e A2 representam dois fenótipos reativos distintos no SNC, com funções opostas em condições patológicas, como a DA. Os A1, ativados por citocinas pró-inflamatórias como IL-1 α , TNF- α , apresentam um carácter neurotóxico, promovendo a morte neuronal e a destruição de sinapses através da produção de mediadores inflamatórios e moléculas tóxicas (Wu et al., 2023).

Em contrapartida, os A2, estimulados por eventos neuroprotetores, como a isquemia, favorecem a sobrevivência neuronal e a reparação tecidual, através da secreção de fatores neurotróficos e anti-inflamatórios, como o TGF- β . Estes fenótipos coabitam no cérebro, com o fenótipo A1 exacerbando a inflamação e a degeneração, enquanto o A2 promove a proteção e reparação. A modulação da sua ativação, visando a redução da atividade A1 e o favorecimento do A2, apresenta-se como uma promissora via terapêutica para limitar os danos inflamatórios e promover a neuroproteção em doenças neurodegenerativas (Wu et al., 2023).

C. PERIODONTITE E DOENÇA DE ALZHEIMER

1. A saúde periodontal dos pacientes com Alzheimer.

A saúde periodontal pode ser avaliada por meio de medidas como: o índice gengival, o índice de placa, a profundidade das bolsas, o sangramento à sondagem. Quanto mais elevados e numerosos esses parâmetros, pior é considerado o estado de saúde periodontal. De maneira geral, a saúde oral da população tende a deteriorar-se com a idade, o que pode ser explicado por uma menor preocupação com a saúde oral, o aumento de doenças crônicas e do uso de medicamentos (podendo alterar a função salivar), além de um aumento da dependência, que pode dificultar o acesso aos consultórios médico-dentários (mobilidade reduzida, necessidade de transporte, instituições, etc.) (Dioguardi et al., 2020).

Comparadas com pessoas não dementes, os indivíduos com a DA apresentam, de maneira consistente, valores mais elevados em todos os parâmetros periodontais, como profundidade de sondagem periodontal, sangramento à sondagem e perda de inserção clínica. As pessoas com DA têm valores mais altos em todos os parâmetros periodontais, de acordo com estudos recentes do (Maldonado et al., 2018).

A frequência de escovagem dentária é significativamente reduzida nas pessoas com demência. Este declínio é causado por dois fatores. O primeiro é a apraxia, que dificulta a realização de movimentos básicos, como usar a escova de dentes, e o segundo é a perda de interesse nas atividades diárias, causada pela deterioração cognitiva. Como resultado, os pacientes ficam gradualmente incapazes de manter uma higiene oral adequada. Além disso, à medida que a demência avança, a utilização de serviços dentários diminui, o que torna os pacientes mais dependentes dos cuidadores para garantir uma higiene adequada, o que agrava os problemas dentários e periodontais dos pacientes (Jockusch et al., 2021).

De acordo com o estudo conduzido por Ide et al. (2016), os pacientes com Alzheimer que sofrem de periodontite apresentaram um declínio cognitivo mais acentuado após seis meses em comparação com aqueles cuja saúde periodontal estava preservada. Apesar do tamanho reduzido da amostra e do baixo nível de evidência,

observou-se uma diminuição de 2,5 pontos no teste MMSE (Mini-mental Status Exam) para os pacientes com periodontite, em contraste com uma redução de apenas 0,7 ponto para aqueles sem doença periodontal. O MMSE é uma avaliação composta por 11 questões que testam cinco áreas de função cognitiva: orientação, registo, atenção e cálculo, recordação e linguagem.

Para concluir, a saúde periodontal dos doentes com Alzheimer é inferior à de uma população comparável. Parece haver um ciclo no qual o agravamento da DA conduz a uma diminuição da higiene oral, o que, por sua vez, piora a doença periodontal. Esta, por sua vez, pode ser suspeita de agravar o declínio cognitivo.

2. Uma associação demonstrada?

A hipótese inflamatória da DA sugere que vários fatores inflamatórios, incluindo aqueles provenientes da periodontite, podem contribuir no desenvolvimento e agravamento desta doença neurodegenerativa. Embora as provas diretas que ligam a periodontite à DA ainda sejam limitadas, estudos epidemiológicos sugerem uma associação entre a carga bacteriana e a inflamação cerebral (Dioguardi et al., 2020).

O estudo realizado por Chen, Wu e a sua equipa, publicado em *Alzheimer's Research & Therapy*, é uma investigação retrospectiva de grande envergadura que visa examinar a relação entre a periodontite crónica (PC) e o risco de desenvolver a DA. Realizado sobre uma vasta coorte de 9 291 pacientes com PC e 18 672 indivíduos de controlo, este estudo destaca-se por um seguimento de 10 anos. Os investigadores demonstraram uma associação significativa entre uma exposição prolongada à PC e um aumento de 1,7 vezes no risco de desenvolver DA. O tamanho considerável da coorte e o seguimento ao longo de uma década conferem a este estudo uma elevada potência estatística, permitindo proporcionar conclusões sólidas sobre o impacto da PC na saúde cognitiva a longo prazo (Chen et al., 2017).

3. A resposta inflamatória sistémica.

As periodontites crónicas, ao aumentarem o nível de produtos inflamatórios circulantes no sangue, podem fazer com que a resposta inflamatória sistémica, induzida pela luta contra os periodontopatógenos, tenha repercussões na instalação ou progressão

da inflamação cerebral. Na presença de um aumento da carga bacteriana e de alterações na placa dentária, os mecanismos de defesa do hospedeiro são ultrapassados, resultando numa rutura do equilíbrio entre o hospedeiro e as bactérias. Observa-se então uma libertação aumentada de citocinas pró-inflamatórias no sangue (IL-1 β , IL-6, TNF- α) e de um certo número de metaloproteinases (MMP) (Hajishengallis et al., 2021).

Em caso de periodontite ativa, encontram-se níveis aumentados d'IL-1 β na saliva e no fluido crevicular gengival (FCG). A IL-1 β é principalmente expressa pelos macrófagos e células dendríticas, bem como pelos fibroblastos gengivais, células do ligamento periodontal e osteoblastos). Em caso de doença periodontal, citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α , são libertadas na circulação sanguínea, com níveis correlacionados com a gravidade da periodontite. Este fenómeno contribui para uma resposta inflamatória sistémica aumentada nos pacientes com periodontite, como indicam as concentrações elevadas de IL-6 e TNF- α encontradas nas amostras de saliva dos pacientes em comparação com os indivíduos de controlo (Hajishengallis et al., 2021).

As citocinas pró-inflamatórias produzidas em resposta aos agentes periodontopatogénicos são moléculas capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. Assim, a carga bacteriana e o processo inflamatório da doença periodontal intensificam o nível de inflamação no SNC (Hajishengallis et al., 2021).

