

Periodontite e Doença Alzheimer

María Caneiro López

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 7 de junho de 2021



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

María Caneiro López

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Periodontite e Doença Alzheimer

Trabalho realizado sob a Orientação de José Adriano Costa

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.





EVENTOS
CIENTÍFICOS
IUCS

XXIX

JORNADAS
CIENTÍFICAS
AEIUCS

JORNADAS CIENTÍFICAS
DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS

DIPLOMA

O Presidente das XXIX Jornadas Científicas de Ciências Dentárias certifica que:

Migoya M, Perelló L, Caneiro M, Martínez M, Porco D, Febvey A, Jarana P, Magalhães
F

apresentaram um trabalho científico sob a forma de poster intitulado, "Tratamento do sorriso gengival com toxina botulínica" no âmbito das XXIX Jornadas subordinadas ao tema "Abordagens multidisciplinares da Medicina Dentária", que decorreram nos dias 14 e 15 de maio de 2021.



PROF. DOUTOR JOAQUIM MOREIRA
PRESIDENTE DAS 2009 JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



AEIUCS
ASSOCIAÇÃO DE
ESPECIALIDADES
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

NMD AEIUCS
NÚCLEO MEDICINA DENTÁRIA AEIUCS



EVENTOS
CIENTÍFICOS
IUCS

JORNADAS
CIENTÍFICAS
AEIUCS

XXIX
JORNADAS CIENTÍFICAS
DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS

DIPLOMA

O Presidente das XXIX Jornadas Científicas de Ciências Dentárias certifica que:

Migoya M, Perelló L, Caneiro M, Martínez M, Porco D, Febvey A, Jarana P, Magalhães

F

apresentaram um trabalho científico sob a forma de poster intitulado, "Tratamento do sorriso gengival com toxina botulínica" no âmbito das XXIX Jornadas subordinadas ao tema "Abordagens multidisciplinares da Medicina Dentária", que decorreram nos dias 14 e 15 de maio de 2021.

PROF. DOUTOR JOAQUIM MOREIRA

PRESIDENTE DAS 2008 JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS



Agradecimentos

Em primeiro lugar dedico esta dissertação a minha família, por todo o amor, apoio, educação e valores que me transmitiram ao longo da minha vida. Mãe, obrigada pela tua compreensão e os teus conselhos cada dia. Ao meu pai, o homem da minha vida e meu modelo a seguir, não tenho palavras para te agradecer o teu amor. Graças ao vosso esforço consegui alcançar a minha meta, sinto um orgulho imenso de ser a vossa filha. Ao meu irmão por ser o meu companheiro desde sempre. À minha avó, a que amo com todo o meu coração. Também aos que já não estão aqui, mas sinto que me acompanham em todo momento.

As minhas amigas, que me acompanharam durante esta aventura e são o melhor presente que posso levar-me de aqui, estou segura de que esta segunda família que formamos vai durar para a vida. Especialmente a Marta, minha binómia e grande amiga, desde o primeiro ano inseparáveis, obrigada por estar sempre, pela tua verdadeira amizade e toda a felicidade que me ofereces dia a dia, sem ti nada teria sido o mesmo.

Ao meu namorado, por estar sempre ao meu lado, pelo teu apoio incondicional e toda a paciência, por ter a palavra certa em cada momento que preciso de ti. Não posso ser mais afortunada por ter ao meu lado um homem tao incrível.

Agradeço também ao meu orientador, professor doutor José Adriano Costa, obrigada por toda a dedicação, disponibilidade e ajuda desde o primeiro momento.

Por fim um enorme obrigada a esta instituição e a todos os professores que durante estes anos me foram ensinando o amor por esta maravilhosa profissão.

Obrigada a todos por formar parte desta jornada que vou guardar para sempre no meu coração.

Resumo

A doença de Alzheimer é o tipo mais comum de demência, refere-se a um início e curso de declínio cognitivo e funcional que resulta finalmente na morte. A periodontite é uma doença inflamatória crónica associada a biofilmes de placa disbiótica e caracterizada pela destruição progressiva do suporte do dente. O défice cognitivo relaciona-se diretamente com a deterioração da saúde oral e dos parâmetros periodontais. A associação entre estas duas doenças que afetam principalmente a população idosa pode ser estabelecida por 2 mecanismos prováveis: a inflamação/infeção causada pela periodontite e a infeção bacteriana e viral.

Esta dissertação tem como objetivo determinar se existe uma relação direta entre a periodontite e a Doença de Alzheimer assim como os mecanismos fisiopatológicos que poderiam estar implicados.

Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed de artigos publicados no período 2011-2021 utilizando a combinação de palavras-chave: *periodontitis, alzheimer disease, periodontal disease, oral health e dementia*.

Os estudos observacionais e experimentais incluídos nesta revisão mostram a relação da doença periodontal com a doença alzheimer através de níveis elevados de A β consequência da inflamação sistémica nos doentes periodontais e o efeito que as bactérias periodontais desencadeiam no cérebro.

A inflamação parece ter um papel fundamental na fisiopatologia da doença de Alzheimer. A periodontite e os microrganismos periodontais provocam um estado de inflamação sistémica, pelo que pode existir uma relação positiva entre ambas as doenças que partilham a característica comum da inflamação.

Palavras chave: *periodontitis, alzheimer disease, periodontal disease, oral health e dementia*.

Abstract

Alzheimer's disease is the most common type of dementia, it refers to a particular onset and course of cognitive and functional decline associated with age which ultimately results in death. Periodontitis is a chronic multifactorial inflammatory disease associated with dysbiotic plaque biofilms and characterized by progressive destruction of the tooth-supporting apparatus. Cognitive deficit is directly related to the deterioration of oral health and periodontal parameters. The association between these two diseases affecting mainly the elderly population can be established by 2 probable mechanisms: inflammation/infection caused by periodontitis and bacterial and viral infection.

The aim of this dissertation is to determine if there is a direct relationship between periodontitis and Alzheimer's disease as well as the pathophysiological mechanisms that could be involved.

For the elaboration of this work, a search was carried out in the PubMed database in a period between 2011 and 2021 using the combination of *keywords: periodontitis, alzheimer disease, periodontal disease, oral health, and dementia.*

The observational and experimental studies included in this review show the relationship of periodontal disease with Alzheimer's disease through elevated levels of A β consequence of systemic inflammation in periodontal patients and the effect that periodontal bacteria have on the brain.

Inflammation seems to play a key role in the pathophysiology of Alzheimer's disease. Periodontitis and periodontal microorganisms cause a state of systemic inflammation, so there may be a positive relationship between both diseases that share the common characteristic of inflammation.

Keywords: periodontitis, alzheimer disease, periodontal disease, oral health e dementia.



Índice geral

Introdução	1
Objetivos	2
Materiais e métodos	3
Critérios de inclusão e exclusão	3
Seleção de artigos	3
Resultados.....	5
Discussão.....	12
Doença de Alzheimer	12
Epidemiologia.....	12
Etiologia	12
Patologia	13
Patogénese	14
Periodontite	16
Epidemiologia.....	16
Etiologia	17
Patologia	17
Possível associação da periodontite com a Doença Alzheimer	19
<i>Porphyromonas gingivalis</i> e Doença Alzheimer	20
Conclusões	21
Bibliografia.....	22



Índice de figuras

Fígura 1: Fluxograma da metodologia de pesquisa bibliográfica.....	4
--	---

Índice de tabelas

Tabela 1: Critérios de inclusão e exclusão.....	3
Tabela 2: Estudos em humanos.....	8
Tabela 3: Estudos experimentais em animais	10

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

DA: Doença de Alzheimer

OCDE: Organização de cooperação e desenvolvimento

A β : peptídeo beta-amiloide

DP: Doença periodontal

IL-6: Interleucina 6

TNF- α : Fator de necrose tumoral α

IL-10: Interleucina 10

CP: Periodontite crónica

CRP: Proteína C-reativa,

MCI: Deficiência cognitiva leve,

SDC: declínio cognitivo subjetivo

IgG: Imunoglobulina G

P.Gingivalis /Pg: *Porphyromonas gingivalis*

LPS: Lipopolisacarídeos

NFTs: emaranhados neurofibrilares.

