



UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA

## A PERSPETIVA BIDIRECIONAL ENTRE A SAÚDE ORAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO INTEGRATIVA

The bidirectional perspective between oral health and Alzheimer's disease: Integrative  
revision

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Inês ABAAB

Orientador:

Professora Maria do Céu dos Santos Silva Costa

Co-orientador:

Professora Ana Rita Fernandes Barros Castro

Julho 2025



# **A PERSPETIVA BIDIRECIONAL ENTRE A SAÚDE ORAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO INTEGRATIVA**

The bidirectional perspective between oral health and Alzheimer's disease: Integrative  
revision

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Inês ABAAB

Orientador:

Professora Maria do Céu dos Santos Silva Costa

Co-orientador:

Professora Ana Rita Fernandes Barros Castro

Julho 2025



## AGRADECIMENTOS

Este trabalho só foi possível graças à ajuda preciosa da minha orientadora, Professora Céu Costa, e da minha coorientadora, Professora Rita Castro. Por isso, desejo expressar o meu mais sincero agradecimento às minhas professoras, que me guiaram e aconselharam ao longo de todo este percurso.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer aos meus colegas da faculdade por trazerem alegria aos dias mais rotineiros, e mais especificamente aos meus binómios de clínica, que me acompanharam ao longo desta experiência e com quem partilhei dois anos de intensa aprendizagem.

Agradeço de coração aos meus amigos da Tunísia: Nour, Hela, Maram e Rémy que, mesmo à distância, me apoiaram com chamadas, palavras de conforto e muita motivação.

Um profundo e emocionado agradecimento à minha família, que foi o meu maior apoio ao longo de toda esta caminhada. À minha irmã Amira e ao meu irmão Selim, agradeço pela presença discreta, mas constante, pelas palavras de encorajamento e pelas demonstrações de afeto nos momentos em que mais precisei. Mas é aos meus pais que deixo a minha mais sincera e comovida gratidão. Foram eles que me proporcionaram a possibilidade de seguir este percurso académico, mesmo à custa de inúmeros sacrifícios pessoais. Obrigada pelo vosso amor incondicional, pelo esforço diário, e pela confiança que sempre depositaram em mim. Mesmo à distância, senti-vos sempre ao meu lado, e foi esse apoio invisível, mas inabalável que me deu força nos dias mais exigentes. Espero, com esta realização, ter conseguido retribuir uma parte do que fizeram por mim e, acima de tudo, espero ter-vos deixado orgulhosos. Esta conquista é, sem dúvida, também vossa.

Deixo uma sentida homenagem aos meus avós que partiram durante o meu primeiro ano de curso. À mãe do meu pai, que possuía uma gentileza e uma doçura raras, e ao pai da minha mãe, que foi como um segundo pai para mim e para os meus irmãos — sempre presente, sempre ao nosso lado, trazendo apoio em todos os sentidos. Foi graças a esse apoio que sou hoje a mulher que sou. O meu avô foi um pai, um amigo e um mestre. Ensinou-me tudo o que precisava de saber; foi alguém que sempre estimulou o meu espírito crítico e o desenvolvimento do meu gosto pelo conhecimento.

E, de forma muito especial, dedico esta tese à minha avó, que foi uma segunda mãe para mim e para os meus irmãos, e que infelizmente sofre da doença de Alzheimer. Conheci essa doença de forma íntima e dolorosa, primeiro através da minha avó, e mais tarde de forma científica, ao longo deste trabalho.

Esta investigação permitiu-me compreender ainda mais os diferentes aspetos da doença e ajudou-me a perceber o quanto ela significa para mim

.

## RESUMO

**Introdução:** A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, afetando cerca de 57 milhões de pessoas em todo mundo. Trata-se de uma doença neurodegenerativa progressiva, com impactos significativos na autonomia e qualidade de vida. A literatura recente tem apontado para uma possível relação bidirecional entre a DA e a saúde oral, mediada por mecanismos inflamatórios e infecciosos.

**Objetivos:** Analisar a associação bidirecional entre a DA e a saúde oral, explorando como a doença periodontal pode influenciar os processos neurodegenerativos e, inversamente, como o declínio cognitivo afeta negativamente a saúde oral.

**Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, baseada na estratégia PECO com abordagem dupla. A pesquisa foi efetuada nas bases de dados PubMed, EBSCO e Lilacs, utilizando os termos “Alzheimer”, “saúde oral” e “periodontite”. Aplicaram-se critérios rigorosos de inclusão e exclusão, resultando na seleção de oito artigos publicados entre 2020 e 2025.

**Resultados:** Os estudos incluídos mostraram maior prevalência de periodontite em indivíduos com DA, associada a uma higiene oral deficiente e dependência dos cuidadores. Por outro lado, vários trabalhos identificaram a presença de *Porphyromonas gingivalis* e outras bactérias orais no tecido cerebral de pacientes com DA, bem como níveis elevados de citocinas inflamatórias em fluidos orais e saliva. Estes achados apontam para um possível eixo infecção–inflamação–neurodegenerescência como fator de ligação entre as duas condições.

**Conclusão:** A evidência atual sugere uma interação bidirecional entre a saúde oral e a DA. A deterioração da função cognitiva compromete os cuidados orais, ao passo que as infecções orais crônicas podem contribuir para a progressão da neurodegenerescência. Estes dados reforçam a importância de integrar a saúde oral na abordagem multidisciplinar à demência e considerá-la um fator modificável na prevenção do declínio cognitivo. Novos estudos longitudinais são essenciais para consolidar esta relação e guiar intervenções preventivas eficazes.

**Palavras-chaves:** Doença de Alzheimer; Saúde oral; Periodontite; Inflamação crônica; Neurodegenerescência; Relação bidirecional.



## ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer’s disease (AD) is the most common cause of dementia, affecting approximately 57 million people worldwide. It is a progressive neurodegenerative disease with significant impacts on autonomy and quality of life. Recent literature has pointed to a possible bidirectional relationship between AD and oral health, mediated by inflammatory and infectious mechanisms.

**Objectives:** To analyse the bidirectional association between AD and oral health, focusing on how periodontal disease may influence neurodegeneration and how cognitive decline can negatively impact oral hygiene.

**Methods:** An integrative literature review was conducted using a dual PECO approach. The search was carried out in PubMed, EBSCO, and Lilacs, with terms such as “Alzheimer”, “oral health”, and “periodontitis”. After applying strict inclusion and exclusion criteria, eight articles published between 2020 and 2025 were included.

**Results:** The selected studies show that individuals with AD have a higher prevalence of periodontal disease, poorer oral hygiene, and greater dependency on caregivers. Several studies also report the presence of *Porphyromonas gingivalis* and other oral pathogens in the brain tissues of AD patients, as well as elevated levels of inflammatory cytokines in saliva and gingival fluid. These findings suggest a common infection–inflammation–neurodegeneration axis linking the two conditions.

**Conclusion:** Current evidence supports a bidirectional interaction between oral health and AD. While cognitive decline leads to poor oral care, chronic oral infections may also contribute to AD progression. These insights highlight the need to include oral health in multidisciplinary dementia care and consider it a modifiable factor in preventing cognitive deterioration. Further longitudinal studies are needed to confirm these associations and inform clinical practice.

**Key Words:** Alzheimer’s disease; Oral health; Periodontitis; Chronic inflammation; Neurodegeneration; Bidirectional relationship.



## ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	XIII
ÍNDICE DE TABELAS.....	XV
LISTA DE ABREVIATURA, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS.....	XVII
INTRODUÇÃO .....	1
DESENVOLVIMENTO .....	3
1. Doença de Alzheimer.....	3
1.1. A epidemiologia, a etiologia e o impacto social .....	3
1.2. As bases fisiopatológicas da doença .....	4
2. Interações entre a Doença de Alzheimer e a saúde oral .....	5
2.1. A saúde oral, um fator de risco para o desenvolvimento e a progressão da doença de Alzheimer .....	5
2.2. O papel dos agentes patogénicos .....	6
2.3. O papel dos mediadores inflamatórios/ biomarcadores do processo inflamatório .....	7
3. A relação bidirecional entre a saúde oral e a Doença de Alzheimer.....	7
4. Materiais e métodos .....	10
4.1. Desenho do estudo .....	10
4.2. Estratégia de pesquisa .....	10
4.3. Critérios de elegibilidade para a seleção dos artigos .....	11
4.4. Seleção dos artigos e extração da informação .....	11
5. Resultados .....	12
5.1. Seleção dos estudos e diagrama de fluxo .....	12

5.2. Características dos estudos selecionados .....	13
5.3. Síntese dos Principais Resultados .....	19
6. Discussão.....	23
6.1. Implicação do microbioma oral e translocação bacteriana para o SNC .....	23
6.2. Mediadores inflamatórios e vias fisiopatológicas .....	24
6.3. Análises globais da associação entre periodontite e doença de Alzheimer .....	26
CONCLUSÃO .....	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	33

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Ressonância magnética cerebral para o diagnóstico positivo da Doença de Alzheimer.....	4
<b>Figura 2-</b> Diagrama de fluxo <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis</i> (PRISMA).....	13



## **ÍNDICE DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Estratégia PECO (População, Exposição, Comparação, Outcome) para definir a pergunta de pesquisa .....	10
<b>Tabela 2.</b> Critérios de inclusão e exclusão .....	11
<b>Tabela 3.</b> Estratégia da pesquisa bibliográfica .....	14



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

A $\beta$ : Amiloide beta

ApoE- $\epsilon$ 4: Apolipoproteína E, isoforma  $\epsilon$ 4.

BHE: Barreira hematoencefálica

CDT: *Clock Drawing Test* (Teste do Desenho do Relógio)

DA: Doença de Alzheimer

DNF: Degenerescências neurofibrilares

FGS: Fluido Gengival Sulcular

GM-CSF: *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*

GWAS: *Genome-Wide Association Study* (Estudo de Associação Genómica Ampla)

IL: Interleucina

IRM/RM: Ressonância Magnética

LPS: Lipopolissacarídeos

MMSE: *Mini-Mental State Examination* (Exame do Estado Mental Mini-Mental)

MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PM: *Post-mortem*

SNC: Sistema nervoso central

SNP: *Single nucleotide polymorphism* (polimorfismo de nucleotídeo único)

TNF- $\alpha$ : *Tumor Necrosis Factor alpha* (Fator de Necrose Tumoral alfa)



## **INTRODUÇÃO**

A doença de Alzheimer (DA) é a etiologia mais comum de demência, representando entre 60 a 70 % dos casos, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Trata-se de uma doença neurodegenerativa que provoca perturbações da memória, da linguagem e da autonomia funcional. Estima-se que afete cerca de 57 milhões de pessoas em todo o mundo, e a sua incidência aumenta anualmente, em estreita relação com o envelhecimento da população. Cerca de 10 milhões de novos casos são diagnosticados todos os anos, a maioria dos quais em países em desenvolvimento (Principais dados da OMS sobre a demência, 2025). Esta patologia representa um dos maiores desafios de saúde pública, tanto pelo seu impacto humano, com a perda de autonomia e o sofrimento dos cuidadores, como pelos seus elevados custos socioeconómicos, resultantes de uma gestão prolongada e dispendiosa, quer ao domicílio quer em instituições (Wong, 2020).

