



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A PERIODONTITE COMO FATOR DE PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho submetido por
Simone Ramos Marques
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho de 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**A PERIODONTITE COMO FATOR DE PROGRESSÃO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho submetido por
Simone Ramos Marques
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Dr. Francisco Proença

Junho de 2014

Lembrar é fácil para quem tem memória. Esquecer é difícil para quem tem coração.

William Shakespeare

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Francisco Proença, por toda a disponibilidade e profissionalismo, e por desde cedo me ter despertado o interesse pela Periodontologia, devido à excelência e dedicação com que leciona.

Ao Dr. Bruno Barroso e ao Dr. José Moreno, pelo incentivo e motivação na conclusão do meu percurso académico e pela prontidão com que me apoiam, sempre que os solicito.

À Andreia, pela companhia nas horas mais difíceis, pelas palavras certas nos momentos mais desesperantes e pela amizade imensurável em todas as alturas cruciais.

Ao Cláudio, por ser um amigo, para além de um excelente colega de trabalho, e por me ter acompanhado durante estes cinco anos.

Às minhas amigas, Carolina e Catarina, por compreenderem as minhas ausências, estando sempre presentes.

À minha avó, pelo amor e orgulho com que me ouve falar em termos científicos, pelo fascínio com que lê aquilo que escrevo, mesmo que o assunto lhe seja totalmente desconhecido, por se interessar pelos meus interesses e por todo o carinho com que diariamente me brinda.

Por último, mas não menos importante, à minha mãe. Por me ter dado a vida, por me ter ensinado tudo o que sei, por me ter tornado naquilo que hoje sou, por ser o meu exemplo, a minha força, o meu orgulho e a pessoa que mais amo no mundo. Em suma, obrigada por tudo.

Resumo

A Doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa com um forte impacto fisiológico, psicológico e social, cuja prevalência tem aumentado nos últimos anos, devido ao envelhecimento populacional.

Os seus mecanismos patogénicos têm sido alvo de inúmeras investigações e, apesar de ainda não estarem totalmente esclarecidos, julga-se que a inflamação sistémica possa ter um papel fundamental na instalação e progressão desta doença.

A periodontite, para além das suas manifestações na cavidade oral, causa um aumento sistémico dos níveis de citocinas inflamatórias – como a interleucina 1 β , a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral α –, que possuem a capacidade de atingir o cérebro e induzir processos degenerativos, que levam ao declínio cognitivo e à diminuição da função neuronal.

Deste modo, a periodontite apresenta-se como um fator de risco modificável para a Doença de Alzheimer, acelerando a sua progressão, pelo que devem ser aplicadas medidas de prevenção e tratamentos adequados, minimizando os efeitos pejorativos.

Contudo, são necessários mais estudos clínicos e investigações científicas que comprovem esta associação e que esclareçam quais os mecanismos exatos de correlação entre as duas doenças, para que seja possível instituir uma terapêutica segura e eficaz.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Periodontite, Neurodegeneração, Inflamação Sistémica

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative pathology with a strong physiological, psychological and social impact, with a growing prevalence in the last years, due to the aging of the population.

Its pathogenic mechanisms have been the aim of numerous investigations and, although they are not completely clarified, it is believed that systemic inflammation may play a fundamental role on the onset and progression of this disease.

Periodontitis, besides its oral manifestations, generates an increase on the systemic levels of inflammatory cytokines – such as interleukin-1 β , interleukin-6 and α -tumoral necrosis factor –, that have the ability to reach the brain and induce degenerative processes, causing cognitive decline and a decrease of the neuronal function.

Thus, periodontitis behaves as a modifiable risk factor for Alzheimer's disease, accelerating its progression, whereby preventive measures and appropriate treatments should be applied, in order to decrease the pejorative effects.

However, more clinical studies and scientific investigations are necessary to prove this association and to clarify the exact correlation mechanisms between the two diseases, to implement a safe and effective therapy.

