

Miguel José Cortes Pérez

**Doenças neurodegenerativas e sua relação com alterações da cavidade oral –  
revisão narrativa**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2023



Miguel José Cortes Pérez

**Doenças neurodegenerativas e sua relação com alterações da cavidade oral –  
revisão narrativa**

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2023

Miguel José Cortes Pérez

**Doenças neurodegenerativas e sua relação com alterações da cavidade oral –  
revisão narrativa**

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau de  
Mestre em Medicina Dentária. Atesto a originalidade do trabalho.*

A handwritten signature in black ink, reading "Miguel Cortes", written in a cursive style. The signature is positioned above a horizontal line.

(Miguel José Cortés Pérez)

Porto, 2023

## **Resumo**

As doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson ou a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), são caracterizadas pela perda progressiva de células neuronais e disfunção do sistema nervoso relacionada com diversos mecanismos, como agregação de proteínas, neuroinflamação, stress oxidativo e disfunção da neurotransmissão.

Para além da redução cognitiva, ocorre também a perda da autonomia pessoal, inviabilizando a realização das atividades da vida diária como nutrição e cuidados básicos de higiene oral.

Com este estudo pretende-se explorar a possível relação entre a presença de uma doença neurodegenerativa, como por exemplo a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a ELA, e o desenvolvimento de patologias ou alterações na cavidade oral.

Para isso foi desenvolvida uma pesquisa da literatura, com recurso à base de dados PubMed e Google Académico. Esta pesquisa foi submetida a critérios de inclusão e exclusão, sendo selecionados 113 artigos, por serem os mais pertinentes para o desenvolvimento do tema.

**Palavras chave:** “doenças neurodegenerativas”, “alterações orais”, “terapêutica farmacológica”, “doença de Alzheimer”, “doença de Parkinson”, “esclerose lateral amiotrófica”

## **Abstract**

Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, or Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), are characterized by progressive loss of neuronal cells and dysfunction of the nervous system related to various mechanisms, such as protein aggregation, neuroinflammation, oxidative stress, and neurotransmission dysfunction.

In addition to cognitive reduction, there is also the loss of personal autonomy, making it impossible to perform activities of daily living such as nutrition and basic oral hygiene care.

This study aims to explore the possible relationship between the presence of a neurodegenerative disease, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and ALS, and the development of pathologies or changes in the oral cavity.

For this, a literature search was developed, using the PubMed and Google Scholar databases. This research was submitted to inclusion and exclusion criteria, and 113 articles were selected because they were the most pertinent to the development of the theme.

**Keywords:** "neurodegenerative diseases", "oral changes", "pharmacological therapy", "Alzheimer's disease", "Parkinson's disease", "amyotrophic lateral sclerosis"

## **Agradecimentos**

Esta tese realizada é fruto de vários meses de trabalho e aprendizado. Mas não é apenas isso, é o encerramento de um ciclo de vários anos nos quais muitas pessoas importantes na minha vida me acompanharam. Alguns estiveram sempre me apoiando, enquanto outros foram surgindo e se juntaram à jornada. Em primeiro lugar, as duas pessoas mais importantes da minha vida, que estiveram sempre presentes e sem as quais eu não estaria aqui hoje, são meu pai, Miguel, e minha mãe, Ana; a eles devo tudo. Também gostaria de colocar praticamente no mesmo patamar meus avós, Pepe e Ana, dois enormes pilares que sempre estiveram ao meu lado para trazer o melhor de mim.

A meus irmãos, Samuel e Ana, meus tios Patricia, Núria e Jordi, e meus primos Álvaro, Nico, Jorge e Emma, que também embarcaram nessa jornada desde o começo e merecem estar aqui. Agora, gostaria de fazer uma menção especial à minha outra metade, meu irmão de coração Alessio Segnana, porque sem você isso também não teria sido possível; você acreditou em mim, mesmo quando eu não conseguia, e isso fala apenas da grandeza da sua pessoa, te quero muito, irmão.

Também gostaria de mencionar meus amigos que estiveram ao meu lado em nossas aventuras no Porto e que continuarão ao nosso lado: Elisa Pasqualini, Dani Marc, Arnaud Palluel, Giulia Mini, Clovis, Nicolás Lonardelli, Nicolás Tonetti, Cesare Cordioli, Alex e Elena Califano, Daniele Sorrentino, Mario de Nisio, Simone Miraglia, Marco Davi, Vincenzo Mattei, Ruben Gallo, Mario Pendoli, Enrico Martini e uma infinidade de amigos e pessoas com as quais compartilhei grandes momentos no Porto.

Também devo e quero mencionar meus amigos da minha cidade, que já considero minha família e que estiveram presentes desde o início dessa jornada: Antonio Moya, Miguel Aguilar, Alberto Baena, Salvi Morales, Alejandro Morales e Jose Lara.

Quero expressar meu agradecimento à minha orientadora Inês Lopes Cardoso, que me concedeu o privilégio de compartilhar seu vasto conhecimento através de seus conselhos e rigorosas correções. A todos os professores que tive até chegar aqui e que me ensinaram a arte da odontologia, incluindo meu professor e amigo Filipe Castro.

Também gostaria de mencionar minha passagem pela universidade em Madrid e as pessoas que me apoiaram e estiveram ao meu lado lá: meu tio Andrés García Notario,

meus amigos de Almería Alejandro Puertas e Leandro López, e meus amigos Santiago Fernández e Rodolfo Ruiz, com quem compartilhei momentos significativos da minha vida.

Também estou grato ao Porto e a Portugal, esta cidade magnífica e o seu povo, este país tão bonito com tantos recantos maravilhosos que descobri e continuarei a descobrir, uma parte de mim viverá sempre aqui. E por último, mas não menos importante, a mim mesmo, por perseguir este objetivo até ao dia de hoje, praticando como ninguém e como nunca a arte da resiliência. Depois de tudo o que passei, de todas as experiências vividas e de todos os obstáculos no caminho, aguentei estoicamente até alcançar o meu grande projeto de vida profissional. Gostaria de acrescentar também que o que consegui só se alcança de uma maneira, e é aguentando. Não importa quantas vezes caías, mas quantas vezes te levantes, e para qualquer pessoa que esteja a seguir um sonho, direi que é possível, que se pode, que é alcançável, que acredite em si mesma e que se levante sempre.

Obrigado a todos de coração.



## Índice

Resumo .....	v
Abstract.....	vi
Agradecimentos.....	vii
Siglas e Abreviaturas .....	x
Índice de Tabelas .....	xii
Índice de Figuras.....	xiii
<b>I. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1. Materiais e Métodos .....	3
<b>II. DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>4</b>
1. Doença de Alzheimer .....	4
i. Diagnóstico.....	4
ii. Biomarcadores .....	7
iii. Terapêutica .....	7
iv. Manifestações orais.....	8
2. Doença de Parkinson.....	11
i. Diagnóstico.....	12
ii. Biomarcadores .....	13
iii. Terapêutica .....	13
iv. Manifestações orais.....	15
3. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) .....	18
i. Diagnóstico.....	21
ii. Biomarcadores .....	22
iii. Terapêutica .....	23
iv. Manifestações orais.....	23
<b>III. DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>IV. CONCLUSÃO .....</b>	<b>29</b>
<b>V. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>30</b>

## Índice de Siglas e Abreviaturas

AChE: Acetilcolinesterase (do inglês, *acetylcholinesterase*)

A $\beta$ : Péptido beta-amilóide (do inglês, *amyloid beta peptide*)

C9orf72: quadro de leitura aberto 72 do cromossoma 9 (do inglês, *chromosome 9 open reading frame 72*)

CgA: Cromogranina A

DGS: Direção Geral de Saúde

DJ-1: Proteína deglicase

DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association*

ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica

FDA: Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (do inglês, *Food and Drug Administration*)

FDG: Fluorodeoxiglicose

fELA: ELA familiar

FUS: Proteína fundida em sarcoma (do inglês, *Fused in Sarcoma*)

IgG: Imunoglobulina G

IL: Interleucina

LCR: Líquido cefalorraquidiano

LCS: Líquido cerebrospinal

MCI: Incapacidade cognitiva ligeira (do inglês *médium cognitive incapacity*)

NIA-AA: *National Institute on Aging e a Alzheimer's Association*

NfL: Neurofilamento de cadeia leve (do inglês, *neurofilament light chain*)

NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

NMDA: N-metil-D-aspartato

NMI: Neurónios Motores Inferiores

NMS: Neurónios Motores Superiores

PET: Tomografia de emissão de positrões (do inglês, *positron emission tomography*)

pNfH: Neurofilamento de cadeia pesada fosforilado (do inglês, *phosphorylated neurofilament heavy chain*)

p-Tau: Proteína Tau hiperfosforilada (do inglês, *phosphorylated Tau protein*)

RNS: Espécies reativas de azoto (do inglês, *reactive nitrogen species*)

ROS: Espécies reativas de oxigénio (do inglês, *reactive oxygen species*)

sELA: ELA esporádica

SNC: Sistema Nervoso Central

SOD1: Superóxido dismutase 1

TARDBP: Proteína de ligação ao DNA TAR (do inglês, *TAR DNA-binding protein*)

TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, *tumor necrosis factor alpha*)

t-Tau: Proteína Tau total (do inglês, *total Tau protein*)

WHO: Organização Mundial de Saúde (do inglês, *World Health Organization*)

## Índice de Tabelas

Tabela 1: Resumo da classificação A/T/N (adaptado de Lloret et al., 2019). .....	6
Tabela 2: Medicação da Doença de Parkinson e implicações orais (adaptado de DeBowes et al., 2013). .....	14
Tabela 3: Manifestações orais comuns na doença de Parkinson (adaptado de DeBowes et al., 2013). .....	15
Tabela 4: “Critérios El Escorial revistos” para o diagnóstico de ELA (adaptado de Dengler et al., 2010). .....	21
Tabela 5: “Critérios de Awaji” para o diagnóstico de ELA (adaptado de De Carvalho & Swash, 2009). .....	22

## **Índice de Figuras**

Figura 1: Representação esquemática da fisiopatologia da ELA (adaptado de Goodall & Morrison, 2006).....	20
--	----

## **I. INTRODUÇÃO**

O termo genérico "doenças neurodegenerativas" refere-se a um amplo grupo de doenças cerebrais com manifestações neuropatológicas e clínicas altamente diversas.

As doenças neurodegenerativas são um conjunto de patologias que afetam os neurónios, as unidades básicas do sistema nervoso. Estas patologias são caracterizadas por um processo progressivo de degeneração neuronal e morte do cérebro e/ou outras partes do sistema nervoso central (SNC) ou periférico (Alvarenga et al., 2021).

Estas patologias têm características em comum, uma vez que estão todas associadas à destruição celular progressiva e irreversível do sistema nervoso, levando a uma condição de doença crónica. O que as distingue entre si são os diferentes grupos neuronais ou áreas cerebrais afetadas em cada uma destas doenças, levando a diferentes sintomas e evoluções. Estas doenças são incuráveis, apresentando importantes alterações cognitivas, motoras e fisiológicas. Consequentemente, o paciente irá apresentar alterações nas capacidades sociais, o que afeta não só o paciente, mas também todos os familiares e amigos que o rodeiam. Apesar de não terem cura, existem atualmente tratamentos que permitem o controlo dos sintomas e da progressão destas doenças, permitindo melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Durães et al., 2018; Dugger & Dickson, 2017; Ehrenberg et al., 2020).

