



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

IMPLICAÇÃO DA MICROBIOTA ORAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO INTEGRATIVA

[Implication of oral microbiota in Alzheimer's disease: an integrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Louis Mahmut Ucar

Orientadora:

Professora Doutora Maria João Coelho

Maio 2025

IMPLICAÇÃO DA MICROBIOTA ORAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO INTEGRATIVA

[Implication of oral microbiota in Alzheimer's disease: an integrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Louis Mahmut Ucar

Orientadora:

Professora Doutora Maria João Coelho

Maio 2025

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pois sem o seu esforço ao longo destes anos, este curso não seria possível de concretizar. Obrigado por me darem a oportunidade de estudar. Espero que se orgulhem hoje, assim como eu me orgulho de vos ter. Ambos têm-me ensinado que com determinação tudo se torna possível.

Aos meus irmãos e irmãs, pela sua generosidade, pelo seu apoio e pela sua inigualável bondade. Convosco aprendi que com determinação tudo se torna possível.

A Esra, porque nem toda a gente tem uma irmã de sangue que seja também sua irmã de coração. Obrigado pelo teu apoio e incentivo sempre dado no momento certo. Obrigado pela tua capacidade de distribuir amor tão facilmente como o sol brilha.

À Roza, o meu amor, a minha amiga, a minha amante, a minha força motriz, o meu tudo. Nunca terei palavras suficientes para expressar todo o amor e admiração que tenho por ti. Uma colaboradora incrível e um apoio inabalável durante todos estes anos. Obrigado pelo teu incentivo e parabéns por ter aturado tantas vezes o meu mau humor durante a época de exames... Hoje sabemos a distância de cor e, enquanto escrevo, digo a mim mesmo que tudo isto será em breve coisa do passado. O novo capítulo da nossa vida começará com “Era uma vez no oeste...”. Eu amo-te.

À minha orientadora, Prof. Doutora Maria João Coelho, pela sua simpatia, disponibilidade, competência, exigência que me fez evoluir ao longo deste trabalho e sem ela não seria possível concluir esta dissertação. Pelo seu constante bom humor, pela sua amabilidade, pela sua benevolência e pela atenção que sempre me mostrou. Pelo seu ensino na Universidade que me reconciliou com a microbiologia.

Para Hosni, obviamente! Tantas memórias contigo durante os meus anos de faculdade. Desde as nossas intensas revisões na “Prostodontia”, ao nosso passeio pelos restaurantes portuenses, passando pela série EZEL e todas aquelas horas de conversa... A nossa amizade próxima impulsiona-me tanto quanto a sua Berocca!

Um agradecimento especial a toda a equipa da clínica dentária Nabet e, em especial, ao David. Aprendi muito consigo.

Por fim, a todos os meus familiares e amigos que não referi, mas que se reconhecerão neste grande agradecimento.

RESUMO

Senescência, corresponde ao processo fisiológico de envelhecimento que leva a uma lenta degradação das funções celulares. Quando o declínio diz respeito às funções cognitivas e comportamentais, falamos de demência. A doença de Alzheimer é a principal causa de demência e afeta aproximadamente 35 milhões de pessoas em todo o mundo. Esta doença neurodegenerativa afeta o tecido cerebral e leva a uma perda progressiva e irreversível das funções mentais, nomeadamente das funções cognitivas e de memória. A sua natureza universal, bem como as consequências socioeconómicas daí resultantes, fazem da doença de Alzheimer objeto de muita investigação científica. A cavidade oral acolhe uma microbiota de 700 espécies diferentes (bactérias, vírus e fungos) que constitui um reservatório inflamatório. Vários agentes infecciosos são suspeitos de desempenhar um papel etiológico na génese da inflamação e no agravamento de doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer.

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo identificar a microbiota oral que pode estar associada ao desenvolvimento da doença de Alzheimer, avaliando o seu impacto no processo patológico da doença, através de uma revisão integrativa da literatura.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Science Direct, seguindo as diretrizes PRISMA. As referências foram triadas e selecionadas com base em critérios de elegibilidade, com artigos completos avaliados para inclusão e resumos, tendo sido selecionados 11 artigos para este estudo.

Resultados/Conclusão: A análise evidenciou que agentes infecciosos, como a bactéria *Porphyromonas gingivalis*, podem contribuir para a inflamação cerebral e o agravamento de doenças neurodegenerativas. Há indícios de ligação entre a periodontite e a doença de Alzheimer, embora ainda não haja comprovação de uma relação causal. Caso esta associação seja confirmada, a periodontite poderá ser considerada um fator de risco modificável, reforçando a importância da prevenção e tratamento dentário precoce para ajudar a reduzir a progressão da doença.

Palavras-chave: “Doença de Alzheimer”; “Higiene oral”; “Doença periodontal”; “*Porphyromonas gingivalis*”; “Inflamação”.

ABSTRACT

Senescence is the physiological process of ageing that leads to a slow degradation of cellular functions. When the decline concerns cognitive and behavioural functions, we talk about dementia. Alzheimer's disease is the main cause of dementia and affects approximately 35 million people worldwide. This neurodegenerative disease affects brain tissue and leads to a progressive and irreversible loss of mental functions, particularly cognitive and memory functions. Its universal nature, as well as the resulting socio-economic consequences, make Alzheimer's disease the subject of much scientific research. The oral cavity is home to a microbiota of 700 different species (bacteria, viruses and fungi) which constitutes an inflammatory reservoir. Several infectious agents are suspected of playing an aetiological role in the genesis of inflammation and the worsening of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's.

Objective: This study aims to identify the oral microbiota that may be associated with the development of Alzheimer's disease, evaluating its impact on the pathological process of the disease, through an integrative literature review.

Methodology: A bibliographic search was performed in the PubMed and Science Direct databases, following the PRISMA guidelines. References were screened and selected based on eligibility criteria, with full articles evaluated for inclusion and summarized, with 11 articles selected for this study.

Results/Conclusion: The analysis showed that infectious agents, such as the bacterium *Porphyromonas gingivalis*, may contribute to brain inflammation and the worsening of neurodegenerative diseases. There is evidence of a link between periodontitis and Alzheimer's disease, although there is still no proof of a causal relationship. If this association is confirmed, periodontitis could be considered a modifiable risk factor, reinforcing the importance of prevention and early dental treatment to help reduce the progression of the disease.

Keywords: “Alzheimer disease”; “Oral hygiene”; “Periodontal disease”; “*Porphyromonas gingivalis*”; “Inflammation”.

ÍNDICE GERAL

RESUMO

ABSTRACT

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

INTRODUÇÃO.....	1
DESENVOLVIMENTO.....	3
1. Metodologia	3
2. Doenças periodontais	6
2.1. Definição	6
2.2. Prevalência.....	7
2.3. Fatores de risco	8
2.4. Classificação	8
2.4.1. Gengivite.....	8
2.4.2. Periodontite.....	9
2.5. Tratamento.....	10
3. Microbiota oral.....	11
4. Doença de Alzheimer	14
4.1. Caracterização da doença	14
4.2. Epidemiologia.....	19
4.3. Fatores de risco	20
4.4. Diagnóstico.....	23
4.5. Tratamento.....	24
5. Associação entre bactérias orais e doença de Alzheimer	25
5.1. Invasão do cérebro pela via hematogénica	28

5.2. Invasão do cérebro pela via nervosa.....	29
6. Resultados	29
7. Discussão.....	32
CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos.....	5
Figura 2: Ligação entre bactérias periodontais e a saúde geral.....	6
Figura 3: Os diferentes complexos bacterianos no biofilme bacteriano oral.....	13
Figura 4: Evolução da doença de Alzheimer.....	15
Figura 5: Aspeto microscópico do tecido cerebral com doença de Alzheimer.....	16
Figura 6: Clivagem da proteína APP.....	17
Figura 7: Formação de placas amilóides.....	17
Figura 8: Formação de emaranhados neurofibrilares de proteína Tau.....	18
Figura 9: Prevalência da doença de Alzheimer segundo faixas etárias.....	21
Figura 10: Hipóteses que podem explicar a patogénese da doença de Alzheimer.....	26

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Lista de bases de dados utilizadas.....	3
Tabela 2: Prevalência e incidência da doença de Alzheimer na Europa.....	20
Tabela 3: Resumo dos fatores de risco para a doença de Alzheimer.....	22
Tabela 4: Análise dos estudos incluídos no trabalho.....	29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A β : β -amiloide

AICD: Domínio intracelular APP (do inglês: APP Intracellular domain)

ApoE: Apolipoproteína E

APP: Proteína precursora amiloide

APP-Tg: Proteína precursora amiloide tipo transgénico

CDC-AAP: Centro para Controle e Prevenção de Doenças e da Academia Americana de Periodontia

CID: Classificação Internacional de Doenças NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)

DCL: Défice cognitivo ligeiro

DGS: Direção-Geral da Saúde

DNF: Degeneração neurofibrilar

ϵ 4: Variante alélica 4

EFP: Federação Europeia de Periodontologia (do inglês: European federation of periodontology)

EUA: Estados Unidos da América

IgG: Imunoglobulina G

IL-1: Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

LPS: Lipopolissacarídeo

LRP1: Proteína 1 relacionada ao recetor de lipoproteína de baixa densidade (do inglês: Low-density lipoprotein receptor-related protein 1)

MMSE: Mini-exame do estado mental do inglês: Mini-mental state examination

NINCDS-ADRDA: (do inglês National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)

OCDE : Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos

PNIC: Perda do nível de inserção clínico

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa (do inglês: Tumor necrosis factor alpha)

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é uma das causas mais comuns de demência nas pessoas idosas. Embora a prevalência e a incidência variem entre as populações, mais de 35 milhões de pessoas são afetadas por esta doença em todo o mundo. Estima-se que este número duplique a cada vinte anos, devido ao aumento da esperança de vida e ao envelhecimento da população (INSERM, 2019).

Esta doença neurodegenerativa resulta numa perda irreversível e progressiva de funções cognitivas, afetando mais especificamente a memória. O seu desenvolvimento e progressão dependem de fatores genéticos e ambientais. No entanto, os fatores específicos da sua etiologia e patogénese ainda não estão bem definidos (Miklossy & Mcgeer, 2016). Um dos caminhos hipotéticos envolveria a inflamação, especialmente, a inflamação causada pela periodontite (Fonseca et al., 2020 e Hashioka et al., 2019).

A periodontite é uma causa de inflamação crónica multifatorial, caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de suporte dentários (Gurav, 2014). É identificada como causa da elevação dos níveis de mediadores inflamatórios na circulação sanguínea e está associada a diversas doenças sistémicas, como a diabetes, doenças cardiovasculares e osteoporose (Pizzo et al., 2010, Singhrao & Harding, 2020, Bui et al., 2019).

Nos últimos anos, vários estudos têm relatado a existência de uma associação entre bactérias orais responsáveis pelo periodontite e a doença de Alzheimer. Atualmente, a pesquisa concentra-se em identificar os mecanismos que explicam a relação entre estas duas doenças.

A compreensão desta relação pode permitir ao médico dentista uma maior atenção ao cuidado periodontal, contribuindo para a prevenção de condições neurodegenerativas e oferecendo aos pacientes uma abordagem de saúde mais integrada. Este estudo pode, assim, reforçar a importância da saúde oral na prevenção de doenças cognitivas, destacando o papel fundamental do médico dentista na manutenção da saúde geral.

O objetivo desta revisão integrativa é identificar estudos que avaliem a influência que a periodontite exerce na doença de Alzheimer através dos seus mediadores inflamatórios e bactérias patogénicas e que expliquem os mecanismos envolvidos.

DESENVOLVIMENTO

1. Metodologia

Este trabalho tem como objetivo investigar por meio de uma revisão integrativa da literatura, a possível correlação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer. A pesquisa foi conduzida segundo as seguintes etapas metodológicas.

1. Definição da questão de investigação
2. Seleção de bases de dados
3. Aplicação dos critérios de inclusão e exclusão
4. Estratégia de busca utilizando palavras-chave combinadas com operadores booleanos
5. Extração e análise dos dados dos artigos
6. Síntese e discussão dos resultados provenientes da seleção dos artigos

Tabela 1

Lista de bases de dados utilizadas, palavras-chave e número de artigos encontrados.