Keywords: Alzheimer's disease, Periodontitis, Neurodegeneration, Systemic Inflammation

Índice

I. Introdução	15
II. Desenvolvimento	18
1. A Doença de Alzheimer	18
1.1.Epidemiologia.....	18
1.2.Diagnóstico.....	18
1.3.Quadro Clínico.....	20
1.4.Fisiopatologia.....	22
1.4.1. Hipótese Inflamatória.....	24
1.5.Fatores de Risco.....	28
1.5.1. Não Modificáveis.....	29
1.5.2. Modificáveis.....	29
2. Periodontite: Uma doença sistémica?.....	30
2.1.Etiopatogenia da doença periodontal.....	31
2.2.Mecanismos de ação das bactérias periodontais.....	34
2.3.A infecção periodontal e a patologia sistémica.....	35
2.4.A periodontite e a inflamação sistémica.....	37
3. A periodontite como fator de progressão da Doença de Alzheimer.....	39
3.1.A influência dos mediadores inflamatórios.....	39
3.2.A influência bacteriana.....	43
III. Conclusão	47

IV. Bibliografia.....48

Índice de Figuras

Figura 1 – Histopatologia da Doença de Alzheimer

Figura 2 – Hipótese Inflamatória

Figura 3 – Patogénese da Periodontite

Figura 4 – O papel da interleucina 6 na Doença de Alzheimer

Lista de Siglas

Ag – Antígeno

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

APP – Proteína amilóide precursora

COX-2 – Cicloxigenase 2

CRP – Proteína C reativa

HSV – Vírus herpes simplex

HTA – Hipertensão arterial

IL-1 β – Interleucina 1 β

IL-6 – Interleucina 6

LPS – Lipopolissacáridos

MMP – Metaloproteinases da matriz

PMN – Polimorfonucleadas

PPAR- γ – Recetor do peroxissoma γ proliferado ativo

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

I. Introdução

Durante o século XX, os desenvolvimentos tecnológicos e a incessante busca pelo conhecimento alicerçaram o crescimento exponencial dos trabalhos de investigação no âmbito da Saúde e, atualmente, a evidência científica constitui a base do conhecimento. Consequentemente, verificaram-se incríveis progressos na área da farmacologia e terapêutica, resultando numa melhoria das condições de saúde geral da população, bem como um aumento da longevidade da mesma. (Nitschke, 2000)

Nos últimos anos, a população mundial testemunhou um aumento significativo na proporção de indivíduos pertencentes à faixa etária mais avançada, sendo que a terceira idade constitui o segmento de maior crescimento populacional, comparativamente às restantes classes etárias. (Carvalho, Rea, Parimon & Cusack, 2014)

Com o envelhecimento populacional, tornou-se imperativa a necessidade de criar uma especialidade na área da Medicina Dentária, capaz de proporcionar cuidados de saúde oral apropriados aos idosos, considerando todas as características fisiológicas, psicossociais, patológicas e comportamentais destes indivíduos. (Nitschke, 2000)

Assim, surge a Odontogeriatrics, vertente em que o profissional de saúde se encontra apto para executar qualquer tratamento generalista, mas na qual presta especial importância a todas as alterações inerentes a uma idade mais avançada, tais como, a incidência de diversas patologias sistémicas e, subjacente a estas, a polimedicação, o decréscimo do fluxo salivar, a diminuição da tonicidade da musculatura peri-oral, a perturbação da função imunológica e as alterações neurológicas. (Jewart, Green, Ching-ju, Cellar & Tune, 2005)

O comprometimento do sistema neuronal constitui uma alteração fisiológica no paciente geriátrico. Contudo, quando este comprometimento se aliena a outros fatores, pode assumir um caráter patológico e manifestar-se como síndrome demencial. (Shimazaki et al, 2001; Nitschke, 2000)

Devido ao aumento da longevidade da população, a demência – distúrbio comum na população idosa – tornou-se num problema de saúde pública de maior

relevância e preocupação, especialmente nos países desenvolvidos. (Uppoor, Lohi & Nayak, 2013)

A demência manifesta-se como um compromisso adquirido e persistente de múltiplos domínios cognitivos, apresentando severidade suficiente para interferir com as tarefas diárias de rotina do indivíduo afetado, tais como a execução de cuidados de higiene básicos, onde se inclui a higienização oral. (Gitto, Moroni, Terezhalmay & Sandu, 2001; Uppoor et al, 2013)