As doenças neurodegenerativas mais comuns são a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

De acordo com o relatório “*Dementia in Europe Yearbook 2019*” contabilizaram-se acima de 8 milhões de pessoas dementes no ano de 2018, dos quais 193 mil correspondiam a pessoas em Portugal. Este relatório também indica que a previsão para Portugal será de aproximadamente 230 mil dementes em 2025 e 347 mil em 2050 (Gonçalves-Pereira et al., 2021).

A doença de Alzheimer é caracterizada como um transtorno neurocognitivo de desenvolvimento gradual. Esta patologia afeta inicialmente o hipocampo, região do cérebro responsável pela memória, incapacitando posteriormente outras áreas cerebrais. Esta é a principal causa de demência nos idosos, interferindo diretamente na sua autonomia e qualidade de vida. Na fase leve, a doença é marcada por sintomas como a

perda de memória e prejuízo na aprendizagem, que podem ser acompanhados por dificuldades motoras. Nas fases mais avançadas, os pacientes apresentam diminuição da capacidade cognitiva, executiva, motora e de linguagem (Gao, Chu & Young, 2020).

A doença de Parkinson é um distúrbio crônico, com progressão lenta, que afeta o sistema nervoso central. Esta patologia é caracterizada por tremor de repouso, rigidez muscular, movimentos lentos e instabilidade postural (Cabreira & Massano, 2019; Fernandez, 2012).

A ELA é uma doença neurodegenerativa que afeta o sistema motor neural, composto por neurónios motores corticais, medulares e espinais, responsáveis pela ativação muscular do sistema esquelético voluntário, produzindo paralisia rápida e progressiva de todo este sistema, até causar a morte por insuficiência respiratória. Com exceção de alguns casos que apresentam origem genética, a causa da grande maioria dos casos, de aparecimento esporádico, é desconhecida. Não existe cura para esta doença, no entanto, o fármaco riluzol, e possivelmente a edaravona, conseguem aumentar a sobrevivência por uns meses (Loyola et al., 2022; Khairoalsindi & Abuzinadah, 2018).

Para o diagnóstico precoce e acompanhamento da progressão destas doenças têm sido utilizados certos biomarcadores que são proteínas com caráter patológico, que foram identificadas na saliva. São exemplos destes biomarcadores a proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau) e o péptido  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ), que estão associadas à doença de Alzheimer, a proteína deglicase-1 (DJ-1) e a proteína  $\alpha$ -sinucleína, relacionadas com a doença de Parkinson e a cromogranina à associada à ELA (Jafari et al., 2021; Janigro et al., 2020).

Para fornecer atendimento competente aos pacientes, os médicos dentistas devem entender a fisiopatologia, manifestações e complicações orais destas doenças, de modo a permitir estabelecer um plano de tratamento adequado, sendo importante uma abordagem multidisciplinar (Auffret et al., 2021).

Este trabalho descreve os aspetos fisiopatológicos das doenças de Alzheimer, Parkinson e ELA e as suas manifestações orais, assim como recomendações para o acompanhamento oral destes pacientes.

## **1. Materiais e Métodos**

Na realização desta revisão narrativa foi feita uma pesquisa da literatura de referência, tendo sido usados os motores de busca “PubMed” e o “Google Académico”. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “doenças neurodegenerativas”, “alterações orais”, “terapia farmacológica”, “doença de Alzheimer”, “doença de Parkinson” e “esclerose lateral amiotrófica”.

Para a escolha dos artigos foram aplicados critérios de inclusão e exclusão.

Como critérios de inclusão enumeram-se os seguintes: (1) Artigos publicados em idioma: Inglês, Espanhol e Português; (2) Limite Temporal: artigos publicados entre 2005 e 2022; (3) Tipologia do artigo científico: artigos de revisão narrativa e sistemática e casos clínicos; (4) Artigos de acesso aberto e com abstract disponível.

Os critérios de exclusão corresponderam aos seguintes: (1) Artigos que após a leitura do resumo não apresentavam conteúdo científico relevante para esta revisão; (2) Estudos secundários (revisão bibliográfica, revisão sistemática e meta-análise); (3) Estudos que não se encuandran nos objetivos deste trabalho.

Desta pesquisa resultou um total de 465 artigos que foram selecionados primeiramente pelos títulos, seguidamente pela leitura dos abstracts e, finalmente, do artigo integralmente. Destes, foram selecionados 113 artigos, que se mostraram mais pertinentes para o desenvolvimento do trabalho. Foi também realizada pesquisa em livros científicos da área e em sites de referência sobre os assuntos abordados.



## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Doença de Alzheimer

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

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

Na doença de Alzheimer verifica-se perda de neurónios no cérebro e a presença de placas senis contendo o péptido  $A\beta$  e emaranhados neurofibrilares de p-Tau. As formas tóxicas solúveis do péptido  $A\beta$  e da proteína Tau podem contribuir para perturbar o funcionamento e a neurodegeneração (Cerajewska et al., 2015).

Foi proposto por Singhrao & Olsen (2018) que a interleucina-1 (IL-1) favorece a contínua deposição de  $A\beta$  no cérebro. Os depósitos insolúveis do péptido  $A\beta$  (placas amiloides) no cérebro de indivíduos com doença de Alzheimer são a consequência da proteólise da proteína precursora amiloide (APP). As enzimas geradoras de  $A\beta$  são conhecidas como  $\beta$ -secretase 1 ou BACE 1, associada à enzima  $\gamma$ -secretase na forma familiar da doença de Alzheimer (Singhrao & Olsen, 2018).

#### i. Diagnóstico

Atualmente, o diagnóstico da doença de Alzheimer decorre maioritariamente nas fases mais avançada da doença, quando vários dos sinais e sintomas começam a estar presentes (DeMarshall et al., 2016).

Os primeiros critérios de diagnóstico foram estabelecidos pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) e pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association* (DSM-IV), em 1984. Estes critérios definem a Doença de Alzheimer como uma síndrome, e o seu diagnóstico tem três graus de certeza: provável, possível e definitivo. Este último geralmente exige confirmação histopatológica post-mortem para confirmação do diagnóstico (Lloret et al., 2019).

Em 2011, o *National Institute on Aging* e a *Alzheimer's Association* (NIA-AA) definiram novos critérios de diagnóstico que separaram a doença em três etapas clínicas, cada uma com a sua própria recomendação diagnóstica. A primeira é a fase pré-clínica que apresenta alterações patológicas do cérebro, que podem estar a decorrer décadas antes da doença, sem sintomas clínicos evidentes. Nesta fase, podem ser observadas alterações nos biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) e na imagem, embora, não se possa prever qual destes indivíduos irá desenvolver demência. A segunda fase é a da incapacidade cognitiva ligeira (MCI), marcada por sintomas de perda de memória, mas que não interferem com a sua independência e podem ou não progredir para doença de Alzheimer. A fase final é a doença de Alzheimer, em que os sintomas são suficientemente significativos para prejudicar a capacidade da pessoa atuar de forma independente (Lloret et al., 2019).

Surgiu uma nova classificação com a ajuda dos biomarcadores, o sistema A/T/N, elaborado pelo NIA-AA. Este sistema inclui um sistema binário (positivo ou negativo) de acordo com o biomarcador que é medido. "A" refere-se ao valor de um biomarcador amiloide (amiloide na tomografia de emissão de positrões (PET) ou A $\beta$ 42 no líquido cefalorraquidiano (LCS)), "T" ao valor de um biomarcador Tau (p-Tau no LCS, ou Tau PET), e "N" aos biomarcadores de neurodegeneração ou lesão neuronal (18Fluorodeoxiglicose (18FDG) por PET ou total-Tau no LCS). Uma pessoa com um biomarcador "A" positivo é classificada como possuidora de alterações patológicas de Alzheimer, e as pessoas com biomarcadores positivos em ambas as categorias "A" e "T" são classificadas como tendo doença de Alzheimer. Embora não esteja indicado para ser utilizado em contextos clínicos, este quadro junta todos os biomarcadores. Esta classificação permite mudar a ideia da doença de Alzheimer como uma doença clínica

**Doenças neurodegenerativas e sua relação com alterações da cavidade oral – revisão narrativa**

para uma doença biológica que, na realidade, começa décadas antes de qualquer sintoma surgir (Lloret et al., 2019).

Tabela 1: Resumo da classificação A/T/N (adaptado de Lloret et al., 2019).

Perfis A/T/N	Resultados dos Biomarcadores	Diagnóstico
<p>Diagrama de perfil A+/T+/N+ mostrando a transição de A+ para T+ e N+, e de T+ para N+ e N-.</p>	<p>Doença de Alzheimer</p> <p>Doença de Alzheimer</p> <p>Mudanças patológicas compatíveis com doença de Alzheimer mas que não se suspeita ser Doença de Alzheimer</p> <p>Mudanças patológicas compatíveis com doença de Alzheimer</p>	<p>Espetro da doença de Alzheimer</p>
<p>Diagrama de perfil A-/T+/N+ mostrando a transição de A- para T+ e N+, e de T+ para N+ e N-.</p>	<p>Sem mudanças patológicas da doença de Alzheimer</p> <p>Sem mudanças patológicas da doença de Alzheimer</p> <p>Sem mudanças patológicas da doença de Alzheimer</p> <p>Biomarcadores normais</p>	<p>Não atingido pela doença de Alzheimer</p>

Os critérios referidos são também utilizados em Portugal. De acordo com a norma 053/2011 elaborada pela Direção Geral de Saúde (DGS), para realizar um diagnóstico da doença de Alzheimer pode recorrer-se a uma avaliação cognitiva, avaliação das atividades da vida diária, das alterações psicológicas e comportamentais e avaliação imagiológica inicial (DGS, 2011).

A avaliação cognitiva é realizada através de testes como o “mini-exame de estado mental” que caracteriza a percepção do tempo e espaço, o registo (pelo número de tentativas de decorar o nome de 3 objetos), atenção, cálculo (através de subtrações em série) e memória (tentar recordar o nome dos três objetos) além da capacidade de linguagem, escrita e leitura (Santiago et al., 2008).

## **ii. Biomarcadores**

### Péptido A $\beta$ 42 e proteína Tau

Até ao momento existem 3 biomarcadores que são quantificáveis no LCR e que possivelmente podem ser usados no diagnóstico da doença de Alzheimer: péptido A $\beta$ , proteína Tau total (t-Tau) e p-Tau (Scheltens et al., 2016; Simrén et al., 2020).

Uma das principais características da doença de Alzheimer é a presença de placas extracelulares de péptido A $\beta$ , apresentando duas isoformas: o A $\beta$ 40 e o A $\beta$ 42. O A $\beta$ 42 promove a agregação do péptido, a fosforilação da proteína Tau e a formação das placas, sendo por isso mais patogénico do que o A $\beta$ 40 (Alves et al., 2012; Colvin et al., 2016; Tiwari et al., 2019).