Base de dados	Palavras de Pesquisa	Números de artigos
PubMed	“Relationship Between Periodontitis and Alzheimer's Disease” OR “ <i>Porphyromonas gingivalis</i> in Alzheimer's disease” OR “Neuroinflammation” OR “Alzheimer disease” OR “Periodontal disease”	20423
ScienceDirect	“Relationship Between Periodontitis and Alzheimer's Disease” OR “ <i>Porphyromonas gingivalis</i> in Alzheimer's disease” OR “Neuroinflammation” OR “Alzheimer disease” OR “Periodontal disease”	6910

Foram determinados os seguintes critérios de exclusão e inclusão

Critérios de inclusão

- Idioma dos artigos em inglês, francês, espanhol ou português
- Data de publicação: artigos publicados nos últimos 10 anos
- Obtenção de artigos em PDF completos e em “free full texto”

Critérios de exclusão

- Artigos que não estavam nos idiomas inglês, francês, espanhol ou português
- Data de publicação inferior a 2014
- Artigos não recuperáveis em PDF em texto completo
- Artigos que, através do título ou resumo não tenham mostrado utilidade para este trabalho

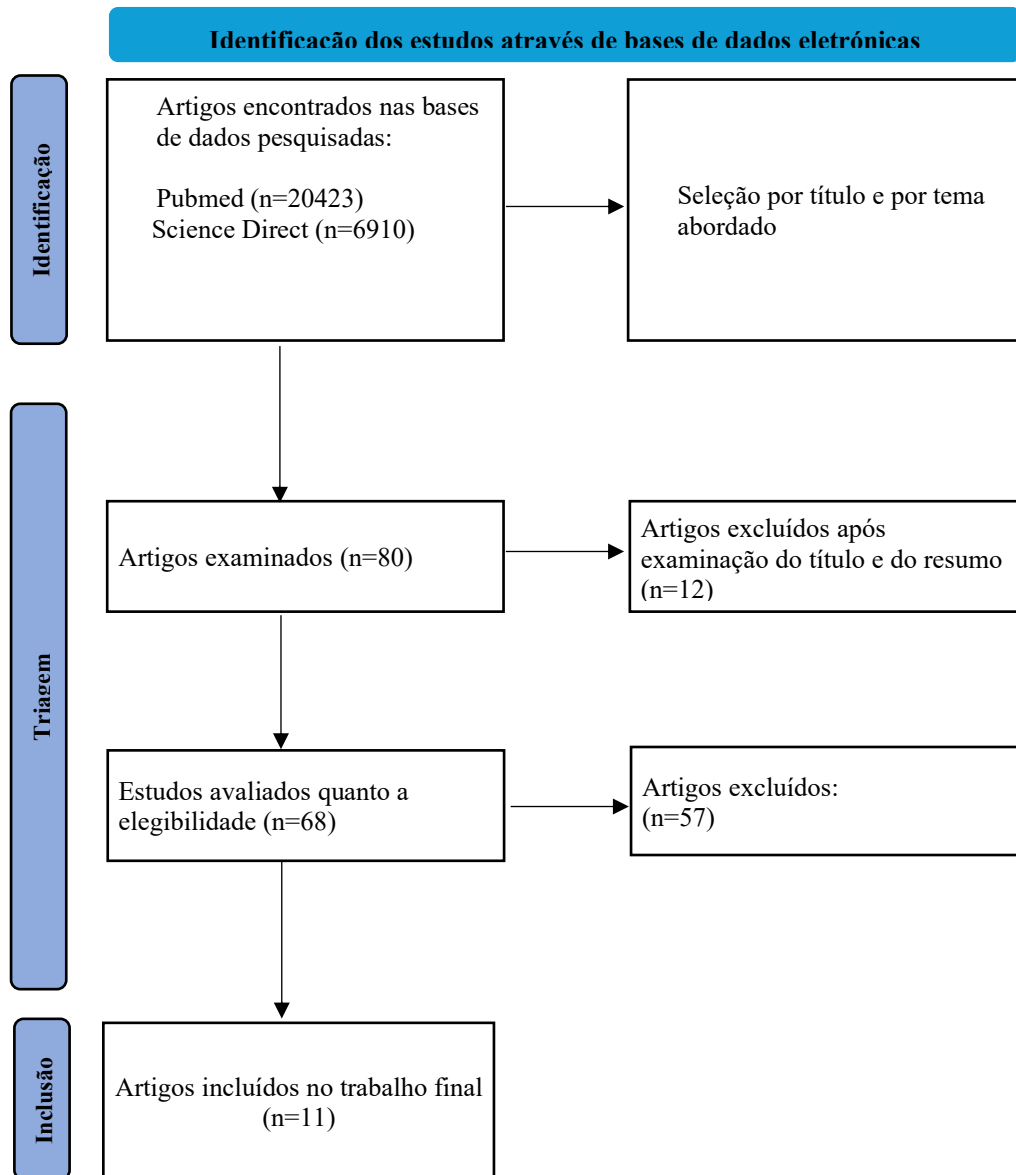
Os artigos foram selecionados seguindo diversos filtros, na seguinte ordem:

- 1) Aplicação de equações de busca booleanas
- 2) Análise de títulos
- 3) Análise de resumos
- 4) Análise aprofundada do conteúdo dos artigos

Assim, foram selecionados 11 artigos (Figura 1).

Figura 1

Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos.



2. Doenças periodontais

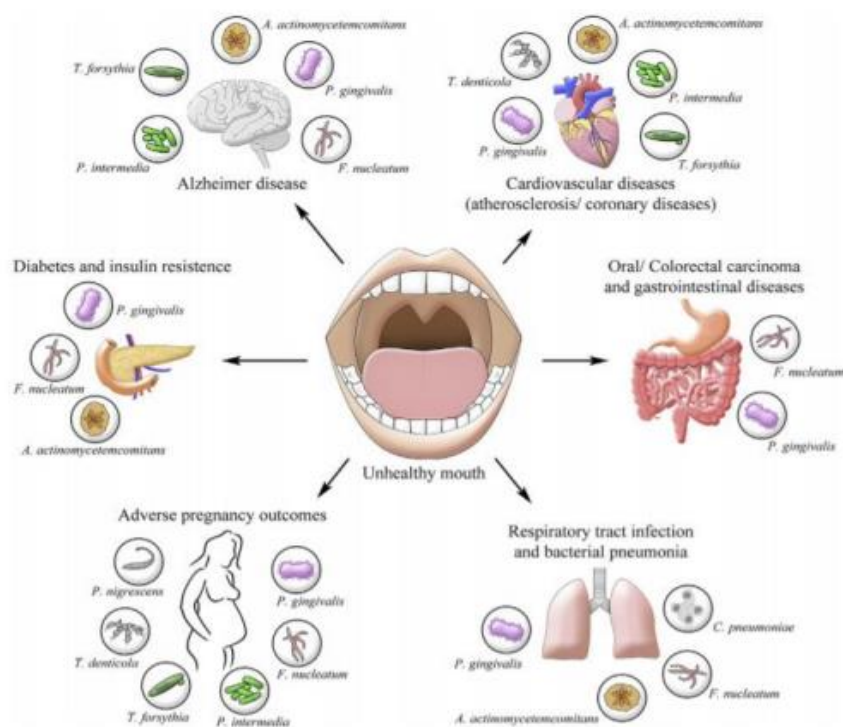
2.1. Definição

As doenças periodontais são doenças inflamatórias bacterianas que afetam os tecidos de suporte do dente. A inflamação começa ao nível das gengivas e designa-se de gengivite. Quando a inflamação gengival persiste e progride, atinge o ligamento, o cemento e o osso alveolar. Este estágio mais avançado corresponde à periodontite que se caracteriza pela formação de bolsas periodontais, reabsorção alveolar e aparecimento de recessões gengivais (Pizzo et al., 2010).

A doença periodontal está correlacionada com certas doenças sistémicas comórbidas (Figura 2), incluindo doenças cardiovasculares, artrite reumatóide, resultados adversos na gravidez e cancro. Estudos recentes apresentaram uma possível associação entre a doença periodontal e a doença Alzheimer (Harding et al., 2017).

Figura 2

Ligação entre bactérias periodontais e a saúde geral



Adaptado de F. Q. Bui et al., « Association between periodontal pathogens and systemic disease », Biomed. J., vol. 42, no 1, p. 27-35, févr. 2019, doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001.

2.2. Prevalência

As doenças periodontais são muito comuns e a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 10% da população mundial sofre de formas graves. Elas são a principal causa de perda dentária (Dioguardi et al., 2020; Borsa et al., 2021).

Eke et al. realizaram um estudo nos Estados Unidos da América (EUA) entre 2009 e 2012, utilizando a definição de doença periodontal do Centro para Controle e Prevenção de Doenças e da Academia Americana de Periodontia (CDC-AAP). Estimou que 45,9% dos adultos com mais de 30 anos tinham doença periodontal (Eke et al., 2015).

Este estudo, no entanto, tem algumas limitações. Uma subestimação da prevalência é de facto possível porque a avaliação baseou-se apenas nos locais proximais. Portanto, e por exemplo, os danos de furca podem ser omitidos. Além disso, a classificação não leva em consideração a gengivite cujo diagnóstico é clínico. O médico dentista deve procurar por uma mudança na forma e/ou aparência das gengivas caracterizadas notadamente pela presença de vermelhidão, edema, sangramento (Eke et al., 2015).

Em Portugal, de acordo com o último Inquérito Nacional de Saúde Oral realizado pela Direção-Geral da Saúde (DGS) em 2015, a prevalência de periodontite foi de 10,8% e 15,3% nas faixas etárias dos 35 aos 44 anos e dos 65 aos 74 anos, respetivamente (Machado et al., 2020).

Além disso, a escolha dos critérios para avaliação das doenças periodontais pode fazer varia consideravelmente a sua prevalência (Mishra et al., 2019). O estudo citado anteriormente compara duas classificações, a da Federação Europeia de Periodontia (EFP) e a classificação do CDC nos EUA. Segundo a EFP, as doenças periodontais na sua forma inicial e moderada são caracterizadas por uma perda de inserção ≥ 3 mm em pelo menos 2 locais proximais não adjacentes. A perda de inserção proximal ≥ 5 mm em pelo menos 30% dos dentes será considerada um estágio grave. Quando os critérios da EFP são usados, 12,0% da população dos EUA tem periodontite grave e 65,8% moderada e superficial. Por outro lado, quando a classificação do CDC é aplicada, 8,9% apresentam estágio grave de periodontite e 37,1% apresentam estágio moderado e superficial (Eke et al., 2015).

2.3. Fatores de risco

Os fatores de risco modificam a incidência de uma doença, a sua severidade e/ou a sua gravidade. Podem ser locais ou gerais, modificáveis ou não, provenientes do ambiente ou adquirido geneticamente. No contexto da doença periodontal, certos fatores de risco podem influenciar os cuidados de higiene, promovendo a acumulação de biofilme bacteriano ou ter um impacto na resposta imunológica e na cicatrização do hospedeiro (Genco & Borgnakke, 2013).

Estudos clínicos demonstraram inúmeras associações com a idade, género, etnia, hábitos de vida como tabagismo, consumo de álcool ou stress, higiene oral, diabetes, obesidade e síndromes metabólicas, osteoporose e deficiências de cálcio e vitaminas e fatores genéticos (Genco & Borgnakke, 2013).

2.4. Classificação

Em 2017, foi criada uma nova classificação das doenças periodontais, que tornou possível uma melhor assistência no diagnóstico e controle destas doenças (Caton et al., 2018). A saúde periodontal pode ser avaliada clinicamente pela ausência de inflamação e sintomas, sangramento à sondagem $< 10\%$ e profundidade da bolsa ≤ 3 mm. A existência de fatores de risco também deve ser tomada em consideração, pois podem estar ausentes, eliminados ou sob controle (Lang & Bartold, 2018).