Uma das causas mais comuns de demência é a Doença de Alzheimer, responsável pela degeneração primária da função cognitiva, sendo uma patologia progressiva que culmina com a completa incapacidade motora, intelectual e funcional do indivíduo, que o conduz à morte. (Uppoor et al, 2013)

Apesar das inúmeras investigações realizadas nos últimos anos, com o intuito de encontrar um tratamento seguro e eficaz, nenhuma foi bem-sucedida e a Doença de Alzheimer continua a ser uma condição devastadora e fatal, apresentando ainda um forte impacto social. (Stein et al, 2012)

Inevitavelmente, com o envelhecimento da população, aumenta também a prevalência da Doença de Alzheimer, pelo que se torna importante entender os mecanismos pelos quais esta doença se processa, bem como que fatores podem influenciar a sua progressão ou regressão.

A periodontite, infecção crónica multibacteriana, bastante prevalente no idoso, tem sido correlacionada com a Doença de Alzheimer, podendo constituir um fator de risco modificável da mesma. (Kamer, Craig, Dasanayake, Brys, Glodzik-Sobanska & Leon, 2008)

Esta doença da cavidade oral, que lesa os tecidos de suporte dentário, afeta frequentemente indivíduos cognitivamente comprometidos, uma vez que com a progressão da doença neurológica, o acesso a rotinas de cuidados orais se torna restrito, aumentando a quantidade de placa bacteriana, agente etiológico da periodontite.

No entanto, é importante ponderar se uma higiene oral deficiente e uma condição periodontal patológica (responsável por um aumento da inflamação local, que poderá interferir com o equilíbrio sistémico de mediadores inflamatórios), poderão, por

si só, constituir premissas antecedentes, contributivas para a progressão de doenças do foro neuropsíquico, como a Doença de Alzheimer. (Rai, Kaur & Anand, 2012; Kamer et al, 2008)

II. Desenvolvimento

1. A Doença de Alzheimer

1.1. Epidemiologia

A Doença de Alzheimer é uma das principais causas de perda cognitiva nos idosos, tendo uma incidência de 60 a 70% de todos os casos relatados e constituindo a principal causa de demência nos países desenvolvidos. (Noble, Scarmeas & Papapanou, 2013; Honjo, Reekum & Verhoeff, 2009)

Até ao ano 2010, nos Estados Unidos da América, cerca de 5,1 milhões de indivíduos foram diagnosticados com a Doença de Alzheimer e devido ao aumento da esperança média de vida, espera-se que a prevalência desta doença venha a aumentar, atingindo os 13,2 milhões de indivíduos afetados, no ano 2050. (Noble et al, 2013)

Tanto a prevalência, como a incidência desta doença neurodegenerativa aumentam com a idade, sendo que entre os 65 e os 75 anos se verifica uma prevalência de 4% e uma incidência de 7/1000, e em idades mais avançadas, entre os 85 e os 89 anos, os valores aumentam para 19% e 118/1000, respetivamente. (Kamer et al, 2008)

A prevalência da Doença de Alzheimer demonstra-se ainda mais elevada no sexo feminino, em indivíduos com baixas habilitações académicas e com carências socioeconómicas. (Herrera Jr., Caramelli, Silveira & Nitrini, 2002)

1.2. Diagnóstico

Com a progressão da idade, verifica-se uma diminuição fisiológica na atividade do sistema nervoso, que motiva um decréscimo na capacidade cognitiva e intelectual dos idosos. Por vezes, estes podem mesmo desenvolver um défice cognitivo ligeiro, em que apesar de conseguirem manter a sua autonomia na rotina diária, apresentam

problemas de memória, que os levam a perder objetos, esquecerem-se de datas importantes ou de nomes de pessoas que conhecem. (Gitto et al, 2001; Uppor et al, 2013)

Os doentes diagnosticados com défice cognitivo ligeiro devem ser acompanhados em consultas médicas regulares, com uma periodicidade de 6 meses, pois este comprometimento pode degenerar para um estado demencial. (Petersen, Stevens, Ganguli, Tangalos, Cummings & DeKosky, 2011)