A forma p-Tau está ligada à patogénese da doença de Alzheimer. Indivíduos com doença de Alzheimer apresentam uma propensão para o aumento dos níveis da p-Tau, havendo uma clara distinção entre o grupo controlo saudável e o grupo de indivíduos com doença de Alzheimer (Hampel et al., 2010). Deste modo, a proteína p-Tau surge como um potencial biomarcador no auxílio do diagnóstico, e da progressão da doença de Alzheimer bem como na monitorização do doente face à terapêutica farmacológica utilizada (Hampel et al., 2010; Shi et al., 2011).

Níveis baixos do péptido A $\beta$ 42, combinados com uma subida dos níveis de t-Tau e p-Tau no LCR, são considerados biomarcadores sensíveis, precisos e diferenciais para o diagnóstico da doença de Alzheimer num estado inicial (Chu, 2012; Simrén et al., 2020).

## **iii. Terapêutica**

A terapêutica existente para a doença de Alzheimer está longe de ser a ideal. Neste momento, a terapêutica existente apenas serve para aliviar os sintomas cognitivos, assim

como os sintomas comportamentais e psicológicos da demência e diminuir a progressão da doença (Mendiola-Precona et al., 2016).

Existem diversas classes de medicamentos que são utilizados como estratégia terapêutica desta patologia:

- Antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepinas e psicoestimulantes
- Anti-inflamatórios
- Antagonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA)
- Inibidores da acetilcolinesterase (AChE)
- Antioxidantes

#### **iv. Manifestações orais**

Estudos têm mostrado que pacientes com demência têm maior retenção de raízes, assim como maior incidência de cáries dentárias e consequente dor orofacial. Existem também diferenças significativas em termos de dentes cariados, perdidos e obturados, que tendem a ocorrer mais frequentemente nas pessoas com esta doença. Mais ainda, verifica-se que a utilização de próteses é consideravelmente menor em pessoas com demência grave (Delwel et al., 2017).

Além disso, os pacientes com doença de Alzheimer têm uma maior prevalência de problemas periodontais, como periodontite e gengivite (inflamação das gengivas), sangramento gengival (sangramento das gengivas), estomatite (inflamação da boca e lábios), candidíase oral (infecção fúngica) e xerostomia (boca seca) (Gao, Chu & Young, 2020).

#### Xerostomia

A xerostomia é um sintoma comum em indivíduos idosos devido ao processo natural de envelhecimento. Também pode ser um efeito colateral de medicamentos. Os pacientes com doença de Alzheimer estão frequentemente a tomar vários medicamentos que podem causar xerostomia e redução do fluxo de saliva. A xerostomia está associada a cárie dentária, doença periodontal, estomatite, infecções fúngicas e desconforto na mastigação (Gao, Chu & Young, 2020).

Estudos descobriram que pacientes com Alzheimer apresentam fluxo de saliva reduzido, o que pode levar a maior acumulação de placa, cárie, inflamação periodontal e halitose (Delwel et al., 2018).

#### Perda dentária

A perda de dentes é um indicador de má saúde oral. Acredita-se que a relação é bidirecional por natureza. A demência pode levar a deficiente higiene oral e, conseqüentemente, à perda de dentes. Mas o inverso também pode ser verdadeiro. A perda de dentes pode levar a má função mastigatória, o que, por sua vez, pode afetar a ingestão nutricional e o funcionamento do cérebro por diminuição das células piramidais e dos níveis de acetilcolina no hipocampo contribuindo possivelmente para a perda de memória, levando a um agravamento da demência (Campos, Ribeiro & Rodrigues Garcia, 2018).

Aragón et al. (2018) pretenderam realizar uma avaliação da saúde bucal num grupo de pacientes com doença de Alzheimer. Neste estudo os pacientes com doença de Alzheimer apresentaram, em comparação com o grupo controle, menos dentes, menos sextantes periodontais saudáveis, pior higiene oral, maior uso de próteses removíveis, maior incidência de infecção por *Candida* e quelite, menor fluxo salivar e menor capacidade tampão (Aragón et al., 2018).

Já no estudo de D'Alessandro et al. (2018) os pacientes com doença de Alzheimer apresentavam maior número de dentes cariados, maior índice periodontal e índice gengival. O baixo nível de saúde oral diminuiu progressivamente com o aumento da gravidade da doença (D'Alessandro et al., 2018).

#### Doença periodontal

A relação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer foi estabelecida na base de que uma doença periodontal não controlada poderá desenvolver e aumentar o fenômeno de neuroinflamação observado na doença de Alzheimer já que a inflamação periodontal irá fornecer citocinas pro-inflamatórias ao nível sistêmico e, portanto, ao nível do SNC que poderão contribuir para o aumento da neuroinflamação (Ghaur & Aghnietri, 2015).

Alguns microorganismos periodontais têm a capacidade de invadir o cérebro. Já foram encontrados em abscessos cerebrais *Aggregabacter actinomycetemcomitans*,

*Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) comprovando esta capacidade de invasão do SNC (Upoor et al., 2013).

Em 2019, Dominy et al. colocaram a hipótese de que a infecção por *P. gingivalis* atua na patogênese da doença de Alzheimer através da secreção de gengipaínas que promovem danos neuronais. No estudo que realizaram verificaram que as reações imunitárias no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer promovida pelas gengipaínas eram significativamente maiores do que no cérebro de pacientes controle que não tinham doença de Alzheimer. Estes investigadores repararam que, além de serem capazes de aumentar a produção de A $\beta$ , as gengipaínas eram capazes de fragmentar a proteína Tau favorecendo assim a sua hiperfosforilação. Além disso, identificaram o ADN de *P. gingivalis* nos cérebros de pacientes com doença de Alzheimer e no LCR de sujeitos vivos diagnosticados com provável desenvolvimento de doença de Alzheimer, sugerindo que o ADN de *P. gingivalis* no LCR pode servir como biomarcador de diagnóstico diferencial, o que poderia permitir um diagnóstico precoce desta doença (Dominy et al., 2019).

Tiisanoja et al. (2019) estudaram se a cárie dentária, a doença periodontal, a estomatite e a respetiva carga inflamatória se encontram associadas à doença de Alzheimer diagnosticada e à demência em pessoas idosas com mais de 75 anos. A população do estudo incluiu 170 indivíduos. Este estudo mostrou que as cáries dentárias, o número de dentes cariados e a carga inflamatória estão associados a maior probabilidade de ter doença de Alzheimer. Também a doença periodontal e a estomatite foram associadas, embora de forma não estatística, à doença de Alzheimer e à demência. As estimativas de risco para qualquer tipo de demência foram, na maioria dos casos, inferiores às da doença de Alzheimer (Tiisanoja et al., 2019).

Em 2014, Souza Rolim et al. avaliaram o efeito dos tratamentos dentários em pacientes com Alzheimer. Foram escolhidos 29 pacientes com MCI. Estes pacientes foram avaliados por um neurologista e posteriormente por um médico dentista que fez uma avaliação geral realizando um questionário clínico, uma avaliação das disfunções temporomandibulares, um questionário McGill sobre a dor, protocolo de impacto de saúde oral, índice de dentes cariados, perdidos e obturados, e análise periodontal completa. Todos os pacientes foram avaliados 3 vezes: a primeira vez antes do tratamento dentário; a segunda vez 1 mês após o tratamento dentário; e o último seis meses depois da segunda avaliação. Este estudo mostrou redução na frequência de dor, limitações

mandibulares, índices periodontais, e melhora na qualidade de vida e no comprometimento funcional e cognitivo após o tratamento dentário. Foi também realçado que as queixas orofaciais e intensidade de dor também diminuíram (Souza Rolim et al., 2014).

Mais recentemente, Zhang et al. (2021) realizaram um estudo que avaliou o efeito de um programa de treino de cuidadores na higiene bucal de pacientes com doença de Alzheimer durante um período de seis semanas com medições feitas no início e a cada duas semanas a partir daí. Este estudo incluiu um grupo controle que foi exposto apenas a um vídeo de instruções de higiene oral de 15 minutos sobre o papel da placa bacteriana na doença dentária e um método de escovagem. Incluiu ainda um grupo de treino limitado que recebeu uma sessão de treino individual adicional para aperfeiçoar ainda mais o método de escovagem, e um grupo de treino abrangente que recebeu formação adicional nas semanas 2 e 4. Estes investigadores identificaram um índice de placa basal de  $3,86 \pm 0,80$  no grupo controle,  $3,84 \pm 0,64$  no grupo com treino limitado e  $3,77 \pm 0,66$  no grupo com treino abrangente. Após seis semanas de acompanhamento, o índice de placa de cada grupo diminuiu para  $3,20 \pm 0,68$ ,  $3,03 \pm 0,59$  e  $2,46 \pm 0,52$ , respetivamente. O índice gengival basal foi de  $1,92 \pm 0,28$ ,  $1,97 \pm 0,36$  e  $1,95 \pm 0,31$  nos grupos controle, treino limitado e treino abrangente, respetivamente. Após seis semanas de acompanhamento, estes valores caíram para  $1,64 \pm 0,34$ ,  $1,51 \pm 0,39$  e  $1,24 \pm 0,24$ , respetivamente (Zhang et al., 2021). Apesar dos resultados, deve-se ter em consideração que Zhang et al. (2021) realizaram este ensaio clínico com cuidadores que receberam treino formal para cuidar de idosos, o que não é o normal. A maioria dos doentes é cuidada por cuidadores informais com apenas experiência do dia-a-dia e acesso limitado a recursos adicionais.

## **2. Doença de Parkinson**

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, logo a seguir à doença de Alzheimer (Cabreira & Massano, 2019). Afeta 41 em 100 mil indivíduos na quarta década de vida e mais de 1900 em 100 mil indivíduos acima dos 80 anos de idade (Cacabelos, 2017).

A doença de Parkinson é caracterizada pela perda de neurónios dopaminérgicos na substância negra, e pela presença de inclusões intraneuronais, conhecidas como corpos de Lewy e neurites de Lewy (Ferreira et al., 2015). Estes depósitos originam-se pela acumulação anormal da proteína  $\alpha$ -sinucleína no tecido neuronal no início da doença



provocando disfunção neuronal que vai sendo progressiva até culminar com a morte celular (Ferreira et al., 2015).

Os défices comportamentais e cognitivos observados nestes pacientes encontram-se relacionados com estas alterações patológicas. No entanto, a acumulação de corpos de Lewy e neurites de Lewy não se restringe apenas à substância negra, mas estende-se a diversas regiões do cérebro, incluindo zonas que estão relacionadas com a memória, tal como o hipocampo e o córtex cerebral (Schapira, 2011).

Clinicamente, a doença de Parkinson caracteriza-se por alterações motoras, como rigidez muscular, tremor em repouso, bradicinesia (movimentos lentos) e alterações posturais e de marcha (Cabreira & Massano, 2019; Fernandez, 2012). Os pacientes também manifestam sintomas não motores como depressão, dor, alterações de humor, distúrbios de sono e disfagia, que se tornam mais graves à medida que a doença progride (Atik et al., 2016).

### **i.Diagnóstico**

A precisão do diagnóstico da doença de Parkinson depende da experiência do profissional na identificação dos sinais cardinais, assim como dos sintomas associados, principalmente no estágio inicial da doença (Montenegro & Marchini, 2013).

