

Alice Maria Lameiras Martins

Doença de Alzheimer e Periodontite

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015

Alice Maria Lameiras Martins

Doença de Alzheimer e Periodontite

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2015

Alice Maria Lameiras Martins

Doença de Alzheimer e Periodontite

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção de grau de Mestre em Medicina Dentária

Resumo

A Doença de Alzheimer é a causa mais frequente de demência e caracteriza-se a nível histológico por perda neuronal e redução do número de sinapses, o que leva a uma atrofia cerebral cortical. O mecanismo fisiopatológico da doença de Alzheimer ainda não está totalmente compreendido, mas acredita-se que a neuroinflamação desempenha um papel crítico neste processo (Gurav, 2014; Sá, 2014).

A periodontite é uma infecção oral comum associada a bactérias anaeróbias gram negativas, capazes de provocar infecções localizadas e sistémicas através da libertação de citocinas pró-inflamatórias na circulação (Gurav, 2014).

A inflamação é reconhecida na aterosclerose e doença cardiovascular, e pode ter também um papel importante na Doença de Alzheimer, estando os marcadores inflamatórios associados ao declínio cognitivo (Watts, Crimmins e Gatz, 2008).

A periodontite partilha as duas características importante com a Doença de Alzheimer, nomeadamente o stress oxidativo e a inflamação que estão associadas à patologia cerebral observada na Doença de Alzheimer (Watts, Crimmins e Gatz, 2008; Gurav, 2014).

O objetivo do presente trabalho é caracterizar o paciente com Doença de Alzheimer, no que respeita à fisiopatologia, diagnóstico e terapêuticas relacionando-a também com a doença periodontal, nomeadamente a periodontite; pretende-se destacar os agentes patogénicos e outras possíveis vias de interligação entre estas duas doenças crónicas inflamatórias que poderão contribuir para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer.

Abstract

Alzheimer's disease is the most frequent cause of dementia and it is featured in a histological level by neuronal loss and a reduced number of synapses, which leads to a cerebral cortical atrophy. The pathophysiological mechanism of Alzheimer's disease is still not fully understood but it is believed that neuroinflammation plays a critical role in this process (Gurav, 2014; Sá, 2014).

Periodontitis is a common infection associated with oral anaerobic Gram-negative bacteria capable of causing localized and systemic infections by releasing pro-inflammatory cytokines in the circulation (Gurav, 2014).

Inflammation is recognized in atherosclerosis and cardiovascular disease, and may also play a role in Alzheimer's disease, with inflammatory markers being associated with cognitive decline (Watts, Crimmins, and Gatz, 2008).

The periodontitis shares two important characteristics with Alzheimer's disease, in particular: oxidative stress and inflammation which are associated with brain pathology seen in Alzheimer's disease (Watts, Crimmins, and Gatz, 2008; Gurav, 2014).

The objective of this study is to characterize the patient with Alzheimer's disease, with regard to the pathophysiology, diagnosis, and therapeutic relating it also with periodontal disease, including periodontitis; it is intended to highlight the pathogens and other possible interconnection routes between these two chronic inflammatory diseases that may contribute to the development of Alzheimer's disease.

Dedicatória

Ao avô António, que infelizmente já não está entre nós e que pelo que sofreu, foi a minha inspiração para este trabalho.

Aos meus pais por nunca abdicarem da minha educação.

Agradecimentos

Aos meus pais, pois sem o seu esforço ao longo destes anos, este curso não seria possível de concretizar.

À minha orientadora, Prof. Doutora Sandra Soares, pela sua simpatia, disponibilidade, competência, exigência que me fez evoluir ao longo deste trabalho e sem ela não seria possível concluir esta monografia.

À Universidade Fernando Pessoa, que me proporcionou um ensino de excelência.

A todo o corpo docente e colegas de curso que me acompanharam ao longo destes anos.

À Cristina e à Sofia que estiveram desde o início comigo, pela sua amizade, companheirismo, lealdade e ajuda nos momentos mais difíceis, o meu muito obrigada.

À Sónia, pela sua disponibilidade e amizade.

Ao meu irmão Abel, pelo apoio que demonstrou e por ter sempre tempo para uma palavra de conforto e força.

Ao Diogo, pela força, pelo apoio, pela paciência em momentos mais difíceis e por todo o seu amor.

Índice

Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Abreviaturas	ix
I Introdução.....	1
II Desenvolvimento	3
1. Materiais e Métodos	3
2. Doença de Alzheimer	4
2.1 Definição	4
2.2 Epidemiologia	4
2.3 Etiologia	5
2.4 Diagnóstico.....	7
2.5 Tratamento	9
2.6 Fisiopatologia	11
2.7 Stress Oxidativo	14
3. Periodontite	15
3.1 Definição	15

3.2	Epidemiologia	17
3.3	Etiologia	18
3.4	Diagnóstico.....	21
3.5	Tratamento	23
3.6	Imunopatologia.....	24
3.6.1	Resposta Inflamatória crónica	26
4.	Relação da periodontite e doença de Alzheimer	29
4.1	Infeção local <i>versus</i> sistémica	29
4.2	Inflamação	30
4.3	Periodontite e Doença de Alzheimer	32
4.3.1	Barreira Hemato-encefálica.....	33
4.3.2	Aterosclerose	34
4.3.3	Suscetibilidade genética	35
III	Conclusão	36
IV	Bibliografia.....	38

Índice de Figuras

Figura 1. Propagação da doença de Alzheimer.....	11
Figura 2: Disfunção Mitocondrial na Doença de Alzheimer.....	15
Figura 3. Constituintes do periodonto.....	16
Figura 4. Microrganismos dos complexos laranja e vermelho.....	19
Figura 5: Exposição cirúrgica da perda óssea resultante da periodontite.....	22
Figura 6: Imagem radiográfica da perda óssea.....	22
Figura 7: Patogénese da Periodontite.....	27
Figura 8: Vias da patogénese da Doença de Alzheimer.....	30

Índice de Tabelas

Tabela 1: Sistema da Classificação da Periodontite dos Estados Unidos.....	17
Tabela 2. Tratamento da doença periodontal.....	24
Tabela 3: Mediadores inflamatórios associados ao declínio cognitivo e demência em estudos epidemiológicos.....	31

Índice de Abreviaturas

AGEs- Produtos finais da glicosilação avançada

ApoE- Apolipoproteína E

APOE- Gene da apolipoproteína E

APP- Proteína precursora amiloide

AVC- Acidente cardiovascular

A β - β -amiloide

BHE- Barreira hemato encefálica

CCL- Comprometimento cognitivo leve

CMRgl- Taxa metabólica cerebral de glicose

DA- Doença de Alzheimer

ERK- Cinase reguladora extracelular

FDG- Fluorodesoxiglicose

fMRI- Ressonância magnética funcional

HIV- Vírus da Imunodeficiência humana

IgA- Imunoglobulina A

IL-1- Interleucina 1

IL-6- Interleucina 6

IL-8- Interleucina 8

IMC- Índice de massa corporal

LPS- Lipopolissacarídeo

LRP- Receptor de lipoproteína

MMP- Metaloproteinases da matriz

PAD- Pressão arterial diastólica

PAS- Pressão arterial sistólica

PET- Tomografia por emissão de positrões

PSEN1- presenilina 1

RM- Ressonância magnética

SIDA- Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SNC- Sistema Nervoso Central

TAU- Proteína tau

TGF- β - Fator de transformação do crescimento β

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

β AP- Proteína β -amiloide

ϵ 4- Variante alélica 4

I Introdução

A palavra demência, do latim *demens*, significa privação da mente e aterroriza a humanidade há muitos séculos. Este termo não define uma doença, mas sim uma síndrome, uma vez que existe um conjunto de situações patológicas e numerosos tipos de demência. Esta situação caracteriza-se pela alteração patológica cerebral progressiva em três planos distintos: cognitivo, psicológico e funcional (Sá, 2014).

A periodontite é uma doença inflamatória crônica, cujo principal fator etiológico, são os microrganismos que residem no interior da placa bacteriana. Esta patologia é caracterizada pelo sangramento e secreção purulenta das gengivas, aprofundamento progressivo do sulco gengival, halitose oral, espaçamento entre os dentes e mobilidade dentária em estágios mais avançados (Gurav, 2014).

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais frequente de demência, afetando mundialmente cerca de 35 milhões de pessoas. A idade avançada é o principal fator de risco, sendo a história familiar o segundo fator mais importante. Este efeito deve-se à associação da doença com determinados alelos, criando uma suscetibilidade genética; o gene da apolipoproteína E (APOE) é o mais estudado, e a variante alélica $\epsilon 4$ a mais associada ao desenvolvimento da DA (Sá, 2014).

A patogénese da doença periodontal provoca a destruição de estruturas de sustentação do dente, como resultado da ineficiência do sistema de defesa do hospedeiro em resposta à acumulação de placa bacteriana. Este processo apresenta diferenças de indivíduo para indivíduo e a etiologia é multi fatorial, sendo, também, a suscetibilidade genética uma forte componente da doença (Lindhe, 2003).

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo caracterizar a DA e a periodontite, relacionar ambos os mecanismos imunopatológicos e verificar de que forma a presença de periodontite pode influenciar o desenvolvimento da DA.

Segundo Watts, Crimmins e Gatz (2008), infecções virais e bacterianas frequentemente encontradas na doença periodontal podem afetar o cérebro, tanto diretamente como por via sistêmica, e contribuem para o desenvolvimento da DA.

A motivação para a realização deste trabalho deve-se ao fato, de que devido ao envelhecimento da população, a DA está cada vez mais presente no dia-a-dia dos profissionais de saúde e dos cidadãos. Assim sendo, o Médico Dentista poderá ajudar na prevenção desta patologia, através do tratamento da periodontite, uma vez que a doença periodontal poderá contribuir para o desenvolvimento da DA.

II Desenvolvimento

1. Materiais e Métodos

O presente trabalho tem como objetivo a revisão bibliográfica da relação entre a DA e a periodontite.

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos publicados entre 2000 e 2015, utilizando os motores de busca Pubmed, Scielo, B-On, Elsevier e Science Direct, com as seguintes palavras-chave: *periodontitis, alzheimer's disease, immunopathology, dementia, periodontal diseases, cytokines, interleukin*. Dos quais se obtiveram 79 artigos tendo sido utilizados 65, bem como 3 livros da especialidade.

Os artigos incluídos respeitavam os objetivos pretendidos, incluídos nas palavras chave, e obtidos na sua versão completa, com idiomas em Português e Inglês.

Os artigos não utilizados foram rejeitados por falta de informação relevante, incompletos e escritos noutros idiomas.