APP: Proteína precursora amiloide

PSEN1 e 2: presenilina 1 e 2

BBB: Barreira sanguínea cerebral

SNC: Sistema nervoso central

1.Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é um tipo de doença cerebral progressiva, associada a um declínio cognitivo e funcional que finalmente resulta na morte. A doença começa 20 anos antes de que os primeiros sintomas apareçam, com mudanças no cérebro impercetíveis para a pessoa afetada.(1)(2)

É a causa mais comum de demência, representando entre 60 e 80% dos casos. A dificuldade em lembrar conversas, nomes ou eventos recentes é frequentemente um sintoma clínico precoce; apatia e depressão também são frequentemente sintomas precoces. Os sintomas posteriores incluem comunicação deficiente, desorientação. (1)

De acordo com estimativas diferentes, entre 2% e 10% de todos os casos de demência começam antes dos 65 anos. A prevalência duplica-se a cada cinco anos após os 65 anos. O impacto sobre aqueles com a doença e sobre os seus cuidadores e familiares é extremo medicamente, psicologicamente e emocionalmente. (3)

Segundo a OCDE (OCDE (2019) Health at a Glance) a percentagem da população com 65 ou mais anos deverá continuar a aumentar nas próximas décadas, passando de 17,4% em 2017 para 27,1% em 2050. Em 2050, em Portugal e Espanha, mais de uma em cada 25 pessoas viverá com demência. Isto situa a demência como um problema prioritário de saúde pública.(4)

A proteostase (tau e/ou placas de A β) é um componente central na patologia da doença de Alzheimer. A DA caracteriza-se pela acumulação de emaranhados neurofibrilares intracelulares, que são compostos por microtúbulos de proteína tau montados em filamentos helicoidais e retos emparelhados e por depósitos extracelulares de A β (5) . Estes eventos conduzem à morte celular e aos défices de neurotransmissores, especialmente da acetilcolina, a qual é responsável por alguns dos sintomas da DA e declínio cognitivo. (2)

A presença de DA é mostrada como um fator preditivo da deterioração da saúde oral, independentemente do efeito da idade (6) Os défices cognitivos e motores são acompanhados por uma incapacidade gradual de realizar a higiene oral. Vários estudos demonstraram que os doentes com DA têm uma saúde dentária mais pobre do que os controlos envelhecidos e que quanto mais grave a demência pior a saúde dentária,

provavelmente refletindo dificuldades crescentes no autocuidado em estádios de demência mais grave. (7,8)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, cerca de 5 a 20% dos idosos (65 anos \geq de idade) sofrem de formas graves de doença periodontal (DP), que se não forem tratadas podem resultar na perda de dentes. A DP tem sido implicada em várias condições sistémicas, tais como doenças cardiovasculares, artrite reumatoide, diabetes mellitus e, mais recentemente, DA. (9) Estudos recentes demonstram que os pacientes com exposição à periodontite crónica durante 10 anos apresentam um risco acrescido de desenvolver DA (8).

A periodontite é uma doença inflamatória multifatorial crónica associada a biofilmes de placa disbiótica e caracterizada pela destruição progressiva do suporte do dente. As suas características primárias incluem a perda do tecido periodontal de suporte, manifestada através da perda de aderência clínica (CAL) e da perda óssea alveolar avaliada radiograficamente, presença de bolsas periodontais e sangramento gengival. A periodontite é um grande problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, bem como porque pode levar à perda e incapacidade dentária, afetar negativamente a função de mastigação e a estética, ser uma fonte de desigualdade social e prejudicar a qualidade de vida (10).

Na periodontite, o equilíbrio entre bactérias e resposta do hospedeiro é perturbado, resultando numa inflamação descontrolada caracterizada pela produção de altos níveis de mediadores inflamatórios tais como IL-1, IL-6, IL-17 e TNF- α , e baixos níveis de moléculas anti-inflamatórias como IL-10. (11)

O mecanismo exato envolvido na patogénese da DA ainda é desconhecido. A inflamação parece desempenhar um papel fundamental neste processo. Propõe-se que a periodontite possa levar à progressão da DA por dois mecanismos prováveis: Periodontite precedendo inflamação sistémica e influência bacteriana e viral(12)

2.Objetivo

Realizar uma revisão sistemática da literatura para determinar se existe uma relação direta entre a periodontite e a Doença de Alzheimer assim como os mecanismos fisiopatológicos que poderiam estar implicados.

2. Materiais e Métodos

2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Idioma Inglês, Português ou Espanhol;	Idioma diferente do Inglês, Português ou Espanhol;
Artigos publicados entre janeiro de 2011 até janeiro de 2021	Artigos cujo título ou resumo não tenha relação com o tema em questão;
Artigos que relacionem os temas em questão	Artigos que não permitiram o acesso a texto completo

2.2 Seleção dos artigos

Foi realizada uma revisão bibliográfica na plataforma PubMed (via National Library of Medicine) considerando que tal base de dados inclui os principais artigos nas áreas de interesse envolvidas.

As seguintes combinações de palavras-chave foram aplicadas na pesquisa: (((periodontitis AND (alzheimer disease)) AND (periodontal disease)) AND (oral health)) AND (dementia)); (((periodontal disease) AND (dementia)) AND (alzheimer's disease)) AND (((periodontal disease) AND (alzheimer's disease)) AND (oral health)) AND (dementia)); ((alzheimer's disease) AND (periodontitis)) AND (periodontal disease)) AND (dementia)) AND (oral health); Além disso, uma pesquisa manual foi realizada nas listas de referência de todas as fontes primárias e estudos elegíveis desta revisão sistemática para obter publicações adicionais relevantes.

Os critérios de inclusão englobaram artigos publicados na língua inglesa, portuguesa ou espanhola, nos últimos 10 anos (de janeiro de 2011 a janeiro de 2021), que abordassem a possível relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer. Os artigos selecionados para cada combinação de palavras-chave foram introduzidos no Mendeley (programa utilizado para a realização de citações), excluindo os possíveis duplicados. Os estudos foram selecionados em primeiro lugar pela relevância do título, e os resumos daqueles selecionados nesta fase foram avaliados, de modo a verificar se os mesmos se enquadravam

dentro do tema de estudo. Finalmente todos os artigos selecionados foram lidos e analisados individualmente.