O diagnóstico pode ser influenciado por vários fatores, nomeadamente pela duração da doença, a idade do indivíduo e a experiência do clínico (Montenegro & Marchini, 2013; Postuma et al., 2015). Por isso, estes pacientes requerem uma anamnese cuidadosa e exame clínico inerentes aos seus problemas físicos e psicológicos (Kaplan, 2008). Numa fase inicial, os sinais e sintomas são difíceis de identificar, e passam despercebidos devido às alterações normais do envelhecimento (Harris et al., 2013).

Para diagnosticar a doença de Parkinson é necessário ter em conta a presença dos seguintes sintomas: tremor, rigidez e bradicinesia, geralmente com início assimétrico. A instabilidade postural, embora também seja considerada um sinal cardinal da doença, não é utilizada para fazer o diagnóstico pois costuma manifestar-se principalmente em estádios mais avançados (Montenegro & Marchini, 2013).

O diagnóstico absoluto desta patologia só poder ser assegurado por autópsia, onde são confirmados entre 75% a 95% dos diagnósticos (Postuma et al., 2015).

## **ii. Biomarcadores**

Os biomarcadores mostram um elevado potencial na forma como podem refletir a patogénese da doença de Parkinson. As amostras facilmente acessíveis do ponto de vista clínico são o LCR, sangue, urina e saliva (Ren et al., 2015), sendo os biomarcadores mais testados a  $\alpha$ -sinucleína e a proteína DJ-1 (Waragai et al., 2010).

### $\alpha$ -Sinucleína

A  $\alpha$ -sinucleína é uma pequena proteína, presente em grandes concentrações nos terminais pré-sinápticos, que pode ser encontrada também na mitocôndria e no núcleo das células neuronais (Hashimoto & Masliah, 1999).

A  $\alpha$ -sinucleína é o principal constituinte dos corpos de Lewy, podendo ser encontrada no LCR, saliva ou sangue. Os níveis de  $\alpha$ -sinucleína no sangue encontram-se mais elevados no cérebro de indivíduos com a doença de Parkinson comparativamente com controlos saudáveis (Atik et al., 2016). Já os níveis salivares de  $\alpha$ -sinucleína nestes doentes são menores em relação aos indivíduos saudáveis (Vivacqua et al., 2016).

### DJ-1

A DJ-1 é uma proteína multifuncional que se localiza no citoplasma, no núcleo e na mitocôndria das células, podendo assumir função antioxidante e reguladora da transcrição, ficando aumentada em situações de stress oxidativo (Ariga et al., 2013).

As amostras usadas na quantificação da DJ-1 podem ser recolhidas no LCR, no sangue e na saliva. Um estudo constatou que as concentrações de DJ-1 no LCR de indivíduos com doença de Parkinson eram mais elevadas numa fase inicial da doença, podendo este ser um potencial biomarcador nas fases precoces da doença de Parkinson (Waragai et al., 2010).

## **iii. Terapêutica**

A administração de medicamentos é geralmente iniciada quando os sintomas interferem com os níveis de funcionalidade do paciente (Bakke et al., 2011). A terapêutica que se encontra disponível para a doença de Parkinson tem sido eficaz na melhoria dos sintomas motores (Cabreira & Massano, 2019).

## Doenças neurodegenerativas e sua relação com alterações da cavidade oral – revisão narrativa

Desde a década de 60 que a levodopa tem sido utilizada para tratar a doença de Parkinson, continuando a ser o fármaco mais eficaz e de referência (Zappia et al., 2009), embora em alguns indivíduos a eficácia da medicação esteja diminuída (DeBowes et al., 2013). A levodopa, ao ser capturada pelos neurónios remanescentes dos gânglios basais e transformada em dopamina (DeBowes et al., 2013), facilita a transmissão sináptica e permite a normalização parcial da transmissão dopaminérgica no sistema nigroestriado (Bakke et al., 2011; Ferraz, 2009).

O efeito da levodopa diminui com o tempo, e após pelo menos 5-10 anos de tratamento, metade dos pacientes mostra-se refratário à medicação. O efeito da levodopa varia durante um ciclo de 24h com um período ativo (ON) e um período inativo (OFF), em que o medicamento é ineficaz (Bakke et al., 2011; Ribeiro et al., 2016).

A levodopa pode ser prescrita isoladamente ou em combinação com outros medicamentos (Bakke et al., 2011), tais como, a carbidopa, a entacapona (DeBowes et al., 2013) e a benserazida (Friedlander et al., 2009). Estes medicamentos aumentam a quantidade de levodopa disponível no cérebro, uma vez que previnem a sua conversão em dopamina na circulação sistémica (Friedlander et al., 2009).

Existem ainda outros medicamentos usados na doença de Parkinson, tais como a amantadina, benzotropina e biperideno (DeBowes et al., 2013).

Alguns medicamentos têm efeitos secundários graves (Bakke et al., 2011), podendo surgir, entre outras, algumas manifestações orais, tais como xerostomia, bruxismo, garganta seca, gengivite, edema da língua, alteração do paladar, glossite e hipotensão ortostática, como se pode ver na Tabela 2 (DeBowes et al., 2013).

Tabela 2: Medicação da Doença de Parkinson e implicações orais (adaptado de DeBowes et al., 2013).

Nome	Xerostomia	Bruxismo	Garganta Seca	Gengivite	Edema da língua	Alteração do paladar	Glossite	Hipotensão Ortostática
Amantidina	X							X
Benzotropina	X							
Biperidina	X							
Bromocriptina								X
Cabergolina	X							X
Levodopa	X	X						X

**Doenças neurodegenerativas e sua relação com alterações da cavidade oral – revisão narrativa**

Levodopa e Carbidopa	X	X				X	X	X
Levodopa e Entacapona	X					X	X	X
Pergolide	X							X
Pramipexol								X
Procyclidina	X							
Rasagilina	X							
Ropinirol	X			X	X		X	X
Selegilina		X				X		
Trihexifenidilo	X		X					

**iv. Manifestações orais**

Segundo a literatura, existem diversas manifestações orais que estão relacionadas com a doença de Parkinson.

Os pacientes com doença de Parkinson têm tendência para ter uma saúde oral e periodontal comprometida devido à falta de controlo muscular orofacial (Bakke et al., 2011; Haralur, 2015). Também apresentam hipo- ou hipersalivação (Bakke et al., 2011), deficiente autocuidado oral devido ao comprometimento da destreza manual, problemas cognitivos, depressão (Haralur, 2015), apatia, alterações do comportamento motor, entre outros (Cicciù et al., 2012; DeBowes et al., 2013). Consequentemente, existe uma maior suscetibilidade ao aumento da incidência de doença periodontal (DeBowes et al., 2013; Haralur, 2015), cárie dentária, perda precoce de dentes (Barbe et al., 2017), placa bacteriana e problemas com próteses dentárias (Bakke et al., 2011; Haralur, 2015).

Na Tabela 3 podemos encontrar algumas manifestações orais presentes nos pacientes com doença de Parkinson.

Tabela 3: Manifestações orais comuns na doença de Parkinson (adaptado de DeBowes et al., 2013).

Cárie dentária
Doença periodontal
Atrição
Dor orofacial
Fratura dentária
Erosão
Xerostomia
Úlceras orais

Falta de retenção da prótese Disfagia Sialorreia
--

### Disfagia

As alterações na deglutição (disfagia) são comuns na doença de Parkinson. Quando o indivíduo tem dificuldade em comer e deglutir, a saúde oral e sistêmica pode ficar alterada, principalmente se isto vier a afetar a toma dos medicamentos (DeBowes et al., 2013).

A disfagia pode também levar a sialorreia, e a excessiva salivação leva à limpeza frequente dos lábios o que pode causar frequentemente queilite angular (DeBowes et al., 2013).

### Sialorreia

Uma das características mais observadas nestes pacientes é a hipersalivação, designada normalmente por sialorreia (Einarsdóttir et al., 2009). Devido à incapacidade de deglutição de saliva, ocorre a sua acumulação na orofaringe (Ou et al., 2015).

A sialorreia tem uma frequência bastante elevada, de até 80% (Serrano-Duenas, 2003) sendo relatada por 32-74% dos pacientes com doença de Parkinson (Egevad et al., 2014; Ou et al., 2015).

### Xerostomia

A xerostomia (sensação de boca seca) é uma das manifestações orais mais comuns nos pacientes com doença de Parkinson e um estimulador de cárie dentária e doença periodontal (DeBowes et al., 2013; Zlotnik et al., 2015; Einarsdóttir et al., 2009).

A xerostomia tem também uma influência negativa na retenção de próteses dentárias por diminuir o efeito capilar necessário à sua adesão na mucosa (Rajeswari, 2010).

Afeta cerca de 55% dos pacientes com doença de Parkinson (Zlotnik et al., 2015), resultando da toma de medicamentos como terapêutica para a doença (DeBowes et al., 2013). Os medicamentos que originam a sensação de boca seca são os antidepressivos tricíclicos, anticolinérgicos, antipsicóticos, anti-histamínicos e beta-bloqueadores (Zlotnik et al., 2015; Einarsdóttir et al., 2009).

No entanto, existem poucos estudos internacionais publicados sobre saúde bucal em pacientes com doença de Parkinson e os que existem são bastante heterogêneos pois apresentam diferentes metodologias, populações e países, o que complica tanto a interpretação como a comparação dos resultados (Auffret et al., 2021).

Em comparação com indivíduos saudáveis, os pacientes com doença de Parkinson parecem ter um estado oral significativamente enfraquecido, com maior incidência de doença periodontal e cárie dentária, o que leva a dentes mais móveis e sua consequente perda. Os pacientes relatam desconforto (dor, boca seca, problemas de prótese), bem como dificuldades mastigatórias (relacionadas com os dentes, a prótese dentária ou a função mastigatória) e disfagia. Estes pacientes têm uma pior percepção da sua saúde oral (Barbe et al., 2017), o que leva à diminuição da qualidade de vida relacionada com a saúde oral.

Em 2020, Lyra et al. conduziram um estudo cujo objetivo primário foi investigar o estado periodontal de pessoas com doença de Parkinson. Em segundo lugar, avaliaram a relação entre as medidas clínicas periodontais e as características clínicas da doença de Parkinson e como a qualidade de vida se relaciona com xerostomia. Uma amostra final de 28 participantes foi incluída, com uma idade média de 72,3 ( $\pm 8,1$ ) anos. O grupo foi composto maioritariamente por homens (82,1%), com doença de Parkinson idiopática (82,1%) e diagnosticada com comprometimento motor moderado a grave (H e Y) (64,3%). A prevalência de periodontite foi elevada (75,0%), sendo a maioria casos graves (fase III) (46,4%). Em média, os participantes tinham 12 dentes em falta e um dente com mobilidade patológica. A percentagem média de inflamação da placa bacteriana e gengiva em toda a boca foi de 37,0% ( $\pm 29,4$ ) e 19,3% ( $\pm 21,1$ ), respetivamente. A maioria dos pacientes relatou o uso de uma escova de dentes manual (75,0%) e uma última consulta ao dentista nos últimos 6 meses (64,3%) (Lyra et al., 2020).