Utilizou-se também o Google para pesquisa de informação em *sites*.

2. Doença de Alzheimer

2.1 Definição

A Doença de Alzheimer (DA) foi primeiramente descrita pelo médico alemão Alois Alzheimer (1864-1915), em 1907. É uma desordem neurodegenerativa progressiva e irreversível, que leva à demência. Alois Alzheimer estudou o cérebro *pos mortem* de uma paciente de 51 anos de idade constatando uma morte neuronal massiva e alterações morfológicas no tecido cerebral: placas neuríticas, constituídas principalmente por depósitos da proteína β -amilóide (A β P) extracelularmente e tranças neurofibrilares intraneuronais, correspondendo a filamentos fosforilados de uma proteína associada com microtúbulos – a proteína tau (Nassif, Hoppe e Salbego, 2005).

A demência é caracterizada pela deterioração da cognição, função e comportamento. Representa uma grande sobrecarga na população. A DA é a causa mais frequente de demência (Reitz, Brayne e Mayeux, 2011).

A grande característica da DA é o comprometimento cognitivo progressivo com consequências no julgamento e tomada de decisão, seguido por distúrbios psico-comportamentais e deficiência na fala (Gurav, 2014).

2.2 Epidemiologia

Assumindo que não há mudanças na mortalidade, nem estratégias eficazes de prevenção ou tratamentos curativos, estima-se que 24 milhões de pessoas têm demência e que este montante dobrará a cada 20 anos para 42 milhões em 2020 e 81 milhões em 2040. Destas, 60% vivem em países em desenvolvimento, subindo para 71% em 2040. A taxa de aumento do número de pessoas com demência está prevista para ser três a quatro vezes maior em áreas em desenvolvimento do que em regiões desenvolvidas (Ferri *et alii*, 2005).

A taxa de prevalência da DA aumenta exponencialmente com a idade, aumentando acentuadamente após os 65 anos. Há quase um aumento de 15 vezes na prevalência de demência e da DA, predominantemente entre as idades de 60 e 85 anos (Ferri *et alii*, 2005).

Alguns fatores, como determinar a idade de início e definir uma população livre de doença, contribuem para a dificuldade em estabelecer as taxas de incidência precisas da DA. No entanto, estudos ilustram o aumento consistente das taxas de incidência com a idade de aproximadamente 0,5% ao ano entre indivíduos com idades entre 65-70 anos e cerca de 6-8% para indivíduos com mais de 85 anos de idade. O rápido aumento da frequência da DA com o avançar da idade combinado com a duração relativamente à doença, é responsável pela maior parte da sua prevalência por todo o mundo. A melhoria da padronização dos métodos de diagnóstico tem proporcionado um meio para comparar as estimativas de frequência da DA em várias populações (Mayeux e Stern, 2015).

2.3 Etiologia

Pensa-se que a demência relacionada com a idade está relacionada também com doenças típicas de idade avançada. Por exemplo, a elevação da pressão arterial, índice de massa corporal (IMC), e níveis de colesterol total numa idade jovem e de meia idade (<65 anos) estão associados com um risco aumentado de demência e DA, assim como no caso de valores mais baixos na vida tardia (>75 anos). A Diabetes *mellitus* tem sido também associada ao aumento deste risco na vida adulta, no entanto é mais evidente quando ocorre tardiamente (Mangialasche *et alii*, 2012).

Diabetes:

A diabetes pode exercer o seu impacto negativo sobre a função cognitiva através de várias vias. A hiperglicemia promove a formação de mediadores patogénicos das complicações diabéticas (AGEs), que foram encontrados nas placas neuríticas e tranças neurofibrilares intracelulares (Lu, Lin e Kuo, 2009).

O aumento ou diminuição das concentrações plasmáticas de glicose pode afetar a função cognitiva (Cox *et alii*, 2005).

A resistência à insulina e subsequente hiperinsulinemia também contribuem. A insulina inibe a degradação da beta-amiloide, produto principal no processo da DA por inibição competitiva da enzima que degrada a insulina no cérebro, aumentando assim a deposição da proteína amiloide em placas (Farris *et alii*, 2003).

Além disso, a hiperglicemia induz a um estado inflamatório crônico que exerce um impacto negativo sobre a função dos músculos esqueléticos. (Rekeneire *et alii*, 2006)

Tal situação foi comprovada com o estudo clínico de diabéticos adultos mais velhos onde se observou que estes têm uma massa muscular mais pobre em comparação com indivíduos não-diabéticos, perdendo a sua força e qualidade muscular mais rapidamente, especialmente aqueles com maior tempo de doença e pior controle glicêmico (Park *et alii*, 2007).

Hipertensão:

A hipertensão abrange indivíduos no estágio I (pressão arterial sistólica (PAS) entre 140 e 160mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) entre 90 e 100mmHg) e estágios mais avançados, estágio II, PAS até 180mmHg e PAD até 110mmHg. Após um AVC a demência é um problema clínico significativo, ocorrendo em cerca de 30% a 40% dos hipertensos dentro de três meses após o episódio. A pressão arterial elevada tem impacto negativo na função cognitiva (Oigman, 2014).

Colesterol:

O colesterol pode agir diretamente na cascata proteolítica da proteína precursora amiloide (APP), promovendo o aumento da secreção anormal de β A. Agindo na superfície da membrana celular de neurónios, as concentrações elevadas de colesterol livre podem causar a formação de regiões chamada “bolsas lipídicas”, áreas da

membrana ricas em colesterol, onde a APP, β e γ -secretases tendem a colocalizarem-se. Como favorecimento da formação de tais regiões, os níveis aumentados de colesterol na membrana podem resultar no processamento preferencial de APP para a secreção de β A. Além disso, nessas regiões da membrana podem ocorrer outros eventos desfavoráveis, como sinalização para a morte celular por apoptose e stress oxidativo (Casserly e Topol, 2004).

2.4 Diagnóstico

McKhann *et alii.* (2011) sugerem um método de diagnóstico baseado em várias etapas:

- Início insidioso (meses ou anos).
- História clara ou observação de piora cognitiva.
- Défices cognitivos iniciais e mais proeminentes numa das seguintes categorias:
 - Apresentação amnésica (deve haver outro domínio afetado).
 - Apresentação não-amnésica (deve haver outro domínio afetado).
 - Linguagem (lembranças de palavras).
 - Visual-espacial (cognição espacial, agnosia para objetos ou faces, simultâneo-agnosia, e alexia).
 - Funções executivas (alteração do raciocínio, julgamento e solução de problemas).

- Tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética (RM) do crânio deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou comorbidades, principalmente a doença vascular cerebral.

Os seguintes itens, quando presentes, aumentam o grau de confiabilidade do diagnóstico clínico da demência da DA provável:

- Evidência de declínio cognitivo progressivo, constatado em avaliações sucessivas;
- Comprovação da presença de mutação genética causadora de DA (genes da APP e presenilinas 1 e 2);
- Positividade de biomarcadores que refletem o processo patogénico da DA (marcadores moleculares através da tomografia por emissão de positrões (PET) ou no líquido (líquido cefalorraquidiano); ou imagem neurológica estrutural e funcional) (McKhann *et alii.*, 2011).

Segundo Sperling *et alii.*, (2011) é possível classificar a DA em estádios:

- Estágio 1:
 - Amiloidose cerebral assintomática.
 - Elevada captação de marcador β A em PET.
 - Redução de β A-42 no líquido.

- Estágio 2:
 - Amiloidose + Neurodegeneração inicial.
 - Marcadores de deposição β -amiloide positivos.
 - Disfunção neuronal no fluorodesoxiglicose (FDG)-PET/ ressonância magnética funcional (fMRI).
 - Aumento de proteína tau/fosfo-tau no líquido.
 - Redução da espessura cortical/atrofia do hipocampo por RM
- Estágio 3:
 - Positividade para amiloide + evidência de neurodegeneração + declínio cognitivo sutil (testes de alta demanda cognitiva).
 - Preenchimento dos estágios 1 e 2.
 - Evidência de alteração sutil do nível cognitivo prévio.
 - Baixa *performance* em teste cognitivos mais complexos.
 - Não preencher critérios para comprometimento cognitivo leve (CCL)

2.5 Tratamento

Ao longo dos anos, houve um aumento na pesquisa terapêutica, com avanços na utilização de nutrientes antioxidantes que podem reduzir o risco de DA. A abordagem na nutrição é benéfica nestes pacientes, uma vez que possuem um risco relativamente

baixo de efeitos colaterais. Alguns estudos epidemiológicos realizados revelam que a dieta mediterrânea, rica em vegetais, azeite e peixe, quantidade moderadas de vinho e baixas quantidades de carne vermelha, pode influenciar positivamente na DA (Knopman, 2009).

O uso de nutrientes antioxidantes a fim de atrasar a progressão da DA é muito benéfica, pois o uso de compostos vitamínicos, como a vitamina D e complexo B, nomeadamente a vitamina B12, estão associados como o declínio cognitivo no envelhecimento (Sozio *et alii.*, 2013).

O resveratrol é outro composto antioxidante com propriedades anti amiloidogénicas, porém a aplicação terapêutica dos seus efeitos benéficos pode ser limitada. A ação do resveratrol administrado na forma de nano cápsula pode aumentar significativamente a eficácia desse antioxidante em controlar parcialmente os efeitos nocivos do β A (Frozza *et alii.*, 2013).

Os inibidores da colinesterase são os principais fármacos utilizados no tratamento específico da DA, estes inibem as principais enzimas (acetil e butirilcolinesterase) que catalisam a hidrólise da acetilcolina quando esta passa de uma célula para outra (Forlenza, 2005).

Segundo a, Associação Portuguesa de familiares e amigos dos doentes de Alzheimer, em Portugal existem três inibidores da colinesterase licenciados, o donepezil, a rivastigmina e a galantamina. Estando todos disponíveis em forma de comprimido e a rivastigmina também em solução oral e em adesivo transdérmico. Estes fármacos devem ser administrados o mais cedo possível, pois assim será melhor para os doentes de Alzheimer, uma vez que podem proporcionar benefícios mais limitados numa fase mais avançada da doença.

A memantina é também utilizada na DA, pois atua no glutamato (principal neurotransmissor excitatório cerebral, particularmente em regiões associadas a funções

cognitivas e à memória). O glutamato pode agir também como uma excitotoxina causando morte neuronal, presente na DA (Rogawski e Wenk, 2003).