O diagnóstico de demência confirma-se quando pelo menos dois domínios cognitivos – memória, linguagem, personalidade, capacidade de execução, competência visioespacial e comportamento – se encontram afetados. (Frota et al, 2011)

A demência irreversível, para além da Doença de Alzheimer, pode ter como causa a demência vascular, a demência por corpos de Levy, demência frontotemporal ou até mesmo a Doença de Parkinson, pelo que se torna imprescindível a execução de um diagnóstico criterioso, fundamentado e preciso. (Herrera Jr. et al, 2002; Syrjäälä et al, 2012)

Apesar do diagnóstico definitivo da Doença de Alzheimer só ser possível através de um exame histoanatomopatológico do tecido cerebral *post mortem*, ao realizar uma história clínica adequada e exames complementares de diagnóstico é possível determinar a origem do síndrome demencial. (McKhann et al, 2011)

Uma história clínica rigorosa é fundamental para o diagnóstico da Doença de Alzheimer, devendo o doente fazer-se acompanhar na primeira consulta por um familiar próximo, de modo a que se alcance a fidelidade máxima na execução da anamnese. (Frota et al, 2011; McKhann et al, 2011)

É também de extrema importância a realização de um exame neurológico. No entanto, em casos de Doença de Alzheimer precoce, este exame pode apresentar-se sem alterações, diferindo apenas na avaliação do estado mental. A presença de sintomas extrapiramidais, como discinesias e distonias, ou de défices neurológicos focais apelam à investigação de outras causas. (McKhann et al, 2011)

Atualmente, o diagnóstico da Doença de Alzheimer continua a basear-se nos critérios estabelecidos pelo *National Institute of Aging* e pela *Alzheimer's Association*, segundo os quais se classifica o diagnóstico desta doença em três tipos:

- Doença de Alzheimer definida: em que o doente apresenta um diagnóstico clínico compatível com esta condição patológica e um exame histológico que o confirma.
- Doença de Alzheimer provável: em que o doente tem um quadro clínico com os sinais e sintomas típicos deste síndrome demencial, mas sem confirmação histológica.
- Doença de Alzheimer possível: em que o doente manifesta um quadro clínico atípico, sem confirmação histológica, mas não apresenta nenhum outro diagnóstico compatível com a sua condição. (Croisile, Auriacombe, Etcharry-Bouyx & Vencelletto, 2012)

Os meios complementares de diagnóstico, como os exames laboratoriais e de neuroimagem, são relevantes na exclusão de outras causas potenciais de demência, especialmente nas que apresentam reversibilidade. (Caramelli et al, 2011; McKhann et al, 2011)

1.3. Quadro Clínico

A Doença de Alzheimer apresenta um quadro clínico com alterações cognitivas, funcionais, psiquiátricas e comportamentais. (Querfurth & LaFerla, 2010)

A doença instala-se geralmente por volta dos 65 anos, de modo lento e progressivo, caracterizando-se pelo declínio da memória. Primariamente, é afetada a memória a curto prazo, sendo que ao longo do período de evolução da doença, que dura em média 8 a 10 anos, se verifica uma exacerbação dos sintomas, que leva à perda gradual de autonomia e independência. (Lopez et al, 2003)

Na fase inicial da doença, é comum observar-se a preservação da memória semântica (percepção correta do significado das palavras), da memória remota

(recordação de acontecimentos antigos) e da capacidade de atenção. Já nas fases moderada e grave da doença estas competências encontram-se debilitadas.

Em todas as fases da Doença de Alzheimer, para além das alterações de memória, ocorrem outras perturbações cognitivas, que se podem manifestar com diferentes intensidades, tais como desorientação temporo-espacial, distúrbios de linguagem, dificuldades na execução de tarefas que requisitem um ordenamento lógico (como arranjar um eletrodoméstico ou fazer uma receita) ou comprometimento da capacidade de decisão e julgamento. (Gitto et al, 2001)

Podem ainda manifestar-se alterações comportamentais e sintomas psiquiátricos, que se acentuam na fase moderada da Doença de Alzheimer. Inquietação, delírio, agitação, falta de cooperação são os comportamentos mais referidos, sendo que por vezes o doente pode mesmo tornar-se violento. (Hall et al, 2013; Querfurth et al, 2010)

Na fase mais avançada desta doença, o doente encontra-se num estado agnóstico, sendo incapaz de reconhecer objetos, locais e até mesmo pessoas que outrora lhe eram conhecidas. Estes sintomas causam a debilitação das competências funcionais do indivíduo, tornando-o inapto para tomar decisões, processar informação, elaborar raciocínios ou mesmo realizar as tarefas de rotina diária, o que o torna completamente dependente.