Pacientes com doença de Parkinson leve apresentaram menor prevalência de periodontite grave do que pacientes em estádios mais avançados. O aumento do número de dentes perdidos foi associado à deterioração das tarefas de fala e alimentação. Além disso, piores medidas periodontais foram correlacionadas com níveis deteriorados de rigidez e tremores cinéticos dos membros superiores (Lyra et al., 2020).

Para os médicos dentistas, os pacientes com doença de Parkinson são um desafio, pois os sintomas desta doença complicam os planos de tratamento, a sua execução e o resultado. Hipocinesia, bradicinesia, distúrbios da marcha, hipotensão ortostática, deformações posturais e problemas musculares (espasmos, rigidez, tremores e discinesia) causam dificuldade em entrar e sair da cadeira dentária e permanecer parado durante o tratamento dentário (Haralur, 2015; DeBowes, 2013).

Devido às flutuações motoras e não motoras, o comportamento dos pacientes pode mudar de minuto a minuto e pode exigir a interrupção dos procedimentos dentários, enquanto a ansiedade e o stress pioram os sintomas motores. A rigidez muscular, o mau controlo muscular (lábios, mandíbula, língua), o tremor orolingual, a postura deficiente do pescoço e da cabeça ou a disfagia levam a dificuldades no exame dentário e na reabilitação oral, podendo mesmo obrigar ao uso de anestesia geral (Haralur, 2015; DeBowes, 2013; Packer et al., 2009).

As visitas ao dentista por parte destes pacientes devem ser feitas logo no início da manhã, uma vez que é quando o grau de atenção é mais elevado e há maior cooperação do paciente (Cicciù et al., 2012; Haralur, 2015). Neste período do dia, os tremores são menores e os medicamentos têm o seu maior efeito, 60 a 90 minutos após a sua ingestão (Haralur, 2015; Harris et al., 2013; Zlotnik et al., 2015).

### **3. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)**

A ELA é descrita como sendo uma doença neurodegenerativa progressiva rara, incurável e fatal, que afeta o SNC. Caracteriza-se pela degeneração dos neurónios motores, superiores e inferiores no cérebro e na medula espinal (Loyola et al., 2022; Oliveira & Pereira, 2009), mas não afeta as vias sensitivas nem as funções corticais superiores, como por exemplo a inteligência e a memória.

Em pacientes com esta doença são afetados os músculos de controlo voluntário e por isso os doentes perdem a força e a capacidade de mexer os braços, pernas ou mesmo o corpo (Bento-Abreu et al., 2010).

Tal como as doenças de Alzheimer e de Parkinson, a ELA é uma das principais doenças neurodegenerativas (Checkoway et al., 2011). É também conhecida como doença de Charcot, doença de Lou Gehrig ou doença do neurónio motor (Zarei et al., 2015).

O início da doença ocorre entre os 58 e os 60 anos de idade e a esperança média de vida destes doentes após o início da doença ronda os 3 a 4 anos (Talbot et al., 2016). No entanto, alguns pacientes com ELA sobrevivem mais de 10 anos após o desenvolvimento dos sintomas (Chiò et al., 2013). Indivíduos do sexo masculino são ligeiramente mais afetados do que os de sexo feminino, com uma proporção de 1,4:1 (Logroscino et al., 2010).

Aproximadamente 90 a 95% dos casos de ELA são classificados como ELA esporádica (sELA). A causa dos restantes casos é genética, sendo por isso classificada como ELA familiar (fELA) (Masrori & Van Damme, 2020; Zarei et al., 2015; Chattopadhyay & Valentine, 2009). Mais de vinte genes foram já identificados como estando envolvidos no processo de desenvolvimento desta doença, sendo os quatro principais os genes codificantes da superóxido dismutase 1 (gene *SOD1*), da proteína de ligação ao DNA TAR (gene *TARDBP*), da proteína fundida em sarcoma (gene *FUS*) e uma alteração do quadro de leitura 72 – elevada repetição da sequência “GGGGCC” – do cromossoma 9 (*C9orf72*) (Masrori & Van Damme, 2020; Hulisz, 2018; Iguchi et al., 2013; Renton et al., 2014).

Estima-se que atualmente a incidência de ELA é de 2,2/100.000 habitantes/ano na Europa, sendo mais pronunciada em indivíduos de 80 anos ou mais (10,2/100.000 em homens; 6,1/100.000 em mulheres) (Logroscino et al., 2008; Logroscino et al., 2010).

A fisiopatologia da ELA não envolve um único mecanismo, mas um conjunto de alterações celulares e bioquímicas que acabam por provocar a degeneração dos neurónios motores. Nas últimas décadas, tem sido proposta uma série de hipóteses, que não são excludentes e sim complementares umas às outras, que tentam elucidar a fisiopatogenia da ELA (Goodall & Morrison, 2006).

Tendo por base estudos com animais, diversos mecanismos foram propostos para explicar a fisiopatogenia da ELA, como a alteração genética da proteína SOD1. A partir de mutações no gene *SOD1* foi possível descrever o mecanismo de stress oxidativo e a sua relação com a morte neuronal (Obrador et al., 2021). A proteína SOD1 é um poderoso antioxidante que protege as células do dano causado pelos radicais livres. Deste modo, uma mutação no seu gene codificante leva a uma acumulação de radicais livres, que conduzem à degeneração dos neurónios motores (Barber et al., 2006).



Também o glutamato, por ser um neurotransmissor presente em todo o SNC, se tornou alvo de muitos estudos por ter a capacidade de provocar lesão celular em doses superiores ao normal. Este processo é chamado de excitotoxicidade pelo glutamato. Os investigadores descobriram que, quando comparados com pessoas saudáveis, os doentes com ELA têm níveis mais altos de glutamato no plasma e no LCR (Van Den Bosch et al., 2006). Atualmente, os estudos focam-se em tentar compreender que mecanismos levam a uma acumulação desnecessária do glutamato no LCR e como é que este desequilíbrio pode contribuir para o desenvolvimento de ELA.

Na Figura 1 estão representados os diversos mecanismos que provocam lesão nos neurónios motores, que podem contribuir para a evolução da ELA. Estes mecanismos estão interligados, sendo por isso considerada uma doença multifactorial por muitos autores (Goodall & Morrison, 2006).

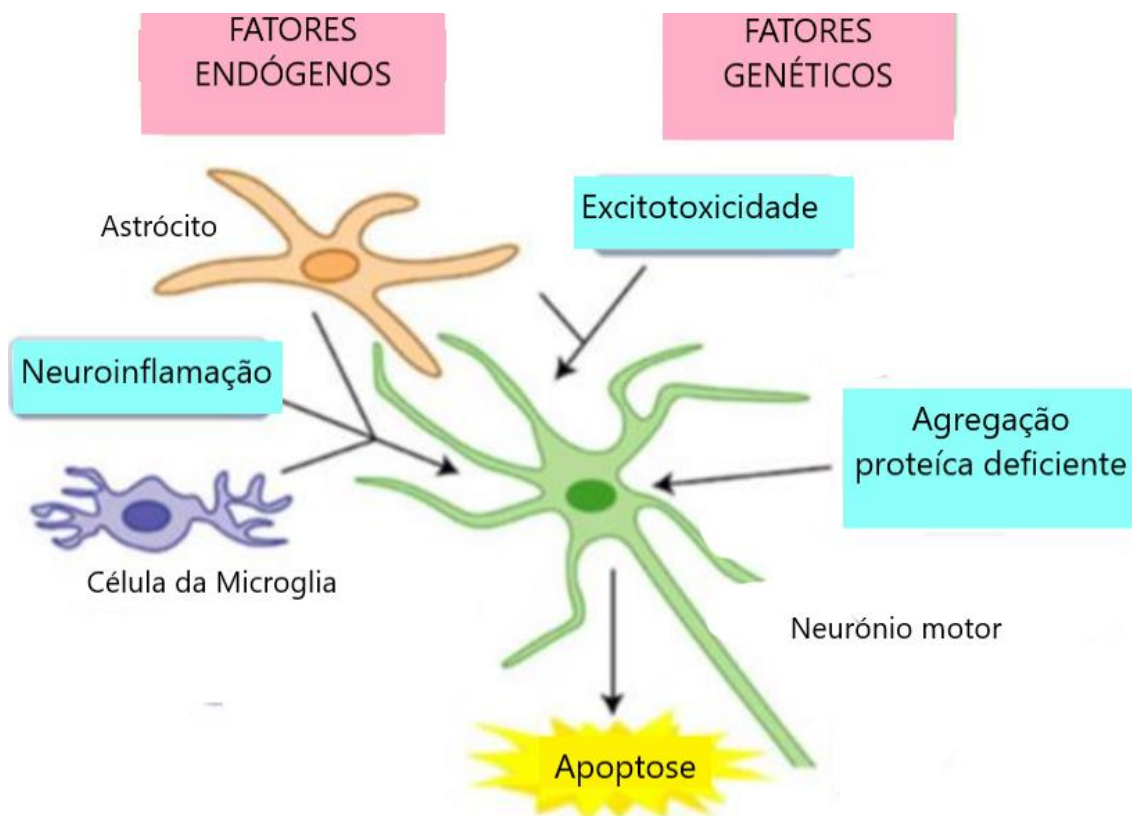


Figura 1: Representação esquemática da fisiopatologia da ELA (adaptado de Goodall & Morrison, 2006).

## i. Diagnóstico

O diagnóstico de ELA em pacientes que têm uma apresentação típica da doença é relativamente simples e baseia-se no reconhecimento de sinais de degeneração dos neurónios motores superiores (NMS) e inferiores (NMI), na presença de um agravamento progressivo dos sintomas ou sinais dentro de uma região ou para outras regiões (Masrori & Van Damme, 2020).

Os critérios de diagnóstico “El Escorial” foram publicados em 1994 pela Federação Mundial de Neurologia e pretendiam padronizar o diagnóstico de ELA. Em 1998, estes critérios foram revistos com o objetivo de aperfeiçoar o diagnóstico, ficando conhecidos como “Critérios El Escorial revistos” ou “Critérios de Airlie House” (De Carvalho & Swash, 2009).

Estes critérios são apresentados na Tabela 4 e classificam os doentes em ELA “clínicamente definida”, “clínicamente provável”, “clínicamente provável com apoio laboratorial” e “clínicamente possível”. No entanto, estes critérios não são adequados para um diagnóstico precoce e para a prática clínica (Dengler et al., 2010).

Tabela 4: “Critérios El Escorial revistos” para o diagnóstico de ELA (adaptado de Dengler et al., 2010).