2.6 Fisiopatologia

Hoje em dia sabe-se que os processos patológicos da DA, iniciam-se décadas antes das primeiras manifestações clínicas da doença e que vão evoluindo gradualmente (Figura W). Ocorre uma longa fase pré-sintomática caracterizada pela presença de alterações histopatológicas características da DA a nível cerebral mas na ausência de manifestações clínicas. A fase sintomática da doença é caracterizada pela acumulação progressiva das alterações patológicas que levam a um declínio cognitivo gradual. O defeito cognitivo ligeiro descreve os indivíduos que manifestam os primeiros sintomas de deterioração cognitiva (normalmente, na memória episódica), mas mantêm uma independência funcional nas atividades diárias (Sá, 2014).

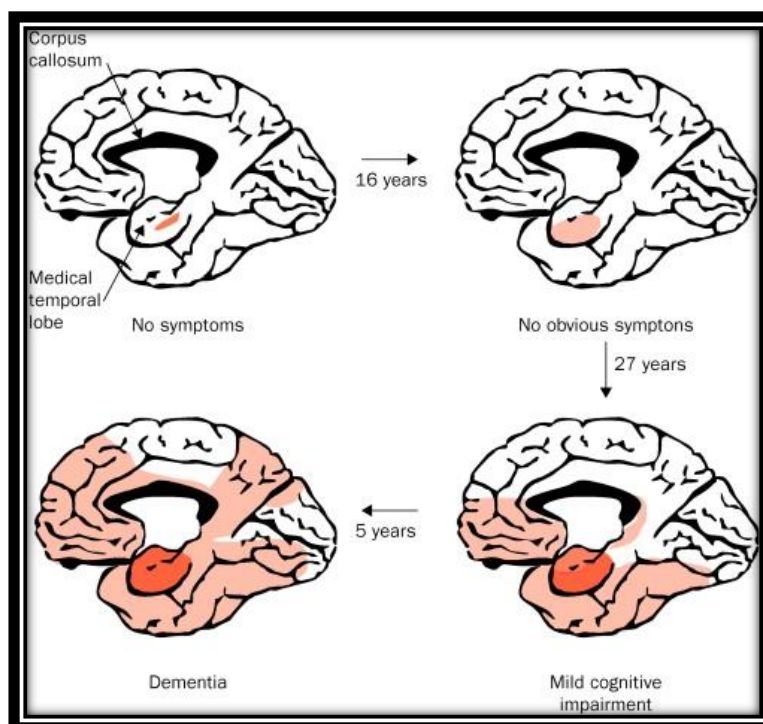


Figura 1. Propagação da doença de Alzheimer. (Adaptado de Casserly e Topol, 2004).

Estamos perante uma demência, que corresponde à última etapa da DA quando as alterações cognitivas são suficientemente severas e interferem significativamente na

independência funcional do indivíduo. A fase da demência associada à DA traduz-se a nível histológico por perda neuronal e redução do número de sinapses, o que leva a uma atrofia cerebral cortical, que se manifesta preferencialmente nas fases iniciais, observando-se também placas neuríticas (estruturas extracelulares constituídas por um núcleo de proteína β -amiloide rodeado de processos neuríticos em degenerência) e as tranças neurofibrilares (inclusões intraneuronais citoplasmáticas constituídas por agregados de filamentos helicoidais de proteína tau híper fosforilada) (Sá, 2014).

Durante as últimas décadas, várias foram as teorias criadas para explicar a fisiopatologia da DA, nomeadamente a hipótese da cascata amiloide que considera os efeitos neurotóxicos do β A como um fator importante no desenvolvimento da doença, cuja acumulação de formas solúveis deste peptídeo leva à toxicidade sináptica e à neurotoxicidade. Este acontecimento leva à quebra da homeostase do cálcio, à disfunção mitocondrial e induz ainda stress oxidativo (Aliev *et alii.*, 2013).

A hipótese de que a causa da fisiopatologia observada na DA seja o depósito do β AP é revista em vários estudos genéticos. São descritos três genes de herança autossómica dominante na DA de início precoce – a APP, presenilina (PSEN)-1 e PSEN-2 - e um gene de suscetibilidade na DA de início tardio – a apolipoproteína E (ApoE) (Salvia e Clarimón, 2010).

A ApoE é uma lipoproteína de muito baixa densidade que remove o colesterol do sangue e o transporta até ao fígado para ser processado. No caso do sistema nervoso central, esta lipoproteína é responsável por fazer a mobilização do colesterol, fosfolípidos e ácidos gordos e está envolvida em mecanismos como o desenvolvimento neuronal, plasticidade cerebral e funções reparativas (LaRusse, *et alii* 2005).

O gene da apolipoproteína E (APOE), que se encontra codificado no cromossoma 19, tem 3 variantes alélicas, sendo a variante ϵ 4 a responsável pela maior predisposição para a DA (Peila *et alii*, 2002; Filippini *et alii*, 2009).

A literatura consultada refere este gene como o único “marcador” genético até agora cientificamente comprovado que se sabe aumentar a suscetibilidade do seu portador para desenvolver a doença (Roberts *et alii*, 2004).

Sabe-se hoje em dia que as alterações cerebrais nos portadores deste gene são iniciadas décadas antes do aparecimento da demência em idades mais avançadas, em adultos relativamente jovens. A diminuição da taxa metabólica cerebral de glicose (CMRgl) em jovens adultos portadores do alelo $\epsilon 4$ parece ser a primeira manifestação das alterações cerebrais observadas nestes pacientes, sendo que estudos *post mortem* comprovam que estes indivíduos apresentam placas neurofibrilíticas, tranças neurofibrilares, e uma reparação menos eficiente de neurónios e sinapses, bem como perda destes muito antes de se iniciarem os primeiros sintomas da doença (Reiman *et alii*, 2003).

As placas neuríticas são formadas através da acumulação e agregação do βA , produzindo neuritos distróficos, astrócitos reativos e microglia ativada. Esta concentração de placas neuríticas está associada com o grau de demência dos lesados. As tranças neurofibrilares (constituídos pela deposição da proteína tau) têm como principal função estabilizar os microtúbulos responsáveis pela organização neuronal (Allard *et alii.*, 2012).

Uma característica comum das mutações associadas às formas familiares de início precoce da DA é que todas levam ao aumento de βAP ou à proporção da forma mais longa do βAP , o βAP_{1-42} , considerada mais patogénica do que a forma mais curta, o βAP_{1-40} , devido à sua natureza altamente agregativa. Um estudo deduziu que a clivagem da APP pela γ -secretase, o que gera βAP , tem um papel central na regulação da ApoE e no metabolismo do colesterol no sistema nervoso central, via recetor para lipoproteína LRP1, estabelecendo uma ligação biológica entre APP e ApoE, os dois principais determinantes genéticos da DA (Liu *et alii*, 2007).

A proteína tau associada aos microtúbulos também possui um papel importante na patogénese da DA, assim como em várias alterações relacionadas, denominadas de taupatias. Nestas alterações observa-se que, a proteína tau está depositada nas regiões

afetadas do cérebro, sob a forma híper fosforilada e clivada diferentemente, além de que exibe conformações anormais, resultando em neurofibrilas. Apesar do envolvimento da tau em processos neurodegenerativos que levam à DA e taupatias estar bem estabelecidos, o papel da fosforilação não é tão claro. Pensa-se que a fosforilação da proteína tau é um pré requisito para a sua agregação, apesar de existir uma possibilidade alternativa em que a tau se agrega antes de se tornar fosforilada, levando assim a um estado conformacional alterado capaz de proteger o depósito de proteína tau da ação de fosfatases (Hanger, Anderton e Noble, 2009).

Segundo Xie (2013), a APP e a presenilina 1 (PSEN1) podem modular os sinais intracelulares e levar à indução de anormalidades no ciclo celular, levando assim à morte neuronal e possível deposição amiloide, esta hipótese é apoiada pela presença de uma rede complexa de proteínas envolvidas na regulação de mecanismos de transdução de sinal que interagem com APP e PSEN1.

Quando a sinalização ativada por essas proteínas se torna disfuncional nos neurónios, ocorre a ativação da via da enzima regula por sinal extracelular (ERK1/2), levando à neurodegeneração. Essa enzima está relacionada com estímulos extracelulares para a proliferação celular, a sobrevivência e a diferenciação, assim como para a morte celular e para a apoptose (Nizzari *et alii*, 2012).

2.7 Stress Oxidativo

A disfunção sináptica e perda neuronal conduzidas por mecanismos que envolvem a acumulação de agregados proteicos ainda não é clara. Fenómenos como a inflamação, excitotoxicidade, perturbações na homeostasia do cálcio e fenómenos de disfunção mitocondrial e oxidativos podem estar envolvidos. Estes fenómenos levam ao mau funcionamento das sinapses e morte neuronal, o que leva ao aparecimento dos sintomas e à progressão da doença (Sá, 2014).

O stress oxidativo na DA manifesta se através da presença de proteínas oxidadas, da peroxidação lipídica, de produtos de glicosilação avançada e da formação de espécies

toxicas, tais como aldeídos, cetonas, peróxidos, álcoois e de modificações oxidativas no DNA nuclear e mitocondrial (Gella e Durany, 2009).

O β A reduz o potencial da membrana mitocondrial, inibe a cadeia transportadora de elétrons, diminui a taxa respiratória e induz a liberação de espécies reativas, levando à apoptose (Figura 4) (Gemmelli *et alii*, 2013).

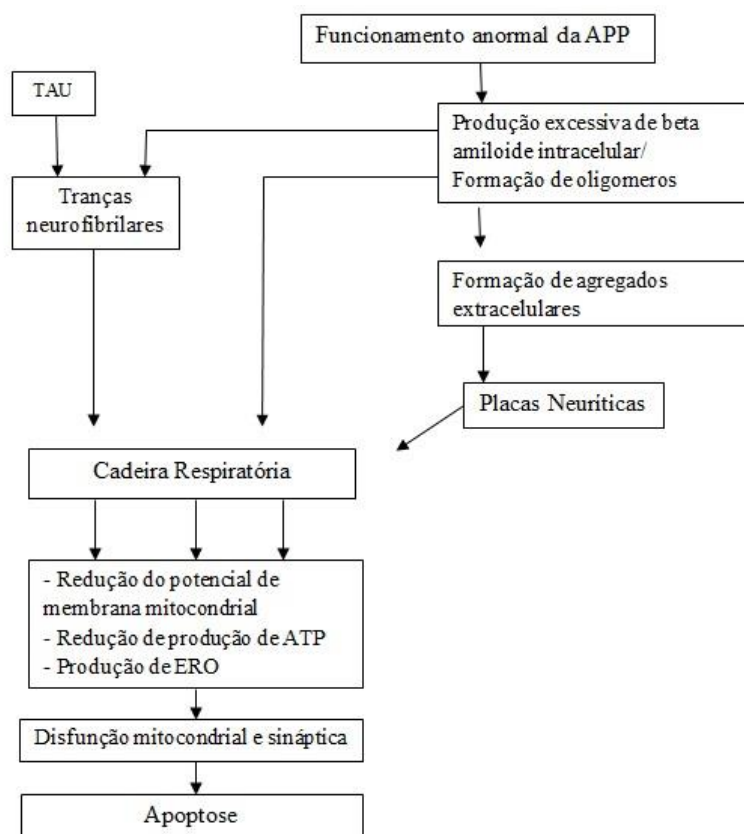


Figura 2: Disfunção Mitocondrial na Doença de Alzheimer. β : Precursor da proteína amiloide, ERO: espécies reativas de oxigênio, ATP: adenosina trifosfato, TAU: proteína tau (Adaptado de Gemelli, 2013).