Embora o estado de saúde oral das pessoas com DA seja, numa fase inicial, semelhante ao de outros idosos, a progressão dos défices cognitivos tem um impacto direto sobre a saúde oral, que tende a deteriorar-se rapidamente (Lacoste-Ferré et al., 2013). De facto, vários estudos mostram que estes pacientes apresentam uma higiene oral mais deficiente pois os índices de placa e de sangramento são mais elevados do que nos indivíduos da mesma idade sem a doença e a maioria depende de terceiros para a escovagem dentária (Delwel et al., 2018). Mesmo as próteses, apesar de frequentemente presentes, raramente se encontram bem cuidadas: cerca de 78 % apresentam tártaro ou placa bacteriana. A este quadro acrescem alterações salivares como a saliva tornar-se mais ácida, menos abundante e menos protetora, aumentando o risco de infeções como candidíase ou queilite (Muster et al., 2005). Em paralelo, os défices de atenção, memória e coordenação tornam os gestos de higiene cada vez mais difíceis. No início, um simples lembrete pode ser suficiente para que o doente realize a escovagem, mas à medida que a doença evolui, o aparecimento de apraxia e a perda de autonomia conduzem frequentemente à recusa total dos cuidados de higiene.

Um número crescente de investigações indica que a relação entre saúde oral e DA pode não ser unidirecional. Estudos recentes sugerem que uma saúde oral comprometida, nomeadamente a presença de periodontite crónica, poderá contribuir para o agravamento,

ou até mesmo para o desencadeamento dos processos neurodegenerativos típicos desta patologia. Assim, a boca poderá não ser apenas o reflexo da deterioração causada pela DA, mas também um agente ativo neste processo.

Esta interação bidirecional abre caminho a uma nova perspectiva, em que a prevenção e o acompanhamento da saúde oral podem desempenhar um papel fundamental na preservação da saúde cognitiva. Sublinha-se, por isso, a importância de uma abordagem global, humana e interdisciplinar, particularmente na gestão de pessoas idosas em situação de dependência. Perante o aumento simultâneo da prevalência da DA e das patologias orais nas populações envelhecidas, torna-se essencial compreender em que medida estas duas realidades podem interagir, e se a saúde oral poderá constituir um fator modificável na prevenção ou no abrandamento do declínio cognitivo.

Este trabalho tem como objetivo aprofundar a compreensão das ligações recíprocas entre a saúde oral e a DA, explorando de que forma a doença periodontal poderá contribuir para os processos de neurodegenerescência e refletindo sobre o que esta interação representa concretamente para a prevenção e o acompanhamento dos doentes. Optou-se por realizar uma revisão integrativa para responder a estes objetivos. De facto, sendo ainda um campo recentemente explorado, este tipo de revisão permite abordar o tema de forma mais ampla e flexível, integrando dados provenientes de diferentes disciplinas e fontes. Esta metodologia possibilita reunir o conhecimento atual, compreender melhor as possíveis interações entre a cavidade oral e o cérebro, e abrir novas perspectivas para a investigação e a prática clínica.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **1. A Doença de Alzheimer: aspetos clínicos e mecanismos fisiopatológicos**

#### **1.1. A epidemiologia, a etiologia e o impacto social**

A DA é uma patologia neurológica degenerativa, progressiva e irreversível, que afeta principalmente as funções cognitivas, como a memória, a linguagem, bem como a capacidade de planear e executar tarefas. É a forma mais comum de demência, representando entre 60 e 70 % dos casos diagnosticados a nível mundial. Embora possa manifestar-se antes dos 65 anos, a sua incidência aumenta exponencialmente com o envelhecimento, tornando-se, assim, um problema de saúde pública cada vez mais preocupante nas sociedades ocidentais envelhecidas (Kumar et al., 2025).

A etiologia da DA permanece complexa e multifatorial. Sabe-se que resulta da interação entre fatores genéticos, ambientais e epigenéticos. O fator genético mais fortemente associado a um aumento do risco é o alelo ApoE-ε4, identificado em vários estudos como um marcador significativo de suscetibilidade à doença. Outros fatores de risco incluem o sedentarismo, as doenças cardiovasculares, a diabetes, o tabagismo e um baixo nível de escolaridade (Pires et al., 2023).

O declínio cognitivo não se limita à esfera intelectual: tem repercussões profundas na vida quotidiana. Os primeiros sinais são frequentemente subtis: pequenos esquecimentos diários, dificuldade em orientar-se no tempo ou em seguir uma conversa, mas estes sintomas agravam-se com o tempo, afetando funções fundamentais como a memória, a linguagem, os gestos habituais e até o comportamento (Deardorff & Grossberg, 2019). A pessoa afetada perde, progressivamente, a capacidade de cuidar de si própria, de antecipar as suas necessidades, de se lembrar das ações do dia a dia. A higiene, a alimentação, o vestir-se torna-se fonte de confusão ou mesmo de angústia. A higiene oral, em particular, é rapidamente negligenciada, não por desleixo, mas devido a distúrbios motores, dificuldades de coordenação e, por vezes, resistência aos cuidados (Opara, 2012). Alguns doentes recusam qualquer contacto, tornam-se agitados ou inibidos, o que torna qualquer intervenção difícil, ou até impossível, sem uma preparação adequada. Os cuidadores, muitas vezes familiares próximos, nem sempre conseguem responder a estas necessidades específicas, nomeadamente no que diz respeito à saúde oral (Tu et al., 2022).

Neste contexto, torna-se evidente que a DA não pode ser encarada unicamente como uma patologia cognitiva. Os seus efeitos estendem-se a todas as dimensões da saúde, incluindo a saúde oral. Reconhecer esta realidade constitui já um primeiro passo no sentido de um acompanhamento mais global, mais humano e mais preventivo.

## **1.2. As bases fisiopatológicas da doença**

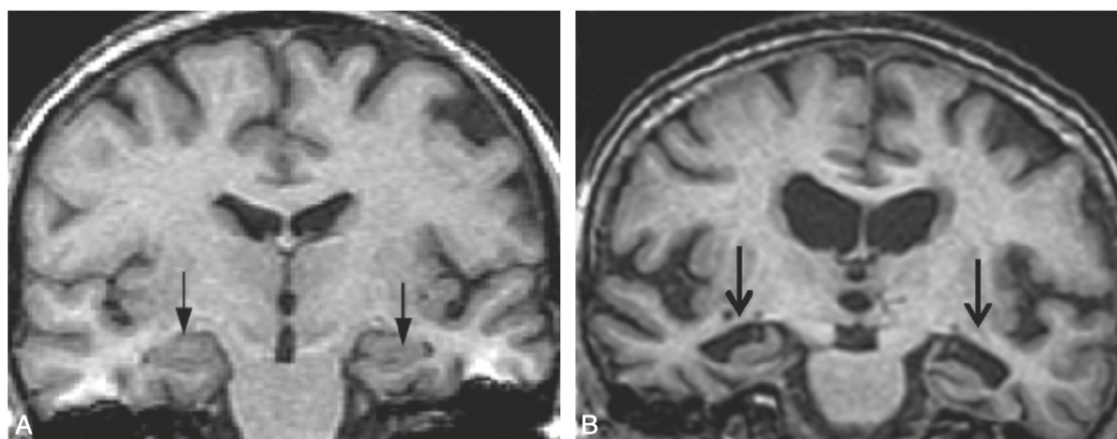
Do ponto de vista histopatológico, a DA é caracterizada por duas principais alterações biológicas:

- A acumulação anómala de proteínas  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ -42), sob a forma de agregados extracelulares, designados por “placas senis” ou “placas amiloides”, predominantemente nos córtices pré-frontal, parietal e temporal;
- A acumulação anómala da proteína TAU hiperfosforilada nos prolongamentos neuronais, formando degenerescências neurofibrilares (DNF), particularmente presentes nas regiões temporais internas, nomeadamente nos hipocampos, (García-Morales, 2021).

Estes processos estão fortemente associados à disfunção sináptica, à perda neuronal e, conseqüentemente, ao declínio cognitivo progressivo (Lichtenegger et al., 2018). A acumulação da proteína TAU conduz à perda dos neurónios cujos prolongamentos foram previamente afetados pelas DNF. Quando esta perda neuronal é extensa, leva à atrofia das regiões cerebrais afetadas (Yarns et al., 2022), tal como evidenciado na figura 1.

### **Figura 1**

*Ressonância magnética cerebral para o diagnóstico positivo da Doença de Alzheimer*



Ressonância magnética (RM): as setas assinalam os hipocampos. Cortes coronais realizados ao longo do

eixo maior do hipocampo. A imagem “A” é o cérebro saudável: sem atrofia dos hipocampos. Na imagem B é o cérebro dum paciente com DA: atrofia bilateral do hipocampo (Fonte: Collège des Enseignants en Neurologie de France, 2019).

## **2. Interações entre a Doença de Alzheimer e a saúde oral**

### **2.1. A saúde oral, um fator de risco para o desenvolvimento e a progressão da doença de Alzheimer**

Embora a DA afete em primeiro lugar o sistema nervoso central (SNC), os seus efeitos estendem-se a diversas funções do organismo, refletindo-se de forma particularmente evidente na saúde oral. À medida que o declínio cognitivo e funcional se instala, gestos quotidianos como escovar os dentes, limpar uma prótese ou até aceitar ajuda para o fazer tornam-se cada vez mais difíceis de executar ou são simplesmente abandonados (Hamza et al., 2021).