O domínio motor, tal como o cognitivo, encontra-se comprometido, pelo que o doente não é capaz de cuidar da sua higiene básica. Tomar banho, pentear-se ou escovar os dentes, tornam-se tarefas demasiado exigentes para alguém que sofre desta doença, pelo que as condições de higiene básica e oral, se deterioram, conferindo um quadro clínico propício ao aparecimento de infeções cutâneas, irritações da pele e doenças na cavidade oral, como a periodontite. Com a deterioração das condições de saúde oral, a função mastigatória fica comprometida, observando-se também nestes doentes um défice nutricional. (Okamoto et al, 2010)

Assim, nesta fase, é fulcral que o doente seja acompanhado por um cuidador (familiar ou profissional de saúde), uma vez que qualquer tentativa sua de autonomia se pode tornar perigosa para a sua condição física. (Sampson et al, 2011, Frota et al, 2011)

A Doença de Alzheimer não tem tratamento, pois é uma doença degenerativa irreversível do sistema nervoso central. Contudo, a instituição de uma terapêutica

farmacológica parece exercer um papel importante no controlo das alterações comportamentais, bem como no abrandamento da progressão do declínio cognitivo e funcional. Os fármacos mais prescritos pertencem à classe dos antipsicóticos, antidepressivos e anticonvulsivantes. Devido à ação anticolinérgica dos antipsicóticos e de alguns tipos de antidepressivos, esta terapêutica pode causar como efeito colateral, entre outros, a xerostomia, que apresenta implicações evidentes na saúde da cavidade oral. (Schneider, Dagerman & Insel, 2006)

O prognóstico da Doença de Alzheimer é reservado, uma vez que o indivíduo pode permanecer na fase moderada ou grave durante vários anos, pelo que o estado demencial em que se encontra pode desencadear outras complicações clínicas, como a disfagia, desnutrição ou imobilidade progressiva. A duração e o tipo de abordagem terapêutica devem ser discutidos pelo clínico com os familiares do doente e podem ser considerados cuidados paliativos que evitem hospitalizações prolongadas e procedimentos invasivos. (Sampson et al, 2011, Querfurth et al, 2011)

1.4. Fisiopatologia

Apesar de ter sido descrita pela primeira vez em 1906, pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer, ainda hoje os mecanismos pelos quais a Doença de Alzheimer se desenvolve não são bem definidos.

A maioria dos investigadores acredita que a patogénese desta doença está relacionada com a deposição extracelular cumulativa do péptido β -amilóide, meningovascular, capaz de induzir a neurodegeneração. Esta teoria foi proposta em 1992, por John Hardy e Gerald Higgins, e ainda hoje é alvo de estudos e investigações científicas. (Hardy & Higgins, 1992; Kamer et al, 2008)

O péptido β -amilóide, isolado e parcialmente sequenciado por George Glenner e Caine Wong, em 1984, forma-se devido à clivagem da proteína amilóide precursora, entre as suas posições 1 e 42. A libertação proteolítica do péptido β -amilóide da proteína amilóide precursora, que é insolúvel, ocorre nos endossomas, lisossomas ou na superfície da membrana plasmática. (Querfurth et al, 2010; Kamer et al, 2008)

O péptido β -amilóide, ao contrário da proteína amilóide precursora, é solúvel, pois aquando da clivagem ocorre uma alteração estrutural, passando de uma conformação de α -hélice, para uma conformação β -pregueada, mantida por pontes de hidrogénio entre as unidades peptídicas.