3. Periodontite

3.1 Definição

O periodonto (figura 3) constituído por gengiva, ligamento periodontal (LP), cemento radicular e osso alveolar, é o principal responsável por manter o dente inserido no osso

alveolar das arcadas dentárias e pela integridade da mucosa mastigatória da cavidade oral, suportando as forças geradas pela mastigação, fonação e deglutição. Este é composto pelo periodonto de proteção (gingiva) e periodonto de inserção (LP, cemento radicular e osso alveolar). O periodonto é muitas vezes referido como o “aparelho de suporte”, sendo um complexo biológico e funcional que responde a certas alterações como a idade do indivíduo e alterações morfológicas derivadas de alterações funcionais e no ambiente oral (Lindhe, 2003).

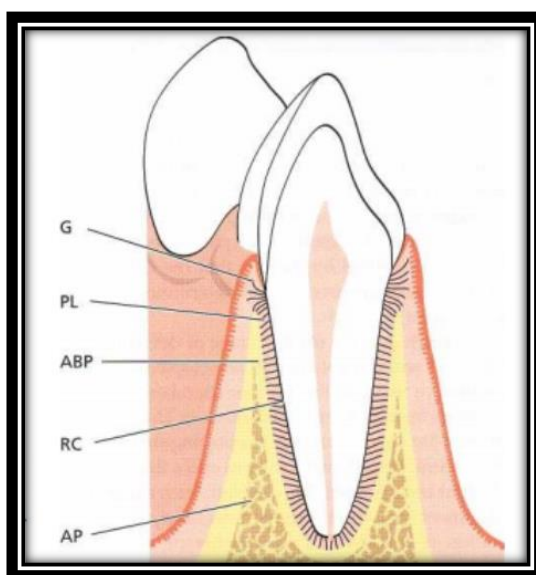


Figura 3. Constituintes do periodonto. G-gengiva; PL-ligamento periodontal; ABP- osso alveolar propriamente dito; RC- cemento radicular; AP- osso alveolar. (Adaptado de Lindhe, 2003).

A periodontite é uma doença que resulta da inflamação e destruição das gengivas, osso alveolar, e outras estruturas do suporte dos dentes (Watts, Crimmins e Gatz, 2008). Nos Estados Unidos o sistema de classificação da Periodontite é o apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Sistema da Classificação da Periodontite dos Estados Unidos

<u>Doença</u>	<u>Idade</u>	<u>Progressão</u>	<u>Terminologia antiga</u>
Periodontite crónica	Qualquer uma	Lenta	Periodontite do adulto
Periodontite agressiva	Qualquer uma	Rápida	Juvenil, pré puberdade, periodontite de rápida progressão
Periodontite ulcerativa necrosante	Qualquer uma	Rápida	Periodontite ulcerativa necrosante
Periodontite como uma manifestação de doença sistémica	Qualquer uma	Qualquer ritmo	Não existe em classificações antigas

(Adaptado de Jeffcoat, 2007)

A periodontite é caracterizada pelo sangramento e excreção purulenta das gengivas, aprofundamento do sulco gengival, denominado por bolsa periodontal, halitose, espaçamento e mobilidade dentária em estágios mais avançados. A placa bacteriana é apontada como a principal causa da periodontite (Gurav, 2014).

3.2 Epidemiologia

O conhecimento da prevalência, extensão e gravidade da doença periodontal dentro de uma população, é cada vez mais importante para efeitos, não só de diagnóstico, como de terapêutica (Kingman e Albandar, 2002):

- Descrição epidemiológica da distribuição e padrões da doença;
- Pesquisa relacionada com os determinantes biológicos e ambientais da doença;
- Identificação e quantificação de fatores biológicos e fatores de risco comportamentais para o início ou progressão da doença;
- Custos económicos e consequência da afeição ou outras preocupações das relativas às políticas de saúde;
- Investigações analíticas de associações suspeitas com as condições sistémicas de saúde.

A doença periodontal é uma das duas patologias dentárias mais comuns na população mundial (Petersen, 2003).

Segundo o Research, Science and Therapy Committe (2005) em meados dos anos 60 o modelo epidemiológico da periodontite incluía vários aspetos:

- Todos os indivíduos são considerados suscetíveis à periodontite severa;
- A gengivite normalmente progride para periodontite, havendo como consequência a perda óssea e possivelmente perda dentária;
- A periodontite aumenta com a idade e pode ser a causa da perda dentária após os 35 anos de idade.

Os avanços acerca das doenças periodontais levaram à reavaliação deste modelo. Atualmente há maior conhecimento no que diz respeito à prevalência, incidência, severidade, fatores de risco e pré disposição à doença, sendo estes os fatores a avaliar na epidemiologia da periodontite.

Um estudo realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) confirma que a prevalência das doenças periodontais é maior nos grupos de indivíduos mais velhos do que dos mais jovens (Petersen e Ogawa, 2005).

Na sua forma moderada a doença periodontal manifesta-se entre 44 a 57% em adultos, sendo que 10% em fase avançada e em países desenvolvidos, encontrando-se em muitos casos assintomática (Matos e Godoy, 2011).

3.3 Etiologia

Segundo Gemell, Yamazaki e Seymour (2007), a doença periodontal resulta da interação de mecanismos de defesa do hospedeiro com os microrganismos do biofilme da placa dentária.

A infecção por bactérias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia* e *Eikenella corrodens* está associada à periodontite. Esta doença pode também ser agravada por hábitos nocivos à saúde como o tabagismo e higiene oral deficiente. Diabetes, HIV, desordens imunológicas e gravidez podem também contribuir para o agravamento da condição periodontal (Naiff, Orlandi e Santos, 2012).

Existem várias espécies bacterianas no biofilme dentário, tendo sido agrupadas pela forma sequencial de se instalarem na cavidade oral e sendo distribuídas por seis complexos, o complexo azul, violeta, verde, amarelo, laranja e vermelho. Sendo que os complexos laranja e vermelho (Figura 4) contemplam as espécies que se pensa serem os principais agentes etiológicos das doenças periodontais (Lindhe, 2003).

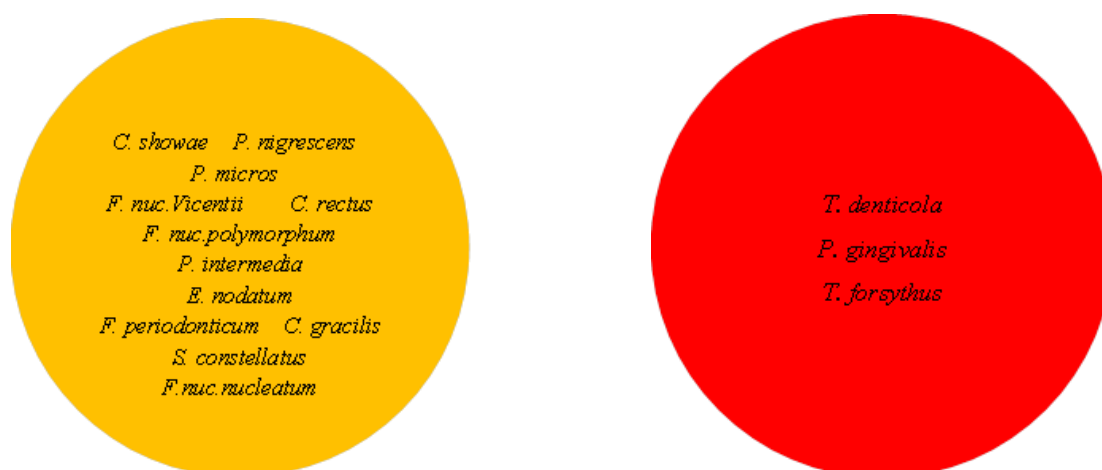


Figura 4. Microrganismos dos complexos laranja e vermelho. (Adaptado de Lindhe, 2003).

Segundo Pihlstrom, Michalowicz e Johnson (2005) várias são as desordens que podem estar na base ou levar à doença periodontal, tais como:

- Doenças causadas pelo biofilme periodontal:

- Gengivite (aguda/crónica) pode ser provocada pela gravidez, diabetes, puberdade, contraceptivos, privação do ácido ascórbico e menstruação;
- Periodontite (aguda/crónica) normalmente ocorre em adultos como uma doença crónica progressiva lenta, mas pode ocorrer em crianças de forma rápida;
- Doenças com manifestações periodontais:
 - Diabetes, líquen plano, penfigoide, pênfigo, leucemia, neutropenia, granulomatose de Wegener, eritema multiforme, candidíase, HIV/SIDA, psoríase, tuberculose, gonorreia, herpes, lúpus eritematoso, histoplasmose, doença associada à deposição de IgA, carcinoma metastático, doença de Crohn e hipertrofia gengival;
- Doenças genéticas com manifestações periodontais:
 - Neutropenia familiar e cíclica, doença crónica granulomatosa, agranulocitose, doença de células de Langerhans, doença de armazenamento de glicogénio, hipofosfatemia, deficiência de adesão leucocitária, síndrome de Papillon-Lefevre, síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Cohen, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, síndrome de Haim-Munk e síndrome de Kindlers.

Segundo o National Institute of Dental and Craniofacial Research, o género é outro fator de risco para o aparecimento da doença periodontal, sendo que há maior prevalência no sexo masculino.

As alterações hormonais associadas à gravidez e ao uso de contraceptivos orais aumentam, também, a pré disposição para a doença periodontal (Armitage, 2004).

O cigarro é considerado o maior fator de risco para o desenvolvimento da doença periodontal, sendo que os fumadores são 2 a 8 vezes mais suscetíveis à doença periodontal do que não fumadores. O tabagismo é um fator de risco que por si só contribui para o início, extensão e gravidade da doença, para além de que os fumadores apresentam maior recessão gengival, menor inserção clínica e piores resultados no tratamento de deformidades periodontais do que os não fumadores (Johnson e Janet, 2007).