A perda de autonomia, a apraxia motora, a deterioração da memória procedimental e as alterações comportamentais contribuem, de forma progressiva e muitas vezes silenciosa, para a negligência dos cuidados de saúde oral. Os cuidadores, quando não estão devidamente capacitados, nem sempre compreendem a gravidade das consequências associadas a esta negligência crescente (Altieri et al., 2021). Como resultado, observa-se nestes pacientes uma prevalência aumentada de problemas como periodontite, cáries extensas, xerostomia, halitose, próteses mal adaptadas e lesões traumáticas das mucosas orais. A dificuldade de comunicação, a resistência ao toque e à intervenção, bem como a limitação da colaboração ativa do paciente, tornam a prática clínica odontológica mais complexa, exigindo uma abordagem empática, paciente e, frequentemente, multidisciplinar (Aragón et al., 2018).

Além disso, os medicamentos utilizados para controlar os sintomas da DA, como antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e anticolinérgicos, estão associados a efeitos adversos significativos na cavidade oral. A secura oral, as alterações do paladar, as infeções fúngicas e outras complicações orais são frequentes, agravando ainda mais a vulnerabilidade da mucosa e o risco de deterioração local (Ellul et al., 2006).

Esta conjugação de fatores, deterioração funcional, barreiras de comunicação, efeitos secundários dos medicamentos e falhas nos cuidados, compromete gravemente a saúde oral e, conseqüentemente, o bem-estar geral e a qualidade de vida dos doentes com Alzheimer. Perante este cenário, torna-se essencial integrar os cuidados de saúde oral na estratégia global de acompanhamento destes doentes desde os estágios iniciais da doença (Felekoğlu, 2021).

## **2.2. O papel dos agentes patogénicos**

A cavidade oral alberga um ecossistema microbiano complexo e dinâmico, composto por centenas de espécies bacterianas que coexistem em equilíbrio. No entanto, esse equilíbrio pode ser perturbado por condições inflamatórias crónicas como a periodontite, favorecendo a proliferação de agentes patogénicos com elevado potencial destrutivo. Entre eles destaca-se a *Porphyromonas gingivalis*, uma bactéria anaeróbia Gram-negativa, reconhecida como um dos principais agentes etiológicos da periodontite (Fiorillo et al., 2019).

Nos últimos anos, tem sido investigada a hipótese de que a *P. gingivalis* possa afetar para além da cavidade oral o SNC. Esta bactéria possui mecanismos que lhe permitem evadir a resposta imunitária do hospedeiro, penetrar nos tecidos periodontais profundos e alcançar a corrente sanguínea. Uma vez na circulação, pode migrar até ao cérebro, onde foi identificada em tecidos de indivíduos com DA, especialmente em regiões associadas à memória e à cognição (Hajishengallis et al., 2011).

Componentes bacterianos como as gingipainas, proteases tóxicas produzidas pela *P. gingivalis*, têm sido implicados em processos neuroinflamatórios, contribuindo para a formação de depósitos de  $\beta$ -amiloide e para a disfunção neuronal. A deteção desses elementos em amostras *post-mortem* (PM) reforça a hipótese de que microrganismos periodontopatogénicos desempenham um papel ativo na patogénese da DA (Owoyele et al., 2022).

Além da *P. gingivalis*, outras espécies bacterianas comensais que se tornam patogénicas, como *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* e *Fusobacterium nucleatum*, também têm sido associadas a sinais de neurodegenerescência. A sua capacidade de disseminação

sistêmica e de ativação da resposta imunitária pode contribuir para um estado de inflamação cerebral crônica, reforçando a hipótese de uma ligação entre infecções orais crônicas e a neuroinflamação observada na DA (Bello-Corral et al., 2023).

### **2.3 O papel dos mediadores inflamatórios / Biomarcadores do processo inflamatório**

A inflamação crônica tem sido amplamente reconhecida como um elo fisiopatológico entre a má saúde oral e a DA. A periodontite, uma infecção persistente dos tecidos de suporte dentário, induz a produção contínua de citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), a interleucina 6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e as prostaglandinas, que provocam destruição tecidual local e podem disseminar-se através da circulação sistêmica (Cardoso et al., 2017). Quando estas moléculas inflamatórias atingem o cérebro, acredita-se que contribuem para um ambiente neuroinflamatório crônico, favorecendo assim a progressão da neurodegenerescência. Um dos mecanismos propostos envolve a disfunção da barreira hematoencefálica (BHE), cuja permeabilidade pode ser aumentada por processos inflamatórios sistêmicos, permitindo a entrada de patógenos e mediadores inflamatórios no SNC (Beltran-Velasco & Clemente-Suárez, 2025).

Mais recentemente, o fluido gengival sulcular (FGS) tem suscitado crescente interesse enquanto potencial biomarcador da DA. Níveis elevados de citocinas inflamatórias, assim como da apolipoproteína E, em particular do alelo ApoE- $\epsilon$ 4, foram identificados no FGS de pacientes com DA, sugerindo que este fluido pode refletir tanto a inflamação local como sistêmica. Esta descoberta reforça não só o papel da resposta inflamatória como elo entre a periodontite e a DA, mas também o potencial diagnóstico dos biomarcadores orais na detecção precoce do risco de declínio cognitivo (Arévalo-Caro et al., 2025).

Neste contexto, tem sido proposto um modelo fisiopatológico integrativo, no qual o eixo infecção–inflamação–neurodegenerescência ocupa um lugar central. A saúde oral, neste quadro, deixa de ser uma mera preocupação localizada para se afirmar como um fator de risco modificável na prevenção e controle da DA.

### **3. A relação bidirecional entre a saúde oral e a Doença de Alzheimer**

Nos últimos anos, vários estudos têm explorado a ligação entre a inflamação crônica de origem periférica, como a provocada pela periodontite, e a intensificação dos mecanismos

patológicos centrais da DA. A exposição prolongada a microrganismos periodontopatogênicos e aos seus subprodutos inflamatórios pode desencadear uma produção aumentada de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) como resposta imunitária inata do cérebro, uma vez que este péptido possui propriedades antimicrobianas reconhecidas. Este aumento inicial pode representar um mecanismo de defesa face à infecção. Contudo, em excesso, a  $A\beta$  torna-se neurotóxica e contribui para a progressão da doença (Dani et al., 2018).

A ativação crônica da microglia por estímulos inflamatórios sistêmicos pode favorecer a hiperfosforilação da proteína Tau, intensificando a formação de emaranhados neurofibrilares (Lull & Block, 2010). Este fenómeno reforça a hipótese de que a inflamação periférica, como a associada à periodontite, pode funcionar como um fator desencadeante ou acelerador da neurodegeneração cerebral (Badoer et al., 2010).

A evidência científica atual demonstra que a relação entre a saúde oral e a DA é mais complexa do que se julgava inicialmente. Não se trata de uma ligação unidirecional, mas sim de uma interação mútua e dinâmica. Por um lado, a DA compromete progressivamente funções cognitivas essenciais como a memória, o raciocínio e a coordenação motora, dificultando o cumprimento das rotinas de higiene oral. Por outro, a degradação da saúde oral, particularmente em situações de infecções crônicas como a periodontite, parece contribuir ativamente para a progressão do processo neurodegenerativo (Harding & Singhrao, 2022).

Nos estádios iniciais da doença, é frequente observar uma deterioração progressiva dos hábitos de higiene pessoal como a escovagem irregular dos dentes, abandono do uso de fio dentário e diminuição das idas ao dentista. A perda de iniciativa, aliada a dificuldades de compreensão e de comunicação, agrava este cenário. A isto somam-se, frequentemente, próteses mal-adaptadas, redução do fluxo salivar e uma dependência crescente de cuidadores, que nem sempre estão capacitados para prestar cuidados orais adequados (Zalewska et al., 2021).

Como consequência, a prevalência de cáries, gengivites, estomatites protéticas e periodontite é significativamente superior entre pessoas com DA. A inflamação oral crônica, já anteriormente referida, está associada à libertação sistémica de mediadores inflamatórios, à disfunção da BHE e ao aumento da neuroinflamação. Além disso, bactérias como a *P. gingivalis* podem atingir o cérebro e desencadear uma resposta

imunitária local, favorecendo a formação de placas de  $\beta$ -amiloide e a hiperfosforilação da proteína Tau, processos centrais na fisiopatologia da doença (Van de Haar et al., 2016).

O ciclo vicioso em que a DA afeta negativamente a saúde oral, ao mesmo tempo que esta última parece acelerar a progressão da doença, constitui um modelo bidirecional particularmente inquietante. Compreender esta dinâmica é essencial para se poder agir de forma mais eficaz e, sobretudo, preventiva. Nesse contexto, vários autores têm defendido um modelo fisiopatológico integrativo, assente no eixo infecção–inflamação–neurodegenerescência, que reforça o papel da saúde oral como fator modificável na abordagem clínica e preventiva da DA (Fereshtehnejad et al., 2018).

É cada vez mais evidente a necessidade de que os profissionais de saúde, incluindo médicos dentistas, médicos de família, cuidadores e familiares, compreendam a profunda ligação entre saúde oral e função cognitiva. Promover uma abordagem integrada, centrada na pessoa idosa e que valorize a saúde oral como parte essencial do bem-estar global, sobretudo em contextos de défice cognitivo, deve assumir-se como uma prioridade em saúde pública. Cuidar da saúde da boca é, nestes casos, um passo concreto para proteger também a saúde do cérebro.

## **4. Materiais e métodos**

### **4.1. Desenho do estudo**

Esta revisão integrativa foi estruturada com base na estratégia PECO (*Population, Exposition, Comparasion, Outcome*). Tendo em conta que o tema aborda a relação bidirecional entre duas condições, são necessárias duas abordagens distintas, onde a exposição e a comparação se invertem. Assim, de modo a contemplar ambas as direções da associação, foram estabelecidos dois modelos de estratégia PECO disponível para a consulta na tabela 1.

**Tabela 1**

*Estratégia PECO (Population, Exposition, Comparasion, Outcome) para definir a pergunta da pesquisa*

Parâmetro	Avaliação 1	Avaliação 2
P - População	Adultos com a DA	Adultos com a DA
E - Exposição	Saúde oral deficiente ou presença de doenças orais	Adultos com Alzheimer, mas sem doenças orais significativas
C - Comparação	Adultos com Alzheimer, mas sem doenças orais significativas	Saúde oral deficiente ou presença de doenças orais
O - Resultado	Progressão ou agravamento dos sintomas neurodegenerativos	Progressão ou agravamento dos sintomas neurodegenerativos

### **4.2 Estratégia de pesquisa**

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed, EBSCO e Lilacs, com o objetivo de identificar e analisar artigos que apresentassem informações pertinentes ao tema proposto. Foi realizada no período compreendido entre fevereiro 2025 e abril 2025.