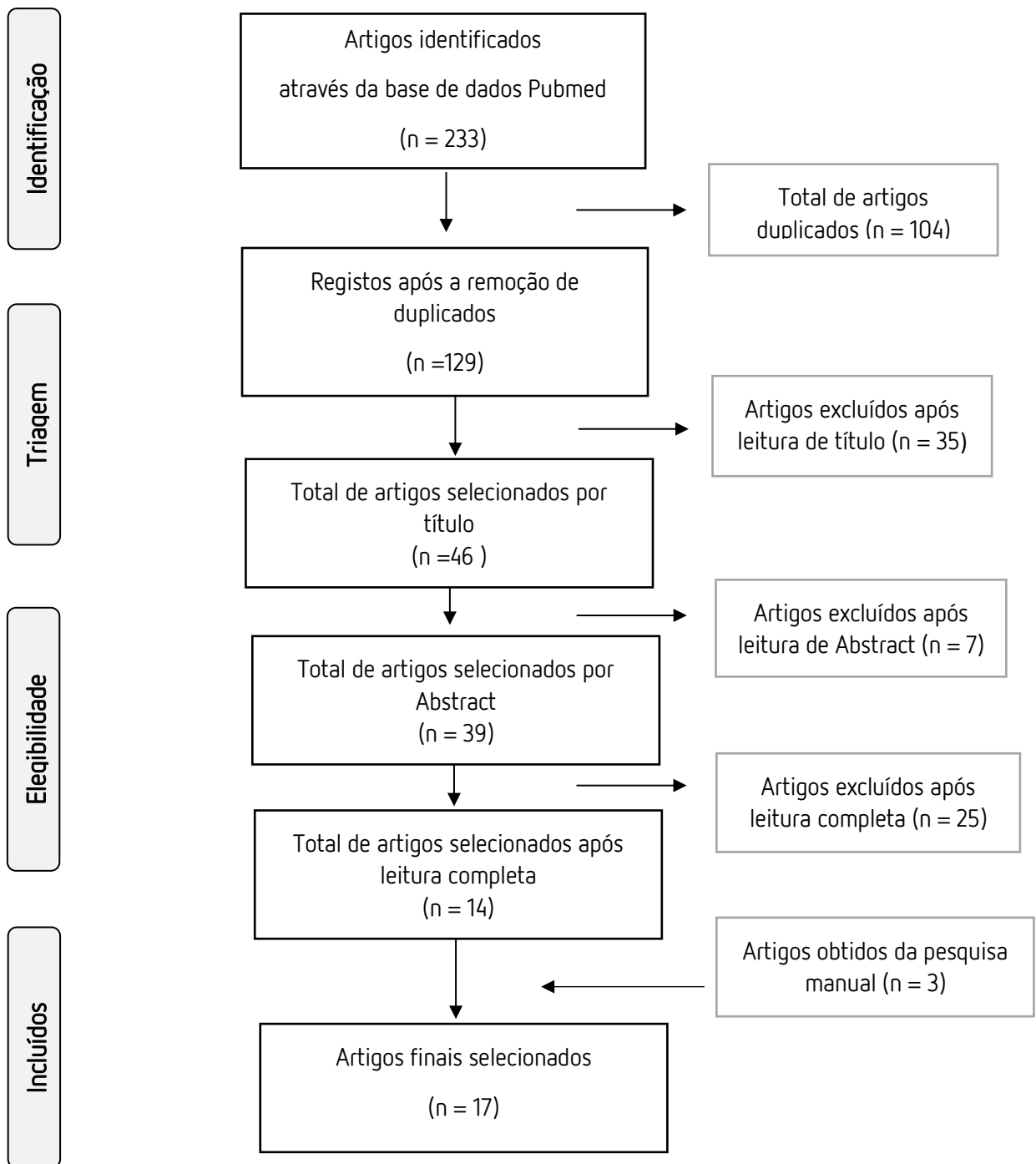


Figura 1. Diagrama de fluxo da metodologia de pesquisa usada neste estudo.

3.Resultados

Da pesquisa realizada foram identificados um total de 233 artigos, sendo que, após a remoção dos duplicados apenas restaram 129. Seguida a leitura do título apenas se selecionaram 46 de interesse, os quais, após a leitura do *abstract foram* reduzidos a 39 artigos, tendo sido realizada a sua leitura completa e análise. Deste modo, foram então excluídos 25 artigos por não apresentarem informações relevantes para o estudo em questão, permanecendo então 14, aos quais foram adicionados 3 novos artigos encontrados após a pesquisa manual nas bibliografias das fontes primarias, tendo-se obtido como resultado final 17 artigos (Fig. 1).

De todos os artigos selecionados, foram incluídos numa tabela dados como autores e ano de publicação, objetivo do estudo, tipo de estudo, grupo ou objeto do estudo, resultados e conclusão.

Os 17 estudos consistiram em 4 casos-controlo, 5 estudos de coorte, 6 estudos experimentais, e 2 estudos transversais.

Dentro dos estudos coorte 4 foram estudos retrospectivos e 1 estudo prospetivo. A população de estudo varia entre 262349 (13) e 6506 e os anos de follow up são em todos os estudos 10 anos. As idades de estudo variam, sendo o estudo de Tzeng *et al.* (14) o que inclui uma maior abrangência de idade de ≥ 20 anos, Lee *et al.* inclui ≥ 65 anos, Chen e Choi ≥ 50 anos e Lee ≥ 45 anos. Todos estes estudos concluem que existe associação entre a periodontite e o maior risco de desenvolver demência ou DA. No estudo retrospectivo de Chen *et al.*, com 27963 participantes maiores de 50 anos a exposição à CP a 10 anos foi associada a um aumento de 1,707 vezes no risco de desenvolvimento de DA. Lee 2017 também conclui no seu estudo que o risco de desenvolver demência foi mais elevado para os participantes com periodontite, mas ao tratar-se de uma infecção tratável pode ser um fator de risco modificável.(15) Outro estudo de 2017 com 182747 participantes com DP demonstra que os sujeitos com DP que não receberam tratamento periodontal estavam em maior risco de desenvolver demência comparados com o grupo que se submeteu a um tratamento intensivo para a DP. (16)

Os 4 estudos caso-controle selecionados relacionam a presença de periodontite com a deficiência cognitiva. No estudo de Leira *et al.* foram encontrados níveis mais elevados de

IL-6, hs-CRP, A β ₄₀ e de A β ₄₂, concluindo que o aumento dos níveis periféricos de A β está associado com a periodontite, explicado pela inflamação sistémica que pode ser vista nestes pacientes. (17) Em outro dos estudos também se encontram níveis mais elevados no sangue de A β ₄₀ e de A β ₄₂ nos participantes com periodontite severa. (18) . Em outro estudo realizado por Holmer (19) em pacientes com DA, deterioração cognitiva leve (MCI) e deterioração cognitiva subjetiva (SCD) é possível observar que a má saúde oral e a perda óssea alveolar marginal foram mais prevalentes entre os casos do que entre os de controlo. Noble *et al.* (20) estuda os níveis em soro de IgG para microbiota periodontal como possíveis preditores de DA e associa o aumento de anti-*A.naeslundii* titer com o risco de desenvolver DA.

O estudo observacional de Martande *et al.* demonstra a existência de uma relação bidirecional entre as duas doenças, realizando um estudo periodontal e cognitivo a 58 pacientes com DA, subdivididos em 4 grupos segundo a gravidade, e 60 pacientes são. Resultando que nos indivíduos com DA todos os parâmetros periodontais avaliados eram mais elevados do que em indivíduos de ND, e o estado periodontal deteriorou-se com a progressão da DA. Esta relação bidirecional também se verifica no estudo de Mark Ide(7) este estudo mostra que na má saúde dentária na DA, e em particular, a presença de periodontite está associada a um aumento acentuado do declínio cognitivo.

Vários estudos relacionam a enfermidade periodontal com o aumento dos marcadores inflamatórios; Mark Ide *et al.* realizam um estudo observacional e experimental, no qual analisam o nível sérico de 52 pacientes com DA com follow up de 6 meses, referindo que a periodontite está associada com um aumento no estado de inflamação sistémica caracterizada com um aumento no nível sérico de CRP, TNF α e IL-10. No estudo caso-controle de Leira *et al.* os casos (75 pacientes com periodontite) apresentam estatisticamente níveis de marcadores inflamatórios sistémicos no nível sérico significativamente mais elevados IL-6, hs-CRP, em comparação com os controlos. Os marcadores inflamatórios sistémicos também estavam significativamente relacionados com níveis mais elevados de peptídeos A β .

Dos 6 estudos experimentais recolhidos na tabela, 5 analisam os efeitos de *P.gingivalis* e 1 o efeito de *A.actinomycescomitans*.

Dominy *et al.* (21) estudou os tecidos cerebrais pós-morte de pacientes com DA e identifica a presença de gingipaina nos cérebros com doença. Também estuda o efeito da gingipaina

aplicada diretamente em ratos observando um aumento significativo $A\beta_{1-42}$. Adicionalmente propõe que a administração oral de inibidores da gingipaína baixam a $A\beta_{1-42}$ na infecção cerebral por *P.gingivalis*.

Poole *et al.* estuda os tecidos cerebrais pós-morte e demonstra a presença de anticorpos para *P.gingivalis* concluindo que LPS de bactérias periodontais podem aceder ao cérebro de DA durante a vida.

Os estudos de Ilievski *et al.* (22) e Ishida *et al.* (23) realizam estudos similares. Ambos administram *P.gingivalis* a grupos controlo de ratos e os resultados são concordantes em ambos os estudos.