3.4 Diagnóstico

Para um correto diagnóstico da doença periodontal o médico dentista deve ter em atenção os seguintes fatores (American Academy of Periodontology, 2003):

- Presença ou ausência de sinais clínicos inflamatórios (sangramento à sondagem);
- Profundidades de sondagem;
- Extensão da perda de inserção de osso;
- História médica e dentária do paciente;
- Presença ou ausência de sinais e sintomas, incluindo dor, ulceração, placa observável e cálculos.

As doenças periodontais são divididas em duas categorias: gengivite e periodontite. A gengivite traduz-se numa inflamação gengival sem perda de inserção conjuntiva. A periodontite pode ser definida como a presença de inflamação gengival em locais onde houve um descolamento patológico das fibras de colagénio a partir de cemento e o epitélio de junção tenha migrado apicalmente. Os processos inflamatórios associados

com a perda de tecido conjuntivo de fixação também levam à reabsorção de porções coronárias do osso alveolar. (Figuras 5 e 6).

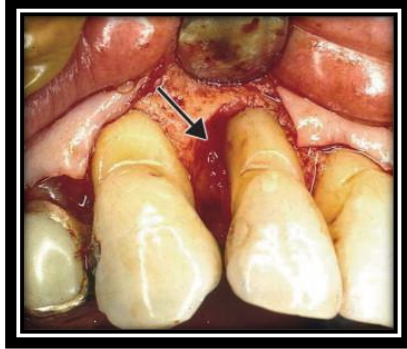


Figura 5: Exposição cirúrgica da perda óssea resultante da periodontite (Adaptado de Pihlstrom, Michalowicz e Johnson, 2005)



Figura 6: Imagem radiográfica da perda óssea (Adaptado de Pihlstrom, Michalowicz e Johnson, 2005).

A inflamação desenvolve-se rapidamente à medida que a placa dentária se vai depositando sobre o dente, sendo as alterações evidentes no plexo microvascular, sob o epitélio juncional em 24 horas. O fluxo do fluido do sulco gengival aumenta à medida que a lesão aumenta, ocorrendo assim a diluição de substâncias nocivas tanto para o tecido quanto para o sulco; as bactérias podem então ser difundidas para o sulco. Pode-se identificar o fluxo do sulco gengival colocando tiras de papel de filtro na margem gengival, para que o exsudado seja absorvido (o volume do exsudado é proporcional à gravidade da inflamação gengival presente). Os componentes deste fluido são bons

indicadores do processo inflamatório e do diagnóstico da doença periodontal (Lindhe, 2003).

Foram encontrados elevados níveis de Interleucina 1- IL-1, uma citocina pró-inflamatória, no fluido do sulco gengival em pacientes com gengivite e com doença periodontal ativa, e em pacientes com periodontite avançada, uma redução substancial de níveis de IL-1 depois do tratamento (Watts, Crimmins e Gatz, 2008).

Pensa-se que a severidade da doença está associada à presença simultânea de *P. gingivalis* e *T. forsythensis*, que se relaciona por sua vez com um aumento dos níveis de mediadores inflamatórios no fluido do sulco gengival (Watts, Crimmins e Gatz, 2008).

A doença periodontal severa pode induzir a inflamação crónica e à resposta imune que resultam em perda do osso e dos tecidos moles que suportam o dente. Mesmo em infeções menores na cavidade oral pode haver uma resposta inflamatória sistémica a nível sub clínico, que se traduz pelo aumento no sangue da proteína C-reativa e da interleucina 6 ou IL-6 (Watts, Crimmins e Gatz, 2008).

3.5 Tratamento

É importante a realização de um diagnóstico detalhado de todas as condições e que fiquem estabelecidos os requisitos para um bom plano de tratamentos. Numa fase inicial é difícil, na maioria das vezes, tomar uma decisão definitiva a respeito de todas as etapas de uma terapia corretiva (Lindhe, 2013).

Segundo Jeffcoat, Clothier e Stringer (2007), a avaliação periodontal inclui uma revisão da história médica e dentária de cada indivíduo seguida de uma examinação clínica que inclui a profundidade de sondagem e nível de perda óssea. A severidade da doença pode ser quantificada como ausente, ligeira, moderada e severa. O tratamento da doença periodontal pode ser cirúrgico ou não-cirúrgico (Tabela A). No tratamento inicial da doença periodontal é realizado um procedimento denominado de raspagem e alisamento

radicular, onde é realizada a remoção mecânica de placa dentária nas raízes. Uma vez restaurada a saúde periodontal, a manutenção é um componente importante.

Tabela 2. Tratamento da doença periodontal

<u>Não-cirúrgico</u>	<u>Cirúrgico</u>
Raspagem e alisamento radicular	Procedimentos de redução da bolsa periodontal
Manutenção	Procedimentos regenerativos

(Adaptado de Jeffcoat, Clothier e Stringer, 2007)

Segundo Watts, Crimmins e Gatz (2008), o tratamento para a periodontite mais eficaz para a redução da inflamação permanece ainda pouco claro, apesar do tratamento da infecção periodontal poder ajudar a reduzir a inflamação sistêmica.

3.6 Imunopatologia

A cavidade oral tem várias barreiras: física, elétrica e química, que inibem a penetração de agentes patogênicos. Em primeiro lugar, a superfície do tecido epitelial tem uma camada que fornece uma barreira física composta por junções firmes e uma barreira química que contém antibióticos peptídicos chamados de defensinas; a barreira elétrica que contém um fluxo de elétrons entre a cavidade oral e microrganismos que são introduzidos. Outra barreira de proteção são as imunoglobulinas ou anticorpos. Por fim, o sistema reticuloendotelial protege através da fagocitose e destrói assim as bactérias no momento da entrada no sangue (Watts, Crimmins e Gatz, 2008).

Estas barreiras podem ser comprometidas através da doença periodontal, trauma, sistema imune debilitado e microrganismos que podem disseminar e causar infecção crônica (Li *et alii*, 2000).

A acumulação da placa microbiana na superfície dentária promove o contato de células do epitélio do sulco e epitélio juncional com enzimas e componentes das bactérias em colonização. Com o crescimento dessa estrutura, as substâncias causam uma maior

irritação aos tecidos do hospedeiro. As substâncias microbianas ativam as células epiteliais que produzem assim citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores químicos da inflamação (Lindhe, 2003).

O envolvimento do sistema imunológico vai depender da severidade e progressão da doença periodontal e pode ter a participação tanto da resposta imune inata quanto da adquirida ou adaptativa. A participação do sistema imunológico nas agressões que os microrganismos podem causar é um fator importante, uma vez que muitos dos fatores imunológicos, promovidos em respostas às bactérias, podem causar uma alteração na homeostasia do osso alveolar afetado (Baker, 2000).

A primeira linha de defesa do organismo corresponde à resposta imune inata, onde os mecanismos efetores são ativados de forma rápida. Uma resposta mais demorada, ou seja mais específica corresponde à imunidade adquirida, sendo dividida em celular e humoral. A imunidade adquirida concede uma memória imunológica às células do seu sistema (linfócitos T e B) e permite a adaptação a determinados microrganismos. A resposta mediada por células é efetuada por linfócitos T, já a resposta humoral é realizada por anticorpos (imunoglobulinas) produzidos pelos linfócitos B (Abbas, Lichtman e Pillai, 2012).

Segundo, Alnaeeli, Penniger e Teng 2006, tanto a resposta inata como a adaptativa dispõem de células de defesa que respondem à agressão tecidual, nas doenças periodontais. Na imunidade inata atuam as seguintes células:

- Células epiteliais;
- Células de Langerhans da mucosa oral;
- Macrófagos teciduais;
- Neutrófilos;

- Células dendríticas da lâmina própria gengival ou periodontal (células do ligamento periodontal e células mesenquimais).

O sistema imune é ativado quando ocorre uma exposição longa aos patógenos periodontais. Ocorre uma apresentação de antígenos por células dendríticas aos linfócitos T CD4+, na imunidade celular. Os linfócitos ativados levam à destruição do osso alveolar, induzindo, assim esse mecanismo destrutivo dos tecidos periodontais. Estes linfócitos quando estimulados, proliferam e libertam citocinas (proteínas que atuam transmitindo sinais de uma célula para outra), isto torna assim as citocinas responsáveis pelo controle de toda a resposta do hospedeiro (Alnaeeli, Penninger e Teng, 2006 e Gurgel *et alii.*, 2005).

Os mecanismos imunológicos associados ao desenvolvimento da gengivite são idênticos aos que ocorrem numa reação de hipersensibilidade retardada, em que, a chamada lesão estável, é essencialmente resultado de uma resposta mediada por células T (Gemell, Yamazaki e Seymour, 2007).

3.6.1 Resposta Inflamatória crônica

A resposta inflamatória inicia-se quando as células epiteliais ativadas pelas substâncias microbianas produzem citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores químicos da inflamação. Ocorre um edema nos tecidos à medida que há uma acumulação de fluido e se inicia assim uma infiltração celular que se desenvolve em gengivite. Num estágio inicial há predominância de neutrófilos (leucócitos polimorfonucleares) devido à flexibilidade e à mobilidade e aos efeitos das células de adesão sobre os vasos sanguíneos que aderem preferencialmente aos leucócitos polimorfonucleares. Além disso existe um gradiente quimiotático que se desenvolve a partir do sulco para o tecido conjuntivo, atraindo assim os leucócitos polimorfonucleares em direção ao sulco gengival. Sendo os fatores quimiotáticos: proteínas e peptídeos microbianos, quimiocinas (essencialmente, IL-8), moléculas produzidas por neutrófilos e moléculas derivadas da ativação do sistema de complemento (C5 a) (Lindhe, 2003).

Está demonstrado que, no caso da periodontite, há predominantemente uma resposta imunológica humoral, envolvendo células B, sendo que as células T embora presentes, estão associadas à regulação dessa resposta. Estudos recentes apontam que o organismo periodontogénico *Porphyromonas gingivalis* sub-regula negativamente mais de mil genes nas células T CD4+ (“down-regulation”) e positivamente cerca de 30 genes (“up-regulation”) (Gemell, Yamazaki e Seymour, 2007).