A pesquisa foi efetuada com a combinação de termos de pesquisa, “Alzheimer”, “oral health”, “periodontitis” e “oral cavity”, recorrendo à utilização dos operadores booleanos “AND” e “OR”, usando a seguinte conjugação: (((oral health) AND (Alzheimer)) OR ((periodontitis) AND (Alzheimer)) OR ((oral cavity) AND (Alzheimer))). No caso da

base de dados de PubMed, foram utilizados os MeSH Terms, de modo a garantir uma maior precisão na recuperação dos artigos relevantes.

### **4.3. Critérios de elegibilidade para a seleção dos artigos**

Para garantir a consistência metodológica da presente revisão integrativa, foram considerados critérios rigorosos na seleção das publicações incluídas. Os critérios de inclusão e exclusão estão representados na tabela 2.

**Tabela 2**

*Critérios de inclusão e de exclusão.*

<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Critérios de exclusão</b>
- Todos os tipos de estudos	- Artigos publicados anteriormente a 2020
- Artigos publicados entre 2020 e 2025	- Artigos numa outra língua que: português, inglês, francês
- Língua: português, inglês, francês	- Estudos “ <i>in vitro</i> ”
- Acesso ao texto integral (“ <i>full-text</i> ”)	- Estudos em animais
- Estudos realizados em seres humanos	- Pacientes com outras doenças neurodegenerativas que não é a DA
- Pacientes com a DA	
- Artigos que abordavam o aspeto da bidirecionalidade	

### **4.4 Seleção dos artigos e extração da informação**

Foi realizado a triagem inicial dos artigos com base na leitura dos títulos e respetivos resumos. Após esta fase, os artigos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra, sendo posteriormente avaliados quanto ao cumprimento dos critérios previamente definidos para inclusão e exclusão. Os dados extraídos dos artigos incluídos foram sistematizados segundo os seguintes parâmetros: nome dos autores, ano de publicação, país de origem, aspetos de saúde oral analisados, ligação com a DA, objetivos propostos e principais conclusões.

## **5. Resultados**

### **5.1. Seleção dos estudos e diagrama de fluxo**

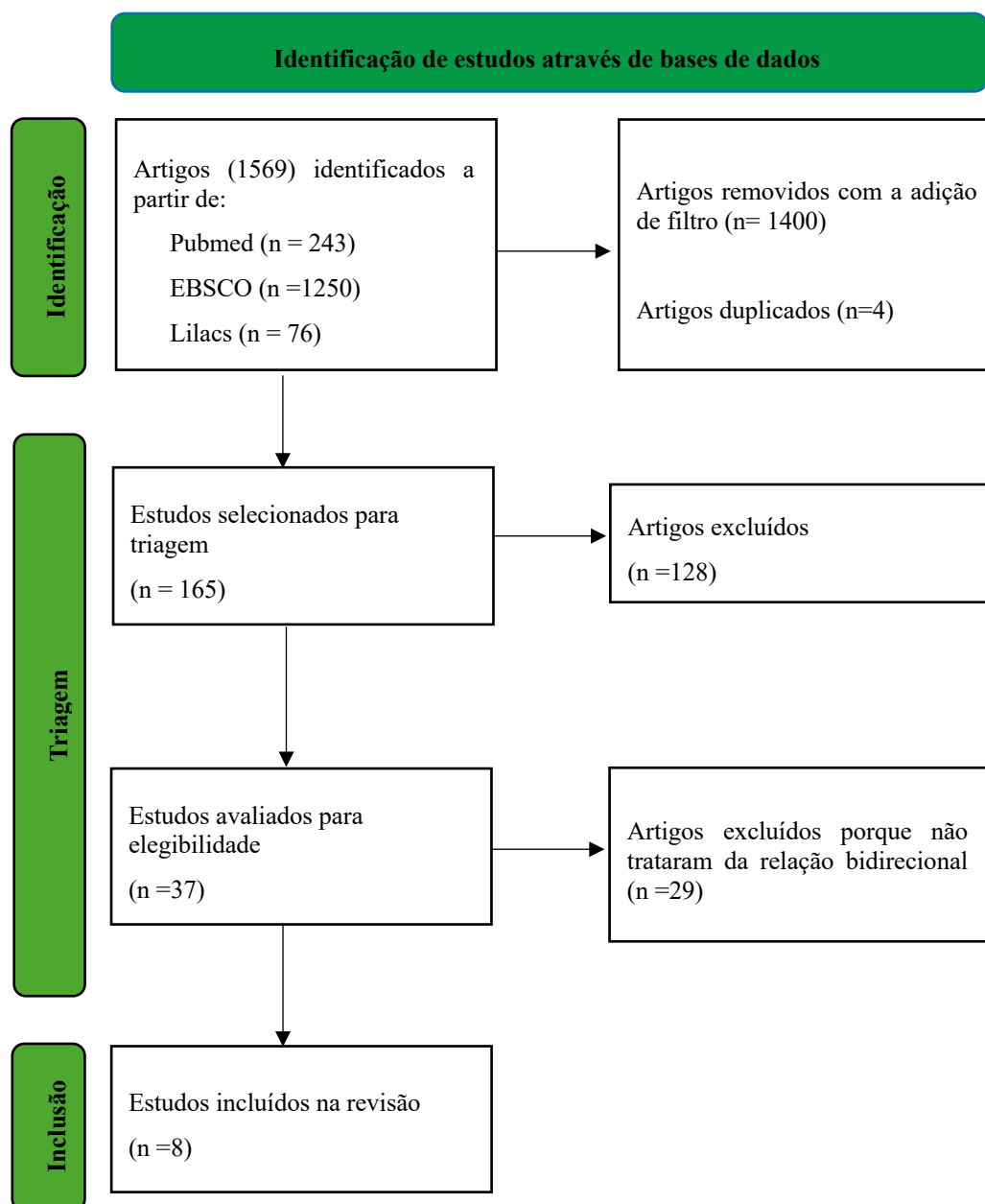
Os resultados da seleção de artigos incluídos nesta revisão encontram-se representados pelo diagrama de fluxo PRISMA (Moher et al., 2009), tal como representado na figura 2.

O número total dos artigos após pesquisa inicial pelas palavras-chave foi de 1569 artigos, dos quais 243 na base de dados Pubmed, 1250 na EBSCO e 76 na Lilacs. Com a aplicação dos filtros, nomeadamente a língua, o período de publicação e a disponibilidade do texto integral e artigos duplicados, este número que foi reduzido a 165 estudos. Após leitura dos títulos e resumos foram selecionados 37 artigos para leitura integral.

Finalmente o estabelecimento de um critério de seleção mais rigoroso, nomeadamente artigos que abordassem ainda que parcialmente da relação bidirecional entre a DA e a saúde oral, permitiu após leitura de texto integral selecionar 8 artigos.

Figura 2

Diagrama de fluxo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA)



## 5.2. Características dos estudos selecionados

Foram incluídos oito artigos para esta revisão (Tabela 3). A tabela é constituída por 9 colunas: autor/ano, título, país, tipo de estudo, número de participantes do estudo (n), objetivos, resultados, discussão/conclusão. Entre os artigos selecionados encontram-se: uma revisão sistemática, uma revisão de literatura, três revisões narrativas, um estudo observacional transversal, um estudo caso-controlo e um estudo experimental.

**Tabela 3***A perspetiva bidirecional entre a saúde oral e a Doença de Alzheimer: revisão integrativa**Características dos estudos incluídos na revisão integrativa*

<b>Autor/ ano</b>	<b>Título</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Número (n)</b>	<b>População estudada (tipo de lesão)</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Discussão/conclusão</b>
Sansores-España et al., 2021	Gingival Crevicular Fluid as Biomarker's Source for Alzheimer's Disease	México	Caso-Controlo	30	Pacientes com mais de 60 anos, diagnosticados com DA, residentes no Asilo Brunet Celarain.	Avaliar o estado periodontal, bem como os mediadores pró-inflamatórios, a carga de <i>P. gingivalis</i> e os níveis de ApoE-ε4 no FGS em pacientes com ou sem DA.	Os pacientes com DA apresentam um estado periodontal mais comprometido, uma inflamação local aumentada com maior carga microbiana de <i>P. gingivalis</i> e níveis elevados de ApoE-ε4 no FGS, havendo uma correlação com a diminuição do desempenho cognitivo. Foram detetados níveis aumentados de IL pró-inflamatórias como e níveis diminuídos de IL moduladoras.	Os resultados sugerem uma ligação potencial entre a inflamação periodontal e o declínio cognitivo. Sustentam a hipótese de uma relação bidirecional entre a doença periodontal e a DA, e evidenciam o potencial dos biomarcadores presentes no FGS, em particular o ApoE-ε4, como ferramentas complementares para a avaliação precoce do risco cognitivo. São necessários estudos adicionais com amostras de maior dimensão para confirmar estas observações.
Borsa et al., 2021	Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease : A	França	Revisão sistemática	N.A	Idosos com mais de 65 anos, com ou sem diagnóstico de DA.	Analisar a ligação entre a DA e a periodontite em pacientes com mais de 65 anos.	Os pacientes com DA apresentam uma carga bacteriana periodontopatogénica mais elevada. A presença de periodontite está associada a um	Associação provável entre a periodontite e a DA, nomeadamente através de mecanismos inflamatórios e microbianos que envolvem bactérias como a <i>P. gingivalis</i> . Os pacientes com DA apresentam frequentemente uma