2.4.1. Gengivite

A gengivite é uma inflamação reversível das gengivas livres e inseridas. A inflamação é notada pela mudança de cor, edema e sangramento espontâneo ou provocado por sondagem. Nenhuma perda de inserção periodontal está presente e não há bolsas periodontais associadas.

A classificação define a gengivite de acordo com 3 origens (Murakami et al., 2018):

- gengivite induzida apenas por biofilme gengival;
- gengivite induzida por um fator de risco local ou sistémico (hormonas, tabaco, leucemia, hiperglicemia);

- gengivite induzida por medicamentos (certas moléculas antiepilépticas, imunossupressores e contraceptivos orais).

As doenças gengivais não induzidas por biofilmes orais estão divididas em 8 categorias, de acordo com a causa (Holmstrup et al., 2018):

- distúrbios genéticos do desenvolvimento;
- infecções específicas (bacterianas, virais, fúngicas);
- patologias inflamatórias e autoimunes (reações de hipersensibilidade, doenças autoimunes lesões inflamatórias imunes, granulomatosas, etc.);
- processos de reação;
- neoplasias;
- doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas;
- lesões traumáticas (trauma físico/mecânico, queimaduras químicas);
- pigmentações gengivais (melanoplasia, melanose tabágica, pigmentações originais medicamentosas, tatuagens de amálgama).

2.4.2. Periodontite

A classificação descreve vários tipos de periodontite. A periodontite crónica é a forma mais comum, ocorre geralmente de forma lenta e progressiva, afetando principalmente adultos. Verifica-se uma perda óssea gradual, bolsas periodontais profundas (≥ 4 mm), sangramento gengival e mau hálito. Nos estágios iniciais, pode ser assintomática, o que torna a sua deteção precoce mais difícil (Genco & Borgnakke, 2013).

A periodontite é classificada de acordo com o seu estágio e o seu grau. A classificação de estágios está relacionada com a severidade da doença. Os estágios da periodontite devem ser primariamente definidos pela perda clínica de inserção. Na sua ausência, utiliza-se a perda óssea radiográfica. Para todos os estágios, deve-se classificar ainda quanto à extensão: localizada (até 30% dos dentes afetados), generalizada (30% dos dentes ou mais) ou padrão molar/incisivos (Tonetti et al., 2018, Papapanou et al., 2017).

Os estágios são definidos em:

Estágio I - Característica determinante: 1-2 mm de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (< 15%).

Estágio II - Característica determinante: 3-4 mm de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda radiográfica no terço coronal (15-33%).

Estágio III - Característica determinante: 5 mm ou mais de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda óssea radiográfica que se estende à metade ou ao terço apical da raiz.

Estágio IV - Característica determinante: 5 mm ou mais de perda de inserção interproximal no pior sítio ou perda óssea radiográfica que se estende à metade ou ao terço apical da raiz.

O grau reflete as evidências, ou o risco, de progressão da doença e os seus efeitos na saúde sistêmica.

Grau A – progressão lenta: Característica determinante: evidência direta de não progressão de perda de inserção por 5 anos ou indireta de perda óssea/ano de até 0,25 mm

Grau B – progressão moderada: Característica determinante: evidência direta de progressão inferior a 2 mm em 5 anos ou indireta de perda óssea/ano de 0,25-1 mm.

Grau C – progressão rápida: Característica determinante: evidência direta de progressão igual ou superior a 2 mm em 5 anos ou indireta de perda óssea/ano superior a 1 mm.

2.5. Tratamento

O tratamento da doença periodontal precoce, na fase da gengivite, consiste na motivação e educação para a higiene oral, bem como destarização supra e subgengival. Os fatores de risco modificáveis, como o tabaco ou certos medicamentos devem ser excluídos ou substituídos. Uma vez alcançado este objetivo, a cicatrização tecidual permitirá um retorno ao estado inicial.

As doenças periodontais são mais frequentemente crônicas e assintomáticas e evoluem silenciosamente, se o controle regular não for realizado (Teixeira et al., 2017). Quando a doença afeta as estruturas mais profundas do periodonto, os métodos de higienização supra-radicular já não são suficientes. É necessário eliminar o biofilme localizado profundamente nas bolsas periodontais e limpar as superfícies radiculares. Curetas ou ultrassons são usados para a detartarização, raspagem e alisamento das raízes. Estudos revelam que o tratamento realizado em uma ou mais sessões, com curetas ou ultrassom traz resultados semelhantes, a médio e longo prazo (Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

Quando a doença está num estágio avançado, o tratamento não cirúrgico por si só é insuficiente. As cirurgias de remediação devem ser realizadas e associadas ou não à correção ou regeneração de tecidos danificados. Fatores de risco gerais e locais devem ser avaliados e modificados. Este processo envolve, por vezes, a realização de cuidados multidisciplinares, incluindo consultas sobre próteses e ortodontia. No entanto, ao contrário da gengivite, a periodontite nunca cura completamente e, na melhor das hipóteses, estabiliza (Teixeira et al., 2017).

3. Microbiota oral

Um dos ecossistemas bacterianos mais complexos do corpo é encontrado na cavidade oral. Na verdade, segundo muitos autores, para além de outros microrganismos (fungos, *archae*, protozoários e vírus) é o lar de 750 milhões de bactérias por mL de saliva. Este ecossistema de bactérias desenvolve-se em condições favoráveis à sua virulência e, graças a uma organização estrutural complexa, forma a placa bacteriana. Esta consiste num biofilme bacteriano composto por inúmeras espécies, organizado estrutural e funcionalmente e aderido às superfícies dentárias e protéticas. Viver neste tipo de comunidade oferece inúmeras vantagens aos microrganismos orais, incluindo uma melhoria no seu metabolismo, um aumento na tolerância a agentes antimicrobianos e mecanismos de defesa do hospedeiro, bem como um aumento da virulência bacteriana. O ambiente oral é uma incubadora favorável para um grande número de microrganismos devido à sua temperatura ideal, ao seu grau humidade e ao seu pH sempre próximo da neutralidade. Além disso, a saliva contém proteínas e glicoproteínas que servem de substrato para a flora residente (Flemmig et al., 2011).

Enquanto o ambiente não for modificado, a flora residente permanece estável e não é patogênica. O consumo mais frequente de hidratos de carbono ou o fluxo salivar reduzido são conhecidos por quebrar a homeostase bacteriana e promover a colonização por bactérias cariogênicas. Em relação às doenças periodontais, uma falha na higiene oral leva a um aumento de bactérias de Gram-negativo, anaeróbias e proteolíticas que são as mais periodontopatógenas (Dioguardi et al., 2020). Bactérias periodontopatogênicas como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Treponema denticola* são oportunistas, podendo invadir a corrente sanguínea e provocar uma bacteremia (Kamer et al., 2016).

A presença de uma fonte de agentes potencialmente infecciosos, como acontece na cavidade oral, é necessária mas não suficiente para iniciar o processo infeccioso. A colonização bacteriana da cavidade oral é um processo contínuo e dinâmico que começa logo após o nascimento e se desenvolve ao longo da vida. O processo envolve uma interação complexa entre as bactérias presentes no ambiente e os fatores específicos do hospedeiro, como a dieta, a higiene oral, o sistema imunológico ou a toma de antibióticos.

A colonização da cavidade oral começa no nascimento e é feita principalmente por *Streptococcus* sp.. A flora muda e torna-se mais complexa ao longo do tempo, particularmente após a erupção dos primeiros dentes. Uma vez estabelecida e na ausência de modificação do ambiente, a flora permanece relativamente estável, sendo considerada residente e compatível com uma boa saúde periodontal (Marsh, 2007).

A adesão de microrganismos às superfícies mucosas é muito instável devido à descamação celular. Aí, a carga microbiana é menor do que nas superfícies dentárias que constituem os principais locais de fixação bacteriana. A adesão de bactérias é possibilitada através de adesinas, moléculas específicas presentes nas suas superfícies, fímbrias, estruturas filamentosas que permitem a interação com glicoproteínas presentes na saliva e através da formação da película adquirida que é uma matriz de origem salivar rica em proteínas, lípidos e hidratos de carbono que cobre as superfícies dentárias (Charon, 2009 Marsh, 2007).

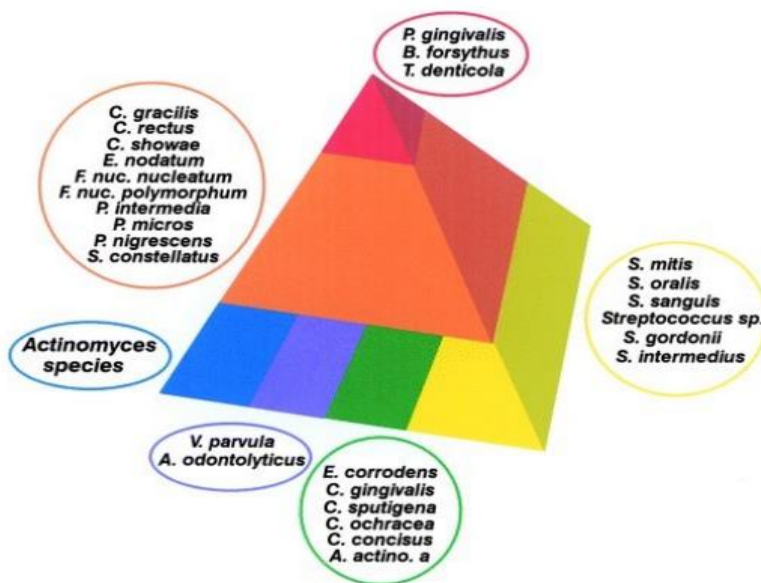
Apenas algumas horas após a escovagem dos dentes, *Streptococcus* do complexo amarelo (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguinis*), e outras bactérias como *Actinomyces viscosus* recolonizam a película adquirida e um novo biofilme começa a formar-se na linha gengival e nas superfícies dentárias próximas ao tecido gengival (Charon, 2009). Com o

tempo, o biofilme bacteriano altera-se, e bactérias como *Streptococcus mutans* proliferam na linha gengival e nas superfícies interdentais. Se o biofilme se torna subgengival, as bactérias infiltram-se nas bolsas gengivais e aderem ao cemento radicular. Bactérias patogénicas, como *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, predominam no biofilme subgengival e estão associadas à periodontite (Cerajewska et al., 2015).

O estudo de Socransky et al. (2002) permitiu destacar 6 complexos bacterianos presentes no biofilme bacteriano (Figura 3). As espécies pertencentes aos complexos amarelo, verde e roxo são as primeiras a iniciar a formação de biofilmes. Estes colonizadores primários são compatíveis com a saúde periodontal. Inicialmente aderem à superfície radicular, depois multiplicam-se e modificam o ambiente para permitir a colonização secundária de bactérias do complexo laranja e vermelho, com potencial periodontopatogénico. O complexo vermelho, o mais prejudicial, está associado à periodontite grave, ao aumento da profundidade das bolsas periodontais e também ao sangramento significativo à sondagem. Maiores profundidades de bolsas periodontais estão mais frequentemente associadas à presença de *P. gingivalis* (Socransky et al., 2002).

Figura 3

Os diferentes complexos bacterianos no biofilme bacteriano oral



Adaptado de S. S. Socransky et A. D. Haffajee, « Dental biofilms: difficult therapeutic targets: Dental biofilms: difficult therapeutic targets », *Periodontol.* 2002, vol. 28, no 1, p. 12-55, janv. 2002, doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x.

P. gingivalis é um importante periodontopatógeno do complexo vermelho. Trata-se de um bacilo de Gram-negativo, anaeróbio, imóvel e altamente virulento. Utiliza padrões moleculares característicos de microrganismos (padrões moleculares associados a patógenos ou PAMPs), como proteases ou os lipopolissacarídeos presentes na membrana externa, para penetrar e destruir tecidos, bem como desativar as defesas imunológicas do hospedeiro (Singh Rao & Olsen, 2018; Singh Rao & Harding, 2020).