Estas citocinas servem como biomarcadores para avaliar processos biológicos normais, processos patológicos e respostas biológicas após uma intervenção terapêutica. Verificou-se que os tecidos cerebrais de ratos com Alzheimer apresentavam níveis elevados de IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α . Estas citocinas parecem exercer uma ação neurodegenerativa nos neurónios, através da acumulação de depósitos de A β -Amyloid (Rani et al., 2023).

4. A invasão bacteriana.

Embora vários estudos clínicos tenham identificado uma ligação entre as bactérias associadas à periodontite e a DA, confirmando a presença de ADN bacteriano e de fatores de virulência em amostras cerebrais de pacientes. O mecanismo preciso que permite a migração dessas bactérias para o cérebro e o seu impacto na neuropatologia permanece

por esclarecer. Estas descobertas indicam uma possível associação, mas os processos biológicos subjacentes que facilitam essa infiltração e o seu papel no desenvolvimento da DA requerem mais investigação (Butler et al., 2023).

4.1 A via hematogénica

O SNC é protegido pela barreira hematoencefálica (BHE), uma barreira altamente seletiva que regula a passagem de substâncias do sangue para o cérebro, protegendo-o de agentes nocivos. A BHE, composta principalmente por células endoteliais conectadas por junções estreitas, permite o controlo rigoroso da entrada de nutrientes, iões e células imunológicas no cérebro. A integridade da BHE pode ser comprometida com o envelhecimento, certas doenças crónicas ou infeções específicas, resultando num aumento da sua permeabilidade (Huang et al., 2021).

As periodontites crónicas são caracterizadas por um aumento e dilatação dos vasos sanguíneos nos tecidos periodontais, assim como pela presença de um epitélio periodontal não queratinizado e ulcerado, alterações patológicas que podem facilitar o acesso de microrganismos à circulação sanguínea (Huang et al., 2021).

A inflamação periférica altera a BHE ao modificar as junções estreitas e danificar as células endoteliais. A ativação dos astrócitos e da micróglia amplifica a resposta inflamatória, aumentando também a permeabilidade da barreira. Esta inflamação, caracterizada pela libertação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e a IL-1 β , favorece o aumento dos peptídeos A β -Amyloid e estimulam a fosforilação da proteína Tau (Huang et al., 2021).

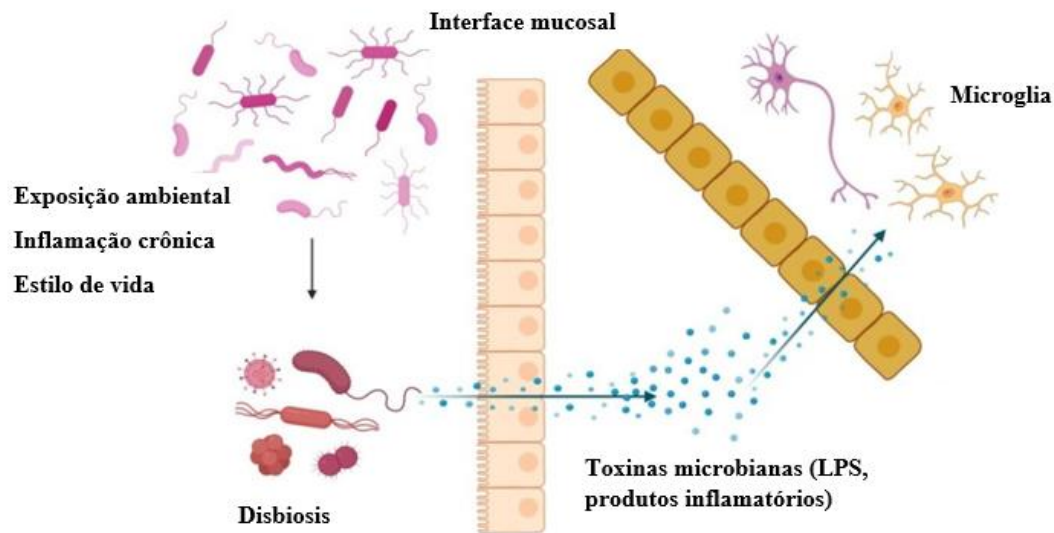


Figura 8 - A permeação de subprodutos microbianos (toxinas) e microrganismos vivos através da camada mucosa, como parte da disfunção da barreira hematoencefálica (BHE). Adaptado de (Yadav et al., 2021).

No entanto, em doenças neurodegenerativas como a DA, a via hematogénica torna-se uma rota crítica através da qual patógenos, toxinas ou células infectadas podem invadir o SNC (Yadav et al., 2021).

4.2 A via nervosa.

A via nervosa constitui uma hipótese etiopatogénica que procura explicar a potencial migração das bactérias periodontopatogénicas. A translocação microbiana para o cérebro é um fator-chave neste processo, uma vez que a microbiota oral pode ser transferida para o cérebro através do nervo trigémeo e do sistema olfativo, que ligam a cavidade oral ao bulbo olfativo no cérebro (Tao et al., 2024).

Durante a infeção experimental da cavidade oral dos ratos, uma bactéria mostrou a sua capacidade de libertar péptidos amiloides. Além disso, foi observada uma acumulação massiva de espiroquetas no gânglio de Gasser, o que sugere um reservatório potencial destes patógenos no sistema nervoso periférico antes da sua migração para o cérebro (Pisani et al., 2022).

5. As bactérias periodontais envolvidas

5.1 Bactérias do complexo vermelho

5.1.1 *Porphyromonas gingivalis*.

Entre as bactérias envolvidas, *Porphyromonas gingivalis* destaca-se em termos de periculosidade. É uma bactéria anaeróbica Gram-negativa, frequentemente detectada na cavidade oral. A sua capacidade de escapar ao sistema imunológico, gerar uma inflamação crônica e constante, além de produzir numerosos fatores de virulência, como as gingipaínas, que são capazes de atravessar a BHE, fazem dela um importante potencial fator de risco para o desenvolvimento da DA. Por esses motivos, *P. gingivalis* é considerada uma futura candidata para estratégias de combate à progressão da DA (Huang et al., 2020).

5.1.1.1 As gingipaínas

P. gingivalis produz um conjunto único de proteases. As proteases são enzimas que clivam as ligações peptídicas entre dois aminoácidos numa mesma cadeia polipeptídica. A sua função principal é degradar proteínas em peptídeos, que servirão como nutrientes para a bactéria. A maior parte desta atividade proteolítica depende da ação de um certo tipo de cisteína proteases, as gingipaínas. As gingipaínas são enzimas proteolíticas presentes na membrana externa de *Pg* e são libertadas nas OMVs (Figura 9). Existem três tipos de gingipaínas: as lisina-gingipaínas, codificadas pelo gene KGP, que clivam as proteínas nos resíduos de lisina, e as arginina-gingipaínas 1 e 2, codificadas pelos genes RGP-1 e RGP-2, que clivam as proteínas nos resíduos de arginina (Matsushita et al., 2020).