<b>Autor/ ano</b>	<b>Título</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Número (n)</b>	<b>População estudada (tipo de lesão)</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Discussão/conclusão</b>
	Systematic Review						declínio cognitivo mais rápido nestes pacientes. Os marcadores clínicos de periodontite são mais frequentes entre indivíduos com DA.	saúde oral deficiente e uma maior prevalência de periodontite: o tratamento da periodontite poderá representar uma via promissora de prevenção ou de acompanhamento da DA.
Harding e Singhrao, 2022	Periodontitis and Dementia : A Bidirectional Relationship ?	Reino Unido	Revisão narrativa	N.A	Pacientes com DA	Analisar a hipótese de uma relação bidirecional entre a periodontite e a DA.	A DA pode favorecer o desenvolvimento da periodontite (através de alterações comportamentais e da higiene oral). A periodontite pode, por sua vez, contribuir para o desenvolvimento e agravamento da DA, com uma associação observada em todas as faixas etárias, sendo mais acentuada na categoria com menos de 60 anos.	Esta revisão apoia a existência de uma relação bidirecional entre a periodontite e a DA, nomeadamente através de mecanismos inflamatórios e genéticos. São necessários estudos adicionais para afirmar uma relação de causalidade.
Cichońska et al., 2024	Recent Aspects of Periodontitis and Alzheimer's Disease - A Narrative Review	Polónia	Revisão narrativa	N.A	N.A	Analisar a correlação entre a periodontite e a DA, assim como evidenciar os mecanismos que podem ligar a saúde oral à	Foi observada uma associação significativa entre a periodontite e o risco de demência e de DA, com um risco 1,7 vezes superior de desenvolver Alzheimer em idosos com	Existe uma possível correlação entre a periodontite e a DA, através de mecanismos inflamatórios, bacterianos e neurodegenerativos comuns. A abordagem e o tratamento das doenças periodontais poderão representar uma via promissora

Autor/ ano	Título	País	Tipo de estudo	Número (n)	População estudada (tipo de lesão)	Objetivos	Resultados	Discussão/conclusão
						neurodegenerescência.	periodontite. Exames PM identificaram a presença de patógenos orais no tecido cerebral de pacientes com DA, nomeadamente a presença de <i>P. gingivalis</i> . A periodontite induz uma inflamação sistémica crónica, também presente na DA, o que reforça a hipótese de uma via patológica comum.	para abrandar a progressão da DA.
Lamphere et al., 2023	Potential mechanisms between periodontitis and Alzheimer's disease: a scoping review	NA	Revisão da literatura - <i>scoping review</i>	N.A	N.A	Explorar os dois principais mecanismos suspeitos de mediar a ligação entre a periodontite e a DA, nomeadamente (1) a translocação bacteriana direta da cavidade oral para o encéfalo e (2) a inflamação sistémica induzida.	A infeção por <i>P. gingivalis</i> poderá estar associada ao desenvolvimento da DA, ao ativar o sistema imunitário do hospedeiro, originando neuroinflamação e neurodegenerescência. Verificaram-se níveis aumentados de IL-1, IL-6 e TNF-alfa na presença simultânea de periodontite e DA, sugerindo um mecanismo comum entre ambas as patologias.	As bactérias gram-negativas podem representar uma causa relevante de neuroinflamação, tanto de forma sistémica – através da ativação do sistema imunitário e da secreção de interleucinas pró-inflamatórias – como também por via da translocação direta para o tecido encefálico. Contudo, continua a ser difícil determinar qual das patologias precede a outra, dado a elevada prevalência de periodontite em pacientes com demência. São necessários mais estudos para aprofundar a fisiopatologia multifatorial da DA.

Autor/ ano	Título	País	Tipo de estudo	Número (n)	População estudada (tipo de lesão)	Objetivos	Resultados	Discussão/conclusão
Weber et al., 2023	The role of microbiome-host interactions in the development of Alzheimer's disease	NA	Revisão narrativa	N.A	N.A	Analisar o papel potencial das interações entre o microbioma oral e o hospedeiro no desenvolvimento da DA.	Verificou-se uma associação entre disbiose oral e a DA; foi detetada a presença de <i>P. gingivalis</i> no cérebro de pacientes com Alzheimer; a lactoferrina poderá exercer um papel protetor. No entanto, destacam-se limitações metodológicas importantes nas investigações existentes, uma vez que se tratam apenas de estudos transversais.	A ligação entre o microbioma oral e a DA revela-se plausível, complementando o modelo clássico da hipótese amiloide. Contudo, são necessários estudos longitudinais robustos para confirmar estas observações e aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos.
Sun et al., 2020	Mixed evidence for the relationship between periodontitis and Alzheimer's disease: A bidirectional Mendelian randomization study	Noruega	Estudo observacional transversal analítico bidirecional.	76.151 Grupo com periodontite: 4.924 casos vs 7.301 controlos Grupo com Alzheimer: 21.982 casos vs 41.944 controlos	População de ascendência europeia com periodontite e DA.  Dados utilizados: Estudos de Associação Genómica Ampla (GWAS)	Avaliar uma possível relação causal entre a periodontite crónica e a DA na população europeia, utilizando a abordagem de randomização mendeliana bidirecional.	Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a periodontite e a DA. Também não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a DA e o aumento do risco de periodontite, nem associação entre Alzheimer e maior risco de periodontite.	Os autores não encontraram associação significativa entre periodontite e DA. As diferenças na definição de periodontite entre os estudos que compõem a base de dados GWAS podem ter contribuído para ocultar eventuais associações.

Autor/ ano	Título	País	Tipo de estudo	Número (n)	População estudada (tipo de lesão)	Objetivos	Resultados	Discussão/conclusão
Leblhuber et al., 2020	Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease?	Áustria	Estudo experimental	20	Pacientes com défice cognitivo e diagnóstico confirmado de DA por ressonância magnética (IRM) e pontuação no teste MMSE.	Avaliar a possível associação entre a concentração sérica de neopterina, triptofano, quinurenina e o rácio quinurenina/triptofano (indicador da degradação do triptofano), e a presença de patógenos orais como <i>Treponema denticola</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> e <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> .	Foi observada uma associação estatisticamente significativa entre a presença salivar de <i>P. gingivalis</i> e pontuações mais baixas no MMSE (indicando maior gravidade da demência). A presença de <i>Treponema denticola</i> associou-se a níveis mais baixos de neopterina. A presença de <i>Tannerella forsythia</i> foi relacionada a níveis mais baixos de quinurenina. Observou-se uma boa correlação entre os níveis de neopterina e o rácio quinurenina/triptofano.	Os resultados sugerem que uma inflamação crónica de baixo grau pode estar associada ao desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos e de demência. Seis dos pacientes positivos para os patógenos orais também apresentavam positividade para o alelo ApoE4, relacionado à DA. Apesar das associações estatísticas encontradas, não é possível tirar conclusões definitivas devido ao reduzido número de participantes (n=20). São necessárias investigações longitudinais mais robustas, com comparação entre indivíduos com Alzheimer e indivíduos saudáveis da mesma faixa etária, estratificados segundo o estatuto genético ApoE4.

Legenda: N.A: não aplicável; ApoE-ε4 (Apolipoproteína E, isoforma ε4.); DA (Doença de Alzheimer); FGS (Fluido gengival sulcular); GWAS (*Genome-Wide Association Study*); IL (Interleucina); IRM (Ressonância magnética); MMSE (*Mini-Mental State Examination*); PM (*Post-mortem*); TNF (*Tumor Necrosis Factor*).

### **5.3. Síntese dos Principais Resultados**

Sansores et al. (2021) realizou um estudo caso-controlo comparando pacientes saudáveis com indivíduos diagnosticados com DA, com o objetivo de avaliar o estado periodontal e a composição do FGS. Os autores procuraram identificar a presença de mediadores pró-inflamatórios, a carga bacteriana de *P. gingivalis* e os níveis da ApoE-ε4. Os resultados revelaram diferenças significativas entre os dois grupos: os pacientes com DA apresentavam periodontite em estágio III ou IV, inflamação exacerbada, maior carga de *P. gingivalis* e níveis elevados de ApoE-ε4. Apesar da relevância dos achados, o autor destacou que este estudo pode ser considerado um estudo piloto, dado o número reduzido de participantes. Assim, são necessários estudos futuros com amostras maiores para confirmação destes resultados.

A revisão sistemática de Borsa et al. (2021) reúne os resultados de vários estudos, para demonstrar a associação entre a DA, os patógenos bacterianos periodontais e os marcadores clínicos periodontais. Neste artigo, um dos estudos analisados identificou uma associação entre o microbioma periodontal e a DA, relação que parecia ser tanto mais pronunciada quanto mais idosos eram os pacientes. De forma mais precisa, um outro estudo encontrou uma carga aumentada de bactérias do tipo *Fusobacterium nucleatum* em pacientes com DA, bem como uma maior presença de *Treponema denticola* em pacientes com déficit cognitivo ligeiro amnésico. Enquanto um estudo não demonstrou uma correlação direta entre os anticorpos anti-*Porphyromonas gingivalis* e o agravamento cognitivo, observou-se um aumento da inflamação e uma redução dos mecanismos anti-inflamatórios nos pacientes com DA. Quatro outros estudos avaliaram os sinais clínicos periodontais nos pacientes com a DA, demonstrando que estes pacientes apresentam uma grande frequência de bolsas periodontais profundas, e depois a idade de 80 anos, o diagnóstico da DA está associada à perda dentária. Foi também salientado que a presença de periodontite pode estar associada a um declínio cognitivo mais rápido nestes pacientes. Entre outros, dois estudos sugeriram uma perspectiva de tratamento periodontal que poderia desempenhar um papel preventivo na DA.

O artigo de Harding e Singhrao (2022) é uma revisão narrativa que aborda a possível relação bidirecional entre a doença periodontal e a DA. É destacado a prevalência e severidade variável consoante a faixa etária, os fatores genéticos envolvidos. Por fim, apresentando a hipótese de que uma higiene oral deficiente associada a uma elevada carga bacteriana poderia provocar uma inflamação periférica e intracerebral, agravando a DA. Os autores referem uma relação mais

acentuada em pacientes com menos de 60 anos e na faixa etária entre os 61 e os 70 anos com a DA há muito tempo. Em contraste, os pacientes com mais de 80 anos apresentam menos sinais de periodontite severas. Além disso, foi mencionado a implicação do gene ApoE-e4 como o segundo principal fator de risco major, a seguir à idade avançada.

Cichonska et al. (2024) descrevem, numa revisão narrativa, a presença de uma inflamação crónica de baixo grau em pacientes com DA, caracterizada por níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias sistémicas, como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e proteína C reativa. Estes marcadores estão associados a uma maior permeabilidade da BHE e ao aumento da translocação de agentes patogénicos para o SNC. Os autores identificaram uma associação significativa entre o microbioma periodontal e a DA, tendo sido observada a presença de bactérias como *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* e *Fusobacterium nucleatum* no tecido cerebral de pacientes com a doença. Estas bactérias foram associadas ao aumento da produção do péptido amiloide A $\beta$ 42, à neuroinflamação e à apoptose neuronal — mecanismos compatíveis com a fisiopatologia característica da DA. Foi ainda evidenciada a presença de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos, nomeadamente de *P. gingivalis*, integrados nas placas amiloides cerebrais dos pacientes. Esses LPS parecem estar implicados na ativação das células gliais, desencadeando uma cascata neuroinflamatória que culmina na síntese de A $\beta$  e na fosforilação anormal da proteína Tau.