<b>Presença de:</b>
1. Evidência de degeneração de NMI, por exame clínico, eletrofisiológico e neuropatológico;
2. Evidência de degeneração de NMS por exame clínico;
3. Disseminação progressiva dos sinais e sintomas numa região ou para outras regiões, determinados pela história clínica e exame físico.
<b>Ausência de:</b>
1. Evidência eletrofisiológica e patológica de outra doença ou processo que possa explicar os sinais de degeneração de NMI e NMS;
2. Evidência de neuroimagem de outro processo ou doença que possa explicar os sinais clínicos e eletrofisiológicos.
<b>Categorias diagnósticas:</b>
<b>ELA definida</b>
Sinais de NMS e NMI em 3 regiões.
<b>ELA provável</b>

Sinais de NMS e NMI em 2 regiões com sinais de NMS predominando sobre os sinais de NMI.
<b>ELA provável com apoio laboratorial</b>
Sinais de NMS em 1 ou mais regiões e sinais de NMI definidos por eletromiografia em pelo menos duas regiões.
<b>ELA possível</b>
Sinais de NMS e NMI em 1 região; Sinais de NMS em 2 ou mais regiões; Sinais de NMS e NMI em 2 regiões sem sinais de NMS predominando sobre os sinais de NMI.

Em 2000, foi sugerido um novo conjunto de critérios de diagnóstico, chamados “Critérios de Awaji” (Tabela 5) que vieram permitir aumentar a capacidade de detetar os doentes com ELA, sem aumentar o número de falsos positivos (Dengler et al., 2010; De Carvalho & Swash, 2009).

Tabela 5: “Critérios de Awaji” para o diagnóstico de ELA (adaptado de De Carvalho & Swash, 2009).

<b>ELA clinicamente definida</b>
Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais do NMI e NMS em região bulbar e pelo menos em 2 segmentos espinhais; ou presença de sinais de envolvimento do NMS e NMI em 3 regiões espinhais.
<b>ELA clinicamente provável</b>
Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais do NMI e NMS em pelo menos 2 regiões com manifestações clínicas de NMS necessariamente rostrais ao de NMI.
<b>ELA clinicamente possível</b>
Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais do NMS e NMI em 1 região; ou sinais NMS em 2 ou mais regiões; ou sinais NMI detetados em posição rostral aos do NMS. Exclusão de outros diagnósticos através de estudos de neuroimagem e de laboratório.

## **ii. Biomarcadores**

Até à data não existe nenhum biomarcador que seja específico de diagnóstico de ELA. No entanto, tanto a cromogranina A (CgA) como os neurofilamentos podem ser potenciais biomarcadores para esta patologia (Kaiserova et al., 2017; Xu et al., 2016).

### CgA

A CgA é uma glicoproteína que está presente em vários tecidos neuroendócrinos, sendo armazenada em vesículas na medula adrenal e nos nervos simpáticos e secretada por exocitose (Obayashi et al., 2008).

Foram encontrados níveis mais elevados desta proteína no LCR de doentes com ELA comparativamente a grupos de controlo saudáveis (Kaiserova et al., 2017).

### Neurofilamentos

Os neurofilamentos são proteínas que compõem a maior parte do citoesqueleto neuronal, sendo compostos por três subunidades que se distinguem pela sua diferença de pesos moleculares (cadeia leve, média e pesada) (Xu et al., 2016).

Os neurofilamentos de cadeia leve (NfL) e os neurofilamentos de cadeia pesada fosforilados (pNfH) são os dois tipos de neurofilamentos que são utilizados como biomarcadores, uma vez que são facilmente detetados através de ensaios imunológicos (Vu & Bowser, 2017).

Vu & Bowser (2017) observaram que os níveis de NfL no sangue se apresentavam significativamente mais altos em doentes com ELA do que nos controlos saudáveis e do que em doentes assintomáticos. Também observaram que doentes com ELA apresentavam valores superiores de pNfH no LCR quando comparados com controlos saudáveis, o mesmo acontecendo com os níveis de pNfH plasmáticos (Vu & Bowser, 2017).

### **iii. Terapêutica**

O Riluzol, é o único medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), com benefícios modestos em termos de sobrevivência. Recentemente, o Edaravone, foi considerado eficaz, com capacidade para parar a progressão da doença em estadios iniciais (Jaiswal, 2019).

### **iv. Manifestações orais**

Os pacientes com ELA desenvolvem frequentemente xerostomia, disfagia e sialorreia que são manifestações orais que se refletem na sua qualidade de vida (Loyola et al., 2022).

Além disso, as alterações na qualidade e quantidade de saliva produzida por estes pacientes, podem afetar a integridade dos tecidos orais, pelo que há uma maior predisposição à cárie dentária, doenças periodontais e candidíase bucal (Loyola et al., 2022).

A acumulação de placa bacteriana é também um fator de risco para a pneumonia por aspiração, além de levar à presença de halitose (Bergendal & Mcallister, 2017).

Alves Ferreira et al. (2019) realizaram um estudo que pretendia avaliar o fluxo salivar, os sintomas bucais e a qualidade de vida de pacientes acometidos por doenças neuromusculares, sendo que a ELA foi a doença de base mais prevalente (50%). Foi verificado hiperfluxo salivar em 43,3 % dos pacientes e hipossalivação em 3,3%. Os sintomas orais mais frequentes foram disfagia (56,7%) e xerostomia (43,3%) sendo que os sintomas de disfagia, xerostomia, ardência bucal e sialorreia apresentaram associação estatisticamente significativa com a qualidade de vida dos pacientes (Alves Ferreira et al., 2019).

### Disfagia

Segundo Bergendal & Mcallister (2017), a disfagia é caracterizada pela dificuldade de deglutição, ocasionada pela disfunção dos músculos orofaríngeos e respiratórios devido a degeneração progressiva dos núcleos motores dos pares cranianos IX, X, XI e XII e do trato corticobulbar (Bergendal & Mcallister, 2017).

Como consequência da disfagia orofaríngea, destaca-se a pneumonia por aspiração. De acordo com Spataro et al. (2010), esta é a principal causa de morte dos pacientes com ELA. Neste estudo foram analisadas declarações de óbito de 182 pacientes sendo 81,3% das mortes causadas por insuficiência respiratória devido a pneumonia por aspiração.

### Sialorreia

A sialorreia, ou excesso de saliva, acomete boa parte dos pacientes portadores de ELA sendo este um dos sintomas mais incapacitantes (Sire et al., 2020). Esta situação pode ser causada por disfunção num de dois processos – produção salivar e depuração orofaríngea. A excessiva produção de saliva é normalmente provocada pelos medicamentos usados no tratamento da doença. Já a depuração orofaríngea pode ser provocada por disfagia (Loyola et al., 2022).

Na prática clínica, uma grande variedade de métodos diferentes são usados para reduzir a sialorreia, incluindo injeções de toxina botulínica nas glândulas salivares, medicamentos anticolinérgicos e radioterapia, mas o nível de evidência é geralmente baixo (Dorst, Ludolph & Huebers, 2017).

Num estudo randomizado, em 20 pacientes, Jackson et al. (2009) encontraram que, após 2 semanas, 82% dos pacientes que receberam 2500 unidades de toxina botulínica tipo B por injeção bilateral nas glândulas parótida e submandibular relataram uma impressão global de melhora em comparação com 38% dos pacientes que receberam placebo (Jackson et al., 2009).

Num estudo prospetivo, randomizado, duplo-cego, cruzado em 15 pacientes com ELA e 12 pacientes com doença de Parkinson, Guidubaldi et al. (2011) relataram efeitos semelhantes de injeções bilaterais guiadas por ultrassom de toxina botulínica A (250 U) e B (2500 U) nas glândulas parótida e submandibular. No entanto, estes investigadores descobriram que o efeito da toxina botulínica B tinha uma latência mais curta, custos mais baixos e duração comparável (Guidubaldi et al., 2011).

Já Assouline et al. (2014) aplicaram radioterapia em ambas as glândulas submandibulares e em dois terços de ambas as glândulas parótidas, comparando doses de 10 Gy em 2 frações e 20 Gy em 4 frações. Eles encontraram uma melhoria significativa da *Sialorrhea Scoring Scale* em todos os pacientes e um melhor efeito no grupo com doses elevadas (Assouline et al., 2014).

Numa revisão de Hawkey et al. (2016) sobre a terapia por radiação no controlo de sialorreia, envolvendo 10 estudos e 216 doentes com ELA ou doença de Parkinson, foi observada uma melhoria em 81% dos doentes. No entanto, deve-se ter em conta que a radioterapia pode levar à sensação irreversível de boca seca.

### III. DISCUSSÃO

À medida que a população envelhece prevê-se que a incidência das doenças neurodegenerativas aumente drasticamente. Estima-se que em 2040, morrerão mais pessoas com doença de Alzheimer, doença de Parkinson e ELA do que com cancro do pulmão, do colon, do rim e melanoma maligno, juntos (Fernandez, 2012).

Tal como foi descrito anteriormente, as doenças neurodegenerativas apresentam diversas manifestações orais que podem levar a problemas mais graves, tais como a doença periodontal. A relação entre estas duas doenças tem sido estudada de forma a entender como as doenças neurodegenerativas afetam o aparecimento da doença periodontal, mas também de que forma a presença da doença periodontal pode afetar tanto a doença de Alzheimer como a doença de Parkinson. Surgiu também a questão de se a disbiose oral causa a doença neurodegenerativa, ou é a doença neurodegenerativa que causa a disbiose oral, ou se existe mesmo uma ligação entre ambas.

Em 2021, Alvarenga et al. conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de procurar evidências na associação entre as doenças neurodegenerativas e a periodontite. Dos 12 estudos, oito envolveram indivíduos diagnosticados com doença de Alzheimer e três envolveram pacientes com doença de Parkinson. O outro estudo envolvia doentes com esclerose múltipla. Todos os estudos incluídos relataram níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, níveis de imunoglobulina G (IgG) de bactérias periodontais e/ou parâmetros clínicos de periodontite com as duas doenças concomitantes (algumas doenças neurodegenerativas e periodontite), em comparação com as doenças isoladas (Alvarenga et al., 2021). No entanto, deve-se ter em conta a heterogeneidade dos estudos que foram incluídos na revisão sistemática, como as diferenças nos métodos de avaliação da periodontite e das doenças neurodegenerativas usados nestes trabalhos. Assim sendo, os resultados apresentados nesta revisão devem ser interpretados cautelosamente (Alvarenga et al., 2021).

Os biofilmes orais, doenças orais e os microrganismos associados – como a periodontite e seu patógeno predominante formador de biofilme *P. gingivalis* – demonstraram haver fortes associações com várias doenças humanas sistémicas, como é o caso das doenças neurodegenerativas (Nicholson & Landry, 2022).

Estudos permitiram estabelecer que a doença de Alzheimer pode levar a disbiose oral pois há várias evidências que sugerem que os pacientes de Alzheimer apresentam um declínio na saúde bucal após o início da doença em comparação com indivíduos saudáveis. Este declínio resulta da natureza da doença, que provoca uma alteração no movimento da boca e nos membros necessários para manter a saúde bucal, como escovar os dentes. Portanto, a probabilidade de desenvolver cárie e periodontite em pacientes com doença de Alzheimer aumenta (Watanabe et al., 2018; Sureda et al., 2020).

Existem muitos estudos que se focam na ligação da doença de Alzheimer com a periodontite, que é uma doença oral inflamatória causada pela disbiose de biofilmes de placa bacteriana levando a danos das gengivas e estruturas de suporte dos dentes. Uma teoria atualmente popular é que o aumento da inflamação causada pela periodontite piora a neuroinflamação envolvida na doença de Alzheimer, pois os patógenos periodontais podem libertar ou induzir citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Uppoor et al., 2013; Sureda et al., 2020).