As gingipaínas nas OMVs têm a capacidade de clivar uma variedade de constituintes proteicos da BHE, como proteínas das junções celulares, integrinas e proteínas da matriz extracelular como a Zonula occludens-1 (ZO-1) e occludina (Nonaka et al., 2022).

Estas proteínas são essenciais para a virulência da bactéria, facilitando a invasão do cérebro ao comprometer a integridade da BHE, e garantindo a sua sobrevivência face ao sistema imunitário. Uma vez no cérebro, estas enzimas promovem a formação de

placas amiloides, a ativação da microglia e a fragmentação das proteínas Tau (Ryder, 2022).

5.1.1.2 Ativação microglial e neuroinflamação

Uma das primeiras respostas do organismo à infecção cerebral por *P. gingivalis* é a ativação das microglias. Esta ativação é mediada principalmente pelas vesículas de membrana externa (OMV) secretadas por *P. gingivalis*, que contêm grandes quantidades de gingipaínas. Estas vesículas são rapidamente internalizadas pelas microglias, onde ativam os recetores presentes na superfície das leptomeninges, que expressam tanto TLR2 como TLR4. As meninges, e em particular as leptomeninges, vão ativar o funcionamento das microglias em resposta a esses estímulos (Dominy et al., 2019).

Além disso, esta ativação induz a piroptose, uma forma de morte celular programada, contribuindo para a destruição dos neurónios circundantes. Paralelamente, esta ativação provoca a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β e a IL-18, que intensificam a inflamação cerebral. Este processo inflamatório, tanto direto como indireto, constitui um dos principais mecanismos pelos quais *P. gingivalis* acelera a neurodegenerescência no contexto da DA (Dominy et al., 2019).

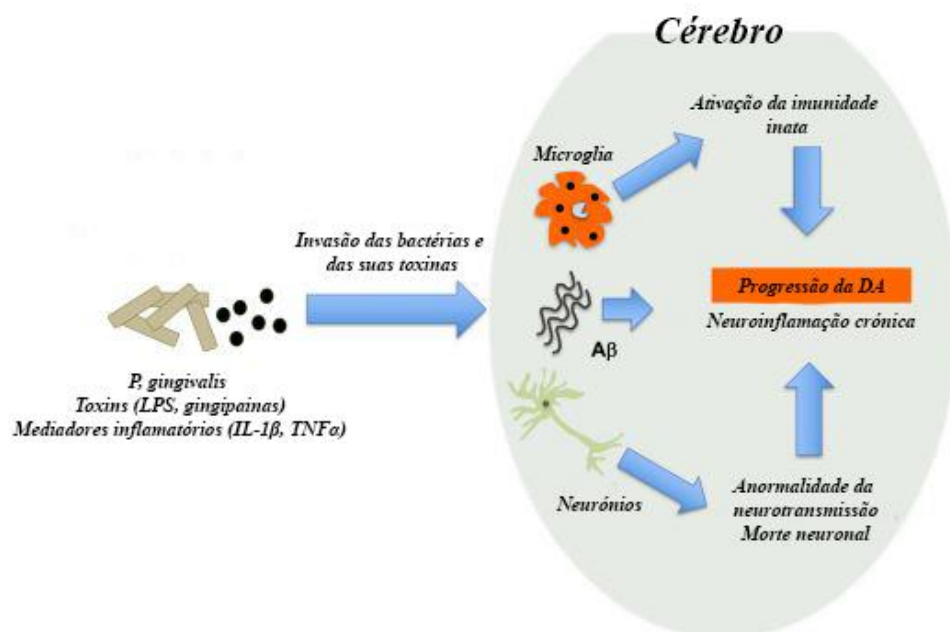


Figura 9 - Mecanismos possíveis pelos quais a doença periodontal e *P. gingivalis* agravam a DA, adaptado de (Matsushita et al., 2020).

Em resumo, as gingipaínas desempenham um papel crucial na DA, contribuindo para a inflamação cerebral, para a rutura da barreira hematoencefálica e para a acumulação de A β -Amyloid, o que exacerba a neurodegenerescência associada a esta patologia (Matsushita et al., 2020).

5.1.2 Os treponemas orais

Os treponemas são bactérias helicoidais Gram-negativas pertencentes à família Spirochaetaceae. Entre estas bactérias, a espécie mais conhecida é *Treponema pallidum*, o agente causador da sífilis. Mais de 75 espécies de treponemas colonizam a cavidade oral humana, sendo *Treponema denticola* (Td) uma das mais estudadas, devido à sua associação com as DP. Estas bactérias localizam-se particularmente nas bolsas gengivais profundas e, adaptadas a ambientes pobres em oxigénio, participam ativamente na progressão das DP (Pisani et al., 2022).

Além disso, o Td é uma bactéria neurotrópica, capaz de utilizar os nervos periféricos para se propagar até ao cérebro. As experiências em ratos demonstraram que o Td pode, de facto, entrar no cérebro e ser detetado nos gânglios trigeminiais, bem como no hipocampo. Durante a infeção experimental da cavidade oral dos ratos, esta bactéria mostrou a sua capacidade de libertar péptidos amiloides, processo facilitado pela ativação da β -secretase e da γ -secretase. Além disso, foi observada uma acumulação importante de espiroquetas no gânglio de Gasser, o que sugere um reservatório potencial destes patogénios no sistema nervoso periférico antes da sua migração para o cérebro (Pisani et al., 2022).

5.1.3 *Tannerella Forsythia*

As bactérias do complexo vermelho partilham vários mecanismos patogénicos semelhantes. Estas bactérias favorecem não só a inflamação e a destruição dos tecidos periodontais, mas também processos sistémicos de neuroinflamação (Pisani et al., 2022). Este é o caso de *Tannerella forsythia* (Tf), uma bactéria Gram-negativa, anaeróbia estrita, fusiforme, que reside principalmente nas zonas subgengivais. No entanto, é importante enfatizar que, embora os pacientes com DP tenham um risco elevado de desenvolver Alzheimer, as evidências diretas que implicam a Tf como agente causador da DA ainda são insuficientes e necessitam de mais investigações (Wan et al., 2023).

5.2 Outras bactérias

5.2.1 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.a) é uma bactéria cocobacilo Gram-negativa frequentemente associada a formas agressivas de periodontite. Foi demonstrado que Aa é capaz de atravessar a BHE e desencadear respostas inflamatórias no cérebro (Ha et al., 2020). Por exemplo, investigações revelaram que as OMVs de Aa, tal como as de *P. gingivais*, podem ativar as células da microglia, levando a um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF α (Han et al., 2019). Estas citocinas, como já discutido anteriormente, são conhecidas por estarem implicadas na ativação da neuroinflamação (Díaz-Zúñiga et al., 2019).