Lamphere et al. (2023) realizaram uma *scoping review* que inclui treze estudos onde salientaram o potencial envolvimento de *P. gingivalis* no processo patológico da DA. A infeção por esta bactéria parece ativar a resposta imunitária inata do hospedeiro, desencadeando neuroinflamação e neuro-degeneração. Os dados relativos a *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* e *F. nucleatum* continuam limitados e requerem investigações adicionais. Por outro lado, seis estudos avaliaram a presença simultânea de citocinas pró-inflamatórias na periodontite e na DA. Foram detetados níveis aumentados de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  em ambas as patologias.

Neste estudo parece verificar-se uma associação entre a periodontite e a DA, no entanto não ficou esclarecido se será devido a invasão bacteriana periodontal diretamente, ou indiretamente por alterações sistémicas, após uma resposta inflamatória localizada.

Os resultados do estudo de Weber et al. (2023) reforçam a hipótese de uma associação significativa entre a disbiose oral e a DA, revelando alterações substanciais na composição do microbioma oral de indivíduos com déficit cognitivo. Através da análise de diversos estudos transversais e longitudinais, os autores observaram que a presença de periodontite, frequentemente associada à perda dentária, não só se correlaciona com défices cognitivos e demência, como também pode preceder a instalação da neurodegenerescência. Estudos baseados em sequenciação 16S rDNA identificaram uma redução ou alteração na diversidade bacteriana nos pacientes com DA, ainda que os dados sobre abundância relativa de géneros e espécies bacterianas apresentem variações. *P. gingivalis*, frequentemente referida como "patógeno-chave", destacou-se como um potencial mediador desta ligação, não apenas pela sua presença aumentada na saliva e no cérebro de pacientes DA. Esta destaque deve-se também ao papel das suas proteases, as gingipainas, na degradação da proteína tau, contribuindo para a formação de emaranhados neurofibrilares. A deteção de ADN de *P. gingivalis* e das gingipainas no líquido cefalorraquidiano e em amostras cerebrais pós-morte sustenta esta ligação patofisiológica. Paralelamente, observou-se uma redução dos níveis salivares de lactoferrina nos indivíduos com DA. Esta biomolécula possui propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, e a sua diminuição sugere uma menor defesa imunitária local e, potencialmente, uma maior vulnerabilidade à colonização bacteriana e à neuroinflamação subsequente. Além disso, a lactoferrina demonstrou-se capaz de inibir a proliferação de *P. gingivalis*, funcionando como um possível marcador diagnóstico e alvo terapêutico. A diversidade de métodos, amostras e populações analisadas limita a generalização dos resultados, mas a convergência dos achados destaca a importância de considerar o microbioma oral como fator implicado na patogénese da DA, tanto através de mecanismos diretos (migração bacteriana, translocação de vesículas) como indiretos (inflamação sistémica e desregulação imune).

No estudo de Sun et al. (2020), foram realizados modelos bidireccionais de randomização mendeliana (MR) para investigar a associação causal entre a periodontite e a DA, sem que se tenham identificado *outliers* significativos nas análises. Os instrumentos genéticos utilizados para representar a periodontite revelaram fraca robustez, ao passo que os instrumentos para a DA demonstraram maior força. Utilizando os cinco SNPs, foi observada uma associação fraca mas estatisticamente significativa entre a predisposição genética para periodontite e o risco de DA. Contudo, essa associação perdeu consistência quando testada com os sete SNPs independentes provenientes dum outro estudo, sugerindo que a evidência não é robusta. Por

outro lado, não se verificou qualquer associação entre a predisposição genética para DA e o risco de periodontite, indicando uma ausência de efeito causal no sentido inverso. Algumas análises não revelaram pleiotropia horizontal relevante, e os testes de heterogeneidade não evidenciaram variações significativas entre os SNPs ( $P > 0,31$ ). Adicionalmente, as análises *leave-one-out* sugeriram uma estabilidade global dos resultados, com exceção do SNP rs429358, que apresentou influência marginal nos resultados sobre periodontite. Por fim, os SNPs utilizados como instrumentos mostraram-se independentes de fatores de confusão, não tendo sido encontrados vínculos genéticos significativos com outras características fenotípicas nas bases de dados GWAS. Em conjunto, os resultados indicam uma possível associação unidirecional fraca entre a periodontite e a DA.

Num estudo de coorte conduzido por Leblhuber et al. (2020), foram avaliados vinte indivíduos idosos com sinais de comprometimento cognitivo. A análise revelou uma associação estatisticamente significativa entre a presença da bactéria *P. gingivalis* na saliva e um desempenho cognitivo inferior, avaliado por meio dos testes MMSE e CDT. Os participantes positivos para *P. gingivalis* apresentaram um MMSE médio substancialmente mais baixo em comparação com os negativos (13,4 vs. 23,3;  $p < 0,05$ ). No teste CDT, verificou-se uma tendência semelhante, ainda que sem significância estatística ( $p = 0,056$ ). Para além disso, foram exploradas correlações com outras bactérias periodontopatogénicas. A presença de *Treponema denticola* foi associada a níveis séricos mais baixos de neopterina, um marcador da ativação do sistema imunitário. Em indivíduos positivos para *Tannerella forsythia*, registaram-se concentrações reduzidas de quinurenina no soro. Por fim, destacou-se uma relação positiva entre os níveis de neopterina e a razão Kyn/Trp, sugerindo que a inflamação sistémica induzida por infeções orais crónicas poderá estar envolvida na deterioração cognitiva observada.

## **6. Discussão**

### **6.1. Implicação do microbioma oral e translocação bacteriana para o SNC**

Nos últimos anos, tem vindo a ganhar consistência a hipótese de que alterações na composição do microbioma oral poderão desempenhar um papel relevante, embora ainda não completamente esclarecido, na fisiopatologia da DA. Tanto a revisão narrativa de Cichońska et al. (2024), como o estudo mais aprofundado conduzido por Weber et al. (2023), identificaram a presença de microrganismos orais, com destaque para *P. gingivalis*, em amostras de tecido cerebral de indivíduos diagnosticados com DA. Ambos os estudos confirmaram a presença de ADN bacteriano, bem como de fatores de virulência como a gingipaina, tanto no cérebro como no líquido cefalorraquidiano. Tais resultados vão ao encontro das conclusões apresentadas por Owoyele e Malekzadeh (2023), que evidenciaram a capacidade desta protease para induzir neuroinflamação, por via da ativação da microglia e do aumento subsequente na produção de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6. Estes achados sustentam a possibilidade de que exista uma translocação bacteriana para o SNC, fenómeno que poderá constituir uma ligação entre infeções crónicas e processos neurodegenerativos (Lotz et al., 2021).

Weber et al. (2023) exploraram em maior profundidade os mecanismos moleculares subjacentes, sugerindo que vesículas derivadas da membrana externa bacteriana, particularmente de *P. gingivalis*, poderão atuar como veículos de transporte destas substâncias até ao tecido cerebral. Acresce ainda que os autores sugerem a hipótese de uma possível via de entrada através do nervo trigémeo, hipótese que complementa a discussão sobre a disfunção da BHE, também abordada por Cichońska et al. (2024). Esta disfunção, de acordo com os mesmos autores, poderá ser facilitada por inflamação sistémica induzida por periodontite crónica, uma ideia reforçada, uma vez mais, pelos trabalhos de Owoyele e Malekzadeh (2023).

Do ponto de vista microbiológico, é amplamente reconhecido que a disbiose oral, sobretudo em casos de periodontite ativa, pode contribuir para um ambiente inflamatório sistémico, propício ao desenvolvimento de alterações neurodegenerativas. Neste contexto, Fiorillo et al. (2019) descrevem *P. gingivalis* como um agente patogénico de particular interesse, tanto pelas suas implicações em desequilíbrios orais como pelo seu envolvimento em patologias

sistêmicas, entre as quais se incluem as de foro neurológico. Salienta-se ainda a sua capacidade para formar biofilmes altamente resistentes, cuja morfologia se assemelha, em alguns aspetos, às placas senis características da DA, o que reforça a hipótese de um paralelismo estrutural entre infeções crónicas e deposição de amiloide. Por outro lado, Weber et al. (2023) chamam a atenção para a possível participação de outras espécies bacterianas, como *Treponema*, igualmente capazes de formar biofilmes com propriedades semelhantes.

Apesar de persistirem limitações metodológicas, nomeadamente no que diz respeito à identificação padronizada destes microrganismos, os estudos supracitados constituem um avanço significativo na compreensão das interações entre a saúde oral, inflamação sistémica e neurodegenerescência. Além disso, abrem perspetivas relevantes tanto para a investigação clínica como para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas.

Importa, contudo, sublinhar que, embora a maioria dos estudos incida sobre a possibilidade de translocação bacteriana do ambiente oral para o SNC, a realidade clínica dos indivíduos com AD sugere que esta relação poderá também operar no sentido inverso. O comprometimento progressivo das funções cognitivas e executivas, associado a alterações comportamentais e à perda de autonomia funcional, tende a comprometer significativamente os cuidados de higiene oral quotidiana. Este défice favorece a acumulação de biofilme dentário, criando condições propícias ao desenvolvimento e agravamento de patologias periodontais. Assim, a neurodegenerescência poderá não apenas ser consequência de disbioses orais, mas igualmente um fator predisponente destas mesmas alterações microbianas. Esta visão bidirecional reforça a necessidade de uma abordagem integrada entre neurologia e medicina dentária, tanto ao nível da prevenção como do acompanhamento terapêutico dos pacientes. Esta perspetiva é corroborada pela revisão sistemática conduzida por Hamza et al. (2021), que demonstra de forma consistente que o declínio cognitivo em indivíduos com DA compromete a manutenção da saúde oral e aumenta significativamente a suscetibilidade a doenças periodontais.

## **6.2. Mediadores inflamatórios e vias fisiopatológicas**

A inflamação crónica de baixo grau, característica da periodontite, tem vindo a ser reconhecida como um fator patológico relevante na progressão da DA. Este tipo de inflamação favorece mecanismos de neuroinflamação, operando por intermédio de vias imuno-moleculares

complexas. O estudo conduzido por Sansores-España et al. (2021) demonstrou um aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-9, IL-21, GM-CSF, IL-17A e IL-22) no fluido gengival de pacientes com diagnóstico concomitante de DA e periodontite, quando comparados com indivíduos saudáveis. Observou-se, ainda, uma correlação negativa entre os níveis destas citocinas e o desempenho cognitivo avaliado pela escala MoCA, o que sugere que a inflamação oral poderá exercer um efeito prejudicial direto sobre as funções neurocognitivas.