Devido à sua solubilidade, este péptido torna-se mais tóxico e passível de causar efeitos degenerativos na membrana plasmática neuronal, com potencial de interferência nas sinapses. (Masters & Selkoe, 2012, Querfurth et al, 2010)

O péptido β -amilóide tem propriedades anfifílicas – a sua estrutura apresenta uma parte hidrossolúvel e outra parte lipossolúvel – que lhe permitem associar-se a lipoproteínas. A sua associação com a apolipoproteína $\epsilon 4$ aumenta a sua solubilidade e, consequentemente, a sua neurotoxicidade. (Tai et al, 2014)

A acumulação do péptido β -amilóide desencadeia fenómenos de oxidação e peroxidação lipídica, excitotoxicidade glutamatérgica e processos inflamatórios. Devido à sua deposição extracelular cumulativa, formam-se placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares insolúveis, devido à hiperfosforilação da proteína tau, que podem precipitar e promover alterações nas células gliais e neuronais, que podem culminar em estados de demência, devido à formação de placas senis que ativam cadeias apoptóticas. (Lesné et al, 2013)

A proteína tau é o principal componente dos emaranhados neurofibrilares, que consistem em inclusões filamentosas nos neurónios piramidais. Fisiologicamente, a proteína tau assegura a estabilidade dos microtúbulos e o transporte vesicular. Porém, quando ocorre a sua hiperfosforilação, torna-se insolúvel, perdendo a sua afinidade para os microtúbulos e ocorrendo a sua auto-associação, formando estruturas helicoidais filamentosas. Algumas moléculas, como o péptido β -amilóide, estimulam a hiperfosforilação da proteína tau, aumentando a sua neurotoxicidade. (Querfurth et al, 2010; Kamer et al, 2008)

Estas lesões localizam-se primariamente na face medial do lobo temporal e no hipocampo, mas com a progressão da doença difundem-se por todo o córtex cerebral. (Schott & Revesz, 2013; Liu et al, 2005)