Os diferentes serotipos de Aa, especialmente o serotipo b, foram associados a respostas inflamatórias pronunciadas. Em estudos realizados em culturas de células hipocâmpais, verificou-se que Aa provoca alterações morfológicas nos neurónios, como a formação de inchaços neuríticos, que ativam ainda mais as células microgliciais. Este mecanismo é particularmente alarmante, uma vez que a ativação crónica da microglia está associada à neurotoxicidade e ao avanço de doenças neurodegenerativas (Ha et al., 2020). Além disso, a presença de Aa foi correlacionada com o aumento da produção de peptídeos amiloides β (A β) (Díaz-Zúñiga et al., 2019).

Adicionalmente, os estudos de Kamer e colaboradores mostraram níveis elevados de TNF α e anticorpos contra Aa em pacientes com Alzheimer, reforçando a hipótese de que esta bactéria pode contribuir para a patogénese da doença. Em suma, embora os mecanismos exatos através dos quais Aa influencia a progressão da DA ainda precisem de ser mais bem compreendidos, as evidências atuais indicam uma ligação significativa entre este patógeno periodontal e os processos inflamatórios cerebrais (Díaz-Zúñiga et al., 2019).

No entanto, os caminhos específicos que essas bactérias utilizam para acessar ao cérebro, bem como as interações detalhadas entre os fatores de virulência de Aa e os processos neurodegenerativos, continuam a ser áreas que necessitam de mais pesquisas aprofundadas. A identificação clara das vias envolvidas, como a potencial translocação pela BHE ou o uso de outras rotas biológicas, é fundamental para o entendimento

completo dessa associação e para o desenvolvimento de possíveis intervenções terapêuticas no futuro (Dioguardi et al., 2020).

5.2.2 Prevotella intermedia

Prevotella intermedia (Pi) é uma bactéria anaeróbia gram-negativa, frequentemente associada a DP, nomeadamente a periodontite. *Pi* atua em sinergia com outros patógenos, amplificando assim os efeitos destrutivos sobre as gengivas e o osso alveolar (Jungbauer et al., 2021).

Através dos seus fatores de virulência, como a cisteína protease e as adesinas, a *P. intermedia* demonstra a capacidade de aderir e invadir várias células hospedeiras, incluindo os fibroblastos gengivais. Para além do seu papel na saúde oral, estudos recentes sugerem um impacto mais amplo da *P. intermedia* em doenças sistémicas, com evidências crescentes que associam anticorpos séricos contra patógenos periodontais como um potencial fator de risco para a DA (Sparks Stein et al., 2012). Um inquérito nacional realizado nos Estados Unidos revelou que complexos com níveis elevados de IgG para *P. intermedia* estava associado à mortalidade por DA (Beydoun et al., 2020).

Embora o estudo de Sparks Stein et al. sugira uma correlação entre níveis elevados de anticorpos IgG contra *Pi* e o desenvolvimento subsequente da DA, é importante abordar estes resultados com cuidado. De facto, a presença de anticorpos pode simplesmente refletir uma exposição à bactéria, e não necessariamente um papel causal direto na neurodegeneração (Sparks Stein et al., 2015).

5.2.3 Fusobacterium nucleatum

Fusobacterium nucleatum (Fn) é a espécie mais comum do género *Fusobacterium*, conhecida pelos seus bacilos anaeróbios estritos, altamente sensíveis ao oxigénio. Esta bactéria desempenha um papel essencial na periodontite, sendo um dos primeiros colonizadores dos biofilmes subgengivais e atuando como intermediária entre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, facilitando a adesão de outros patógenos (Signat et al., 2011).

Recentemente, estudos têm sugerido uma relação entre *F. nucleatum* e a DA. Wu et al. (2022) demonstraram que a infeção crónica por *F. nucleatum* exacerba os sintomas

de Alzheimer em modelos murinos, promovendo a ativação das células microgliais, resultando num aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β . Este processo intensifica a inflamação cerebral, favorece a acumulação de placas de beta-amiloide e a hiperfosforilação das proteínas Tau, principais marcadores da patogénese da DA. Embora *F. nucleatum* não colonize diretamente o cérebro, os seus LPS parecem atravessar a BHE, promovendo a neuroinflamação e agravando as manifestações da doença (Wu et al., 2022).

O efeito da condição periodontal no início e na progressão da doença de Alzheimer.

III. CONCLUSÃO

As doenças periodontais (DP), as gengivites e periodontites, causadas por agentes bacterianos caracterizam-se pela destruição progressiva dos tecidos de suporte dentário e pela libertação de moléculas pró-inflamatórias na corrente sanguínea. O défice cognitivo associado à doença de alzheimer (DA) dificulta a adoção de práticas regulares de higiene oral, favorecendo o agravamento das DP. Estas, quando não controladas, amplificam a libertação de mediadores inflamatórios e microrganismos para a circulação sistémica, aumentando o risco de neuroinflamação e o agravamento dos processos neurodegenerativos.

A DA é uma patologia neurodegenerativa complexa e multifatorial, influenciada por vários fatores ambientais, de estilo de vida e por várias comorbilidades, tais como uma idade avançada, hipertensão, diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares. Estas condições estão frequentemente associadas à doença, agravam os processos patológicos subjacentes. Estas comorbilidades, ao interagirem com fatores metabólicos e inflamatórios, tornam difícil a padronização dos fatores causais da DA. Este quadro multifacetado reflete uma interação complexa entre alterações biológicas, como disfunções metabólicas, danos vasculares e inflamação crónica, contribuindo para a degeneração neuronal progressiva e o declínio cognitivo característico da doença.

A periodontite e a diabetes mantêm uma relação bidirecional bem estabelecida: a periodontite dificulta o controlo glicémico, enquanto a diabetes, especialmente a diabetes tipo 2, potencia a inflamação e a progressão das doenças periodontais. A diabetes tipo 2 é também reconhecida como um fator de risco importante para a doença de Alzheimer, contribuindo para o agravamento dos défices cognitivos através de mecanismos inflamatórios, metabólicos e vasculares. Neste contexto, o conceito de diabetes tipo 3 surgiu para descrever o impacto neurotóxico de uma resistência à insulina no cérebro, caracterizada por disfunções energéticas neuronais e pela acumulação de péptidos beta-amiloide, desempenhando um papel central na neurodegenerescência.

A literatura científica apoia cada vez mais a hipótese de uma ligação entre as DP e a DA. No entanto, a etiologia e os mecanismos envolvidos continuam por esclarecer. A heterogeneidade dos estudos realizados até agora revela que estas duas doenças são

difíceis de estudar do ponto de vista estatístico. De facto, persistem várias vezes, nomeadamente na seleção e no número de participantes, na escolha das co-variáveis analisadas e na calibração dos investigadores. Para fortalecer o nível de evidência, será crucial, no futuro, realizar estudos de coorte ou ensaios clínicos aleatorizados controlados, de forma a compreender melhor esta relação complexa e tirar conclusões mais robustas.