Simultaneamente, os autores reportaram uma maior carga bacteriana de *P. gingivalis* no fluido gengival destes doentes, bem como níveis elevados da isoforma ApoE- $\epsilon$ 4, frequentemente associada à susceptibilidade à DA. Tal associação reforça a hipótese de que a inflamação oral possa estar intimamente ligada a biomarcadores neurodegenerativos (Sarmiento-Ordóñez et al., 2025). Curiosamente, verificou-se também uma correlação positiva entre a presença da citocina anti-inflamatória IL-4 e um melhor desempenho cognitivo, o que sugere um possível papel protetor das respostas imunorreguladoras na progressão da doença.

No mesmo sentido, Leblhuber et al. (2020) identificaram nas amostras de saliva de indivíduos com demência a presença de várias espécies bacterianas associadas à periodontite, como *P. gingivalis*, *T. denticola* e *T. forsythia*, e relacionaram essa presença com alterações em marcadores séricos de neuroinflamação. Especificamente, observaram uma diminuição nos níveis de neopterin e quinurenina, indicadores associados ao metabolismo do triptofano, cuja desregulação poderá interferir na modulação da inflamação no SNC.

Além disso, Cardoso et al. (2017) chamam a atenção para o facto de que a periodontite crónica está associada à elevação de citocinas inflamatórias chave, como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, que são mediadores amplamente reconhecidos em doenças crónicas sistémicas, incluindo diabetes e patologias cardiovasculares. Neste contexto, é plausível considerar que estas citocinas, quando estimuladas por uma inflamação de origem oral, possam interagir com processos inflamatórios preexistentes no tecido cerebral, exacerbando a neuroinflamação e acelerando o curso da DA.

Importa ainda referir que a presença de *P. gingivalis* mostrou estar associada a desempenhos cognitivos mais baixos, medidos através dos instrumentos MMSE e CDT. Este dado reforça a hipótese de que a inflamação periférica, iniciada na cavidade oral, poderá comprometer a integridade da BHE, facilitando assim a entrada de agentes inflamatórios ou infecciosos no

SNC. Tal processo pode contribuir não só para a deposição de peptídeos A $\beta$ , mas também para a hiperfosforilação da proteína tau, dois dos principais marcadores neuropatológicos da DA.

A relevância do microbioma oral e intestinal na modulação da neuroinflamação é ainda sublinhada por Bello-Corral et al. (2023). Segundo estes autores, a disbiose, tanto oral como intestinal, está intimamente ligada ao aumento do stress oxidativo e da inflamação sistémica, elementos considerados catalisadores na progressão da DA. Em particular, destacam que uma maior permeabilidade da barreira intestinal pode permitir a translocação de metabólitos ou microrganismos patogénicos para a corrente sanguínea, os quais, ao atingirem o SNC, poderão ativar células imunitárias residentes, amplificando assim a resposta neuroinflamatória.

Esta ideia é corroborada por Arévalo-Caro et al. (2025), que analisaram a interação entre a expressão do alelo APOE4 e a presença de inflamação oral crónica. Os autores sugerem que os indivíduos portadores deste alelo apresentam um risco acrescido de desenvolver DA, em parte devido à resposta inflamatória exacerbada perante infeções periodontais. De acordo com os seus dados, o APOE4 poderá potenciar os efeitos sistémicos da periodontite, intensificando a inflamação cerebral e contribuindo para a aceleração dos processos neurodegenerativos. Esta correlação reforça a necessidade de considerar a saúde oral como um fator modificável na gestão do risco da DA, sobretudo entre indivíduos geneticamente predispostos.

Assim, os dados atualmente disponíveis sugerem que os mediadores inflamatórios resultantes da periodontite, bem como a carga microbiana associada, não devem ser vistos como variáveis periféricas, mas antes como intervenientes ativos nas vias fisiopatológicas subjacentes à DA. Esta perspetiva integrada poderá abrir caminho a novas estratégias de diagnóstico precoce, bem como a intervenções terapêuticas mais específicas e multidisciplinares.

### **6.3. Análises globais da associação entre periodontite e doença de Alzheimer**

Embora, durante muito tempo, a literatura científica tenha tendido a privilegiar a hipótese segundo a qual a periodontite poderia contribuir para a fisiopatologia da DA, estudos mais recentes apontam para uma relação substancialmente mais complexa e potencialmente bidirecional. De facto, começa a ganhar consenso a ideia de que, para além de um papel causal da inflamação oral na progressão da neurodegenerescência, a própria DA poderá influenciar negativamente a saúde periodontal, originando um ciclo de retroalimentação entre cérebro e

cavidade oral. Harding e Singhrao (2022), também propõem uma relação mútua entre as duas condições. Os autores observaram que indivíduos com início precoce de DA tendem a apresentar quadros mais severos de periodontite ativa, enquanto que em doentes mais idosos essa gravidade pode estar atenuada por perdas dentárias anteriores ou alterações na composição da microbiota oral. É ainda destacada a importância de fatores comportamentais e ambientais, como a deterioração da higiene oral associada à perda de autonomia, que poderão agravar a inflamação oral em fases avançadas da doença.

Esta ligação é também evidenciada por Aragón et al. (2018), num estudo que identificou em pacientes com DA ligeira a moderada uma higiene oral comprometida, um número reduzido de dentes naturais, uma prevalência aumentada de periodontite e sintomas frequentes de xerostomia, frequentemente atribuíveis à medicação psicotrópica. Estas alterações funcionais e clínicas, em muitos casos associadas ao declínio cognitivo e à perda de capacidades motoras finas, parecem reforçar a interdependência entre deterioração neurológica e saúde oral.

A este respeito, Hamza et al. (2021) destacam o papel crucial dos cuidadores, tanto formais como informais, na manutenção de práticas básicas de higiene oral em pessoas com demência. O abandono gradual de rotinas de cuidado, aliado a efeitos secundários de medicamentos como antidepressivos, antipsicóticos ou ansiolíticos (que frequentemente causam secura oral), potencia o risco de infeções locais, formação de biofilmes patogénicos e agravamento das condições periodontais.

Por outro lado, diversas revisões sistemáticas, como a de Borsa et al. (2021), reforçam a associação entre periodontite e declínio cognitivo. Embora os autores reconheçam uma heterogeneidade metodológica significativa entre os estudos, especialmente nos critérios de diagnóstico da periodontite e da própria DA, observam que a presença de periodontite ativa se relaciona de forma consistente com um declínio cognitivo mais acentuado. O tempo de exposição à inflamação periodontal surge, assim, como um possível fator de risco cumulativo, cuja influência poderá ser mais relevante do que a simples contagem de dentes perdidos.

No que se refere aos mecanismos moleculares subjacentes, Cichońska et al. (2024) destacam o envolvimento de microrganismos específicos, como *P. gingivalis*, *T. denticola* e *F. nucleatum*, bem como das toxinas por eles produzidas. Estas substâncias são conhecidas por desencadear

ativação da microglia e pela capacidade de induzir a produção de A $\beta$ 1-42, além de promoverem a hiperfosforilação da proteína tau, ambos marcadores neuropatológicos da DA.

Esta via infecciosa é ainda sustentada pelos resultados de Lamphere et al. (2022), que demonstraram a presença intracerebral de *P. gingivalis* em cérebros de indivíduos com DA, associada a défices cognitivos significativos. Um ponto particularmente relevante desta investigação é a inclusão de um ensaio clínico controlado que evidenciou melhorias cognitivas após a administração de um inibidor de gingipaínas, em pacientes com DA ligeira a moderada. Ainda assim, os dados referentes a outros agentes patogénicos, como *A. actinomycetemcomitans*, são limitados e, por vezes, contraditórios.

Importa referir que, em quase todos os estudos analisados, se verifica uma presença aumentada de citocinas inflamatórias (como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ) tanto em doentes com DA como em indivíduos com periodontite. Esta sobreposição aponta para a existência de vias imunitárias comuns e possivelmente sinérgicas. No entanto, permanece um consenso quanto às limitações atuais da evidência: a dificuldade em padronizar critérios diagnósticos, a ausência de desenhos longitudinais robustos e a escassez de ensaios clínicos randomizados limitam a possibilidade de estabelecer uma relação causal definitiva.

A este propósito, a análise genética desenvolvida por Sun et al. (2020), baseada na metodologia de randomização mendeliana, procurou clarificar a direção da causalidade entre periodontite e DA. Embora a análise inicial tenha sugerido uma associação fraca entre predisposição genética para periodontite e risco de DA, os resultados não foram replicáveis com diferentes conjuntos de SNPs, e os autores destacaram limitações relevantes no desenho e nos instrumentos utilizados. Assim, os dados genéticos disponíveis até ao momento recomendam prudência na interpretação e evidenciam a necessidade de estudos mais robustos e diversificados, idealmente integrando biomarcadores neurológicos e dados clínicos longitudinais.

Tomando em conjunto estas diferentes linhas de investigação, torna-se cada vez mais plausível admitir que a relação entre DA e periodontite não se reduz a uma simples causalidade unidirecional, mas antes representa um modelo dinâmico. O declínio cognitivo favorece a deterioração da saúde oral, ao passo que a inflamação periodontal pode amplificar mecanismos neurodegenerativos por via sistémica ou direta. Esta retroalimentação entre cérebro e cavidade

oral deverá, por conseguinte, ser incorporada nas estratégias de prevenção e intervenção clínica, através de uma abordagem verdadeiramente transdisciplinar.



## **CONCLUSÃO**

A presente revisão integrativa evidenciou uma ligação cada vez mais consistente entre a saúde oral, particularmente a periodontite crónica, e a DA. Embora não se possa ainda afirmar uma relação causal direta, os dados analisados sugerem fortemente a existência de uma interação bidirecional, mediada por processos infecciosos e inflamatórios complexos. A cavidade oral, outrora considerada um compartimento separado da função cerebral, revela-se, assim, como um possível ponto de partida para fenómenos sistémicos com repercussões neurológicas significativas.