Vários estudos têm destacado o papel desta bactéria na doença de Alzheimer. Em 2018, Ilievski et al. avaliaram a exposição intraoral repetida a *P. gingivalis* em ratos. Após 22 semanas de exposição crônica, notaram a presença do microrganismo no hipocampo de 9 de 10 ratos experimentais e ausência nos tecidos cerebrais dos 10 ratos não expostos (Ilievski et al., 2018). Mais recentemente, *P. gingivalis* e os seus lipopolissacarídeos foram encontrados no cérebro e líquido cefalorraquidiano de pacientes que morreram da doença de Alzheimer (Dominy et al., 2019).

4. Doença de Alzheimer

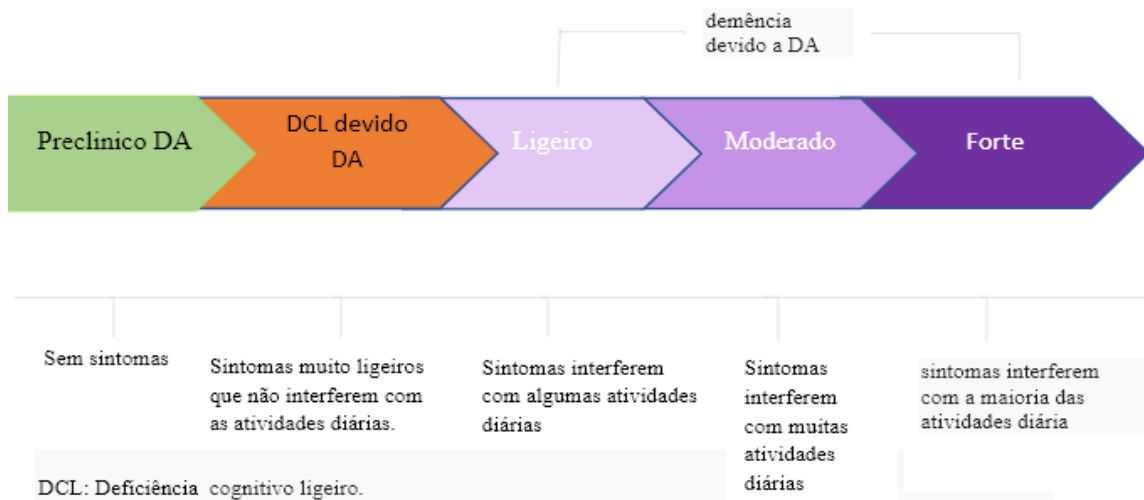
4.1. Caracterização da doença

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa lentamente progressiva. Ela caracteriza-se pela atrofia e perda de neurónios e começa na região do hipocampo (Olsen & Singh Rao, 2015).

O início da doença é assintomático. Esta fase pré-clínica é muitas vezes longa e só pode ser diagnosticada por imagens médicas de ressonância magnética ou de tomografia por emissão de positrões e por análise do líquido cefalorraquidiano. De seguida, ela evolui para uma forma de pré-demência, chamada défice cognitivo ligeiro (DCL) que apresenta sinais clínicos presentes, mas discretos tais como problemas com a memória, linguagem, atenção e processamento de informações visuais e espaciais. O estágio comprovado da doença de Alzheimer é caracterizado por défice cognitivo significativo e irreversível. A doença de Alzheimer é assim classificada de acordo com 3 estágios: baixo, moderado e forte (Figura 4) (Vellas & Robert, 2013).

Figura 4

Evolução da doença de Alzheimer



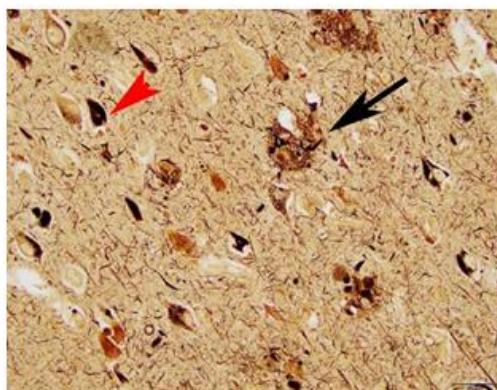
Adaptado de « 2020 Alzheimer’s disease facts and figures», de Alzheimer’s Association report, 2020, *Alzheimers Dement.*, vol. 16, no 3, p. 391-460 (doi: 10.1002/alz.12068).

Existem duas formas de doença de Alzheimer. A primeira, mais comumente chamada de “doença de Alzheimer jovem”, é determinada geneticamente e afeta pacientes jovens, ou seja, com menos de 65 anos de idade. A segunda forma não é determinada geneticamente e é multifatorial. Afeta pacientes mais velhos, com idade média de 65 anos ou mais. Esta é a forma mais comum, responsável por aproximadamente 95% dos casos (Balin & Hudson, 2014).

Os principais indicadores da doença de Alzheimer são a presença de placas amilóides que resultam da acumulação anormal de proteínas β -amilóides e a concentração de proteína Tau hiperfosforilada dentro das extensões neuronais (Figura 5). Tais acumulações levam à disfunção sináptica e perda neuronal (Balin & Hudson, 2014; Bachurin et al., 2017).

Figura 5

Aspetto microscópico do tecido cerebral de um paciente com doença de Alzheimer. As placas amilóides (seta preta) e os emaranhados neurofibrilares (ponta de seta vermelha) são característicos da doença.

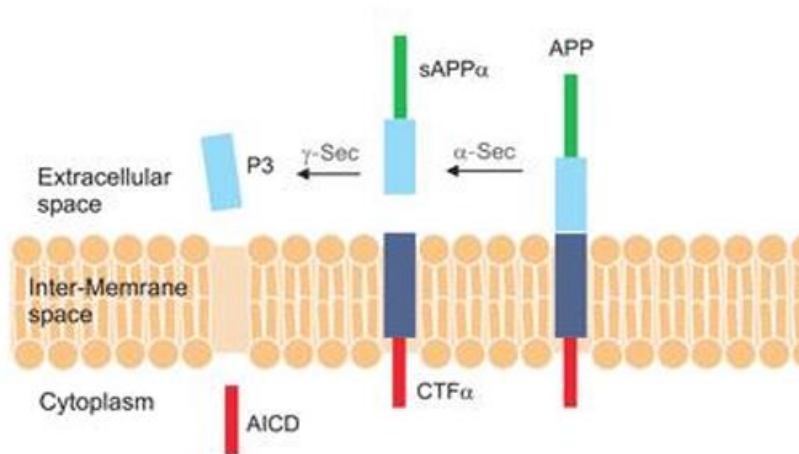


Adaptado de A. Teich, A., « In the lab », Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain. Featured Research. 2015, <http://www.columbianeuroresearch.org/taub/res-featured-9-2015.html>.

As proteínas β -amilóides, que estão presentes em várias células especialmente nos neurónios, resultam da clivagem da proteína precursor amilóide (APP), que é uma proteína transmembranar muito presente no córtex cerebral. Em indivíduos saudáveis, será clivada principalmente pela α -protease para formar o peptídeo circulante sAAP- α presente no meio extracelular. A γ -protease também participa da clivagem da APP para formar o peptídeo AICD (APP intracelular domain) que circula intracelularmente (Figura 6). O fragmento sAAP α , bem como o fragmento restante da proteína APP são solúveis e facilmente degradáveis. O fragmento AICD migrará para o núcleo contribuindo para a transcrição e regulação de proteínas neurais (Gaur et al., 2015; Bachurin et al., 2017).

Figura 6

Clivagem da proteína APP

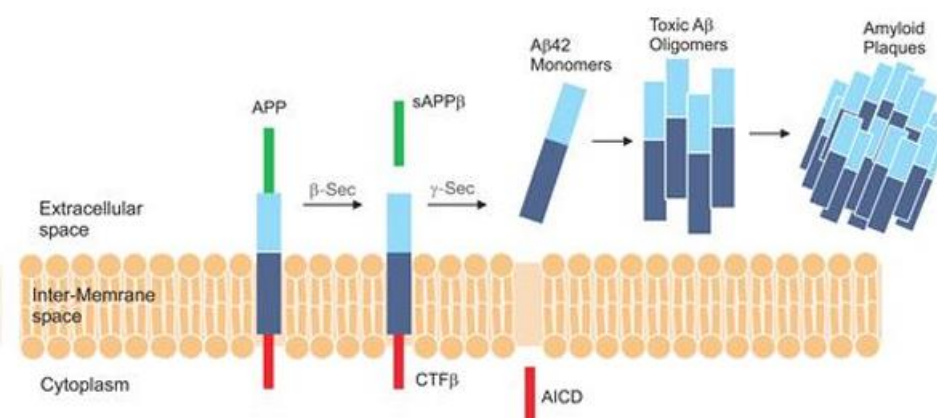


Adaptado de « Drugs in Clinical Trials for Alzheimer’s Disease: The Major Trends: Drugs in clinical trials for Alzheimer’s disease», de Bachurin et al., 2017, Med. Res. Rev., vol. 37, no 5, p. 1186 1225 (doi: 10.1002/med.21434).

Em pacientes com Alzheimer, a β -protease está envolvida na clivagem da proteína APP e o fragmento resultante é um peptídeo β -amilóide de comprimento variável (entre 40 a 42 aminoácidos) insolúvel e localizado extracelularmente. Estes peptídeos acumulam-se e formam agregados chamados placas amilóides que irão perturbar o bom funcionamento neural (Figura 7) (Balin et al., 2014; Gaur et al., 2015).

Figura 7

Formação de placas amilóides



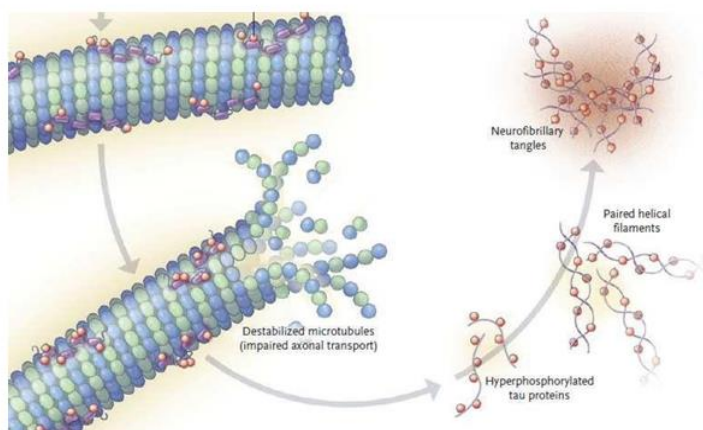
Adaptado de « Drugs in Clinical Trials for Alzheimer’s Disease: The Major Trends: Drugs in clinical trials for Alzheimer’s disease», de Bachurin et al., 2017, Med. Res. Rev., vol. 37, no 5, p. 1186 1225 (doi: 10.1002/med.21434).

As placas amilóides depositam-se entre as células nervosas, o que bloqueia a transmissão sináptica e parecem ser responsáveis por uma alteração da homeostase do cálcio e produção de radicais livres, resultando em inflamação, stress oxidativo e morte neuronal (Dioguardi et al., 2020; Alzheimer's Association report, 2020).

A proteína Tau é um componente do citoesqueleto celular que se associa aos microtúbulos, para manter a sua organização e polimerização. É encontrada principalmente no axónio dos neurónios e o gene que codifica esta proteína está localizado no cromossoma 17 (Balin et al., 2014). Os emaranhados neurofibrilares encontrados na doença de Alzheimer correspondem a uma acumulação de proteína Tau hiperfosforilada. De facto, o aumento intracelular de cálcio causado pela aglomeração extracelular dos peptídeos β -amilóides 40/42 causam hiperfosforilação da proteína Tau. Estas desprendem-se dos microtúbulos e formam filamentos helicoidais chamados neurofibrilas no citoplasma das células. A perda desta proteína modificará a polimerização do citoesqueleto que causa uma anormalidade no funcionamento intracelular e subsequentemente a morte do neurónio (Figura 8) (Alzheimer's Association report, 2020).

Figura 8

Formação de emaranhados neurofibrilares de proteína Tau.



Adaptado de « Alzheimer's Disease», de Querfurth & LaFerla, 2010, N. Engl. J. Med., vol. 362, no 4, p. 329 344 (doi: 10.1056/NEJMra0909142).