Os desafios associados à DA são enormes e representam um problema de Saúde Pública comum que afeta profundamente as nossas sociedades em várias dimensões. A DA exerce um impacto significativo no nível social, devido às exigências crescentes de cuidado e suporte aos pacientes e às suas famílias, gerando uma sobrecarga nos sistemas de saúde, que enfrentam desafios em termos de recursos e infraestrutura. Além disso, a doença acarreta um alto custo econômico, tanto para as famílias quanto para os governos, e manifesta-se em todas as esferas da vida, influenciando desde as relações familiares até às políticas públicas.

O papel do Médico dentista é hoje mais essencial do que nunca, pois estes encontram-se na linha da frente de intervenção na evolução das DP e identificação dos sinais e sintomas desta patologia nos pacientes. Torna-se, assim, crucial realizar uma avaliação minuciosa destes pacientes, prestando especial atenção aos antecedentes familiares e realizar uma anamnese detalhada. É ainda de extrema importância adotar uma atitude atenciosa, realizando abordagens personalizadas e adaptadas aos pacientes, além de implementar estratégias preventivas eficazes.

Estas medidas devem ser integradas nos planos de tratamento e na sensibilização dos pacientes geriátricos, promovendo a manutenção de bons hábitos de saúde oral como parte essencial de um cuidado integral a praticar ao longo da vida.

IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alagl, A. S., & Bhat, S. G. (2015). Ascorbic acid: New role of an age-old micronutrient in the management of periodontal disease in older adults. *Geriatrics & gerontology international*, 15(3), 241-254.

Antunes, A., Botelho, J., Mendes, J. J., Delgado, A. S., Machado, V., & Proença, L. (2022). Geographical Distribution of Periodontitis Risk and Prevalence in Portugal Using Multivariable Data Mining and Modeling. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20), 13634.

Armstrong, R. A. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia neuropathologica*, 57(2), 87-105.

Arora, S., Santiago, J. A., Bernstein, M., & Potashkin, J. A. (2023). Diet and lifestyle impact the development and progression of Alzheimer's dementia. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1213223.

Babajko, S., Ojcius, D., & Taihi-Nassif, I. (2021) Microbiote de la bouche. *Encyclopædia Universalis*.

Barutta, F., Bellini, S., Durazzo, M., & Gruden, G. (2022). Novel insight into the mechanisms of the bidirectional relationship between diabetes and periodontitis. *Biomedicines*, 10(1), 178.

Bernhardt, O., Krey, K. F., Daboul, A., Voelzke, H., Kindler, S., Kocher, T., & Schwahn, C. (2019). New insights in the link between malocclusion and periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 46(2), 144-159.

Błaszczuk, J. W. (2022). Pathogenesis of dementia. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 543.

Brkić, Z., & Pavlić, V. (2017). Periodontology: The historical outline from ancient times until the 20th century. *Vojnosanitetski pregled*, 74(2), 193-199.

Butler, C. A., Mohammed, A., Paolini, R., Gomez, S., Toulson, S., Reynolds, E. C., & Dashper, S. G. (2023, December). 1317. Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola Induce Alzheimer's Disease Biomarkers in Mice. In *Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 10, No. Supplement_2, pp. ofad500-1156). US: Oxford University Press.

Cai, Y., Liu, J., Wang, B., Sun, M., & Yang, H. (2022). Microglia in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease and related therapeutic targets. *Frontiers in immunology*, 13, 856376.

Chandra, A., & Rajawat, J. (2021). Skeletal aging and osteoporosis: mechanisms and therapeutics. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3553.

- 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, 1-7.
- Costa, J., Borges, M., Encarnação, R., Firmino, H., Gonçalves-Pereira, M., Lindeza, P., ... & Silva-Miguel, L. (2021). Custo e carga da doença de Alzheimer nos idosos em Portugal. *Sinapse*, 21, 201-11.
- Darby, I. (2022). Risk factors for periodontitis & peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 90(1), 9-12.
- De Guise, E., Soucy, B., Joubert, S., Correa, J. A., & Dagher, J. H. (2022). Risk Factors for Alzheimer Disease Development After Traumatic Brain Injury: A Preliminary Study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 36(4), 354-358.
- Del Giudice, M., Buck, C. L., Chaby, L. E., Gormally, B. M., Taff, C. C., Thawley, & Wada, H. (2018). What is stress? A systems perspective. *Integrative and comparative biology*, 58(6), 1019-1032.
- Del Pinto, R., & Ferri, C. (2020). The role of immunity in Fabry disease and hypertension: a review of a novel common pathway. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 27(6), 539-546.
- Depypere, H., Vergallo, A., Lemercier, P., Lista, S., Benedet, A., Ashton, N., ... & Neurodegeneration Precision Medicine Initiative (NPMI). (2023). Menopause hormone therapy significantly alters pathophysiological biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 19(4), 1320-1330.
- Dietrich, T., Ower, P., Tank, M., West, N. X., Walter, C., Needleman, I., ... & Chapple, I. L. C. (2019). Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions—implementation in clinical practice. *British dental journal*, 226(1), 16-22.
- Dioguardi, M., Crincoli, V., Laino, L., Alovisi, M., Sovereto, D., Mastrangelo, F., ... & Lo Muzio, L. (2020). The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 495.
- Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., ... & Potempa, J. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science advances*, 5(1).
- Epstein, A. L. (2020). Maladie d'Alzheimer, neuro-inflammation et virus herpétiques- Une piste qui trace son chemin. *Médecine/sciences*, 36(5), 479-486.
- Ferrari, C., & Sorbi, S. (2021). The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. *Physiological reviews*, 101(3), 1047-1081.

Fine, D. H., Cohen, D. W., Bimstein, E., & Bruckmann, C. (2015). A ninety-year history of periodontosis: the legacy of Professor Bernhard Gottlieb. *J Periodontol*, 86(1), 1-6.

Fiorese, I. F. C., Gomes, J. C., Dos Santos, B. C. C., Wachter, F., Piana, E. A., Brancalhão, R. M. C., ... & Nassar, P. O. (2021). Effects of the association of periodontitis and type 1 diabetes mellitus induced on periodontal tissues and the duodenal mucosa of wistar rats. *Inflammation*, 44(2), 704-713.

Flores-Cordero, J. A., Pérez-Pérez, A., Jiménez-Cortegana, C., Alba, G., Flores-Barragán, A., & Sánchez-Margalet, V. (2022). Obesity as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: the role of leptin. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 5202.

Forteza, J., Pegueroles, J., Alcolea, D., Belbin, O., Dols-Icardo, O., Vaqué-Alcázar, L., ... & Montal, V. (2024). APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. *Nature medicine*, 1-8.