Ilievski deteta a presença de gingipaínas no hipocampo do grupo experimental, um aumento de citocinas proinflamatórias, neurodegeneração evidente com astrogliose e microgliose. Também deteta o aumento na expressão do gene APP e BACE-1, $A\beta_{42}$ e proteína TAU. Ishida deteta no seu estudo os mesmos resultados, aumento de $IL1\beta$ e $TNF-\alpha$ e níveis significativamente mais altos de produção de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ no hipocampo e córtex do grupo experimental, observando a deposição cerebral de $A\beta$.

Ding *et al.*(24) realiza um estudo também similar aos anteriores, usando *P.gingivalis* para infetar ratos, neste estudo inclui a variável da idade, os resultados também demonstram deterioração cognitiva, assim como o aumento de citocinas pro-inflamatórias $TNF-\alpha$, IL-6, $IL-1\beta$ no tecido cerebral mas unicamente nos ratos de meia idade e não nos mais jovens.

No estudo de Díaz-Zuñiga (25) com *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) os resultados mostram que o tratamento com serotipo b-LPS desencadeia a secreção de citocinas pro-inflamatórias ($IL-1\beta$, IL-6 e $TNF\alpha$) pela microglia, induz a redução neuronal, e aumenta o nível extracelular de $A\beta_{1-42}$, todas as características fortemente associadas com a etiologia da DA.

Tabela 1: Estudos em humanos					
Articulo	Objetivo	Tipo de estudo	Grupo de estudo	Resultados	Conclusão
Leira 2020(17)	Investigar se a periodontite está associada a peptídeos beta-amiloide (A β) e se a inflamação sistémica pode funcionar como um potencial mediador desta ligação	Estudo caso e controle	CASO: N=75 com periodontite CONTROLO: N=75 sem periodontite	Os casos apresentaram níveis mais elevados de IL-6, hs-CRP, A β_{40} e de A β_{42} quando comparados com controlos.	A periodontite está associada com o aumento dos níveis periféricos de A β . Isto pode ser explicado por uma inflamação sistémica aumentada que pode ser vista em pacientes com periodontite.
Choi,2019(13)	Embora a periodontite crónica tenha sido associada à doença de Alzheimer, o efeito da periodontite crónica na demência vascular, bem como o papel de comportamentos de estilo de vida como o tabagismo, consumo de álcool e atividade física nesta associação ainda não são claros.	Estudo cohorte retrospectivo	N=262349 CP=46344 S= 216005 Meia de idade 60.3 anos	Comparados com os participantes sem periodontite crónica (CP), os doentes com CP tinham um risco elevado de demência geral e DA. O efeito de risco crescente da CP na demência tende a ser mais forte entre os participantes com comportamentos de estilo de vida saudável, incluindo os não fumadores e aqueles que se exercitaram e não consumiram álcool.	A periodontite crónica pode estar associada a um maior risco de desenvolver demência.
Holmer, 2018(19)	Testar a hipótese de que a doença periodontal contribui para o aumento do risco de deficiência cognitiva leve (MCI), declínio cognitivo subjetivo (SDC) e doença de Alzheimer (DA).	Estudo caso e controle	CASO N=154 com DA, MCI E SCD. CONTROLO N=76 mentalmente saudáveis	A má saúde oral e a perda óssea alveolar marginal foram mais prevalentes entre os casos do que entre os controlos.	Os resultados sugerem que a periodontite marginal está associada a uma deficiência cognitiva precoce e à doença de Alzheimer.
Gil-Montoya 2017 (18)	O objetivo deste estudo foi determinar se a periodontite está relacionada com a carga amiloide- β (A β) no sangue e o papel de qualquer relação na associação entre A β e a deficiência cognitiva.	Estudo caso e controle	CASES: 166 com deficiência cognitiva CONTROLO: 122	Níveis mais elevados de A β_{1-42} em sangue e relação mais elevada A $\beta_{42/40}$ observados em participantes com perda de aderência severa. A periodontite foi uma variável de interação significativa, dado que a associação entre A β_{1-42} e A β_{1-40} e deficiência cognitiva só foi observado no grupo periodontite severa.	Os níveis de Plasma A β_{42} são mais elevados em indivíduos que têm doença periodontal grave. A presença de periodontite pode modificar a associação entre A β e deficiência cognitiva.

Chen, 2017(26)	Determinar se os pacientes com CP estão em risco acrescido de desenvolver DA.	Estudo cohorte retrospectivo	N= 18672 s/ CP N=9291 CP ≥50 anos	Os doentes com 10 anos de exposição à CP apresentaram um risco maior de desenvolver DA do que grupos não expostos (HR 1.707 ajustado, 95% CI 1.152-2.528, p = 0,0077).	A exposição à CP a 10 anos foi associada a um aumento de 1,707 vezes no risco de desenvolvimento de DA.
Lee, 2017 (15)	Determinar se a periodontite é um fator de risco modificável para a demência.	Estudo cohorte prospectivo.	CP=3028 S= 3028 ≥65 anos, meia 72.4 anos.	O risco de desenvolver demência foi calculado mais elevado para os participantes com periodontite (HR = 1,16, intervalo de confiança de 95% = 1,01-1,32, P = .03) do que para aqueles sem.	Periodontite está associada a um maior risco de desenvolver demência. A infeção periodontal é tratável, por isso pode ser um fator de risco modificável.
Lee, 2017 (16)	Determinar a magnitude e o aspeto temporal do efeito da higiene oral pobre e a doença periodontal sobre a demência.	Estudo cohorte retrospectivo	Indivíduos com doença periodontal (DP) recentemente diagnosticado (N=182.747) ≥50 anos	A incidência da demência foi significativamente mais alta no grupo com DP que não recebeu tratamento (0,76% ao ano) e no grupo que tinha dentes extraídos (0,57% ao ano) do que no grupo que se submeteu a um tratamento intensivo para DP (0,35% por ano) e o grupo que recebeu profilaxia dentária (0,39% por ano) (P < .001)	Sujeitos que tinham DP mais grave ou não receberam tratamento periodontal estavam em maior risco de desenvolver demência.
Tzeng, 2016 (14)	Investigar a associação entre periodontite crónica e gengivite, e o risco de desenvolver demência.	Estudo retrospectivo matched-cohorte	N=8828 CP/CG 2207 CONTROLO: Saudáveis 6621 Idade ≥ 20 anos	Os sujeitos do estudo eram mais propensos a desenvolver demência (ratio de risco (HR) 2.085, 95% CI 1.552-4.156, p < 0,001)	Os doentes com periodontite crónica e gengivite têm um risco maior de desenvolver demência
Ide, 2016 (7)	Determinar se a periodontite na doença de Alzheimer está associada tanto ao aumento da gravidade da demência como ao declínio cognitivo, e um estado pro inflamatório sistémico aumentado.	Estudio cohorte observacional e experimental	N=59 participantes com demência leve a moderada no inicio. 52 completam o follow-up	Na DA, a má higiene oral, e em particular, a presença de periodontite, está associado com um incremento marcado do deterioro cognitivo em um período de 6 meses de follow-up ↑ CRP, TNFα e IL-10.	A periodontite está associada com um aumento do deterioro cognitivo na DA, independentemente do estado inicial, o que pode estar mediado pelos efeitos da inflamação sistémica.
Martande 2014(8)	Comparar o estado de saúde periodontal em indivíduos com e sem doença de Alzheimer.	Estudio transversal observacional	58 com DA 60 cognitivamente normais	Todos os parâmetros periodontais avaliados eram mais elevados em indivíduos com DA do que em indivíduos de ND, e o estado periodontal deteriorou-se com a progressão da DA.	O estado de saúde periodontal dos indivíduos com DA deteriora-se com a progressão da doença e estava