A inflamação é um processo de defesa do corpo. No cérebro, a inflamação resulta num aumento no número de astrócitos e células microgлияis que produzem citocinas pró-inflamatórias (Sochocka et al., 2017). Na doença de Alzheimer, observa-se a ativação da microglia bem como níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucinas (IL-1 β , IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF α) que induzem a síntese de peptídeos β -amilóides e fosforilação da proteína Tau. (McCaulley & Grush, 2015; Dioguardi et al., 2020; Kamer et al., 2020). A ativação das células microgлияis tem dois efeitos na doença de Alzheimer. Inicialmente será benéfico porque a ativação destas células permitirá um aumento na sua função fagocítica, reduzindo assim a peptídeos β -amilóides circulantes responsáveis pela formação de placas amilóides. No entanto, se a inflamação persistir, a microglia libertará citocinas pró-inflamatórias que mantêm a inflamação que, em última análise, contribui para o dano celular (Wang et al., 2015).

Como as células microgлияis são capazes de realizar a fagocitose, elas têm um papel importante na eliminação de peptídeos β -amilóides, cuja acumulação dificulta as conexões neuronais (Abbayya et al., 2015). Com a idade, as células microgлияis desenvolvem defeitos funcionais, tornando o tecido cerebral mais suscetível a infeções microbianas (Singhrao et al., 2015).

Muitos estudos concluem que a inflamação cerebral tem um papel chave no processo patológico da doença de Alzheimer, enquanto outros sugerem que a inflamação sistémica pode estar envolvida no aparecimento e/ou progressão da doença (Dioguardi et al., 2020).

4.2. Epidemiologia

A demência afeta aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo (International & Patterson, 2018) e segundo a OMS, a doença de Alzheimer representa 60-70% dos casos de demência (OMS, 2023).

O estudo de Niu et al. (2017) estimou a prevalência da doença de Alzheimer na Europa em 5,5% para todos os sexos combinados. É duas vezes mais importante nas mulheres, pois ocorre em 7,13% e 3,31% em homens. A incidência da doença na Europa é de 11,08 por 1.000 pessoas por ano e é mais alta em mulheres (Tabela 2) (Niu et al., 2017).

Tabela 2

Prevalência e incidência da doença de Alzheimer na Europa (DA- Doença de Alzheimer)

	Sexos mistos	Mulheres	Homens
Prevalência de DA	5,5% [IC 95%] : 4,73-5,39	7,13% [IC 95%] : 6,56-7,72	3,31% [IC 95%] : 2,85-3,80
Incidência de DA	11,08 para 1.000 pess/ano [IC 95%] : 10,30-11,89	13,25 para 1.000 pess/ano [IC 95%] : 12,05-14,51	7,02 para 1.000 pess/ano [IC 95%] : 6,06-8,05

Adaptado de « 2020 Alzheimer’s disease facts and figures», de Alzheimer’s Association report, 2020, *Alzheimers Dement.*, vol. 16, no 3, p. 391-460 (doi: 10.1002/alz.12068).

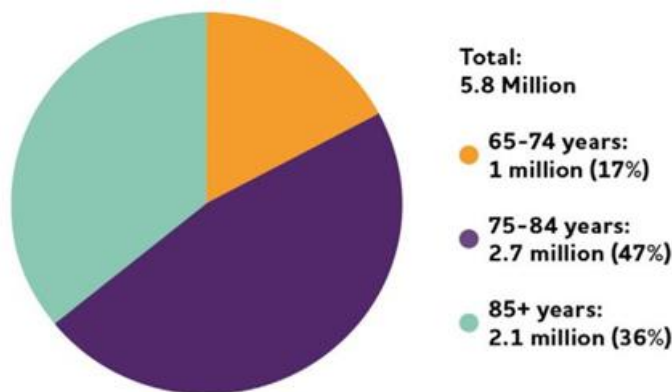
A prevalência da doença de Alzheimer em Portugal é um problema de saúde pública significativo e o país é o quarto com mais casos de demência na OCDE. A média da OCDE é de 14.8 casos por cada mil habitantes, sendo que em Portugal a estimativa é de 19.9. Estima-se que existam cerca de 160 mil a 193 mil pessoas com demência em Portugal, sendo a doença de Alzheimer responsável por 50-70% dos casos (OCDE, 2017).

4.3. Fatores de risco

A doença de Alzheimer é multifatorial e reconhecer e modificar os fatores de risco torna-se fundamental para prevenir ou pelo menos retardar o aparecimento da doença (Armstrong, 2019). Em primeiro lugar, a idade é um dos fatores de risco mais importantes, uma vez que à medida que esta aumenta, acresce o risco de desenvolver a doença (Figura 9). Como já foi referido, a idade média das pessoas com doença de Alzheimer é de 65 anos ou mais (Balin & Hudson, 2014; Alzheimer’s Association report, 2020).

Figura 9

Prevalência da doença de Alzheimer segundo faixas etárias.



Adaptado de « 2020 Alzheimer’s disease facts and figures», de Alzheimer’s Association report, 2020, *Alzheimers Dement.*, vol. 16, no 3, p. 391-460 (doi: 10.1002/alz.12068).

O fator hereditário da doença de Alzheimer existe, mas permanece muito raro (menos de 5% dos casos). Esta forma genética é caracterizada por um aparecimento precoce dos sintomas (por volta dos 50 anos). Se um parente de primeiro grau for afetado, o risco de desenvolver a doença é multiplicado por 1,5 (INSERM, 2019). Além disso, a existência do alelo $\epsilon 4$ no *locus* da apolipoproteína E (ApoE) no cromossoma 19 é um fator de risco para a doença de Alzheimer, pois aumenta o risco de desenvolver a doença e contribui para o início precoce dos sintomas e progressão da doença. Isto é ainda mais importante em pacientes homocigotos para este alelo (Alzheimer’s Association report, 2020).

Como mencionado anteriormente, o sexo feminino apresenta um maior risco de desenvolver a doença. Assim, 33% das mulheres após os 85 anos são afetadas pela doença de Alzheimer, em comparação com 25% dos homens (Lacoste-Ferré et al., 2013).

Fatores de risco cardiovasculares não tratados (hipertensão, hiperlipidemia, diabetes, tabagismo, obesidade) estão associados a uma maior ocorrência da doença de Alzheimer. O baixo nível de educação parece ser um fator de risco para desenvolver a doença de Alzheimer. A falta de exercício físico regular, história de trauma cerebral, fatores de riscos relacionados com a nutrição, imunidade, função mitocondrial, bem como infecções são correlacionados com um risco aumentado de desenvolver esta doença (Armstrong, 2019).

Na tabela 3, estão sumariados os fatores de risco associados à doença de Alzheimer.

Tabela 3

Resumo dos fatores de risco para a doença de Alzheimer

Agrupamento	Fatores de risco	Agrupamento	Fator de risco
Demográfico	Idade		Desnutrição
	Educação		Dieta pobre
	Gênero		Fumar
	Raça	Médica	Cancro
	Classe social		Doença cardiovascular
Genética	Proteína precursora amiloide (APP)		Insuficiência cardíaca congénita
	Presenilina 1 e 2		Disfunção do sistema imunitário
	Apolipoproteína E (APOE)		Microenfartes
	Transporte de cassete de ligação de ATP A1 (ABCA1)	Obesidade	
	Gene clusterina (CLU)	Homeostase do mau colesterol	
	Gene do recetor de estrogénio (ESR)	Diabetes tipo 2 mal controlada	
	Gene homólogo 2 da família das fermitinas (FERMT2)	AVC	
	Gliceraldeído-3-fosfato Desidrogenase (GAPDH)	Lesão cerebral traumática	
	Antigénio do locus de histocompatibilidade (HLA class III)	Psiquiátrica	Depressão
	Haplótipo do mtDNA		Stresse precoce
	Gene da transferrina (Tf)	Ambiental	Poluição do ar
	Receptor de disparo expresso em mielóide células 2 (TREM 2)		Deficiência de cálcio
	Domínio de classificação das proteínas vasculares-10		Localização geográfica
	Domínio de classificação das proteínas vasculares-10 Genes (VpS10)		Metais (especialmente alumínio, cobre, zinco)
	Gene receptor de vitamina D (VDR)		Serviço militar
	Fatores epigenéticos		Solventes orgânicos
	Estilo de vida		Álcool
		Falta de exercício	Deficiência de vitaminas
		Falta de atividade cognitiva	Infeção
	Infecções dentárias		
	Fungos		
		Vírus	

Adaptado de « Risk factors for Alzheimer's disease», de R. A. Armstrong, 2019, *Folia Neuropathol.*, vol. 57, no 2, p. 87-105 (doi: 10.5114/fn.2019.85929).

4.4. Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Alzheimer é feito durante a vida do paciente, é probabilístico e baseado num conjunto de argumentos positivos e negativos e é inicialmente feito graças aos sintomas clínicos. Na maioria das vezes, o exame clínico, as imagens cerebrais por ressonância magnética e a avaliação biológica são suficientes para obter um diagnóstico de alta probabilidade. O diagnóstico definitivo é *post-mortem* e baseia-se na autópsia cerebral e na análise histopatológica (Atri, 2019).

Para obter um diagnóstico provável da doença de Alzheimer, são efetuadas avaliações cognitivas, funcionais e comportamentais. Os testes mais comumente usados são DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition), CID-10 ou CID-11 (Classificação Internacional de Doenças, 10^a e 11^a revisões) da OMS e do NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (Vellas & Robert, 2013). Estas avaliações tornam possível distinguir diferentes transtornos mentais para melhor diagnosticá-los (Weller & Budson, 2018). Para avaliar o declínio cognitivo, o teste essencial é o MMSE (mini-exame do estado mental) que permite avaliar de forma simples e rápida as diferentes funções neurológicas. O valor de corte para este teste é geralmente 24/30, mas pode variar dependendo do nível desejado de sensibilidade e especificidade. Obtendo esta pontuação ou uma pontuação abaixo do valor limite, é confirmada a presença de um déficit cognitivo (Creavin et al., 2016 ; Weller & Budson, 2018). Os testes cognitivos, funcionais e comportamentais são complementados por exames de sangue e exames de imagem do cérebro para apoiar o provável diagnóstico da doença de Alzheimer (Alzheimer's Association report, 2020).

A ressonância magnética é um exame essencial para o diagnóstico da doença de Alzheimer, pois permite visualizar a atrofia cerebral, particularmente no hipocampo e permite eliminar uma causa não demencial, como por exemplo a existência de hemorragias isquémicas ou de um processo tumoral. A análise do líquido cefalorraquidiano é recomendada apenas em casos de dúvidas no diagnóstico ou sinais clínicos atípicos porque a amostra de punção lombar é um procedimento invasivo. Um aumento na proteína Tau fosforilada e uma queda maciça na proteína β -amilóides-42 são marcadores positivos para o diagnóstico da doença Alzheimer (Alamowitch et al., 2016).

4.5. Tratamento

Até ao momento, não existe tratamento que retarde ou cure a doença. Contudo, os fármacos usados atualmente podem atrasar a evolução dos sintomas, não só do foro cognitivo, mas também atuando sobre as alterações comportamentais (agitação e agressividade) e as alterações do humor (depressão e apatia) que surgem como consequência do declínio cognitivo. Estes dividem-se em duas categorias: fármacos para terapêutica colinérgica e memantina. Os fármacos colinérgicos, como o donepezil, a rivastigmina e a galantamine, são inibidores da acetilcolinesterase que bloqueiam a ação desta enzima responsável pela hidrólise do neurotransmissor acetilcolina. Assim, ao não ser degradada a acetilcolina, que atua em funções como o controle do movimento e a regulação da memória, aprendizagem, atenção e sono, permanece ativa por um tempo maior na fenda sináptica. A atual terapêutica colinérgica está indicada para pessoas com doença de Alzheimer, nas fases ligeira e moderada. A memantina é um antagonista dos recetores N-metil-D-aspartato. A memantina atua no neurotransmissor glutamate que está presente em concentrações elevadas nas pessoas com doença de Alzheimer. A memantina bloqueia o glutamato e evita a entrada excessiva de cálcio nas células nervosas, que poderia causar danos nestas. A memantina está indicada para pessoas com doença de Alzheimer nas fases moderadamente grave e grave (Weller e Budson., 2018; Atri, 2019; Alzheimer's Association report, 2020).