Goodman, R. A., Lochner, K. A., Thambisetty, M., Wingo, T. S., Posner, S. F., & Ling, S. M. (2017). Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011–2013. *Alzheimer's & dementia*, 13(1), 28-37.

Gould, T. J. (2023). Epigenetic and long-term effects of nicotine on biology, behavior, and health. *Pharmacological Research*, 192, 106741.

Graetz, C., Mann, L., Krois, J., Sälzer, S., Kahl, M., Springer, C., & Schwendicke, F. (2019). Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification. *Journal of clinical periodontology*, 46(9), 908-917.

Giau, V. V., Bagyinszky, E., Youn, Y. C., An, S. S. A., & Kim, S. (2019). APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in Asian patients with early-onset Alzheimer disease. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4757.

Gonçalves-Pereira, M., Verdelho, A., Prina, M., Marques, M. J., & Xavier, M. (2021). How many people live with dementia in Portugal? A discussion paper of national estimates. *Portuguese Journal of Public Health*, 39(1), 58-68.

Guerreiro, R., Gibbons, E., Tábuas-Pereira, M., Kun-Rodrigues, C., Santo, G. C., & Bras, J. (2020). Genetic architecture of common non-Alzheimer's disease dementias. *Neurobiology of disease*, 142, 104946.

Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K., Chen, C., Perry, G., Kim, S. H. & Vergallo, A. (2021). The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry*, 26(10), 5481-5503.

Hendrickx, J. O., Martinet, W., Van Dam, D., & De Meyer, G. R. (2021). Inflammation, nitro-oxidative stress, impaired autophagy, and insulin resistance as a mechanistic convergence between arterial stiffness and Alzheimer's disease. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 651215.

Hippius, H., & Neundörfer, G. (2003). The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 5(1), 101-108.

Huang, X., Hussain, B., & Chang, J. (2021). Peripheral inflammation and blood–brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS neuroscience & therapeutics*, *27*(1), 36-47.

Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., ... & Holmes, C. (2016). Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS one*, *11*(3), e0151081.

Jain, S., & Jain, H. (2017). Legendary Hero: Dr. GV Black (1836-1915). *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, *11*(5), ZB01.

Jockusch, J., Hopfenmüller, W., & Nitschke, I. (2021). Influence of cognitive impairment and dementia on oral health and the utilization of dental services: Findings of the Oral Health, Bite force and Dementia Study (OrBiD). *BMC Oral Health*, *21*, 1-11.

Jungbauer, G., Stähli, A., Zhu, X., Auber Alberi, L., Sculean, A., & Eick, S. (2022). Periodontal microorganisms and Alzheimer disease—A causative relationship?. *Periodontology 2000*, *89*(1), 59-82.

Kanagasigam, S., Chukkapalli, S. S., Welbury, R., & Singhrao, S. K. (2020). Porphyromonas gingivalis is a strong risk factor for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease reports*, *4*(1), 501-511.

Kang, H. J., Park, Y., Yoo, K. H., Kim, K. T., Kim, E. S., Kim, J. W., ... & Kim, J. M. (2020). Sex differences in the genetic architecture of depression. *Scientific Reports*, *10*(1), 9927.

Kaur, G., Grover, V., Bhaskar, N., Kaur, R. K., & Jain, A. (2018). Periodontal infectogenomics. *Inflammation and regeneration*, *38*(1), 8.

Kishimoto, H., Ohara, T., Hata, J., Ninomiya, T., Yoshida, D., Mukai, N., ... & Kiyohara, Y. (2016). The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *European journal of epidemiology*, *31*, 267-274.

Kurucu, H., Colom-Cadena, M., Davies, C., Wilkins, L., King, D., Rose, J., ... & Spires-Jones, T. L. (2022). Inhibitory synapse loss and accumulation of amyloid beta in inhibitory presynaptic terminals in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, *29*(5), 1311-1323.

Lanfranco, M. F., Ng, C. A., & Rebeck, G. W. (2020). ApoE lipidation as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, *21*(17), 6336.

Lanoiselée, H. M., Nicolas, G., Wallon, D., Rovelet-Lecrux, A., Lacour, M., Rousseau, S., & collaborators of the CNR-MAJ project. (2017). APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS medicine*, *14*(3), e1002270.

Lasserre, J. F., Brex, M. C., & Toma, S. (2018). Oral microbes, biofilms and their role in periodontal and peri-implant diseases. *Materials*, *11*(10), 1802.

Leng, F., & Edison, P. (2021). Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?. *Nature Reviews Neurology*, *17*(3), 157-172.

Li, K., Rashid, T., Li, J., Honnorat, N., Nirmala, A. B., Fadaee, E., & Habes, M. (2023). Postmortem brain imaging in Alzheimer's disease and related dementias: The south texas Alzheimer's disease research center repository. *Journal of Alzheimer's disease*, *96*(3), 1267-1283.

Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *International journal of molecular sciences*, *20*(6), 1414.

Liu, R. M. (2022). Aging, cellular senescence, and Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, *23*(4), 1989.

Marruganti, C., Gaeta, C., Romandini, M., Ferrari Cagidiaco, E., Parrini, S., Discepoli, N., & Grandini, S. (2024). Multiplicative effect of stress and poor sleep quality on periodontitis: A university-based cross-sectional study. *Journal of Periodontology*, *95*(2), 125-134.

Matsushita, K., Yamada-Furukawa, M., Kurosawa, M., & Shikama, Y. (2020). Periodontal disease and periodontal disease-related bacteria involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of inflammation research*, 275-283.

Mattsson, N., Lönneborg, A., Boccardi, M., Blennow, K., Hansson, O., & for the Roadmap, G. T. F. (2017). Clinical validity of cerebrospinal fluid A β 42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiology of aging*, *52*, 196-213.

Mehta, R. I., & Schneider, J. A. (2021). What is 'Alzheimer's disease'? The neuropathological heterogeneity of clinically defined Alzheimer's dementia. *Current opinion in neurology*, *34*(2), 237-245.

Meijer, E., Casanova, M., Kim, H., Llana-Nozal, A., & Lee, J. (2022). Economic costs of dementia in 11 countries in Europe: Estimates from nationally representative cohorts of a panel study. *The Lancet Regional Health–Europe*, *20*.

Mendez, M. F. (2017). Early-onset Alzheimer disease. *Neurologic clinics*, *35*(2), 263-281.

Miao, J., Ma, H., Yang, Y., Liao, Y., Lin, C., Zheng, J., ... & Lan, J. (2023). Microglia in Alzheimer's disease: Pathogenesis, mechanisms, and therapeutic potentials. *Frontiers in aging neuroscience*, *15*, 1201982.