Ide et al. (2016) conduziram um estudo de coorte que rastreou os níveis de marcadores pró-inflamatórios como a proteína C reativa, TNF- $\alpha$  e IL-10 no sangue de 60 pacientes com doença de Alzheimer durante um período de seis meses. No final do estudo, estes investigadores descobriram que a periodontite na linha de base estava associada a níveis aumentados destes marcadores e ao aumento do estado pró-inflamatório durante o período de acompanhamento de 6 meses. Concluíram assim que a periodontite está associada a um aumento no declínio cognitivo na doença de Alzheimer, independente do estado cognitivo basal (Ide et al., 2016).

Um estudo realizado por Franciotti et al. (2021) quantificou a abundância de *P. gingivalis*, um microrganismo comum causador de periodontite, em pacientes com doenças neurodegenerativas (incluindo a doença de Alzheimer), pacientes neurológicos sem doença neurodegenerativa e controlos saudáveis para determinar a existência potencial de uma relação entre o processo neurodegenerativo e a gravidade da periodontite. Estes cientistas descobriram que a abundância de *P. gingivalis* na cavidade oral de pacientes com doenças neurodegenerativas foi significativamente maior do que a encontrada em grupos não doentes e saudáveis. Deste modo, concluíram que estas evidências apoiam a hipótese de que patógenos orais podem induzir uma resposta sistémica de anticorpos, influenciando a progressão da doença (Franciotti et al., 2021).



Semelhante à ligação com a doença de Alzheimer, a disbiose oral e a inflamação sistêmica podem desempenhar um papel no início do desenvolvimento da doença de Parkinson. Fleury et al. (2021) mostraram que os pacientes com doença de Parkinson têm uma ecologia bacteriana oral diferente dos pacientes controle, apresentando maior quantidade de microbiota oral implicada em cárie dentária e periodontite. Em particular, *Streptococcus mutans* foi encontrado aumentado em pacientes com doença de Parkinson, que demonstrou ser capaz de levar à formação de placas amilóides, podendo desempenhar um papel na produção e agregação de  $\alpha$ -sinucleína e inflamação cerebral. Embora a ligação entre a formação de amiloide microbiana e a doença de Parkinson ainda não tenha sido demonstrada, foi observado em modelos animais que os amiloides bacterianos podem desempenhar um papel na produção e agregação da  $\alpha$ -sinucleína, bem como na inflamação cerebral. Ratos expostos por via oral a bactérias produtoras de amiloide apresentaram maior produção de  $\alpha$ -sinucleína no intestino, bem como aumento da produção e agregação desta proteína no cérebro (Oli et al., 2012; Friedlander & Chapman, 2017).

Mais ainda, Fleury et al. (2021) observaram que os níveis de citocinas pró-inflamatórias se encontram aumentados no líquido crevicular gengival dos pacientes com doença de Parkinson, pelo que a disbiose nesta doença poderia promover ativação imunológica e inflamação sistêmica, aumentando assim os processos patogênicos (como desencadear e manter a expressão de  $\alpha$ -sinucleína) e estabelecendo um estado neuroinflamatório crônico (Fleury et al., 2021).

No que diz respeito à ELA, não existem muitos estudos que tentem estabelecer uma relação desta patologia com doenças da cavidade oral.

Assim, será necessário realizar mais estudos de pesquisa e investigação de modo a comprovar a importância dos biomarcadores no diagnóstico de doenças neurodegenerativas já que este caminho aparenta ser promissor. Além disso, é bastante importante a existência de uma comunicação correta e fluida entre o médico dentista e a restante equipa para que haja um reforço dos comportamentos do paciente podendo melhorar assim o seu estado de saúde oral.

#### IV. CONCLUSÃO

As doenças neurodegenerativas são muito frequentes na população mais envelhecida, afetando não só a sua qualidade de vida, mas também a qualidade de vida dos seus familiares e dos seus cuidadores. As principais doenças neurodegenerativas a nível mundial são a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a ELA.

Na doença de Alzheimer ocorre a formação das placas amiloides que resultam da deposição do péptido A $\beta$ . Ocorre a hiperfosforilação da proteína Tau que leva à origem de emaranhados neurofibrilares. Por outro lado, a doença de Parkinson está associada à presença de corpos de Lewy. Ocorre perda de neurónios dopaminérgicos que se deve à presença da proteína  $\alpha$ -sinucleína, localizada no interior dos corpos de Lewy. Já no caso da ELA, ainda não está corretamente estabelecido o mecanismo associado ao seu desenvolvimento, apontando-se uma origem esporádica na maior parte dos pacientes e uma pequena percentagem de origem genética.

O médico dentista deve estar capacitado para lidar com pacientes que possuem estas doenças sempre que seja necessário. Este profissional de saúde deve estar atento a todos os sinais e sintomas que estes pacientes desenvolvam na cavidade oral de forma a poder atuar precocemente. Deve também conhecer a terapêutica que lhes é prescrita e ter bem presentes todos os efeitos secundários e intercorrências que poderão surgir.

Um bom atendimento médico-dentário não se traduz apenas pela execução de um bom tratamento técnico pelo que não deve ser descurado o lado emocional e sentimental. Os pacientes com doenças neurodegenerativas devem ser recebidos num ambiente calmo e acolhedor em que possam sentir empatia, preocupação e cuidado em relação à sua condição.

É ainda indispensável que o médico dentista colabore com o prestador de cuidados de saúde (formal e/ou não formal) destes pacientes para que haja uma cuidada supervisão na higiene oral no decorrer da doença e poder ir dando indicações ou adequando a mesma conforme a sua evolução, com o objetivo de proporcionar uma melhoria ou uma manutenção da qualidade de vida destes indivíduos.

## V. BIBLIOGRAFIA

- Alvarenga M.O.P. et al. (2021). Is there any association between Neurodegenerative diseases and Periodontitis? A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 24(13), pp. 651437.
- Alves, L. et al. (2012). Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. *Frontiers in Neurology*, 3, pp. 63.
- Alves Ferreira, A.K. et al. (2019). Alterações salivares, sintomas bucais e qualidade de vida relacionada à saúde bucal em pacientes com doenças neuromusculares. *Revista Ciencias de la Salud*, 18(1), pp. 82-95.
- Aragón, F. et al. (2018). Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clinical Oral Investigations*, 22, pp. 3061-3070.
- Ariga, H. et al. (2013). Neuroprotective function of DJ-1 in Parkinson's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, pp. 683920.
- Assouline, A. et al. (2014). Radiation therapy for hypersalivation: a prospective study in 50 amyotrophic lateral sclerosis patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 88, pp. 589-595.
- Atik, A., Stewart, T. & Zhang, J. (2016). Alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's Disease. *Brain Pathology*, 26(3), pp. 410-418.
- Auffret, M., et al. (2021). Oral health disorders in Parkinson's disease: more than meets the eye. *Journal of Parkinsons Disease*, 11(4), pp. 1507-1535.
- Bakke, M., et al. (2011). Orofacial function and oral health in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Oral Sciences*, 119, pp. 27-32.
- Baral, K., Dahal, M., & Pradhan, S. (2020). Knowledge regarding Alzheimer's disease among college students of Kathmandu, Nepal. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2020, pp. 1-6.
- Barbe, A.G., et al. (2017). Self-assessment of oral health, dental health care and oral health-related quality of life among Parkinson's disease patients. *Gerodontology*, 34, pp. 135-143.

- Barber, S.C., et al. (2006). Oxidative stress in ALS: A mechanism of neurodegeneration and a therapeutic target. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1762(11-12), pp. 1051-1067.
- Bento-Abreu, A., et al. (2010). The neurobiology of amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neuroscience*, 31, pp. 2247-2265.
- Bergendal, B. & Mcallister, A. (2017). Orofacial function and monitoring of oral care in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 75, pp. 179-185.
- Cabreira, V. & Massano, J. (2019). Parkinson's disease: Clinical review and update. *Acta Médica Portuguesa*, 32 (10), pp. 661-670.
- Cacabelos, R. (2017). Parkinson's disease: from pathogenesis to pharmacogenomics. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), pp. 551.
- Campos, C.H., Ribeiro, G.R., & Rodrigues Garcia, R.C.M. (2018). Mastication and oral health-related quality of life in removable denture wearers with Alzheimer disease. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 119(5), pp. 764-768.
- Cerajewska, L., Davies, M., & West, X. (2015). Periodontitis: A potential risk factor for Alzheimer's disease. *British Dental Journal*, 218, pp. 29-34.
- Chattopadhyay, M., & Valentine, J.S. (2009). Aggregation of copper-zinc superoxide dismutase in familial and sporadic ALS. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(7), pp. 1603-1614.
- Checkoway, H., Lundin, J.I., & Kelada, S.N. (2011). Neurodegenerative diseases. *IARC Scientific Publications*, 163, pp. 407-419.
- Chu, L.W. (2012). Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Medical Journal*, 18(3), pp. 228-237.
- Cicciù, M., Risitano, G., Giudice, L. G. & Bramanti, E. (2012). Periodontal health and caries prevalence evaluation in patients affected by Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2012, pp. 541908.
- Chiò, A., et al. (2013). Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*, 41(2), pp. 118-130.

- Colvin, M.T., et al. (2016). Atomic resolution structure of monomorphic A $\beta$ 42 amyloid fibrils. *Journal of the American Chemical Society*, 138(30), pp. 9663-9674.
- D'Alessandro, G., et al. (2018). Oral health status in Alzheimer's disease patients: A descriptive study in an Italian population. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 19(5), pp. 483-489.
- DeBowes, S.L., Tolle, S.L. & Bruhn, A.M. (2013). Parkinson's disease: Considerations for dental hygienists. *International Journal of Dental Hygiene*, 11, pp. 15-21.
- De Carvalho, M., & Swash, M. (2009). Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 10(1), pp. 53-57.
- Delwel, S., et al. (2017). Oral health and orofacial pain in older people with dementia: a systematic review with focus on dental hard tissues. *Clinical Oral Investigations*, 21(1), pp. 17-32.
- Delwel, S., et al. (2018). Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clinical Oral Investigations*, 22(1), pp. 93-108.
- Dengler, R., et al. (2010). Diagnostic criteria of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Romanian Journal of Neurology*, 10(4), pp. 165-171.
- DeMarshall, C.A., et al. (2016). Detection of Alzheimer's disease at mild cognitive impairment and disease progression using autoantibodies as blood-based biomarkers. *Alzheimer's & Dementia*, 3, pp. 51-62.
- DGS (2011). Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas. Portugal, pp. 1-19.
- Dominy, S.S., et al. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 5(1), pp. eaau3333.
- Dorst, J., Ludolph, A.C., & Huebers, A. (2017). Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 9, pp. 1-16.