Os leucócitos polimorfonucleares são atraídos para a área afetada juntamente com outros leucócitos (monócitos, macrófagos e linfócitos). Os macrófagos, para além dos neutrófilos são os que desempenham um papel útil no sulco, pois eles fagocitam os leucócitos polimorfonucleares mortos e removem-nos. Este processo é bastante importante para o hospedeiro porque os leucócitos polimorfonucleares mortos são capazes de realizar a desgranulação e libertar enzimas de maneira descontrolada causando excitabilidade e danos aos tecidos do hospedeiro e posterior exacerbação da inflamação. Sendo assim, a ação dos macrófagos proporciona a redução da inflamação, para além de apresentarem os antígenos aos linfócitos T e moléculas de adesão como a CD44, capazes de fixar estas células no interior dos tecidos, podendo assim desempenhar a sua função e não escaparem para o sulco (Lindhe, 2003).

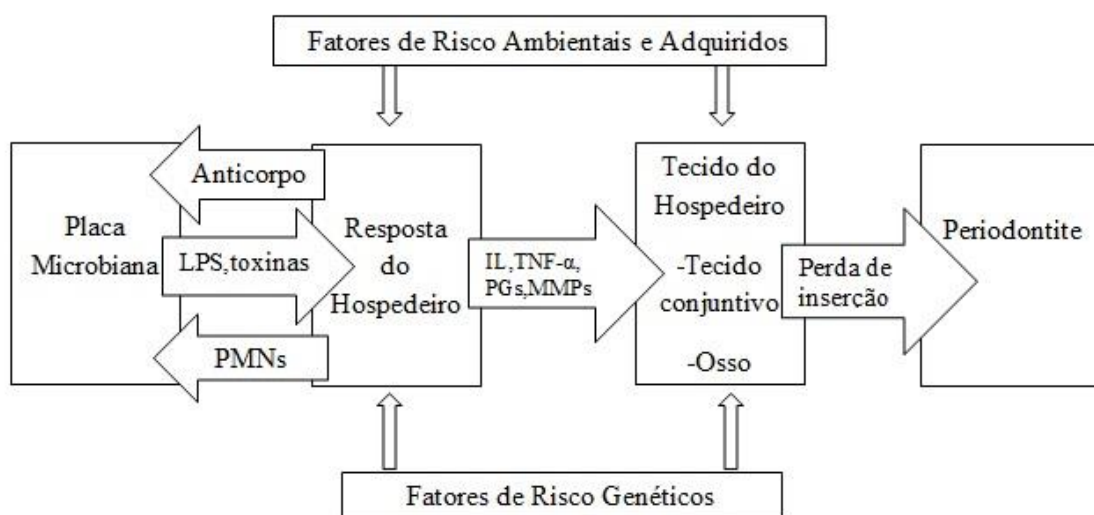


Figura 7: Patogênese da Periodontite (Adaptado de Gurav, 2014).

A flora dos patogénicos periodontais liberta uma série de enzimas proteolíticas que provocam a destruição dos tecidos moles e duros que suportam os dentes. O LPS gram negativo também contribui para a destruição dos tecidos, amplificando assim a resposta do hospedeiro, o que resulta na expressão dos fatores pro-inflamatórios tais como: IL-1, α e β , IL-6, fator de necrose tumoral (TNF)- α , prostanoídes e metaloproteinases da matriz (MMP) pelas células do tecido do hospedeiro (Ren *et alii*, 2009).

A resposta imunológica inicial na periodontite crónica ocorre depois da colonização do sulco gengival por agentes periodonto patogénicos. A presença das bactérias induz a produção de citocinas e quimiocinas pelas células do epitélio gengival. Isto resulta na indução da expressão de moléculas de adesão e quimiotaxia de polimorfonucleares, essencialmente neutrófilos através do epitélio juncional do sulco gengival. As citocinas e quimiocinas específicas produzidas por esta resposta inicial induzem igualmente o aumento da permeabilidade dos capilares gengivais levando à entrada de um infiltrado inflamatório de células T perivasculares e células B para os tecidos conjuntivos. Se esta resposta imunológica não for suficiente ocorre a progressão da infeção, e aumenta o número de células B ativadas, diferenciadas em plasmócitos produtores de anticorpos (Ford, Gamonal e Seymour, 2010).

As células de Langerhans no interior do epitélio apreendem o material antigénico proveniente dos microrganismos e levam-no para tecido linfoide, ocorrendo assim a apresentação do antigénio aos linfócitos. Esta apresentação leva a um retorno dos linfócitos para a área afetada, em que as células B se transformam em plasmócitos produzindo anticorpos, ou as células T auxiliam a resposta humoral e desenvolvem respostas imunes mediadas por células contra estes microrganismos. A produção de anticorpos pode ser local ou sistémica, e estes são responsáveis pela inibição da aderência destes agregados de microrganismos ao epitélio, destruindo-os juntamente com o sistema do complemento, e possibilitando a opsonização- eficácia da fagocitose (Lindhe, 2003).

Após a infecção e formação da placa bacteriana, a maior parte das substâncias produzidas e libertadas pelos microrganismos é antigénica e por isso, pode desencadear tanto reações imunológicas mediadas por células como por anticorpos (Almeida *et alii*, 2007).

Os anticorpos ou imunoglobulinas podem proteger os tecidos periodontais controlando o processo infeccioso, ou então, levar à destruição do próprio tecido conjuntivo e à reabsorção do osso alveolar. Esta resposta varia de indivíduo para indivíduo, sendo que a suscetibilidade genética à doença é igualmente um fator etiológico importante, (Gemmell, Yamazaki e Seymour, 2007).

A IgA é a imunoglobulina mais frequente na superfície das mucosas, onde neutraliza a ação dos microrganismos, facilita a fagocitose e impede a instalação de um processo infeccioso (Almeida *et alii*, 2007).

Tanto o número de anticorpos como a função destes é importante. Os indivíduos capazes de produzir uma resposta imune eficaz podem ser mais resistentes à periodontite do que as pessoas com respostas imunes deficientes em quantidade e/ou qualidade (Lindhe, 2003).

4. Relação da periodontite e doença de Alzheimer

4.1 Infecção local *versus* sistémica

As bactérias patogénicas na cavidade oral podem despoletar uma infecção periodontal. A suscetibilidade de infecção varia de indivíduo para indivíduo, em parte pelo estado da sua higiene oral e possivelmente devido a genótipos particulares que são mais vulneráveis a infeções e têm elevadas respostas inflamatórias. Uma vez que as bactérias e/ou vírus entram na corrente sanguínea, a infecção pode tornar-se sistémica. A partir da circulação sistémica os agentes patogénicos podem atravessar a barreira hemato-encefálica e alcançar o cérebro. Isto pode levar ao desenvolvimento da DA (Watts, Crimmins e Gatz, 2008).

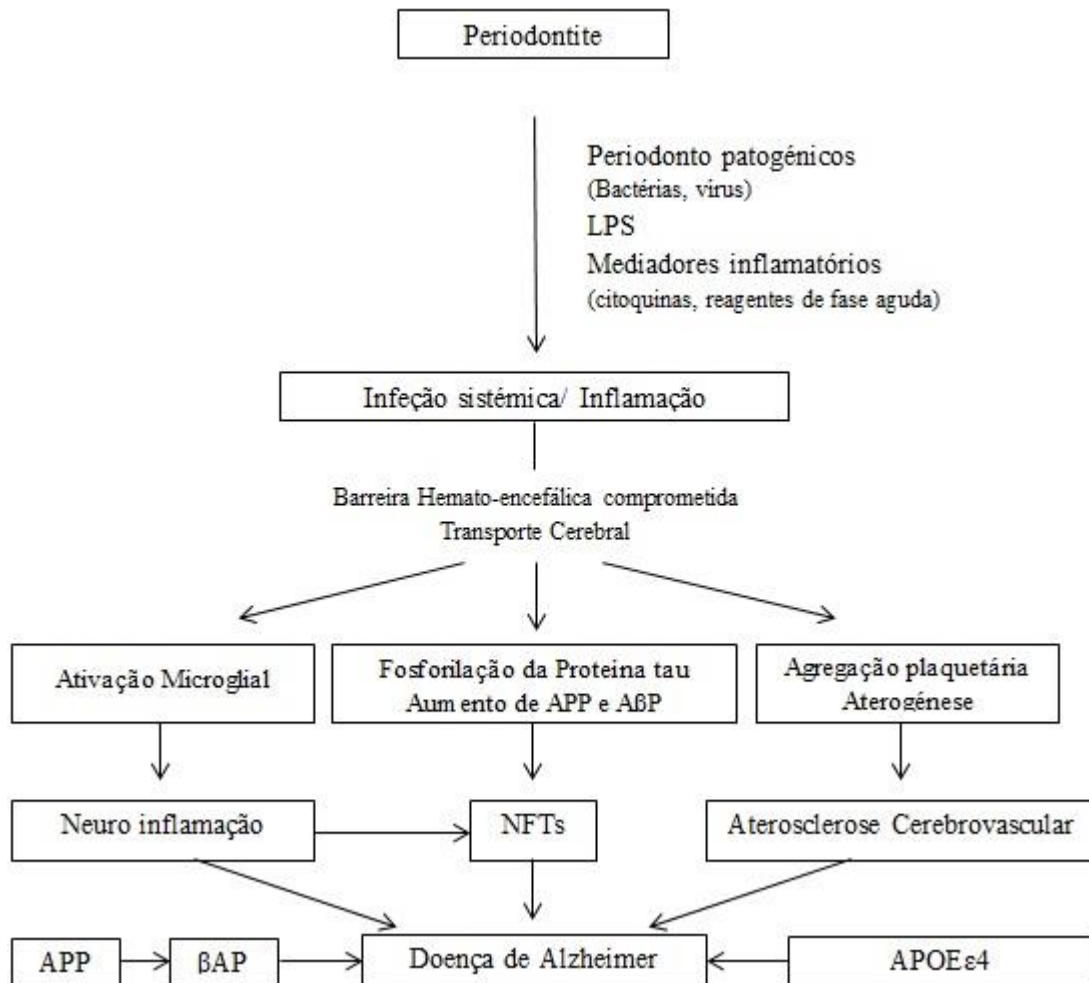


Figura 8: Vias da patogénese da Doença de Alzheimer. LPS: lipopolissacarídeos, APP: precursor da proteína amiloide, β AP: proteína beta amiloide, NFTs: placas e tranças neurofibrilares intraneuronais (Adaptado de Gurav, 2014).

4.2 Inflamação

A resposta inflamatória está envolvida na patologia da DA, apesar, de ainda não se saber se o processo inflamatório inicia o processo patológico ou se contribui apenas para a progressão da doença. Existem mecanismos que contribuem para a patogénese da DA, incluindo primeiramente a microglia, desregulação de APP, processamento e metabolismo de β A e ativação da microglia em resposta à β A (Watts, Crimmins e Gatz, 2008).