Mishra, R., Chandrashekar, K. T., Tripathi, V. D., Trivedi, A., Daryani, H., & Hazari, A. (2019). Analysis of curtailing prevalence estimates of periodontitis post the new classification scheme: A cross-sectional study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *23*(6), 569-573.

- Moreno-Gonzalez, I., Estrada, L. D., Sanchez-Mejias, E., & Soto, C. (2013). Smoking exacerbates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature communications*, 4(1), 1495.
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Edition)*, 32(8), 523-532.
- Nonaka, S., Kadowaki, T., & Nakanishi, H. (2022). Secreted gingipains from *Porphyromonas gingivalis* increase permeability in human cerebral microvascular endothelial cells through intracellular degradation of tight junction proteins. *Neurochemistry International*, 154, 105282.
- Onyango, I. G., Jauregui, G. V., Čarná, M., Bennett Jr, J. P., & Stokin, G. B. (2021). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Biomedicines*, 9(5), 524.
- Orobets, K. S., & Karamyshev, A. L. (2023). Amyloid Precursor Protein and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14794.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ... & 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. *Journal of periodontology*, 89, S173-S182.
- Pena, E., San Martin-Salamanca, R., El Alam, S., Flores, K., & Arriaza, K. (2024). Tau Protein Alterations Induced by Hypobaric Hypoxia Exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 889.
- Pisani, F., Pisani, V., Arcangeli, F., Harding, A., & Singhrao, S. K. (2022). The mechanistic pathways of periodontal pathogens entering the brain: The potential role of *treponema denticola* in tracing Alzheimer's disease pathology. *International journal of environmental research and public health*, 19(15), 9386.
- Prasad, R. V., Chincholi, S., Deepika, V., Sirajuddin, S., Biswas, S., Prabhu, S. S., & Rakesh, M. P. (2015). Suppl 1: M8: Iatrogenic Factors Affecting the Periodontium: An Overview. *The Open Dentistry Journal*, 9, 208.
- Ramseier, C. A., Anerud, A., Dulac, M., Lulic, M., Cullinan, M. P., Seymour, G. J., ... & Lang, N. P. (2017). Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *Journal of clinical periodontology*, 44(12), 1182-1191.
- Reitz, C., Rogaeva, E., & Beecham, G. W. (2020). Late-onset vs nonmendelian early-onset Alzheimer disease: A distinction without a difference?. *Neurology: Genetics*, 6(5).
- Rani, V., Verma, R., Kumar, K., & Chawla, R. (2023). Role of pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease and neuroprotective effects of pegylated self-assembled nanoscaffolds. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 4, 100149.
- Ranney, R. R. (1991). Diagnosis of periodontal diseases. *Advances in Dental Research*, 5(1), 21-36.

Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 640-651.

Sankaranarayanan, R., Saxlin, T., Knuutila, M., Ylöstalo, P., & Suominen, A. L. (2020). Alcohol use and the development of periodontal pockets: An 11-year follow-up study. *Journal of Periodontology*, 91(12), 1621-1631.

Scheltens, Bart De Strooper, Miia Kivipelto, Henne Holstege, Gael Chételat, Charlotte E Teunissen, Jeffrey Cummings, Wiesje M van der Flier PhD, W. M. (2021). Philip. *Lancet*, 397, 1577-90.

Sedghi, L. M., Bacino, M., & Kapila, Y. L. (2021). Periodontal disease: the good, the bad, and the unknown. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 766944.

Şenel, S. (2021). An overview of physical, microbiological and immune barriers of oral mucosa. *International journal of molecular sciences*, 22(15), 7821.

Serrano-Pozo, A., Das, S., & Hyman, B. T. (2021). APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, 20(1), 68-80.

Siddiqui, H., Eribe Ribs, E. K., Singhrao, S. K., & Olsen, I. (2019). High throughput sequencing detects gingivitis and periodontal oral bacteria in Alzheimer's disease autopsy brains. *Journal of Neuroscience Research*, 1(1), 3.

Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C. K. J. R., & Kent Jr, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134-144.

Song, M., Zhao, X., & Song, F. (2021). Aging-dependent mitophagy dysfunction in Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 58(5), 2362-2378.

Stein, P. S., Steffen, M. J., Smith, C., Jicha, G., Ebersole, J. L., Abner, E., & Dawson III, D. (2012). Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 8(3), 196-203.

Skaria, A. P. (2022). The economic and societal burden of Alzheimer disease: managed care considerations. *The American journal of managed care*, 28(10 Suppl), S188-S196.

Taddei, R. N., Perbet, R., de Gerando, A. M., Wiedmer, A. E., Sanchez-Mico, M., Stewart, T. C., ... & Gómez-Isla, T. (2023). Tau Oligomer-Containing Synapse Elimination by Microglia and Astrocytes in Alzheimer Disease. *JAMA neurology*, 80(11), 1209-1221.

Tao, K., Yuan, Y., Xie, Q., & Dong, Z. (2024). Relationship between human oral microbiome dysbiosis and neuropsychiatric diseases: An updated overview. *Behavioural Brain Research*, 115111.

Tavares, A., & Freitas, C. (2019). The burden of informal caregivers of Alzheimer's patients: an estimation to Portugal. *Evaluation of health services*, 1(1), 1-11.

Timková, S., Klamárová, T., Koval'ová, E., Novák, B., Kolarčík, P., & Madarasová Gecková, A. (2020). Health literacy associations with periodontal disease among Slovak adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(6), 2152.

Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, *89*, S159-S172.

Uddin, M. S., Kabir, M. T., Rahman, M. S., Behl, T., Jeandet, P., Ashraf, G. M., ... & Abdel-Daim, M. M. (2020). Revisiting the amyloid cascade hypothesis: from anti-A β therapeutics to auspicious new ways for Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, *21*(16), 5858.

Verchère, L., & Santoro, J. (1992). *Dictionnaire des termes odonto-stomatologiques*. Elsevier Masson.

Vinson, V. (2019). The machinery behind amyloid peptides. *Science*, *363*(6428), 703-705.

Wallensten, J., Ljunggren, G., Nager, A., Wachtler, C., Bogdanovic, N., Petrovic, P., & Carlsson, A. C. (2023). Stress, depression, and risk of dementia—a cohort study in the total population between 18 and 65 years old in Region Stockholm. *Alzheimer's Research & Therapy*, *15*(1), 161.

Wan, J., & Fan, H. (2023). Oral Microbiome and Alzheimer's Disease. *Microorganisms*, *11*(10), 2550.

Whitson, H. E., Colton, C., El Khoury, J., Gate, D., Goate, A., Heneka, M. T., ... & Terrando, N. (2022). Infection and inflammation: New perspectives on Alzheimer's disease. *Brain, behavior, & immunity-health*, *22*, 100462.~

World Health Organization: WHO. (2024, 6 novembre). *Santé bucco-dentaire*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>

Wu, Y., & Eisel, U. L. (2023). Microglia-astrocyte communication in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1-19.