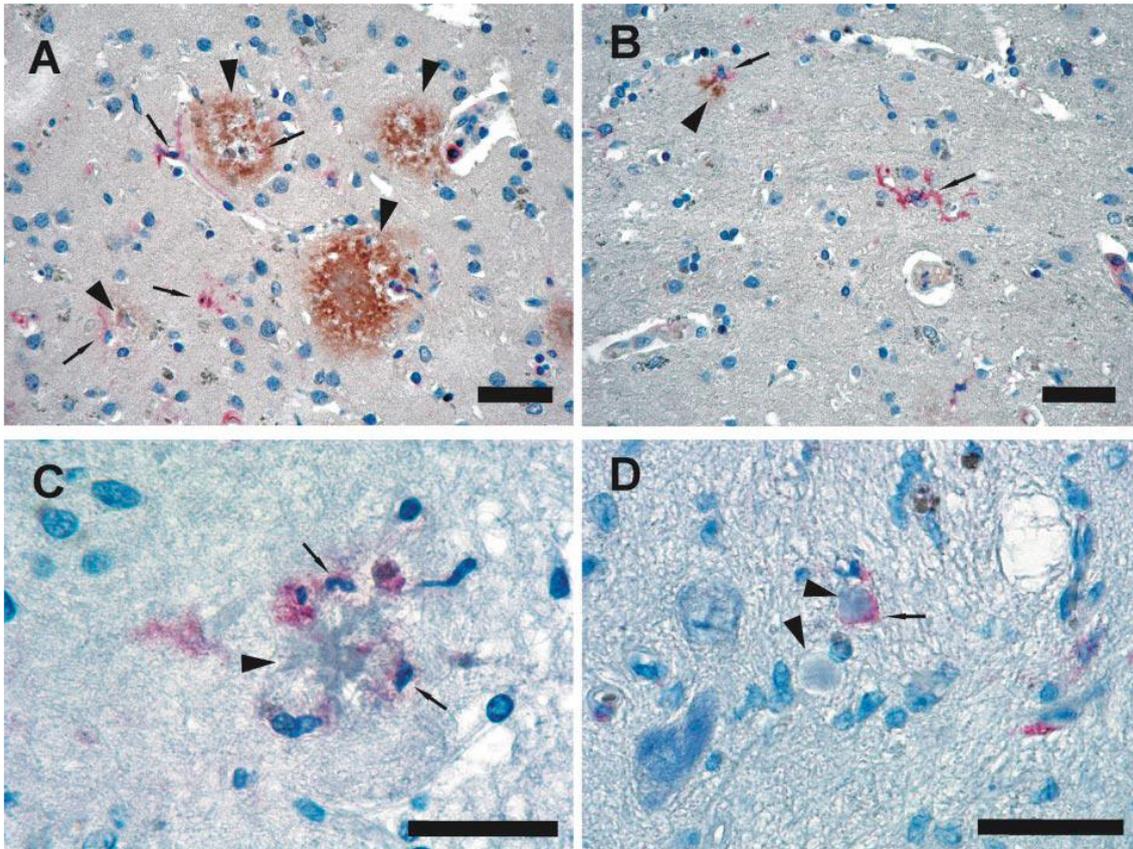


Figura 1 – Histopatologia da Doença de Alzheimer. A – C são imagens do córtex occipital, enquanto que D é do hipocampo, todas de diferentes pacientes com Doença de Alzheimer. As setas finas apontam para células gliais; as cabeças de seta indicam as placas senis e em redor observam-se alguns macrófagos. Em A e B as placas senis estão coradas a castanho, com anticorpos anti-amilóide; a rosa estão corados os recetores CD14. Escala: 100 mm. (Liu et al, 2005)

Testes imagiológicos, como a tomografia por emissão de positrões, evidenciam a presença de micróglias ativadas – espécie predominante de macrófagos no cérebro, que possui vários recetores celulares, devido às suas alterações morfológicas mediante vários estímulos que as ativam – na vizinhança de placas senis, devido à acumulação de placas neuríticas amilóides, correlacionando assim a ativação deste tipo de células com o défice cognitivo. (Schott et al, 2013)

1.4.1. Hipótese Inflamatória

Atualmente, existe muita evidência científica que suporta a influência da neuroinflamação na patogénese da Doença de Alzheimer, apesar de ainda não ser clara

qual a sequência de eventos exata que liga a acumulação do péptido β -amilóide à deposição da proteína tau hiperfosforilada e consequente degradação neuronal e disfunção sináptica.

Na Doença de Alzheimer, mediante estimulação, as micróglia adotam um perfil inflamatório, que as leva a ter um efeito deletério. Em condições fisiológicas, a ativação microglial resulta da fagocitose das espécies amilóides tóxicas, enquanto que em condições patológicas se verifica uma diminuição na eliminação destes compostos, o que sugere que as alterações na mediação inflamatória têm uma ação relevante nos mecanismos patogénicos desta doença. (Schott et al, 2013; Kamer et al, 2008; Querfurth et al 2010)

A presença de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares estimulam as células gliais a produzir citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), a interleucina 1 β (IL-1 β), a interleucina 6 (IL-6) e proteínas reativas inflamatórias, como a proteína C reativa (CRP). (Kamer et al, 2009; Schott et al, 2013)

Por sua vez, níveis elevados de citocinas e CRP podem atuar por via parácrina e/ou autócrina para estimular as células gliais a produzirem mais péptido β -amilóide, proteína tau hiperfosforilada e mediadores inflamatórios.

Assim, os mediadores inflamatórios apresentam uma dupla função na hipótese inflamatória: estimulam as células gliais e ativam vias moleculares, levando à neurodegeneração. (Stein et al, 2012; Kamer et al, 2008)

Estes são os pressupostos nos quais assenta o modelo inflamatório, proposto por Kamer, em 2008. (Kamer et al, 2008)