Além de tratamentos medicamentosos, a reabilitação cognitiva e neuropsicológica e a estimulação sensorial ajudam a reduzir o aparecimento de distúrbios neuropsiquiátricos e de comportamento (Bahar et al., 2019). Além disso, os pacientes são suplementados com vitaminas (vitamina B12, vitamina E, ácido fólico...) para combater os fatores de risco associados (Alzheimer's Association report, 2020).

5. Associação entre bactérias orais e doença de Alzheimer

As pesquisas sobre a associação entre a periodontite e a doença de Alzheimer existem há já alguns anos. A doença periodontal pode desencadear e/ou exacerbar um fenômeno inflamatório observado na doença de Alzheimer. De acordo com os estudo de Ide et al. (2016), pacientes diagnosticados com Alzheimer que sofrem de periodontite apresentaram, após 6 meses, um declínio cognitivo mais significativo do que pacientes com Alzheimer com estado periodontal saudável. O declínio cognitivo foi avaliado pela pontuação do MMSE, que sofreu uma redução de 2,5 pontos em pacientes Alzheimer afetados conjuntamente pela periodontite. A pontuação do MMSE só foi reduzida em 0,7 pontos em pacientes com Alzheimer sem doença periodontal (Ide et al., 2016).

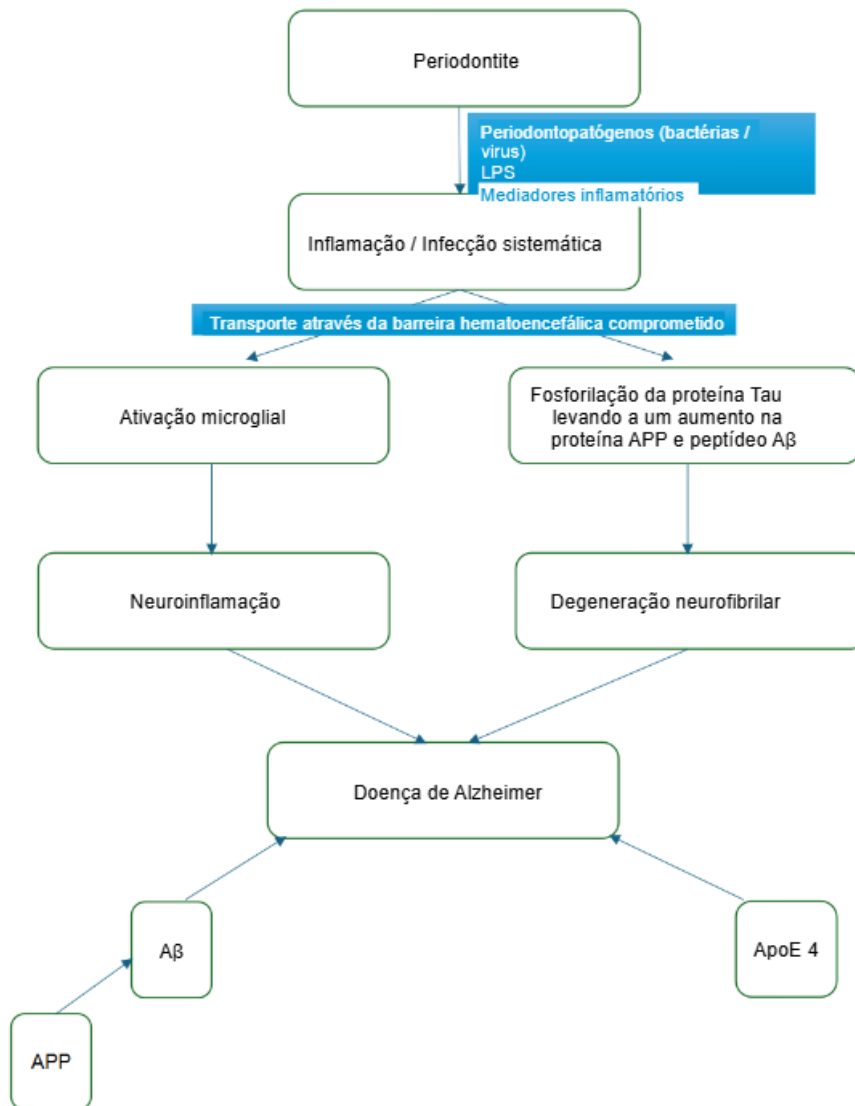
Com base em dados médicos retrospectivos, Choi e al. (2019) concluíram que o risco de desenvolver demência aumenta em 6% quando está presente a doença periodontal crônica (Choi et al., 2019).

A associação entre periodontite e doença de Alzheimer tornou-se, portanto, uma linha de investigação na qual os investigadores estão focados em explicar os mecanismos através dos quais as duas patologias se relacionam.

Até agora, não há evidências clínicas que confirmem uma ligação direta entre doença periodontal e doença de Alzheimer. Os vários estudos existentes exploram a possibilidade de ligações indiretas. Duas hipóteses foram propostas: por um lado, a inflamação causada pela doença periodontal atravessaria a barreira hematoencefálica e levaria à morte neuronal; por outro lado, a influência e ação das bactérias periodontopatogénicas, bem como os seus derivados causariam a progressão da doença de Alzheimer (Figura 10).

Figura 10

Hipóteses que podem explicar a patogênese da doença de Alzheimer



ApoE: Apolipoproteína E

APP: Proteína precursora amiloide

Adaptado de Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis--an elusive link. Rev Assoc Med Bras (1992). 2014;60(2):173-80.

O primeiro mecanismo implicaria que os elementos inflamatórios derivados da periodontite contribuam para aumentar a inflamação cerebral. Na verdade, como descrito anteriormente, a interação entre as bactérias periodontais e a resposta do hospedeiro resulta num aumento da produção de moléculas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, IL-8 ou mesmo TNF- α (Cerajewska et al., 2015; Ide et al., 2016), que poderiam atravessar a barreira hematoencefálica e chegar a regiões cerebrais através da circulação sistêmica.

Estas citocinas são capazes de estimular a síntese de peptídeos A β e promover a fosforilação Proteína tau (Abbayya et al., 2015). Também poderiam atuar nas células gliais, levando a uma reação amplificada com repercussões negativas, causando danos neuronais e possível progressão da doença de Alzheimer (Dioguardi et al., 2020; Kamer et al., 2020; Lossinsky et al., 2004).

Várias citocinas da família das interleucinas, TNF- α e quimiocinas têm sido utilizadas como biomarcadores séricos e plasmáticos para a patogênese da doença de Alzheimer. Nesta doença, a expressão do TNF- α está aumentada e é considerada a citocina inflamatória crucial, regulando cascatas de resposta celular neuroinflamatória. O TNF- α exacerba a gliose cerebral, a inflamação e a deterioração da barreira hematoencefálica e, portanto, a morte celular. Portanto, o TNF- α desempenha um papel central no processo de desenvolvimento da doença de Alzheimer (Park et al., 2010).

Um estudo de Sochocka et al. (2017) demonstrou que pacientes com doença de Alzheimer apresentaram um aumento nos níveis sanguíneos das citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α (Sochocka et al., 2017). Na presença de periodontite, os níveis de TNF- α duplicaram comparativamente com outros pacientes com Alzheimer, mas com o periodonto saudável (Cestari et al., 2016). Farhad et al. (2014) estimaram que os níveis sanguíneos de TNF- α em pacientes com Alzheimer triplicaram em caso de dano periodontal (Farhad et al., 2014).

O segundo mecanismo que explicaria a associação entre doença periodontal e doença de Alzheimer está relacionado com a liberação de bactérias periodontais e/ou produtos bacterianos que poderiam contribuir para a inflamação cerebral. Entre as bactérias periodontais, espécies como *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* ou *F. nucleatum*, são capazes de invadir o cérebro, modificando a quantidade de citocinas no ambiente e potencialmente contribuindo para a existência de mecanismos patológicos. Uma vez no cérebro, as bactérias periodontais, ricas em lipopolissacarídeos, ou seus produtos seriam capazes de estimular a produção de citocinas. Por exemplo, os LPS de *P. gingivalis* estimulam as células através de receptores CD14 e toll-like, fundamentais no reconhecimento de patógenos e na ativação de respostas imunes (Kikkert et al., 2007).

Estudos clínicos destacaram a associação de risco entre bactérias periodontais como *P. gingivalis* e a doença de Alzheimer. Níveis elevados de imunoglobulina G (IgG) anti *P.*

gingivalis foram associados a um risco aumentado de incidência e mortalidade por doença de Alzheimer em indivíduos com mais de 65 anos (Beydoun et al., 2020).

5.1. Invasão do cérebro pela via hematogénica

Nos casos de periodontite crónica, ocorre a proliferação e dilatação dos vasos sanguíneos periodontais, bem como a presença de um epitélio não queratinizado e ulcerado. Estas alterações patológicas parecem servir de porta de entrada para microrganismos na corrente sanguínea (Cerajewska et al., 2015).

A passagem de bactérias para o sistema sanguíneo é chamada de bacteremia. É consistente com os cuidados orais, mas também com ações de higiene oral diária (incluindo escovagem). A bacteremia observada a seguir à escovagem dentária é significativamente mais importante na presença de acumulação de placa bacteriana e inflamação gengival (Tomás et al., 2012). Contudo, para alcançar o parênquima cerebral, a bactéria ainda precisa atravessar a barreira hematoencefálica, o que parece plausível de acordo com estudos em ratos que demonstraram que a permeabilidade da barreira sangue-cérebro pode ser modulada pela microbiota (Braniste et al., 2014).

Uma vez no tecido cerebral, as bactérias periodontais ou as suas toxinas podem levar a uma resposta inflamatória local cujas moléculas pró-inflamatórias induzem um aumento nos peptídeos A β e promovem a fosforilação da proteína Tau (Abbayya et al., 2015).

Mesmo antes de entrarem no cérebro, as bactérias periodontais contribuem para o aumento periférico dos peptídeos A β (por estimulação de plaquetas e outras células sanguíneas) e para a sua passagem para o compartimento cerebral. Além de estimular a produção de peptídeos A β , as bactérias periodontais aumentam a sua acumulação no tecido cerebral através da inibição de LRP1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1). Os receptores LRP1 são proteínas que promovem o transporte de peptídeos A β do sistema nervoso central para o fígado, a fim de serem eliminados (Kamer et al., 2020).

5.2. Invasão do cérebro pela via nervosa

Uma segunda hipótese muito difundida sobre a disseminação das bactérias orais é que elas utilizam as vias nervosas para acessar ao cérebro. Vários trabalhos demonstraram um aumento da concentração bacteriana ao longo do trajeto do nervo, particularmente do nervo trigêmeo (Abbayya et al., 2015; Yeung et al., 2020). Esta hipótese é reforçada pela detecção de treponemas orais no gânglio trigêmeo (Cerajewska et al., 2015).

6. Resultados

Os resultados dos estudos analisados estão compilados e apresentados sob a forma de uma tabela (Tabela 4).

Tabela 4

Análise dos estudos incluídos no trabalho.