			Idade: 50-80 anos		intimamente relacionado com a sua função cognitiva.
Noble 2014 (20)	Estudo dos níveis em soro de IgG para microbiota periodontal como possíveis preditores de DA.	Caso-controle	N=219 CASO: 110 com DA CONTROLO= 109 normais	Níveis elevados de anticorpos para <i>C. rectus</i> foram encontrados no 69%, 63% para <i>T. forsythia</i> , 53% para <i>T. denticola</i> , 23% para <i>P. gingivalis</i> , 19% para <i>E. nodatum</i> , 11% para <i>A. actinomycetemcomitans</i> e 10% para <i>A. Naeslundii</i> . ↑ anti- <i>A. naeslundii</i> titer (.640 ng/ml, presente em 10% dos sujeitos) foi associado com o aumento do risco de DA	Os níveis no soro de IgG para microbiota periodontal comum estão associados ao risco de desenvolver DA.
Poole, 2013(27)	Estabelecer uma ligação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer (AD) com vista a identificar as principais bactérias da doença periodontal (<i>Treponema denticola</i> , <i>Tannerella forsythia</i> e <i>Porphyromonas gingivalis</i>) e/ou componentes bacterianos no tecido cerebral	Estudo experimental em tecidos cerebrais	10 casos com DA 10 controlo sem DA	Os anticorpos <i>T. forsythia</i> e <i>T. denticola</i> não foram bem detetados nas secções de tecido. Anticorpos Anti- <i>P. gingivalis</i> foram intensamente detetados, <i>P. gingivalis</i> células inteiras e seu antígeno dentro das secções de tecido.	LPS de bactérias periodontais podem aceder ao cérebro de DA durante a vida.

Tabela 2: Estudos experimentais em ratos

Estudo	Objetivo	Tipo de estudo	Grupo de estudo	Resultados	Conclusão
Dominy et Al, 2019 (21)	Investigar a prevalência de <i>P.gingivalis</i> no cérebro com AD e elucidar possíveis mecanismos de dependência de <i>P.gingivalis</i> para a neurodegeneração e patologia da DA.	Estudo prospectivo e experimental	Ratos e Tecido cerebral humano	Immunoreatividade das gingipaínas é significativamente maior em cérebros com DA que em cérebros controle sem DA. ADN de <i>P.gingivalis</i> presente em cérebros com DA e fluido cérebrospinal de sujeitos vivos com possível DA.	<i>P. Gingivalis</i> e gingipaínas tem um papel central na patogénese de DA. Administração oral de inibidores da gingipaína ↓ Aβ ₁₋₄₂ na infeção cerebral por <i>P.gingivalis</i>

Díaz-Zuñiga 2019 (25)	Determinar se as células cerebrais reconhecem a variabilidade na conformação de LPS dos serótipos de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (Aa)	Estudo experimental	Cultivos de células microgliais e do hipocampo de ratos.	↑ de níveis de citocinas inflamatórias (IL-1β, IL-6 e TNFα) quando tratado com serotipo b-LPS. Culturas hipocámpais mistas tratadas com serotipo b-LPS: alterações morfológicas neuronais e aumento dos níveis de Aβ ₁₋₄₂ .	Os resultados mostram que o tratamento com serotipo b-LPS desencadeia a secreção de citocinas pro-inflamatórias pela microglia, induz a redução neuronal, e aumenta o nível extracelular de Aβ ₁₋₄₂ , todas as características fortemente associadas com a etiologia da DA.
Ilievski, 2018 (22)	Testar a hipótese de que exposição repetida de ratos a <i>Pg</i> administrado oralmente resulta em neuroinflamação, neurodegeneração, microgliose, astrogliose e formação de placa amiloide intra e extracelular e emaranhados neurofibrilares (NFTs) que são sinais patognômicos de DA.	Estudo experimental	CASOS: 10 ratos de 8 semanas infetados com <i>P.gingivalis</i> / <i>gingipainas</i> durante 22 semanas CONTROLO: 10 ratos de 8 semanas, administrado soro.	Pg/gingipain foi detetado no hipocampo no grupo experimental. ↑ expresión de TNF-α, IL-6, IL1β nos casos A neurodegeneração foi evidente no grupo experimental. Microgliose+ astrogliose. β ₄₂ extracelular e tau nos casos	Mostra neurodegeneração e a formação de Aβ ₄₂ extracelular em ratinhos WT adultos jovens após aplicação oral repetida de Pg. Sugerem a infeção periodontal crónica de baixo grau pode resultar no desenvolvimento de neuropatologia que é consistente com a da DA.
Ding et al. 2018 (24)	Testar a hipótese de que a infeção periodontal de <i>P. gingivalis</i> pode causar uma deficiência cognitiva através da neuroinflamação dependente da idade.	Estudo experimental	CASOS: 15 ratos-4S 15-12M 0,1 ml de <i>P.gingivalis</i> V.O 1/48h- 6 semanas CONTROLO: 15 ratos 4S +15-12M.	↑ deterioro cognitivo em casos. ↑ de citocinas pro-inflamatórias TNF-α, IL-6, IL-1β em tecido cerebral casos - Não se encontram variações nos jovens.	Estes resultados sugerem que a infeção periodontal de <i>P.gingivalis</i> pode causar uma deficiência cognitiva através da libertação das citocinas pró-inflamatórias TNF-α, IL-6 e IL-1β nos tecidos cerebrais de ratos de meia-idade.
Ishida 2017(23)	Investigamos usando um modelo de rato transgénico de AD se periodontite evocada por <i>P. gingivalis</i> modula as características patológicas da DA.	Estudo experimental	CASOS: 12 ratos CONTROLE: 14 ratos	↑ do cúmulo de Aβ no grupo infetado. Níveis significativamente mais altos de produção de Aβ ₄₀ e Aβ ₄₂ em hipocampo e córtex ↑ de níveis de IL1β e TNF- α no tecido cerebral	Periodontite evocada por <i>P.gingivalis</i> pode exacerbar a deposição cerebral de Aβ levando a aumento de deficiências cognitivas, por um mecanismo que desencadeia inflamação cerebral.

DA: Doença de Alzheimer, IL-6: Interleucina 6, Aβ: Peptídeo beta-amiloide, CRP: Proteína C-reativa, CP: Periodontite crónica, MCI: Deficiência cognitiva leve, SDC: declínio cognitivo subjetivo, DP: doença periodontal, TNF-α: Fator de necrose tumoral, IgG: Imunoglobulina G, *P.gingivalis*/pg: *Porphyromonas gingivalis*, LPS: Lipopolisacarídeos, NFTs: emaranhados neurofibrilares.

4. Discussão

4.1 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é um tipo de demência que se refere a um determinado início e percurso de declínio cognitivo e funcional associado à idade que resulta finalmente na morte (2).

Foi descrito por primeira vez por Alois Alzheimer em 1906 quando descreveu o caso de Auguste Deter, uma mulher de 51 anos com perturbação cognitiva, desorientação, ilusões e outras mudanças comportamentais que viu pela primeira vez em 1901. A Sra. Deter morreu 4 anos e meio depois, em 1906. A avaliação neuropatológica de Alzheimer mostrou atrofia cerebral difusa e "mudanças particulares nos aglomerados de células corticais." (2)

4.1.1 Epidemiologia

Em todo o mundo, cerca de 47 milhões de pessoas tem demência, 60%-80% das quais são diagnosticadas com doença de Alzheimer. (28) É principalmente uma condição associada a idades avançadas, aproximadamente duplicando a prevalência a cada 5 anos após os 65 anos. Atualmente mais de 10 milhões de pessoas têm demência em Europa. Prevê-se que este número triplique em 2050, à medida que a população envelhece. (29)(30)

O relatório "Health at a Glance" da OCDE publicado no 2019 estima que a percentagem de população com 65 ou mais anos deverá continuar a aumentar nas próximas décadas, passando de 17,4% em 2017 para 27,1% em 2050, o que implica que à medida que os países envelhecem, o número de pessoas que vivem com demência também aumentam. Em 2050 todos os países da OCDE exceto 3 (Eslováquia, Israel e Hungria) vão ter prevalência de demência maior a 20 pessoas por 1000, em Portugal, Espanha, Japão e Itália mais de 1 por cada 25 pessoas viverá com demência. (4)

4.1.2 Etiologia

Existem duas categorias principais da doença:

- Forma familiar "early onset" representa cerca de 2% de todos os casos de DA.
- Forma esporádica, de início tardio, também referida como LOAD constitui aproximadamente 98% dos casos. (31)

Embora a grande maioria da DA ocorra numa base aparentemente esporádica, as mutações em três genes – proteína precursora amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2) – causam uma rara forma familiar de AD (fDA) ou early onset. Os sintomas desenvolvem-se mais cedo do que na DA esporádica, tipicamente entre 30 e 50 anos de idade. (30)

A DA típica de início tardio é suscetível de ser estimulada por uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Pensa-se que ~70% do risco de DA é atribuível a fatores genéticos. O gene APOE, que tem três variantes, e2, e3 e e4, é o maior risco para a DA esporádica, aliado à idade e à história familiar. (30) Aqueles que herdaram uma cópia da variante e4 têm cerca de três vezes o risco de desenvolver Alzheimer em comparação com aqueles com duas cópias da variante e3, enquanto que aqueles que herdaram duas cópias da variante e4 têm um risco de oito a 12 vezes. Sendo a forma e2 a de menor risco. (1)

Embora a idade, a genética e a história familiar não possam ser alteradas, outros fatores de risco podem ser alterados ou modificados para reduzir o risco de declínio cognitivo e demência. Exemplos de fatores de risco modificáveis são a atividade física, o tabagismo, a educação, ser ativo social e mentalmente, a pressão arterial e a dieta. (1)

4.1.3 Patologia

Até a data não há nenhum modelo confirmado ou aceite que possa fornecer uma explicação ideal para a complexa fisiopatologia desta desordem. As características mais significativas da DA são a formação de placas extracelulares de péptido β -amiloide (A β P) e emaranhados neurofibrilares intraneuronais (NFTs) de proteína tau hiper-fosforilada, astrogliose e ativação microglial seguido pela consequente perda de sinapses e degeneração neuronal. Estes acontecimentos conduzem à morte celular e à diminuição de neurotransmissores essenciais especialmente da acetilcolina, cuja perda é responsável por alguns dos sintomas da DA. (12)(3)(2)

Outras alterações cerebrais associadas ao Alzheimer incluem inflamação e atrofia (diminuição do volume cerebral). Acredita-se que a presença de proteínas beta-amiloide e tau tóxicas ativam células do sistema imunitário no cérebro chamadas microglia. A microglia tenta limpar as proteínas tóxicas e os detritos difundidos de células mortas e moribundas. A inflamação

crónica pode instalar-se quando a microglia não consegue acompanhar tudo o que precisa de ser limpo. A atrofia ocorre devido à perda de células. (1)

As placas amilóides são acumulações extracelulares compostas principalmente por $A\beta$ com 40 ou 42 aminoácidos ($A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$), dois subprodutos do metabolismo da APP. A $A\beta_{42}$ é mais abundante do que $A\beta_{40}$ dentro das placas devido à sua maior taxa de fibrilação e insolubilidade (30). As placas senis ($A\beta_{42}$) são reconhecidas como gatilhos que estimulam a ativação das células microgliais e iniciam respostas imunes locais. A microglia ativada é um dos contribuintes mais importantes da inflamação no sistema nervoso central (31)

A outra característica patológica da DA é uma acumulação de proteínas tau hiperfosforiladas que constituem os emaranhados neurofibrilares (NFTs). Os efeitos do tau na neurodegeneração estão menos bem estabelecidos. A tau desempenha um papel na ligação dos microtúbulos, transporte axonal e modulação das vias de sinalização. A proteína tau anormalmente fosforilada pode afetar compartimentos pré-sinápticos e pós-sinápticos, prejudicando as cascatas de sinalização, função mitocondrial, e talvez o mais importante, transporte axonal. (2,31)

4.1.4 Patogénese

Hipótese da cascata amilóide

O modelo, que foi proposto pela primeira vez por Glenner e Wong sugere que a acumulação de formas patológicas de $A\beta$ produzidas por clivagem sequencial da APP pelas enzimas b e c-secretase no cérebro, é o processo patológico primário, conduzido através de um desequilíbrio entre a produção $A\beta$ e a remoção $A\beta$ (30)(31)

Esta hipótese pressupõe que a deposição de $A\beta$ é o agente causal que conduz a todos os outros resultados patológicos e clínicos, incluindo NFTs-tau, alterações inflamatórias, perda neuronal, danos vasculares e declínio cognitivo. (2)

A β -amilóide é produzida a partir da proteína precursora amiloide (APP) uma glicoproteína transmembrana, que sofre de proteólise através de vias alternativas que envolvem três secretases: α , β e γ

Na via não-amiloiogénica, α -secretase corta a APP no centro do domínio β amiloide, impedindo assim a produção de compostos β amilóides.

Em contraste, na via amiloigénica, a β -secretase corta a APP no N-terminal do domínio β amiloide. Portanto, a clivagem subsequente da APP truncada com γ -secretase resulta em péptidos amilóides, dos quais β_{40} amiloide e β_{42} amiloide são cada vez mais comuns. As placas β_{40} amilóide são encontradas principalmente nos vasos sanguíneos, enquanto os agregados amilóides β_{42} são encontrados extracelularmente na forma de placas neuríticas. No cérebro, o β amilóide é produzido em neurónios, astrócitos e células gliais. (28)

Em condições fisiológicas, as vias amiloidogénicas e não amiloidogénicas coexistem em equilíbrio, sendo esta última favorecida preferencialmente, é em situações patológicas, por ativação microglial ou na regulação da APP, que se produz um desequilíbrio no ciclo de síntese e reciclagem aumentando os níveis de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ em fibrilhas e oligómeros dando lugar a placas senis. (32)

Hipótese inflamatória

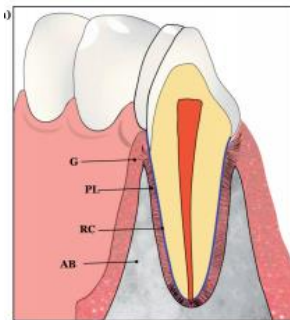
O tema central desta hipótese é a presença de um processo inflamatório no cérebro que contribui para a disfunção das sinapses, patologia cerebral, neurodegeneração e disfunção cognitiva(28)

O modelo de inflamação intrínseca explica a "barreira do cérebro" intacta (BBB) que restringe a entrada de moléculas imunitárias neurotóxicas e linfócitos sistémicos no cérebro. Como consequência, as células gliais do cérebro são capazes de gerar e completar o sistema imunitário inato quando desafiadas por agentes estranhos. Pelo que a presença de péptidos amiloigénicos resulta na ativação da microglia iniciando cascatas pró-inflamatórias e na libertação de substâncias potencialmente neurotóxicas conduzem a alterações degenerativas nos neurónios. (31) As citocinas inflamatórias, IL-1, IL-6 e TNF- α , produzidas pela microglia ativa e astrócitos geram um círculo vicioso para a sua ativação posterior. Aumentam a formação de placas estimulando a conversão de formas não fibrilares de $A\beta$ para fibras $A\beta$ insolúveis.(28)

O modelo extrínseco explica a comunicação das células gliais com os desafios imunológicos apresentados através do sistema vascular sanguíneo usando os órgãos circunventriculares e o plexo coróide que são desprovidos do BBB.(31)

Durante o envelhecimento normal e em várias doenças do SNC, incluindo a DA, certas alterações ocorrem no BBB, que facilitam a passagem de células imunitárias periféricas e mediadores inflamatórios (e.g. IL-1 e IL-6) através dele. Foi relatado que a transmigração de leucócitos através do BBB é um evento precoce no desenvolvimento de DA. Alguns estudos colocam a hipótese de que os neurónios aferentes respondem diretamente às citocinas periféricas, como o IL-1, que estimulam diretamente a atividade do nervo sensorial vagal.(9)