Segundo Alley, 2008 a inflamação crônica está associada com o risco aumentado de declínio cognitivo e demência, devido à medição de marcadores inflamatórios no sangue (Tabela 3).

Tabela 3: Mediadores inflamatórios associados ao declínio cognitivo e demência em estudos epidemiológicos.

<u>Citoquinas</u>	<u>Associado com</u>
Interleucina 1 (IL-1)	Demência
Interleucina 6 (IL-6)	Declínio Cognitivo Demência
Fator necrose tumoral alfa (TNF- α)	Declínio Cognitivo Demência
<u>Proteínas fase aguda</u>	
Proteína C-reativa (CRP)	Declínio Cognitivo Demência
α -1 antitrypsin	Declínio Cognitivo Demência
<u>Moléculas de adesão celular</u>	
Molécula de adesão intercelular (ICAM-1)	Declínio Cognitivo
Molécula de adesão celular vascular (VCAM-1)	Declínio Cognitivo

(Adaptado de Watts, Crimmins e Gatz, 2008).

Os agentes patogênicos periodontais da periodontite como: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi), *Tannerella forsythensis* (Tf) e *Fusobacterium nucleatum* (Fn) têm a capacidade de invadir os tecidos (Tribble e Lamont, 2010).

A capacidade de invadirem tecidos permite que os agentes patogênicos escapem ao sistema de defesa do hospedeiro e se repliquem nos tecidos do mesmo. As espécies de espiroquetas na placa periodontal possuem um largo espectro de fatores virulentos ajudando a confrontar os mecanismos de defesa do hospedeiro e aumentando a sua capacidade de invadir os tecidos periodontais do hospedeiro (Visser e Ellen, 2011).

4.3 Periodontite e Doença de Alzheimer

O envelhecimento é uma consequência natural do desenvolvimento humano, em que ocorrem alterações morfológicas e fisiológicas que afetam os diversos tecidos do organismo, havendo uma menor capacidade de adaptação a alterações ambientais e maior vulnerabilidade para doenças; o mesmo se passa em relação aos tecidos periodontais (Queiroz *et alii*, 2008).

As alterações gengivais mais frequentes encontradas em pacientes idosos incluem:

- Diminuição da queratinização;
- Aumento da quantidade de substâncias intercelulares;
- Redução do consumo de oxigênio;
- Retração gengival;
- Perda de inserção gengival.

O osso alveolar e o cimento radicular também sofrem alterações similares às que ocorrem em outros tecidos tais como a osteoporose, diminuição da vascularização destes tecidos e dificuldade de reparação. Por tudo isto, a periodontite tende a ser exacerbada pela diminuição da destreza manual, da acuidade visual, da alteração da dieta e pela diminuição da quantidade da saliva, tornando o controlo do biofilme mais difícil (Queiroz *et alii*, 2008).

A periodontite pode levar à progressão da DA através de dois possíveis mecanismos:

- Periodontite precede a inflamação sistémica/ infeção

- Influência bacteriana e viral

No primeiro mecanismo, os patogênicos periodontais e a resposta do hospedeiro elevam os níveis de citocinas pró-inflamatórias. São libertadas para o sistema circulatório uma quantidade de citocinas e agentes pró-inflamatórios que contribuem para o processo inflamatório sistêmico. Sendo assim, a periodontite pode produzir um estado de inflamação sistêmica e periférica (Gurav, 2014).

As moléculas pro-inflamatórias podem comprometer a barreira hemato-encefálica e ter acesso a regiões cerebrais. Isto resulta na ativação das células microgliais e a repercussões adversas que conduzem a danos cerebrais (Lossinsky e Shivers, 2004).

No segundo mecanismo, o cérebro é invadido por bactérias e vírus residentes no biofilme da placa bacteriana. Isto pode ocorrer diretamente através do transporte cerebral por via sanguínea ou pelos nervos periféricos. Existem evidências que acusam os mecanismos inflamatórios do sistema nervoso central de disfunção cognitiva envolvendo citocinas que medeiam as interações entre os neurónios e células gliais. Várias citocinas da família das interleucinas, TNF- α , fator de transformação do crescimento β de crescimento transformante, quimiocinas (proteína quimiotática de monócitos, IL-8, monocinas induzidas por interferon- γ , fractalcina) têm sido implicadas como biomarcadores na patogênese da DA (Lee *et alii*, 2009).

4.3.1 Barreira Hemato-encefálica

A barreira hemato encefálica (BHE) é um importante componente da rede de comunicação que conecta o sistema nervoso central (SNC) e os tecidos periféricos, além disso funciona como uma interface que limita e regula a troca de substâncias entre o sangue e o sistema nervoso central. A BHE tem como função criar uma impermeabilidade que dificulta a penetração de moléculas ou mesmo uma permeabilidade muito restrita do endotélio, além da presença de enzimas degradantes presentes no interior do endotélio e que à exceção da água, oxigênio, dióxido de

carbono, certas moléculas lipossolúveis pequenas podem passar de forma íntegra esta barreira (Banks, 2006).

Para além da função de permeabilidade seletiva a BHE tem como função importante integrar o sistema imunitário e endócrino, com a secreção de citocinas, prostaglandinas e óxido nítrico. A BHE pode também receber estímulos de um compartimento sistémico e responder com essas mesmas secreções para o SNC (resposta neuroimune) (Banks e Erickson, 2010).

Segundo Watts, Crimmins e Gatz (2008), a BHE geralmente previne a entrada de substâncias para o cérebro, embora as citocinas inflamatórias possam entrar ou mesmo danificar o cérebro em certas circunstâncias. Por exemplo, IL-6 e outras citocinas podem entrar no cérebro durante uma resposta de fase aguda e provocar febre, mau estar e falta de apetite (Perry, 2004).

4.3.2 Aterosclerose

A aterosclerose, representa a doença cardiovascular mais frequente e também o principal fator de risco da mesma. Trata-se de uma condição crónica progressiva que afeta vários músculos e artérias levando à formação de ateroma e acumulação de lípidos e proteínas em contacto com grandes e médias artérias. Este acontecimento reduz o diâmetro arterial e predispõe à trombose coronária, obstrução e isquemia. Pode também provocar episódios súbitos, como o enfarte do miocárdio ou acidentes cerebrovasculares (Dias *et alii*, 2007).

A inflamação periodontal e a aterosclerose demonstram um aumento simultâneo dos níveis dos marcadores inflamatórios sistémicos como as proteínas de fase aguda, interleucinas e TNF- α . Vários estudos concluíram que indivíduos com periodontite têm um elevado risco de aterosclerose (Azarpazhooh e Tenenbaum, 2012).

A aterosclerose tem um componente inflamatório e a presença de certos agentes infecciosos pode levar a um aumento do risco de doenças cardiovasculares; sendo assim

as doenças periodontais podem ser consideradas um dos vários fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Existem dois mecanismos que podem explicar a relação entre as duas: bactérias da doença periodontal podem entrar na circulação e contribuir diretamente para o processo ateromatoso e trombótico; fatores sistêmicos alteram o processo inflamatório envolvido em ambas as doenças (Dias *et alii*, 2007).

A periodontite é caracterizada por uma infecção crónica de gram-negativas, em que as bactérias podem entrar na circulação sanguínea através do epitélio. Uma grande área da superfície das bolsas periodontais permite a entrada de um grande grau de LPSs em comparação com indivíduos sem periodontite. Os LPSs induzem a produção de citocinas, o que leva a alteração da coagulação sanguínea, promovendo assim a aterosclerose e trombogénese (Stoll, Denning e Weintraub 2004).

4.3.3 Suscetibilidade genética

O polimorfismo dos genes envolvidos no processo inflamatório são importantes para a compreensão de uma possível causa comum entre a doença periodontal e a DA (Watts, Crimmins e Gatz, 2008).

Apesar de ainda não ter sido encontrado um polimorfismo de genes comum às duas patologias, as citocinas IL-1 e TNF- α estão associadas a ambas as doenças (Raneiro *et alii*, 2004).

Literatura recente refere que existe uma ligação entre o polimorfismo genético e a progressão da doença periodontal; os indivíduos suscetíveis à periodontite apresentam um fenótipo hiper inflamatório. Em resposta a estímulos antigénicos, estes pacientes exibem uma expressão acentuada de mediadores pro-inflamatórios. O polimorfismo genético envolvido na inflamação periodontal pode ser uma possível ligação entre a doença periodontal e a DA, podendo a doença periodontal perpetuar o processo neurodegenerativo que caracteriza a DA (Gurav, 2014).

III Conclusão

A DA é a forma mais comum de demência, e caracteriza-se pela progressiva diminuição da função cognitiva, e por características inflamatórias assinaladas pela ativação da microglia e níveis de citocinas pró-inflamatórias nas regiões afetadas (Sá, 2014).

A periodontite contém as duas mais importantes características da DA: o stress oxidativo e a inflamação, que estão presentes na patologia do cérebro na DA (Gurav, 2014).

As infecções bacterianas e virais encontradas na doença periodontal podem ter impacto no cérebro, quer diretamente ou através de sinais sistémicos para o cérebro e contribuir para o desenvolvimento da DA (Watts, Crimmins e Gatz, 2008).

O facto de os mecanismos imunopatológicos da periodontite serem semelhantes aos mecanismos da DA, leva a acreditar que pode existir uma interação entre as duas.

A periodontite pode ser tratada, ou seja, é um fator de risco modificável para a DA, uma vez que, o tratamento da doença periodontal pode ajudar a reduzir a inflamação sistémica (Watts, Crimmins e Gatz, 2008; Gurav, 2014).

A cavidade oral é o primeiro canal de entrada de organismos externos para o corpo. A bacteriemia transitória ocorre após a escovagem e o uso de fio dentário, bem como após procedimentos dentários normais. Em indivíduos com uma boa saúde oral e imunológica, a bacteriemia transitória tem poucas consequências, indivíduos com infeção periodontal têm elevados níveis de acumulação de patogénicos e a bacteriemia transitória multiplica várias vezes por dia. Bactérias orais gram positivas e gram negativas contêm vários componentes dentro das suas membranas que podem induzir citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e TNF- α (Watts, Crimmins e Gatz, 2008).

Assim sendo, o Médico Dentista pode ter um papel fundamental na prevenção e tratamento da doença periodontal, pois assim reduz a inflamação, diminui o risco de infecção sistêmica, contribui para uma ótima saúde oral e pode ter um fator determinante na redução do risco de doenças cardiovasculares e da DA.

IV Bibliografia

Abbas, A., Lichtman, A. e Pillai, S. (2012). *Imunologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro, Elsevier.