Wu, Y. Y., Xiao, E., & Graves, D. T. (2015). Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *International journal of oral science*, *7*(2), 63-72.

Xia, X., Jiang, Q., McDermott, J., & Han, J. D. J. (2018). Aging and Alzheimer's disease: comparison and associations from molecular to system level. *Aging cell*, *17*(5), e12802.

Yamazaki, Y., Zhao, N., Caulfield, T. R., Liu, C. C., & Bu, G. (2019). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nature Reviews Neurology*, *15*(9), 501-518.

Zhao, J., Liu, X., Xia, W., Zhang, Y., & Wang, C. (2020). Targeting amyloidogenic processing of APP in Alzheimer's disease. *Frontiers in molecular neuroscience*, *13*, 137.

Zhao, A., Sun, J., & Liu, Y. (2023). Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *13*, 1137947.

Zheng, M., Wang, C., Ali, A., Shih, Y. A., Xie, Q., & Guo, C. (2021). Prevalence of periodontitis in people clinically diagnosed with diabetes mellitus: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Acta Diabetologica*, *58*(10), 1307-1327.

Zhu, L., Tang, Z., Hu, R., Gu, M., & Yang, Y. (2023). Ageing and inflammation: what happens in periodontium? *Bioengineering*, *10*(11), 1274.

Anexos



Louis Pierre Thomas Biberson

À : dojcious@pacific.edu

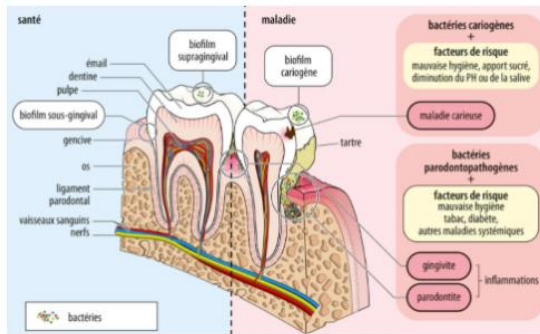


Mer 08/01/2025 13:47

Good afternoon Professor **Ojcius**,

May I introduce myself, I'm Louis Biberson and I'm a student in dental medicine in Portugal. As part of the writing of my end-of-course thesis about periodontal condition and Alzheimer Disease. I am writing you this email to ask you the authorization to use one of your figures from the article: « [Microbiote de la bouche](#) » .

The figure in question is as follows:



Louis Pierre Thomas Biberson

À : einar.sigurdsson@nyumc.org

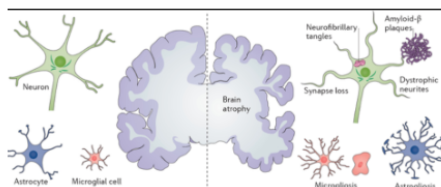


Mer 08/01/2025 13:53

Good afternoon Professor **Sigurdsson**,

May I introduce myself, I'm Louis Biberson and I'm a student in dental medicine in Portugal. As part of the writing of my end-of-course thesis about periodontal condition and Alzheimer Disease. I am writing you this email to ask you the authorization to use one of your figures from the article: « **Tau-targeting therapies for Alzheimer disease** » .

The figure in question is as follows:



O efeito da condição periodontal no início e na progressão da doença de Alzheimer.

PERMISSION REQUEST FOR A FIGURE ARTICLE

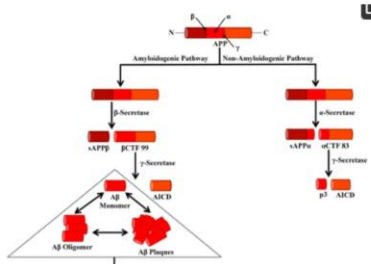
Louis Pierre Thomas Biberson
 À : mdsrahma@fiu.edu

Répondre Répondre à tous Transférer
 Mer 08/01/2025 14:05

Good afternoon Professor **Rahman**,

May I introduce myself, I'm Louis Biberson and I'm a student in dental medicine in Portugal. As pilf of the writing of my end-of-course thesis about periodontal condition and Alzheimer Disease. I am writing you tris email to ask you the author zation to use one of your figures from the article: « **Revisiting the Amyloid Cascade Hypothesis: From Anti-A β Therapeutics to Auspicious New Ways for Alzheimer's Disease** » .

The figure in question is as follows:



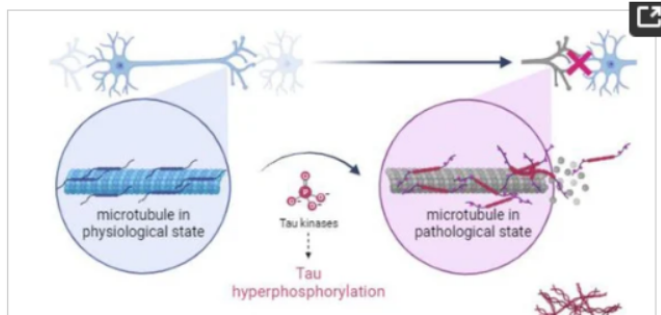
Louis Pierre Thomas Biberson
 À : EduardoPena@hotmail.com

Mer 08/01/2025 14:15

Good afternoon Professor **Pena**,

May I introduce myself, I'm Louis Biberson and I'm a student in dental medicine in Portugal. As pilf of the writing of my end-of-course thesis about periodontal condition and Alzheimer Disease. I am writing you tris email to ask you the author zation to use one of your figures from the article: « **Tau Protein Alterations Induced by Hypobaric Hypoxia Exposure** » .

The figure in question is as follows:



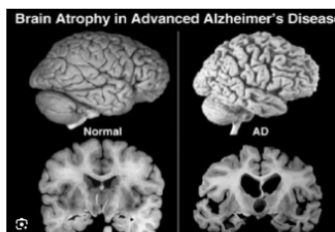
Louis Pierre Thomas Biberson
 À : mbagdad@gmail.com

Mer 08/01/2025 14:23

Good afternoon Doctor **Bagdad**,

May I introduce myself, I'm Louis Biberson and I'm a student in dental medicine in Portugal. As pilf of the writing of my end-of-course thesis about periodontal condition and Alzheimer Disease. I am writing you tris email to ask you the author zation to use one of your figures from the article: « **Towards understanding Alzheimer's Disease: An Overview** » .

The figure in question is as follows:





Louis Pierre Thomas Biberson

À: pyadav@ou.edu



Mer 08/01/2025 18:48

Good afternoon Doctor Yadav,

May I introduce myself, I'm Louis Bibersom and I'm a student in dental medicine in Portugal. As pilf of the writing of my end-of-course thesis about periodontal condition and Alzheimer Disease. I am writing you tris email to ask you the author zation to use one of your figures from the article: « **Implications of Microorganisms in Alzheimer's Disease** » .