Por um lado, o declínio cognitivo progressivo associado à DA compromete a capacidade dos doentes para manter uma higiene oral adequada, facilitando a instalação e agravamento de patologias periodontais. Por outro, a presença de agentes patogénicos orais e a produção sustentada de citocinas inflamatórias parecem contribuir para a neuroinflamação, disfunção da BHE e acumulação de A $\beta$  e proteína Tau, processos centrais na fisiopatologia da DA.

Esta interdependência reforça a necessidade urgente de estratégias de intervenção que integrem a saúde oral nos cuidados preventivos e terapêuticos dirigidos às pessoas com défice cognitivo. Uma vigilância oral precoce, associada a medidas educativas e à capacitação dos cuidadores, poderá representar um passo essencial para retardar o agravamento da doença e preservar, na medida do possível, a qualidade de vida dos doentes.

Finalmente, importa salientar que o conhecimento nesta área ainda está em fase de consolidação. Investigações futuras, com amostras mais robustas, métodos padronizados e inclusão de biomarcadores objetivos, serão fundamentais para esclarecer os mecanismos subjacentes e confirmar o verdadeiro impacto da saúde oral na evolução da DA. Até lá, promover a saúde oral é, mais do que nunca, uma forma concreta e acessível de cuidar também da saúde do cérebro.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altieri, M., Garramone, F., & Santangelo, G. (2021). Functional autonomy in dementia of the Alzheimer's type, mild cognitive impairment, and healthy aging: A meta-analysis. *Neurological Sciences, 42*(9), 3793–3805. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05142-0>
- Aragón, F., Zea-Sevilla, M. A., Montero, J., Sancho, P., Corral, R., Tejedor, C., Frades-Payo, B., Paredes-Gallardo, V., & Albaladejo, A. (2018). Oral health in Alzheimer's disease: A multicenter case-control study. *Clinical Oral Investigations, 22*(8), 3061–3070. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2396-z>
- Arévalo-Caro, C., Arce Retana, M., Losada Amaya, S., Arboleda, H., Gallart-Palau, X., & Serra, A. (2025). APOE4, Alzheimer's and periodontal disease: A scoping review. *Ageing Research Reviews, 91*, 102649. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102649>
- Badoer, E. (2010). Microglia: Activation in acute and chronic inflammatory states and in response to cardiovascular dysfunction. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 42*(10), 1580–1585. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.07.005>
- Bello-Corral, L., Alves-Gomes, L., Fernández-Fernández, J. A., Fernández-García, D., Casado-Verdejo, I., & Sánchez-Valdeón, L. (2023). Implications of gut and oral microbiota in neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease. *Life Sciences, 326*, 122132. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122132>
- Beltran-Velasco, A. I., & Clemente-Suárez, V. J. (2025). Impact of peripheral inflammation on blood-brain barrier dysfunction and its role in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences, 26*(6), 2440. <https://doi.org/10.3390/ijms26062440>
- Borsa, L., Dubois, M., Sacco, G., & Lupi, L. (2021). Analysis of the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 18*(17), 9312. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179312>
- Cardoso, E. M., Reis, C., & Manzanares-Céspedes, M. C. (2017). Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgraduate Medicine, 130*(1), 98–104. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1396876>
- Cichońska, D., Mazuś, M., & Kusiak, A. (2024). Recent aspects of periodontitis and Alzheimer's disease – A narrative review. *International Journal of Molecular Sciences, 25*(5), 2612. <https://doi.org/10.3390/ijms25052612>
- Collège des Enseignants en Neurologie de France. (2019). *Confusion, troubles cognitifs et démence*. Neurologie. Elsevier Masson.
- Dani, M., Wood, M., Mizoguchi, R., Fan, Z., Walker, Z., Morgan, R., Hinz, R., Biju, M., Kuruvilla, T., Brooks, D. J., & Edison, P. (2018). Microglial activation correlates in vivo

- with both tau and amyloid in Alzheimer's disease. *Brain*, 141(9), 2740–2754. <https://doi.org/10.1093/brain/awy188>
- Deardorff, W. J., & Grossberg, G. T. (2019). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. In G. T. Grossberg (Ed.), *The Clinical Management of Alzheimer's Disease* (pp. 15–38). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00002-2>
- Delwel, S., Binnekade, T. T., Perez, R. S. G. M., Hertogh, C. M. P. M., Scherder, E. J. A., & Lobbezoo, F. (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), 93–108. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2264-2>
- Ellul, J., Archer, N., Foy, C. M. L., Poppe, M., Boothby, H., Nicholas, H., Brown, R. G., & Lovestone, S. (2006). The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(3), 233–239. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.094813>
- Felekoğlu, E., Özalevli, S., Yakut, H., Aktan, R., & Yener, G. (2021, 6 octobre). Investigation of the factors affecting quality of life in patients with mild to moderate Alzheimer's disease in terms of patients and caregivers. *Medicina (Kaunas)*, 57(10), 1067. <https://doi.org/10.3390/medicina57101067>
- Fiorillo, L., Cervino, G., Laino, L., D'Amico, C., Mauceri, R., Tozum, T. F., Gaeta, M., & Ciccì, M. (2019). *Porphyromonas gingivalis*, periodontal and systemic implications: A systematic review. *Dentistry Journal*, 7(4), 114. <https://doi.org/10.3390/dj7040114>
- García-Morales, V., González-Acedo, A., Melguizo-Rodríguez, L., Pardo-Moreno, T., Costela-Ruiz, V. J., Montiel-Troya, M., & Ramos-Rodríguez, J. J. (2021, 14 décembre). Current understanding of the physiopathology, diagnosis and therapeutic approach to Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, 9(12), Article 1910. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121910>
- Harding, A., & Singhrao, S. K. (2022). Periodontitis and dementia: A bidirectional relationship? *Journal of Neuroinflammation*, 19, 88. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02438-2>
- Hajishengallis, G. (2011). Immune evasion strategies of *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Oral Biosciences*, 53(3), 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.job.2011.05.001>
- Hamza, S. A., Asif, S., & Bokhari, S. A. H. (2021). Oral health of individuals with dementia and Alzheimer's disease: A review. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 25(2), 102–110. [https://doi.org/10.4103/jisp.jisp\\_287\\_20](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_287_20)
- Kumar, A., Sidhu, J., Lui, F., & Tsao, J. W. (2025, January). *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>

- Lacoste-Ferre, M.-H., Saffon, N., Cousty, S., Berthaud, J., Cestac, P., & Perrier, C. (2010). Les soins de bouche : de l'hygiène de base aux soins spécifiques. *Médecine Palliative*, 9(4), 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.medpal.2010.06.002>
- Lamphere, A. K., Nieto, V. K., Kiser, J. R., & Haddlesey, C. B. (2023). Potential mechanisms between periodontitis and Alzheimer's disease: A scoping review. *Canadian Journal of Dental Hygiene*, 57(1), 52–60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10032644/>
- Leblhuber, F., Huemer, J., Steiner, K., Gostner, J. M., & Fuchs, D. (2020). Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wiener Klinische Wochenschrift*, 132(17–18), 493–498. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01638-5>
- Lichtenegger, A., Muck, M., Eugui, P., Harper, D. J., Augustin, M., Leskovar, K., Hitzenberger, C. K., Woehrer, A., & Baumann, B. (2018). Assessment of pathological features in Alzheimer's disease brain tissue with a large field-of-view visible-light optical coherence microscope. *Neurophotonics*, 5(3), 035002. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.5.3.035002>
- Lotz SK, Blackhurst BM, Reagin KL, Funk KE. Microbial Infections Are a Risk Factor for Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci*. 2021 Jul 7;15:691136. doi: [10.3389/fncel.2021.691136](https://doi.org/10.3389/fncel.2021.691136)
- Lull, M. E., & Block, M. L. (2010). Microglial activation and chronic neurodegeneration. *Neurotherapeutics*, 7(4), 354–365. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.05.014>
- Muster, D. (2005). Médicaments de l'inflammation. *EMC - Stomatologie*, 2(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.emcsto.2005.01.005>
- Opara, J. A. (2012). Activities of daily living and quality of life in Alzheimer disease. *Journal of Medicine and Life*, 5(2), 162–167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391877/>
- Organização Mundial da Saúde. (2023, 20 de setembro). *Principais dados da OMS sobre a demência*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Owoyele, V., & Malekzadeh, S. (2023). Porphyromonas gingivalis, neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 37(2), 1–10. <https://doi.org/10.54548/njps.v37i2.1>
- Pires, M., & Rego, A. C. (2023). ApoE4 and Alzheimer's disease pathogenesis—Mitochondrial deregulation and targeted therapeutic strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 778. <https://doi.org/10.3390/ijms24010778>
- 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). Gingival crevicular fluid as biomarker's source for Alzheimer's disease. *Odovtos*, 24(1). <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/11/1386576/odovtosv24n01art156.pdf>

- Sarmiento-Ordóñez JM, Brito-Samaniego DR, Vásquez-Palacios AC, Pacheco-Quito EM. Association Between *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review. *Infect Drug Resist.* 2025 Apr 25;18:2119-2136. doi: [10.2147/IDR.S491628](https://doi.org/10.2147/IDR.S491628)
- Sun, Y.-Q., Richmond, R. C., Chen, Y., & Mai, X.-M. (2020). Mixed evidence for the relationship between periodontitis and Alzheimer's disease: A bidirectional Mendelian randomization study. *PLoS ONE*, 15(1), e0228206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228206>
- Tu, J. Y., Jin, G., Chen, J.-H., & Chen, Y.-C. (2022). Caregiver burden and dementia: A systematic review of self-report instruments. *Journal of Alzheimer's Disease*, 87(1), 285–303. <https://doi.org/10.3233/JAD-215082>
- Van de Haar, H. J., Burgmans, S., Jansen, J. F. A., van Osch, M. J. P., van Buchem, M. A., Muller, M., & Backes, W. H. (2016). Blood-brain barrier leakage in patients with early Alzheimer disease. *Radiology*, 281(2), 527–535. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152244>
- Weber, C., Dilthey, A., & Finzer, P. (2023). The role of microbiome-host interactions in the development of Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1151021. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1151021>
- Wong, W. (2020, août). Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations. *American Journal of Managed Care*, 26(8 Suppl), S177–S183. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.88482>
- Yarns, B. C., Holiday, K. A., Carlson, D. M., Cosgrove, C. K., & Melrose, R. J. (2022). Pathophysiology of Alzheimer's disease. *The Psychiatric Clinics of North America*, 45(4), 535–552. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2022.07.003>