Aliev, G. *et alii*. (2013). Link between Cancer and Alzheimer Disease via Oxidative Stress Induced by Nitric Oxide-Dependent Mitochondrial DNA Overproliferation and Deletion, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*., pp. 1-19

Allard, S. *et alii*. (2012). Impact of the NGF Maturation and Degradation Pathway on the Cortical Cholinergic System Phenotype, *The Journal of Neuroscience*., pp. 2002-2012

Almeida, L. *et alii*. (2007). Influência da IgA nas doenças periodontais, *R. Periodontia*., 17 (3), pp. 30-34

Alnaeeli, M., Penninger, J. e Teng, Y. (2006). Immune Interactions with CD4+ T Cells Promote the Development of Functional Osteoclasts from Murine CD11c+ Dendritic Cells, *The Journal of Immunology*., pp. 3314-3326

Armitage, G. (2004). Periodontal diagnoses and classification of Periodontal diseases, *Periodontal 2000*., 34, pp. 9-21

Associação Portuguesa de Familiares e Amigos dos doentes de Alzheimer. [Em linha]. Disponível em <<http://alzheimerportugal.org/pt/tratamento>>. [Consultado em 02/02/2015]

Azarpazhooh, A. e Tenenbaum, H. (2012). Separating Fact from Fiction: Use of High-Level Evidence from Research Syntheses to Identify Diseases and Disorders Associated with Periodontal Disease, *J Can Dent Assoc*., 78 (25), pp. 1-8

Baker, P. (2000). The role of immune responses in bone loss during periodontal disease, *Elsevier.*, pp. 1181-1192

Banks, W. (2006). The blood-brain barrier as a regulatory interface in the gut-brain axes, *Physiology & Behavior.*, 89, pp. 472-476

Banks, W. e Erickson, M. (2010). The blood-brain barrier and immune function and dysfunction, *Elsevier.*, 37, pp. 26-32

Casserly, I. e Topol, E. (2004). Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins, *The Lancet.*, 363, pp. 1139-46

Cox, D. *et alii.* (2005). Relationships Between Hyperglycemia and Cognitive Performance Among Adult with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.*, 28, pp. 71-77

Dias, C. *et alii.* (2007). A doença periodontal como fator de risco para os acidentes cerebrovasculares, *Pesq Bras Odontoped Clin Integr.*, 7 (3), pp. 325-329

Farris, W. *et alii.* (2003). Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *PNAS.*, 100 (7), pp. 4162-4167

Ferri, C. *et alii.* (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study, *Lancet.*, 366 (9503), pp. 2112–2117

Filippini, N. *et alii.* (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-ε4 allele, *PNAS.*, 106 (17), pp. 7209-7214

Ford, P., Gamonal, J. e Seymour, G. (2010). Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis, *Periodontology 2000.*, 53, pp. 111-123

Forlenza, O. (2005). Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer, *Rev. Psiq. Clín.*, 32 (3), pp. 137-148

Frozza, R. *et alii.* (2013). Neuroprotective Effects of Resveratrol Against A β Administration in Rats are Improved by Lipid-Core Nanocapsules, *Mol Neurobiol.*, pp. 1066-1080

Gella, A. e Durany, N. (2009). Oxidative stress in Alzheimer disease, *Landes Bioscience.*, pp. 88-93

Gemmell, E., Yamazaki, K. e Seymour, G. (2007). The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity, *Periodontology 2000.*, 43, pp. 14-40

Gurav, A. (2014). Alzheimer's disease and periodontitis – an elusive link, *Rev Assoc Med Bras.*, 60 (2), pp. 173-180

Gurgel, B. *et alii.* (2005). Influência da Resposta do Hospedeiro e sua Modulação na Patogênese e Terapia Periodontal, *Revista Internacional de Periodontia Clínica.*, 2 (4), pp. 38-44

Hanger, D., Anderton, B. e Noble, W. (2009). Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease, *Trends in Molecular Medicine.*, 15 (3), pp. 112-119

Jeffcoat, M., Stringer, M. e Clothier, B. (2007). Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.*, 21 (3), pp. 451-466

Johnson, G. e Guthmiller, J. (2007). The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment, *Periodontology 2000.*, 44, pp. 178-194

Kingman, A. e Albandar, J. (2002). Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases, *Periodontology 2000.*, 29, pp. 11-30

Knopman, D. (2009). Mediterranean Diet and Late-Life Cognitive Impairment: A Taste of Benefit, *JAMA.*, 302(6), pp. 686-687

LaRusse, S. *et alii.* (2005). Genetic susceptibility testing versus family history-based risk assessment: Impact on perceived risk of Alzheimer disease, *Genetics in Medicine.*, 7 (1), pp. 48-53

Lee, K. *et alii.* (2009). Peripheral cytokines and chemokines in Alzheimer's disease, *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 28, pp. 281-287

Li, X. *et alii.* (2000). Systemic Diseases caused by Oral infection, *Clin. Microbiol. Rev.*, 13(4), pp. 544-558

Lindhe, J. (2003). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* Dinamarca, Blackwell Publishing.

Liu, Q. *et alii.* (2007). Amyloid Precursor Protein Regulates Brain Apolipoprotein E and Cholesterol Metabolism through Lipoprotein Receptor LRP1, *Neuron.*, 56 (1), pp. 66-78

Lossinsky, S. e Shivers, R. (2004). Structural pathways for macromolecular and cellular transport across the blood brain barrier during inflammatory conditions, *Histol Histopathol.*, 19, pp. 535-564

Lu, F., Lin, K. e Kuo, H. (2009). Diabetes and the Risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 4(1), pp. 1-12

Mangialasche, F. *et alii*. (2012). Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective, *Alzheimer's Research & Therapy*, 4 (6), pp. 1-8

Matos, G. e Godoy, M. (2011). Influência do tabagismo no tratamento e prognóstico da doença periodontal, *Arq Ciênc Saúde*, 18 (1), pp. 55-8

Mayeaux, R. e Stern, Y. (2015). Epidemiology of Alzheimer Disease, *Cold Spring Harb Perspect Med*, pp. 1-19

McKhann, G. *et alii*. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup, *Alzheimer's and Dementia*, pp. 1-7

Naiff, P., Orlandi, P. e Santos, M. (2012). Imunologia da periodontite crônica: uma revisão de literatura, *Scientia Amazonia*, 1 (2), pp. 28-36

Nassif, M., Hoppe, J. e Salbego, C. (2005). Colesterol, Apoeε4 e estaminas: implicações na doença de Alzheimer, *Infarma*, 17 (6), pp. 46-49

National Institute of Dental and Craniofacial Research. [Em linha]. Disponível em <<http://www.nidcr.nih.gov/oralhealth/Topics/GumDiseases/PeriodontalGumDisease.htm>> . [Consultado em 19/12/2014]

Nizzari, M. *et alii*. (2012). Neurodegeneration in Alzheimer Disease: Role of Amyloid Precursor Protein and Presenilin1 Intracellular Signaling, *Journal of Toxicology*, pp. 1-13

Oigman, W. (2014). Sinais e sintomas em Hipertensão arterial, *JBM*, 102 (5), pp.13-18

Park, S. *et alii.* (2007). Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.*, 30 (6), pp. 1507-1512

Peila, R., Rodriguez, B. e Launer, L. (2002). Type 2 Diabetes, APOE Gen, and the risk for Dementia and Related Pathologies, *Diabetes.*, 51, pp. 1256-1262

Perry, V. (2004). The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease, *Brain Behav Immunity.*, 18, pp. 407-413

Petersen, P. (2003). The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme, *Community Dentistry and Oral Epidemiology.*, 31, pp. 3-24

Pihlstrom, B., Michalowicz, B. e Johnson, N. (2005). Periodontal diseases, *The Lancet.*, 366, pp. 1809-1820

Queiroz, C. *et alii.* (2008). Avaliação da condição periodontal no idoso, *Ver. Bras. Cir. Cabeça Pescoço.*, 37 (3). pp. 156-159

Rainero, I. *et alii.* (2004). Association between the interleukin-1_β gene and Alzheimer's disease: a meta-analysis, *Neurobiology of Aging.*, 25, pp. 1293-1298

Reiman, E. *et alii.* (2003). Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia, *PNAS.*, 101 (1), pp. 284-289

Reitz, C., Brayne, C. e Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.*, 7 (3), pp. 137-152

Rekencire, N. *et alii.* (2006). Diabetes, Hyperglycemia, and Inflammation in Older Individuals. *Diabetes Care.*, 29, pp. 1902-1908

Ren, L. *et alii.* (2009). The interplay of lipopolysaccharide-binding protein and cytokines in periodontal health and disease, *J Clin Periodontol.*, 36, pp. 619-626

Research, Science and Therapy Committee (2005). Epidemiology of Periodontal Diseases, *J Periodontol.*, 76, pp. 1406-1419

Research, Science and Therapy Committee of American Academy of Periodontology (2003). Diagnosis of Periodontal Diseases, *J Periodontol.*, 74, pp. 1237-1247

Roberts, J. *et alii.* (2004). Who seeks genetic susceptibility testing for Alzheimer's disease? Findings from a multisite, randomized clinical trial, *Genetics in Medicine.*, 6 (4), pp. 197-203

Rogawski, M. e Wenk, G. (2003). The Neuropharmacological Basis for the Use of Memantine in the Treatment of Alzheimer's Disease, *CNS Drug Reviews.*, 9 (3), pp. 275-308

Sá, M. (2014). *Neurologia Clínica: compreender as doenças neurológicas*. Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa

Salvia, N. e Clarimón, J. (2010). Genética en la enfermedad de Alzheimer, *Rev Neurol.*, 50 (6), pp. 360-364

Sozio, P. *et alii.* (2013). Memantine-sulfur containing antioxidant conjugates as potential prodrugs to improve the treatment of Alzheimer's disease, *European Journal of Pharmaceutical Sciences.*, pp. 187-198

Sperling, R. *et alii.* (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup, *Alzheimer's and Dementia.*, pp. 1-13

Stoll, L., Denning, G. e Weintraub, N. (2004). Potential Role of Endotoxin as a Proinflammatory Mediator of Atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, pp. 2227-2236

Tribble, G. e Lamont, R. (2010). Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue, *Periodontol 2000.*, 52 (1), pp. 68-83

Visser, M. e Ellen, R. (2011). New insights into the emerging role of oral spirochaetes in periodontal disease, *Clin Microbio Infect.*, 17 (4), pp. 502-512

Watts, A., Crimmins, E. e Gatz, M. (2008). Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease, *Dove Medical Press Ltd.*, 4 (5), pp. 865-876

Xie, H. *et alii.* (2013). Rapid cell death is preceded by amyloid plaque-mediated oxidative stress, *PNAS.*, pp. 7904-7909