Em estados de inflamação periférica ou sistémica, os componentes moleculares e celulares estendem os sinais inflamatórios ao cérebro por diferentes vias. Em condições normais, a resposta inflamatória é adequadamente regulada para evitar danos inflamatórios descontrolados. Os mecanismos reguladores normais podem tornar-se deficientes com o envelhecimento e a predisposição genética persistindo, assim, uma resposta inflamatória sustentada. A microglia tenta limpar as proteínas tóxicas, bem como detritos difundidos de células mortas e moribundas. A inflamação crónica pode instalar-se quando a microglia não consegue acompanhar tudo o que precisa de ser limpo. As células microgliais do cérebro são programadas para mudar os seus fenótipos para produzir substâncias neurotóxicas em caso de exposição aos sinais inflamatórios sistémicos. Uma resposta exagerada é provocada pela microglia danificada, contribuindo para a patogénese da DA. (12)(1)



4.2 Periodontite

O periodonto é constituído por gengiva, ligamento periodontal, osso alveolar e cimento. A infeção do periodonto, conhecida como periodontite é uma doença inflamatória multifatorial crónica associada a biofilmes de placa disbiótica e caracterizada pela destruição progressiva do suporte do dente.(10,24)

4.2.1 Epidemiologia

A periodontite é um grande problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, podendo levar à perda e incapacidade dentária, afetar negativamente a função de mastigação e estética, ser uma fonte de desigualdade social, e prejudicar a qualidade de vida.(10)

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), 5 a 20% dos idosos (≥ 65 anos de idade) sofrem de formas graves de doença periodontal, que se não forem tratadas podem resultar em perda de dentes.

De acordo com o Global Burden of Disease Study (2016), a doença periodontal grave foi a 11ª condição mais prevalente no mundo, variando entre 20%-50%.

Espera-se que a prevalência global da doença periodontal aumente nos próximos anos devido ao crescimento da população envelhecida e ao aumento da retenção de dentes naturais devido a uma redução significativa da perda de dentes na população mais idosa.(33)

4.2.2 Etiologia

A periodontite é uma doença infecciosa complexa com vários fatores etiológicos e contributivos. (34) a quantidade de destruição tecidual é geralmente proporcional aos níveis de placa dentária, defesas hospedeiras e fatores de risco.(35)

O principal fator etiológico da doença periodontal é bacteriano, capaz de ativar a resposta imune inata do hospedeiro induzindo uma resposta inflamatória(36)

Foram estabelecidos vários fatores de risco, alguns dos quais são modificáveis (passíveis de intervenção). O tabaco, a Diabetes Mellitus, stress, variáveis socioeconómicas e demográficas junto com a predisposição genética são alguns desses fatores de risco. (35)

A gengivite crónica e a periodontite crónica são iniciadas e sustentadas pelos microrganismos da placa dentária. O biofilme microbiano foi amplamente estudado e pode abranger cerca de 150 espécies numa única pessoa, e até agora foram identificadas até agora 800 espécies diferentes em placa dentária humana.

4.2.3 Patologia

A placa dentária, a principal causa da periodontite, existe sob a forma de biofilme. As espécies gram-negativas e anaeróbias colonizam o meio da bolsa periodontal. Os agentes patogénicos periodontal predominantemente envolvidos na periodontite são *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Tannerella forsythensis* (Tf), *Eikenella corrodens* (Ec) e *Treponema denticola* (Td).)(12)

A presença do biofilme microbiano pode não ser suficiente para a patogénese da doença periodontal. Em condições normais de saúde, os tecidos periodontais são capazes de lidar com a presença de bactérias através de vários mecanismos do sistema imunológico hospedeiro. No entanto, quando se perde o equilíbrio entre os mecanismos de controlo da infeção e o biofilme subgingival, reações inatas, inflamatórias e adaptativas são desencadeadas (35)(36).

A resposta inflamatória imune é desencadeada pela interação das células residentes com o biofilme bacteriano ligado à superfície do dente. As bactérias são capazes de atravessar o epitélio juncional e passar para o tecido gengival, onde estimulam as células epiteliais gengivais e fibroblastos para desencadear as respostas inflamatórias iniciais.(36)

Estas células periodontais residentes detetam PAMP bacteriano, como lipopolisacarídeos (LPS), que se ligam aos recetores "*Toll-like*" (TLR4/2), desencadeando, a ativação de fatores de transcrição pro-inflamatória, como NF κ B e AP-1, que induzem a síntese e a libertação de mediadores para desencadear a resposta inflamatória. O LPS bacteriano gram negativo também aumenta a destruição do tecido amplificando a resposta do hospedeiro, resultando na expressão de fatores pró-inflamatórios como a interleucina (IL)-1 α e -1 β , IL-6, fator de necrose tumoral (TNF α), prostanoídes, metaloproteinases matriz (MMP), pelas células do tecido hospedeiro. (12,36)

A lesão periodontal é iniciada como inflamação aguda caracterizada pelo aumento do número de neutrófilos migrando para o espaço gengival através do epitélio juncional. Os neutrófilos, através da libertação de quimiocinas, podem induzir o recrutamento de interleucina-17 produzindo CD4 e células *T-helper* para locais de infeção ou inflamação. Da mesma forma, foi demonstrado que os neutrófilos ativados expressam um recetor ligado à membrana nuclear (RANKL), uma citocina osteoclastogénica chave, sendo capaz de induzir a reabsorção óssea osteoclástica. (36)

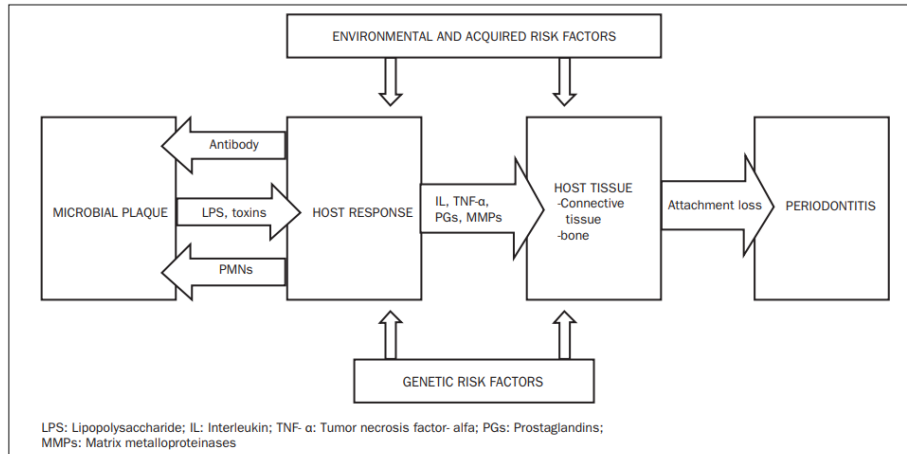


FIGURE 1 Pathogenesis of periodontitis (Page and Kornman model, 1997).

(12)

Os macrófagos são uma importante fonte de moléculas proinflamatórias e potencialmente destrutivas para tecidos, tais como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), MMP e prostaglandina E2 (36).

A flora patogénica periodontal liberta uma variedade de enzimas proteolíticas, que são fundamentais na destruição de tecidos moles e duros que suportam os dentes. Células de defesa hospedeiras como neutrófilos e monócitos segregam citocinas como IL-1 α e 1 β , TNF- α no local periodontal doente. Estas citocinas atuam como fatores cruciais na reabsorção óssea e na destruição do tecido periodontal. (12)

Na periodontite, as citocinas produzidas localmente e os produtos pró-inflamatórios são efetivamente transmitidos através do tecido ulcerado da bolsa periodontal, para a circulação sistémica. Isto altera o caráter da periodontite de uma doença local para uma desordem sistémica. Esta inflamação de baixo grau pode perturbar a saúde sistémica geral e exacerbar outras desordens sistémicas(12)

4.3 Possível associação da periodontite com a Doença Alzheimer

O mecanismo exato envolvido na patogénese da DA ainda é desconhecido. A inflamação é conhecida por desempenhar um papel fundamental neste processo. Propõe-se que a periodontite possa conduzir à progressão da DA por dois mecanismos prováveis:

- Periodontite precede inflamação/infeção sistémica
- Influência bacteriana e viral