Autor(es) (ano)	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
Sparks Stein et al., 2012	Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease	Estudo de coorte	Medição de anticorpos IgG orientados contra 7 bactérias periodontais (<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Campylobacter rectus</i> , <i>Treponema denticola</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Tannerella forsythia</i> e <i>Prevotella intermedia</i>) em pacientes com doença de Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> - Os níveis de anticorpos contra <i>F.nucleatum</i> e <i>P.intermedia</i> foram significativamente mais elevados no soro de pacientes com doença Alzheimer - Os níveis de anticorpos para quatro das sete bactérias (<i>A. actinomycetemcomitans</i>, <i>C. rectus</i>, <i>T. forsythia</i> e <i>P. gingivalis</i>) foram mais altos do que os valores saudáveis

Farhad et al., 2014	The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease	Estudo de caso controle	Comparação entre 2 grupos: 40 pacientes com doença Alzheimer e periodontite e 40 pacientes com apenas doença Alzheimer	- O nível de TNF- α foi aproximadamente 3 vezes maior em pacientes sofrendo de Alzheimer e periodontite (749,1 ng/ μ l) em comparação com o grupo afetado apenas pela doença de Alzheimer (286,8 ng/ μ l).
Kamer et al., 2015	Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly	Estudo transversal	Demonstração da relação entre a doença periodontal e a acumulação de placas amiloide cerebrais	A perda do nível de inserção clínico (PNIC) \geq 3mm foi associada à acumulação de placas A β no cérebro
Poole et al., 2015	Active invasion of <i>Porphyromonas gingivalis</i> and infection-induced complement activation in ApoE $^{-/-}$ mice brains	Estudo <i>in vivo</i>	Avaliação da invasão de bactérias periodontais no tecido cerebral por detecção molecular e imunológica após a injeção oral de <i>P.gingivalis</i> , <i>T.denticola</i> e <i>T.forsythia</i> em 12 ratos ApoE	- Métodos moleculares mostraram a presença de <i>P.gingivalis</i> em 6 cérebros após 12 semanas e em 9 cérebros após 24 semanas. - Nenhuma presença de <i>T.denticola</i> ou <i>T.forsythia</i> no tecido cerebral.
Ishida et al., 2017	Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice	Estudo <i>in vitro</i>	- Avaliação da presença de depósitos de péptidos A β no cérebro. - Medição dos níveis de péptidos A β , TNF- α e IL1- β no cérebro, após a injeção oral de <i>P.gingivalis</i> em 14 ratos tipo APP-Tg (proteína precursora amiloide tipo transgênico).	-O nível de deposição de péptidos A β aumentou no hipocampo e no córtex, - Os níveis cerebrais de TNF- α e IL1- β aumentaram - O nível de endotoxinas cerebrais foi mais elevado em ratos inoculados com <i>P.gingivalis</i> em comparação com grupo de controle. - Os LPS presentes em <i>P.gingivalis</i> causaram um aumento na produção de IL1- β em culturas de células microgliais.

Ilievski et al., 2018	Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice	Estudo <i>in vivo</i>	Avaliação da neuroinflamação, neurodegeneração e formação de placas amilóides e DNFs (degeneração neurofibrilar) no tecido cerebral após a injeção oral de <i>P.gingivalis</i> em ratos 3 vezes por semana durante 22 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> - <i>P.gingivalis</i> /gengipaína encontrada no hipocampo, células microgliais, astrócitos e neurónios - Elevada expressão de IL6, TNF-α e IL1β - Neurodegeneração evidente no grupo experimental - Peptídeo Aβ extracelular detectado no parênquima cerebral - Proteína Tau e DNFs detetados no grupo experimental
Olsen & Shingrao, 2020	Interaction between genetic factors, <i>Porphyromonas gingivalis</i> and microglia to promote Alzheimer's disease	Estudo de caso controle	Análise da interação entre fatores genéticos, <i>Porphyromonas gingivalis</i> e células da microglia para promover a doença de Alzheimer	Em conjunto, a predisposição genética, a infecção por <i>P.gingivalis</i> e microglia podem promover neurodegeneração típica daquela relatada para a doença Alzheimer
Ryder et al., 2020	<i>Porphyromonas gingivalis</i> and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies	Estudo <i>in vivo</i>	Analisar a associação entre <i>Porphyromonas gingivalis</i> e doença de Alzheimer	A administração oral de inibidores de gengipaína a ratinhos com infecções cerebrais estabelecidas diminui a abundância de DNA de <i>P.gingivalis</i> no cérebro e mitiga os efeitos neurotóxicos da infecção por esta bactéria.
Borsa et al., 2021	Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review	Revisão sistemática	Avaliação da ligação entre a doença de Alzheimer e a doença periodontal em pacientes com 65 anos ou mais.	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com doença de Alzheimer parecem apresentar menor nível de higiene oral e maior risco de doença periodontal. - Os resultados mostram um aumento de <i>F.nucleatum</i> em pacientes com doença de Alzheimer e a sua incidência foi associada a <i>C.rectus</i>, <i>P.gingivalis</i> e <i>A.naeshlundii</i>.
Hamza et al., 2021	Oral health of individuals with dementia and Alzheimer's	Revisão da literatura	Explorar as evidências epidemiológicas sobre a saúde oral de indivíduos com	Pacientes com doença de Alzheimer têm demonstrado carga bacteriana e níveis de inflamação mais elevados do que os controles e,

	disease: A review		doença de Alzheimer e demência	consequentemente, os níveis de biomarcadores inflamatórios também estão elevados.
Sansores-España et al., 2021	Gingival Crevicular Fluid as Biomarker's Source for Alzheimer's Disease	Revisão da literatura	Investigação do estado periodontal, mediadores pró-inflamatórios, carga de <i>Porphyromonas gingivalis</i> e presença de ApoE em pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer.	- Pacientes com doença de Alzheimer apresentavam periodontite estágio III-IV em 80%, maior concentração de mediadores pró-inflamatórios e ApoE e maior carga de <i>P. gingivalis</i> em comparação a indivíduos saudáveis.

7. Discussão

Esta revisão integrativa pretende avaliar os novos elementos a favor de uma associação entre bactérias orais e doença de Alzheimer.

Os estudos em modelos animais têm todos o mesmo princípio: foi feita uma injeção oral repetida de bactérias periodontais (particularmente *P. gingivalis*) em ratos, resultando no desenvolvimento de periodontite. De seguida, foram observadas as consequências cerebrais em vários parâmetros (formação de placas amilóides, nível sérico de A β , produção das citocinas TNF- α , Il-6 e IL1- β).

O estudo de de Poole et al. (2015) mostrou que a injeção oral de bactérias periodontopatogénicas tal como, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* resultou na presença de *P. gingivalis* nos tecidos cerebrais, demonstrando que o acesso oral às regiões do cérebro é possível (de Poole et al., 2015).

P. gingivalis e a sua toxina gengipaína foram identificadas no hipocampo, microglia, astrócitos e neurónios, estando associadas à ativação neuroinflamatória (Ilievski et al., 2018; Olsen & Shingrao, 2020; Ryder et al., 2020). Vários estudos observaram um aumento significativo na expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF- α e IL-1 β , com elevação dos níveis cerebrais de TNF- α e IL-1 β (Olsen & Shingrao, 2020; Ilievski et al., 2018; Ishida et al., 2017; Farhad et al., 2014). Os lipopolissacarídeos de *P. gingivalis* estimularam a produção de IL-1 β em culturas de células microgliais e pacientes

com doença de Alzheimer e periodontite apresentaram níveis de TNF- α cerca de três vezes superiores aos daqueles que apenas tinham doença de Alzheimer (Farhad et al., 2014). Assim, os mediadores das doenças inflamatórias orais e bactérias periodontais, bem como os seus derivados, parecem ter acesso a regiões do cérebro estando associados à progressão da doença de Alzheimer (Hamza et al., 2021; Sansores-España et al., 2021).

Alguns estudos relacionaram uma concentração oral elevada de *P. gingivalis* com a presença da proteína Tau e acumulação de peptídeo A β extracelular detectadas no parênquima cerebral, com aumento da deposição especialmente no hipocampo e córtex. Estes resultados mostram que um aumento na deposição de peptídeo A β , principal sinal da doença de Alzheimer nos tecidos cerebrais, está relacionado com a bactéria periodontopatogénica. (Ilievski et al., 2018; Ishida et al., 2017; Kamer et al., 2015). A infeção por *P. gingivalis* parece causar um aumento da inflamação, através do aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias nos tecidos cerebrais, desempenhando um papel importante no mecanismo de formação de placas amilóides.

O estudo de Sparks Stein et al. (2015) observou que pacientes com doença de Alzheimer apresentavam níveis significativamente mais elevados de anticorpos contra as bactérias *F. nucleatum* e *P. intermedia*, além de níveis aumentados para quatro outras bactérias associadas à periodontite (*A. actinomycetemcomitans*, *C. rectus*, *T. forsythia* e *P. gingivalis*), em comparação com indivíduos saudáveis. Estes resultados também foram demonstrados no trabalho de Borsa et al. (2021) (Borsa et al., 2021; Sparks Stein et al., 2015).

Em 2015, Kamer et al. associaram uma perda de inserção ≥ 3 mm e profundidade de bolsa ≥ 5 mm com a acumulação de placas amiloide em muitas regiões do cérebro (Kamer et al., 2015).

A presença de *Porphyromonas gingivalis*, um patógeno chave na doença periodontal, foi detectada em tecidos cerebrais de pacientes com doença Alzheimer, sugerindo uma possível translocação bacteriana da cavidade oral para o cérebro (Sansores-España et al., 2021). A hipótese de que a inflamação sistémica originada a partir da doença periodontal possa contribuir para a neuroinflamação e subsequente neurodegeneração na doença de Alzheimer é apoiada por estudos que identificaram patógenos periodontais no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer (Sansores-España et al., 2021).

Os mecanismos propostos para explicar a associação entre doença periodontal e doença de Alzheimer envolvem uma série de processos biológicos complexos, incluindo a disseminação de patógenos periodontais e mediadores inflamatórios da cavidade oral para o cérebro, desencadeando respostas inflamatórias e neurodegenerativas (Borsa et al., 2021). Este estado inflamatório crônico pode desempenhar um papel crucial na progressão de ambas as doenças, conforme discutido por Borsa et al. (2021).

As bactérias periodontais parecem, assim, transmitir a inflamação e infecção bacteriana a regiões do cérebro através da circulação sistêmica, atuando na neuroinflamação e progressão da doença e sendo, deste modo, reconhecido como um novo potencial fator de risco para a doença de Alzheimer.

Os artigos apresentados evidenciam de forma clara que a inflamação desempenha um papel relevante tanto na periodontite como na doença de Alzheimer. Caso esta relação se confirme, poderão surgir importantes implicações para a prevenção, diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer.

CONCLUSÃO

O conhecimento sobre a doença de Alzheimer não avançou significativamente nas últimas décadas, em grande parte devido à compreensão limitada dos mecanismos responsáveis pelo início e progressão da doença. No entanto, a importância do processo inflamatório na patologia levou a inúmeras pesquisas etiológicas, nas quais surgiu a hipótese de um possível envolvimento de bactérias periodontopatogênicas nesta doença.

Estudos epidemiológicos recentes indicam que existe uma associação entre a doença de Alzheimer e a periodontite. Evidências científicas sugerem que a infecção microbiana cerebral e a neuroinflamação estão envolvidas, faltando determinar se existe ou não uma associação causal entre a periodontite e a doença de Alzheimer.