- Dugger, B.N. & Dickson, D.W. (2017). Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Perspectives in Biology*, 9(7), pp. a028035.
- Durães, F., Pinto, M. & Sousa, E. (2018). Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*, 11(2), pp. 44.
- Egevad, G., Petkova, V.Y. & Vilholm, O.J. (2014). Sialorrhea in patients with Parkinson's disease: safety and administration of botulinum neurotoxin. *Journal of Parkinson Disease*, 4(3), pp. 321-326.
- Ehrenberg, A.J., et al. (2020). Relevance of biomarkers across different neurodegenerative diseases. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), pp. 56.
- Einarsdóttir, E.R., et al. (2009). Dental health of patients with Parkinson's disease in Iceland. *Special Care Dentistry Association*, 29(3), pp. 123-127.
- Fernandez, H. (2012). Updates in the medical management of Parkinson Disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 79, pp. 28-35.
- Ferraz, H.B. (2009). Tratamento da doença de Parkinson. *Revista de Neurociências*, 7, pp. 6-12.
- Ferreira, D.G. et al. (2015). Adenosine A2A receptors modulate  $\alpha$ -synuclein aggregation and toxicity. *Cerebral Cortex*, 27(1), pp. 718-730.
- Fleury, V. et al. (2021). Oral dysbiosis and inflammation in Parkinson's disease. *Journal of Parkinsons Disease*, 11, pp. 619-631.
- Franciotti, R. et al. (2021). Exploring the connection between Porphyromonas gingivalis and neurodegenerative diseases: a pilot quantitative study on the Bacterium abundance in oral cavity and the amount of antibodies in serum. *Biomolecules*, 11, pp. 845.
- Friedland, R.P., & Chapman, M.R. (2017). The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog*, 13, pp. e1006654.
- Friedlander, A.H., Mahler, M., Norman, K.M. & Ettinger, R.L. (2009). Parkinson's disease: systemic and orofacial manifestations, medical and dental management. *The Journal of the American Dental Association - JADA*, 140, pp. 658-669.

- Gao, S.S., Chu, C.H., & Young, F.Y.F. (2020). Oral Health and Care for Elderly People with Alzheimer's Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), pp. 5713.
- Ghaur, S., & Agnihotri, R. (2015). Alzheimer's disease and chronic periodontitis is there an association. *Geriatrics & Gerontology International*, 15(4), pp. 391-404.
- Gonçalves-Pereira, M. et al. (2021). How many people live with dementia in Portugal? A discussion paper of National estimates. *Portuguese Journal of Public Health*, 39(1), pp. 58-68.
- Goodall, E.F., & Morrison, K.E. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis (motor neuron disease): proposed mechanisms and pathways to treatment. *Expert Reviews Molecular Medicine*, 8(11), pp. 1-22.
- Guidubaldi, A. et al. (2011). Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26, pp. 313–319.
- Hampel, H. et al. (2010). Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, 45 (1), pp. 30-40
- Hanaoka, A., & Kashihara K. (2009). Increased frequencies of caries, periodontal disease and tooth loss in patients with Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurosciences*, 16, pp. 1279-1282.
- Haralur, S.B. (2015). Clinical strategies for complete denture rehabilitation in a patient with Parkinson disease and reduced neuromuscular control. *Case Reports in Dentistry*, 2015, pp. 352878.
- Harris, R.J., Fortich, M.N. & Díaz, C.A. (2013). Fisiopatología y manifestaciones bucales de la enfermedad de Parkinson: Una revisión actualizada. *Avances en Odontoestomatología*, 29(3), pp. 151-157.
- Hashimoto, M., & Masliah, E. (1999). Alpha-synuclein in Lewy body disease and Alzheimer's disease. *Brain Pathology*, 9(4), pp. 707-720.

- Hawkey, N.M., Zaorsky, N.G. & Galloway, T.J. (2016). The role of radiation therapy in the management of sialorrhea: a systematic review. *Laryngoscope*, 126, pp. 80-85.
- Hulisz, D. (2018). Amyotrophic lateral sclerosis: disease state overview. *The American Journal of Managed Care*, 24(15 Suppl), pp. S320-S326.
- Ide, M. et al. (2016). Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 11, pp. e0151081.
- Iguchi, Y. et al. (2013). Amyotrophic lateral sclerosis: an update on recent genetic insights. *The Journal of Neurology*, 260(11), pp. 2917-2927.
- Jackson, C.E. et al. (2009). Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in ALS patients. *Muscle & Nerve*, 39, pp. 137-143.
- Jafari, A., Babajani, A. & Rezaei-Tavirani, M. (2021). Multiple Sclerosis biomarker discoveries by proteomics and metabolomics approaches. *Biomarker Insights*, 16, pp. 1177271911013352.
- Jaiswal, M.K. (2019). Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Medicinal Research Reviews*, 39(2), pp. 733-748.
- Janigro, D. et al. (2020). Peripheral blood and salivary biomarkers of blood-brain barrier permeability and neuronal damage: clinical and applied concepts. *Frontiers in Neurology*, 11, pp. 577312.
- Kaplan, D. (2008). Oral Health, Dental Care and Quality of Life Issues in Parkinson's Disease. In: *Parkinson's Disease*, Routledge.
- Khairoalsindi, O.A., & Abuzinadah, A.R. (2018). Maximizing the survival of Amyotrophic Lateral Sclerosis patients: current perspectives. *Neurology Research International*, 12, pp. 6534150.
- Kaiserova, M. et al. (2017). Cerebrospinal fluid levels of chromogranin A and phosphorylated neurofilament heavy chain are elevated in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136(4), pp. 360-364.



- Lloret, E. et al. (2019). When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5536
- Logroscino, G. et al. (2010). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(4), pp. 385-390.
- Logroscino, G. et al. (2008). Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(1), pp. 6-11.
- Loyola, A. et al. (2022). Principais alterações bucais em pacientes acometidos por ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica, *e-Scientia*, 15(2), pp. 10-27.
- Lyra, P. et al. (2020). Parkinson's disease, periodontitis and patient-related outcomes: A cross-sectional study. *Medicina (Kaunas)*, 56, pp. 383.
- Martone, R.L., & Piotrowski, N.A. (2019). Alzheimer disease, Magill's Medical Guide (Online Edition).
- Masrori, P., & Van Damme, P. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *European Journal of Neurology*, 27(10), pp. 1918-1929.
- Mendiola-Precoma, J. et al. (2016). Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, 2016, pp. 2589276.
- Montenegro, F. L. B. & Marchini, L. (2013). Odontogeriatrics: uma visão gerontológica (Elsevier E, pp. 179-191). Rio de Janeiro
- Nicholson, J.S., & Landry, K.S. (2022). Oral dysbiosis and Neurodegenerative diseases: correlations and potential causations. *Microorganisms*, 10(7), pp. 1326.
- Obayashi, K. et al. (2008). Salivary chromogranin A: useful and quantitative biochemical marker of affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Internal Medicine*, 47(21), pp. 1875-1879.
- Obrador, E. et al. (2021). The link between oxidative stress, redox status, bioenergetics and mitochondria in the pathophysiology of ALS. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), pp. 6352.

- Oli, M.W. et al. (2012). Functional amyloid formation by *Streptococcus mutans*. *Microbiology*, 158, pp. 2903–2916.
- Oliveira, A.S. & Pereira, R.D. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. For ever. *Arquivos de NeuroPsiquiatria*, 67(3a), pp. 750-782.
- Ou, R. et al. (2015). Diurnal drooling in Chinese patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 353(1-2), pp. 74-78.
- Packer, M. et al. (2009). The potential benefits of dental implants on the oral health quality of life of people with Parkinson's disease. *Gerodontology*, 26, pp. 11-18.
- Postuma, R.B. et al. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), pp. 1591-1599.
- Rajeswari, C.L. (2010). Prosthodontic considerations in Parkinson's disease. *People's Journal of Scientific Research*, 3, pp. 45-47.
- Reijnders, J.S. et al. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, pp. 183-189.
- Ren, R. et al. (2015). Recent advances in biomarkers for Parkinson's disease focusing on biochemicals, omics and neuroimaging. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 53(10), pp. 1495-1506.
- Renton, A.E. et al. (2014). State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature Neuroscience*, 17(1), pp. 17-23.
- Ribeiro, G.R., Campos, C.H. & Garcia, R.C.M.R. (2016). Parkinson's disease impairs masticatory function. *Clinical Oral Investigations*, 21(4), pp. 1149-1156.
- Rolim, T.S. et al. (2014). Evaluation of patients with Alzheimer's disease before and after dental treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(12), pp. 919-924.
- Santiago, E. et al. (2008). A saúde oral na Doença de Alzheimer. *Arquivos de Medicina*, 22(6), pp. 189-193.

- Schapira, A.H. (2011). Aetiopathogenesis of Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, 258, pp. S307-S310.
- Scheltens, P. et al. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet*, 388(10043), pp. 505-517.
- Serrano-Dueñas, M. (2003). Sialorrhea in patients with Parkinson. A six-year prospective study. *Revista de Neurologia*, 37(7), pp. 623-626.
- Shi, M. et al. (2011). Salivary tau species are potential biomarkers of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(2), pp. 299-305.
- Simrén, J. et al. (2020). An update on fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: recent success and challenges ahead. *Current Opinion in Neurobiology*, 61, pp. 29-39.
- Singhraj, S.K., & Olsen, I. (2019). Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *Journal of Oral Microbiology*, 11(1), pp. 1563405.
- Sire, A. et al. (2021). Functional status and oral health in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A cross-sectional study. *NeuroRehabilitation*, 48, pp. 49-57.
- Spataro, R. et al. (2010). Causes and place of death in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 122, pp. 217-223.
- Sureda, A. et al. (2020). Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome? *Pharmacology Research*, 151, pp. 104582.
- Talbott, E.O., Malek, A.M. & Lacomis, D. (2016). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 138, pp. 225-238.
- Tiisanoja, A. et al. (2019). Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. *Special Care in Dentistry*, 39(2), pp. 158-165.
- Tiwari, S. et al. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, 14, pp. 5541-5554.
- Uppoor, A.S., Lohi, H.S. & Nayak, D. (2013). Periodontitis and Alzheimer's disease: Oral systemic link still on the rise? *Gerodontology*, 30, pp. 239-242.

- Van Den Bosch, L. et al. (2006). The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1762(11-12), pp. 1068-1082.
- Vivacqua, G. et al. (2016). Abnormal salivary total and oligomeric alpha-synuclein in Parkinson's disease. *PLoS One*, 11(3), pp. e0151156.
- Vu, L.T. & Bowser, R. (2017). Fluid-based biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 14(1), pp. 119-134.
- Waragai, M. et al. (2010).  $\alpha$ -Synuclein and DJ-1 as potential biological fluid biomarkers for Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(11), pp. 4257-4266.
- Watanabe, Y. et al. (2018). Oral function as an indexing parameter for mild cognitive impairment in older adults. *Geriatrics & Gerontology International*, 18, pp. 790-798.
- Xu, Z., Henderson, R.D., David, M. & McCombe, P.A. (2016). Neurofilaments as biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 11(10), pp. e0164625.
- Zappia, M. et al. (2009). Reconsideraciones en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa: evidencias farmacodinámicas. *Revista de Neurologia*, 49(1), pp. 33-40.
- Zarei, S. et al. (2015). A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surgical Neurology International*, 6, pp. 171.
- Zhang J. et al. (2021). Effects of a caregiver training program on oral hygiene of Alzheimer's patients in institutional care. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22, pp. 1429-1434.
- Zlotnik, Y. et al. (2015). Disorders of the oral cavity in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes. *Parkinson's Disease*, 2015, pp. 379482.