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

No primeiro mecanismo, os agentes patogénicos periodontais e a resposta do hospedeiro elevam os níveis de citocinas pró-inflamatórias. Uma série de citocinas e agentes pró-inflamatórios passam para a circulação sistémica, aumentando a carga inflamatória sistémica. Assim, a periodontite pode produzir um estado de inflamação sistémica/periférica. Estas moléculas pró-inflamatórias podem comprometer e debilitar a barreira cerebral do sangue (BBB) e ter acesso às regiões cerebrais. Isto pode resultar na ativação de células microgliais e nas repercussões adversas que conduzem a danos neuronais e à patogénese da DA.(31)(12)

O segundo mecanismo pode envolver a invasão do cérebro por bactérias e vírus que residem no biofilme da placa dentária. Isto pode ocorrer diretamente a través do transporte cerebral,

através da corrente sanguínea ou através de nervos periféricos (ex. olfatório ou trigêmeo). Foram encontrados periodontopatógenos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia* envolvidos em abscessos cerebrais, o que demonstra a sua capacidade de invadir tecidos cerebrais. Uma vez no interior do cérebro, os lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias periodontais estimulam a produção de citocinas e desencadeiam uma cascata de reações que induzem a destruição tissular.(12,21,37)

4.4 *Porphyromonas gingivalis* e Doença Alzheimer

A *Porphyromonas gingivalis* foi designada como um dos agentes patogénicos periodontais "chave" porque é capaz de estabelecer e manter a microbiota "inflamatória" associada à doença periodontal. É capaz de executar esta tarefa, uma vez que possui uma incrível variedade de fatores de virulência, para evitar as defesas imunes hospedeiras, servindo assim duas grandes funções: sobrevivência inicial de *P.gingivalis* através de um ambiente inflamatório e sustentação de fontes nutricionais eliminando competidores microbianos.. (31)

P.gingivalis é uma bactéria anaeróbia gram-negativa que produz fatores de virulência conhecidos como gingipaínas, que são proteases constituídas por lisina-gingipaina (Kgp), arginina-gingipaina A (RgpA), e arginina-gingipaina B (RgpB). As gingipainas são secretadas, transportados para a superfície externa da membrana bacteriana, e parcialmente libertadas no meio extracelular em vesículas solúveis. São essenciais para a sobrevivência e a patogenicidade da Pg. As gingipaínas têm demonstrado mediar a toxicidade de *P.gingivalis*, em células endoteliais, fibroblastos e células epiteliais. *P.gingivalis* é encontrada principalmente durante infeções gengivais e periodontais; no entanto, também pode ser encontrado em níveis baixos em 25% de indivíduos saudáveis sem doença oral (21)

Alguns estudos referem que a infeção de *Pg* atua na patogénese da DA pela secreção de gingipaínas que promovem o dano neuronal, demonstrando maior presença das mesmas em cérebros com DA.(21)

As estirpes capsulares K1 e K2 de *P.gingivalis* fora do sistema nervoso central induzem a secreção aumentada de interleucinas e citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10,

IL-17, interferon (IFN), e (TNF) em macrófagos e células dendríticas, o que implica que estirpes capsulares de *P.gingivalis* têm o arsenal para potenciar a permeabilidade do BBB através da libertação de citocinas (38).

5.Conclusão

A doença de alzheimer envolve uma fisiopatologia muito complexa que ainda não é completamente conhecida, mas inflamação parece ter um papel fundamental.

A periodontite pode provocar um estado de inflamação sistémica através da produção de citocinas pro-inflamatórias que passam á circulação sistémica acedendo a região cerebral. Os microrganismos periodontais têm capacidade de atingir os tecidos cerebrais e provocar dano neuronal.

A DA partilha com a periodontite a característica da inflamação como ligação entre ambas.

Através da realização de esta revisão podemos concluir que existe uma relação positiva entre as duas doenças, no entanto, são necessários mais estudos.

Adicionalmente os doentes afetados com DA apresentam maiores dificuldades para efetuar a sua higiene oral o que leva a piores parâmetros periodontais que pioram com o avanço da doença.

O papel do médico dentista é fundamental para o tratamento e controlo da doença periodontal, contribuindo assim para a diminuição da inflamação e o risco de inflamação sistémica que se apresenta como um fator de risco para a DA.

6. Bibliografía

1. Report S. 2021 ALZHEIMER ' S DISEASE FACTS AND FIGURES Race , Ethnicity and Alzheimer ' s in America. 2021;
2. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231–55.
3. World Health Organization, Alzheimer's Disease International Dementia: A public health priority. 2012
4. OCDE. Health at a Glance 2019 [Internet]. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. 2019. 2–4 p. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance_19991312
5. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:137357.
6. Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, et al. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Investig.* 2018 Dec;22(9):3061–70.
7. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151081.
8. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, et al. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014 Sep;29(6):498–502.
9. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Apr;15(4):391–404.
10. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89(March):S173–82.
11. Kamer AR, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Dasanayake A, Annam KRC, Corby P, et al.

- Alzheimer's Disease and Peripheral Infections: The Possible Contribution from Periodontal Infections, Model and Hypothesis. *Adv Alzheimer's Dis.* 2017;5:163–81.
12. Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis--an elusive link. *Rev Assoc Med Bras.* 2014;60(2):173–80.
 13. Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho H-J, et al. Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Jun;67(6):1234–9.
 14. Tzeng N-S, Chung C-H, Yeh C-B, Huang R-Y, Yuh D-Y, Huang S-Y, et al. Are Chronic Periodontitis and Gingivitis Associated with Dementia? A Nationwide, Retrospective, Matched-Cohort Study in Taiwan. *Neuroepidemiology.* 2016;47(2):82–93.
 15. Lee Y-T, Lee H-C, Hu C-J, Huang L-K, Chao S-P, Lin C-P, et al. Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Feb;65(2):301–5.
 16. Lee Y-L, Hu H-Y, Huang L-Y, Chou P, Chu D. Periodontal Disease Associated with Higher Risk of Dementia: Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Sep;65(9):1975–80.
 17. Leira Y, Carballo Á, Orlandi M, Aldrey JM, Pías-Peleteiro JM, Moreno F, et al. Periodontitis and systemic markers of neurodegeneration: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2020 May;47(5):561–71.
 18. Gil-Montoya JA, Barrios R, Santana S, Sanchez-Lara I, Pardo CC, Fornieles-Rubio F, et al. Association Between Periodontitis and Amyloid β Peptide in Elderly People With and Without Cognitive Impairment. *J Periodontol.* 2017 Oct;88(10):1051–8.
 19. Holmer J, Eriksdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2018 Nov;45(11):1287–98.
 20. Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MS V, Wright CB, Schupf N, et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident

- Alzheimer disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e114959.
21. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019 Jan;5(1):eaau3333.
 22. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204941.
 23. Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, Hagiwara M, et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ aging Mech Dis*. 2017;3:15.
 24. Ding Y, Ren J, Yu H, Yu W, Zhou Y. *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing*. 2018;15:6.
 25. Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez S, More J, Bruna B, Lobos P, et al. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol*. 2019;11(1):1586423.
 26. Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 2017 Aug;9(1):56.
 27. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(4):665–77.
 28. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000*. 2020 Jun;83(1):242–71.
 29. Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7):996–1009.

30. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59–70.
31. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol*. 2015;7:29143.
32. Vinicius M, De Mello C, Vieira L, Cruz de Souza L, Gomes K, Carvalho M. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci [Internet]*. 2019;26(33):1–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507104/>
33. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Sci World J*. 2020;2020.
34. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol 2000*. 2017;75(1):7–23.
35. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2017;3:1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
36. Muñoz-Carrillo JL, Elizabeth Hernández-Reyes V, García-Huerta OE, Chávez-Ruvalcaba F, Isabel Chávez-Ruvalcaba M, Mariana Chávez-Ruvalcaba K, et al. Pathogenesis of Periodontal Disease. 2019;1,4.
37. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia*. 2018;33(9):602–13.
38. Kanagasingam S, Chukkapalli SS, Welbury R, Singhrao SK. Porphyromonas gingivalis is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis reports*. 2020 Dec;4(1):501–11.