Se esta hipótese permanecer verdadeira, existem várias implicações:

- A presença de periodontite pode representar um novo fator de risco modificável da doença de Alzheimer, onde o papel do médico dentista é importante nos tratamentos de estabilização periodontal, educação em higiene oral e também para limitar o impacto da periodontite na inflamação cerebral, que é uma componente importante do processo patológico da doença de Alzheimer.
- O tratamento precoce da periodontite pode ajudar a limitar a gravidade e progressão da doença de Alzheimer.
- Esta associação demonstra que as infecções periféricas podem desempenhar um papel importante na patogênese da doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbayya, K., Puthanakar, N.Y., Naduwinmani, S., Chidambara, Y.S. (2015). Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *North Am J Med Sci.*, 7(6): 241-246.
- Alamowitch, S., et al. (2016). Confusion, démences. Troubles cognitifs du sujet âgé. In Collège des enseignants de neurologie (Eds). *Neurologie 4e édition* (pp. 237-56), Elsevier Masson.
- Alzheimer's Association report. (2020). 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.*, vol. 16, no 3, p. 391-460. doi: 10.1002/alz.12068.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub., ICD-11 - ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
- Armstrong, R. A. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.*, vol. 57, nº 2, p. 87-105. doi: 10.5114/fn.2019.85929.
- Atri, A. (2019). The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. *Med. Clin. North Am.*, vol. 103, no 2, p. 263-293. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.009.
- Bachurin, S.O., Bovina, E.V., Ustyugov, A.A. (2017). Drugs in Clinical Trials for Alzheimer's Disease: The Major Trends. *Med. Res. Rev.*, vol. 37, no 5, p. 1186-1225. doi: 10.1002/med.21434.
- Balin, B.J., Hudson, A.P. (2013). Etiology and Pathogenesis of Late-Onset Alzheimer's Disease. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, vol. 14, no 3, p. 417. doi: 10.1007/s11882013-0417-1.
- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Hossain, S., El-Hajj, Z.W., Weiss, J., Zonderman, A.B. (2020). Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. *J. Alzheimers Dis.*, vol. 75, no 1, p. 157-172. doi: 10.3233/JAD-200064.
- Borsa, L., Dubois, M., Sacco, G., Lupi, L. (2021). Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [S. l.], v. 18, n. 17, p. 9312. ISSN: 1660-4601. doi 10.3390/ijerph18179312.
- Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., et al. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.*, 6(263): 263ra158.
- Bui, F.Q. et al. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed. J.*, vol. 42, no 1, p. 27-35. doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
- Caton, J.G. et al. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J. Periodontol.*, vol. 89, p. S1-S8. doi: 10.1002/JPER.18-0157.
- Cerajewska, T.L., Davies, M., West, N.X. (2015). Periodontitis: a potential risk factor for

Alzheimer's disease. *Br Dent J.*, 218(1): 29-34.

- Cestari, J.A.F., Fabri, G.M.C., Kalil, J., Nitrini, R., Jacob-Filho, W., De Siqueira, J.T.T., et al. (2016). Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *J Alzheimers Dis.*, 52(4): 1479-85.
- Charon, J. (2009). *Parodontie médicale, innovations cliniques*. 2e édition. Malakoff : Editions CdP . Chapitre 3, étiologie des maladies parodontales, p. 83 96.
- Choi, S., Kim, K., Chang, J., Kim, S.M., Kim, S.J., Cho, H.J., Park, S.M. (2019). Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc.*, 67(6): 1234-9.
- Creavin, S. T. et al., (2016). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst. Rev.*, no 1, p. CD011145. doi: 10.1002/14651858.CD011145.pub2.
- Dioguardi, M., Crincoli, V., Laino, L., Alovisi, M., Sovereto, D., Mastrangelo, F., et al. (2020). The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.*, 9(2): 495.
- Dominy, S.S. et al. (2019). *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci. Adv.*, vol. 5, no1, p. eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333.
- Farhad, S.Z., Amini, S., Khalilian, A., Barekatin, M., Ma, M. (2014). The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. *Dent Res J.*, 11(5): 549-52.
- Flemmig, T.F. & Beikler, T. (2011). Control of oral biofilms. *Periodontol 2000*, 55(1):9-15.
- Fonseca, R., Machado, L., Menezes, S. (2020). Doença de Alzheimer como fator de risco à doença periodontal: uma revisão de literatura. *Braz J Periodontol*, v. 30, n. 03, p. 121-126.
- Gaur, S. & Agnihotri, R. (2015). Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association?: Chronic periodontitis and Alzheimer's disease. *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 15, no 4, p. 391-404. doi: 10.1111/ggi.12425.
- Genco, R. J. & Borgnakke, W.S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontol. 2000*, vol. 62, no 1, p. 59-94. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x.
- Gurav, A.N. (2014). Alzheimer's disease and periodontitis - an elusive link. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 60, n. 2, p. 173–180, 2014. ISSN: 0104-4230. doi: 10.1590/1806-9282.60.02.015.
- Hamza, S.A., Asif, S., Bokhari, H.S.A. (2021). Oral health of individuals with dementia and Alzheimer's disease: A review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, v. 25, n. 2, p. 96. doi: 10.4103/jisp.jisp_287_20.
- Harding, A., et al. (2017). Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and

Progression of Alzheimer's Disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, Amsterdam, v. 58, n. 2, p.337-348.

Hashioka, S. et al. (2019). The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, p. 2-12.

Haute Autorité de Santé. (2016). Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimerun-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidaritenationale.

Heitz-Mayfield, L.J.A. & Lang, N.P. (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts: Periodontal therapy. *Periodontol.* 2000. vol. 62, no 1, p. 218-231. doi: 10.1111/prd.12008.

Holmstrup, P., Plemons, J., Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *J. Clin. Periodontol.*, vol. 45, p. S28-S43. doi: 10.1111/jcpe.12938.

Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., et al. (2016). Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 11(3): e0151081.

Ilievski, V., Zuchowska, P.K., Green, S.J., Toth, P.T., Ragozzino, M.E., et al. (2018). Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One*, 13(10): e0204941.

Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). (2019). Alzheimer. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>.

Internationa,l A.D. & Patterson, C. (2018). World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2018/>

Ishida. N., Ishihara, Y., Ishida, K., Tada, H., Funaki-Kato, Y., Hagiwara, M., et al. (2017). Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ AgingMech Dis.*, vol 3:15.

Kamer, A. et al. (2016). Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis. Assessment & Disease Monitoring*, Indianapolis, v. 2, p. 49-57.

Kamer, A.R., Craig, R.G., Niederman, R., Fortea, J., de Leon, M.J. (2020). Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000*, 83(1): 242-71.

Kamer, A.R., Pirraglia, E., Tsui, W., Rusinek, H., Vallabhajosula, S., Mosconi, L., et al. (2015). Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol. Aging*, 36(2):627-33.

Kikkert, R., et al. (2007). Activation of toll-like receptors 2 and 4 by gram-negative periodontal bacteria. *Oral Microbiology and Immunology*, vol.2, nº3. doi.org/10.1111/j.1399-302X.2007.00335.x.

- La Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. (2019). *Qu'est-ce que la maladie d'Alzheimer?*. <https://alzheimer-recherche.org/quest-ce-que-la-maladie-dalzheimer/#causes>.
- Lacoste-Ferré, M-H., Duran, D., Vellas, B. (2013). Maladie d'Alzheimer et odontologie. *Actual Odonto-Stomatol.*, (263): 8-18.
- Lang, N.P. & Bartold, P.M. (2018). Periodontal health. *J. Clin. Periodontol.*, vol. 45, p. S9-S16. doi: 10.1111/jcpe.12936.
- Luczynski, P., McVey Neufeld, K.A, Oriach, C.S., Clarke, G., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2016). Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 19(8): 1-17.
- Machado, V., et al. (2020). The prevalence of periodontal diseases in Portugal and correspondent digital awareness for the period 2004-2017: analysis of data from Global Burden of Disease and Google Trends. *Rev. Port. Estomatol. Med. Dent. Cir. Maxilofac.*, 61(1):10-16. doi: <http://doi.org/10.24873/j.rpemd.2020.01.693>.
- Marsh, P. (2007). Le milieu microbien de la cavité buccale et son importance pour la santé buccale et générale. *ProphylaxieInfos.*, (2): 4-7.
- McCaulley, M.E., Grush, K.A. (2015). Alzheimer's Disease: Exploring the Role of Inflammation and Implications for Treatment. *Int J Alzheimers Dis.*, 2015: 1-10.
- Miklossy, J., McGeer, P.L. (2016). Common Mechanisms Involved in Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes: A Key Role of Chronic Bacterial Infection and Inflammation, *Aging*, 8, 575–588.
- Murakami, S., Mealey, B.L., Mariotti, A., Chapple, I.L.C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *J. Periodontol.*, vol. 89, p. S17-S27. doi: 10.1002/JPER.170095.
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., Aguinaga-Ontoso, I, (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurol. Engl. Ed.*, vol.32, no 8, p. 523-532. doi: 10.1016/j.nrleng.2016.02.009.
- OCDE. (2017). *Health at a Glance 2017*. https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-2017_health_glance-2017-en.html.
- Olsen, I., Singhrao, S.K. (2017). Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease?. *J. Oral Microbiol.*, vol. 7, no 1, p. 29143. doi: 10.3402/jom.v7.29143.
- Olsen, I., Singhrao, S.K. (2020). Interaction between genetic factors, Porphyromonas gingivalis and microglia to promote Alzheimer's disease. *Journal of Oral Microbiology*, v. 12, n. 1, p. 1820834. ISSN: 2000-2297. doi: 10.1080/20002297.2020.1820834.
- OMS. (2023). Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Papapanou, P.N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D.H., et al. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.*, 89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721.

- Poole, S., Singhrao, S.K., Chukkapalli, S., Rivera, M., Velsko, I., Kesavalu, L., et al. (2015). Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE^{-/-} mice brains. *J Alzheimers Dis.*, 43(1):67-80.
- Pritchard, A.B., Crean, S., Olsen, I., Singhrao, S.K. (2017). Periodontitis, Microbiomes and their Role in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.*, 24;9:336. doi: 10.3389/fnagi.2017.00336.
- Querfurth, H.W. & LaFerla, F.M. (2010). Alzheimer's Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, no 4, p. 329-344. doi: 10.1056/NEJMra0909142.
- Ryder, M.I. (2020). *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *Journal of Periodontology*, v.91, n.7.
- Sansores-España, L. D., Morales, F., Arriola-Pacheco, F., Astorga, J., Paula-Lima, A., Carrillo-Ávila, A., Melgar-Rodríguez, S., Martínez-Aguilar, V., & Díaz-Zúñiga, J. (2021). Fluido crevicular gingival como biomarcador de enfermedad de Alzheimer. *Odvotos International Journal of Dental Sciences*, 24(1), 156–176. doi.org/10.15517/ijds.2022.49232.
- Singhrao, S.K. & Harding, A. (2020). Is Alzheimer's disease a polymicrobial host microbiome dysbiosis?. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 18, no 4, p. 275-277. doi: 10.1080/14787210.2020.1729741.
- Singhrao, S.K., Harding, A., Poole, S., Kesavalu, L., Crean, S. (2015). *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.*, 2015: 137357.
- Singhrao, S.K., Olsen, I. (2018). Are *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles Microbullets for Sporadic Alzheimer's Disease Manifestation?. *J Alzheimers Dis Rep.*, 20;2(1):219-228. doi:10.3233/ADR-180080.
- Sochocka, M., Zwolińska, K., Leszek, J. (2017). The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.*, 15(7): 996-1009.
- Société Française de Parodontologie et d'implantologie orale. (2017). La nouvelle classification des maladies et affections parodontales et péri-implantaires. https://www.sfpio.com/images/Articles/PlaqueGSK_NvllleClassificationMalParo.pdf
- Socransky, S.S. & Haffajee, A.D. (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets: Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol.* 2002, vol. 28, no 1, p. 12-55. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x.
- Sparks Stein, P. et al. (2012). Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, vol. 8, no 3, p. 196-203. doi: 10.1016/j.jalz.2011.04.006.
- Teich, A. (2015). *In the lab*. Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain. Featured Research. <http://www.columbianeuroresearch.org/taub/res-featured-9-2015.html>.
- Teixeira, F.B. et al. (2017). Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity

between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. *Front. Aging Neurosci.*, vol. 9, p. 327. doi: 10.3389/fnagi.2017.00327

Tomás, I., Diz, P., Tobías, A., Scully, C., Donos, N. (2012). Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol.*, 39(3): 213-28.

Tonetti, M.S., Greenwell, H., Kornman, K.S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.*, 89 Suppl 1:S159-S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006.

Vellas, B., Robert, P. (2013). *Traité sur la maladie d'Alzheimer*. Paris: Springer Paris. doi: 10.1007/978-2-8178-0443-9.

Wang, W.Y., Tan, M.S., Yu, J.T., Tan, L. (2015). Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med.*, 3(10): 136-50.

Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. doi: 10.12688/f1000research.14506.1.

Yeung, F. et al. (2020). Altered immunity of laboratory mice in the natural environment is associated with fungal colonization. *Cell Host Microbe*. 13; 27(5): 809–822.e6. doi:10.1016/j.chom.2020.02.015.