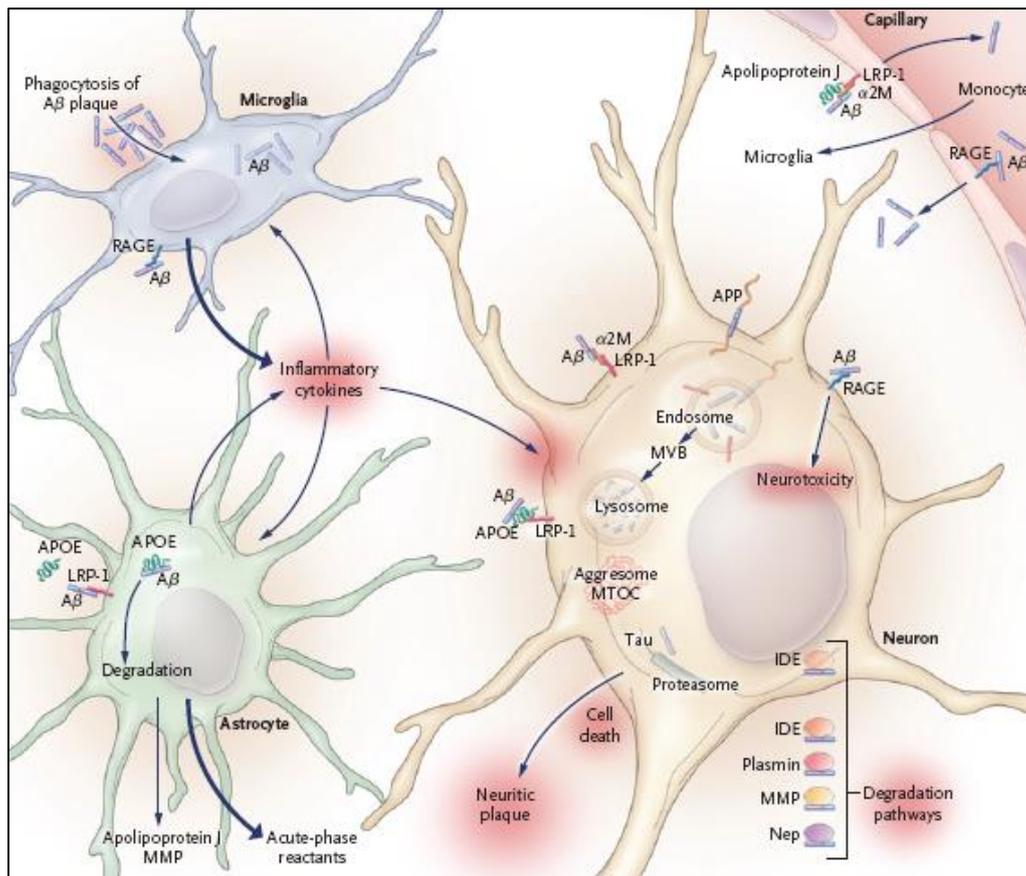


Figura 2 – Hipótese Inflamatória. (Querfurth et al, 2010)

Estudos clínicos que apoiam a hipótese inflamatória como sendo o mecanismo responsável pela patogênese da Doença de Alzheimer investigaram a relevância da concentração da CRP. A CRP é uma proteína de fase aguda, cuja síntese é regulada por citocinas, em resposta a um estado de inflamação. Elevadas concentrações de CRP aumentam o risco de desenvolver um declínio cognitivo. Um estudo caso-controle, como uma amostra de 1050 indivíduos, concluiu que níveis de CRP sérica elevados aumentam o risco de manifestar a Doença de Alzheimer 25 anos mais tarde. (Gelber, Launer & White, 2012; Kamer et al, 2008)

Similarmente, vários estudos clínicos correlacionaram as concentrações de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , concluindo que o aumento dos níveis séricos destas citocinas potencia o declínio cognitivo e a disfunção neuronal.

Deste modo, na tentativa de instituir uma terapêutica medicamentosa, as investigações atuais dirigem-se à intervenção na cascata inflamatória, para que ocorra uma maior remoção dos péptidos neurotóxicos e se minimizem os efeitos pejorativos.

Até à data, foram levados a cabo estudos com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), mas ainda sem conclusões definitivas.

O estudo de Rotterdam, suportado por uma meta-análise, defende que a administração de AINEs, por pelo menos 2 anos antes de surgirem manifestações clínicas da Doença de Alzheimer, é efetiva no abrandamento da progressão desta doença. (Veld, Ruitenberg, Hofman, Stricker & Breteler, 2001; Kamer et al, 2008)

Alguns estudos experimentais em animais demonstram que os agonistas do recetor peroxissoma γ proliferado ativado (PPAR- γ) reduzem a ativação das células gliais, reduzindo assim o impacto da Doença de Alzheimer. Os agonistas dos recetores PPAR- γ são fatores de transcrição que reduzem a expressão de mediadores inflamatórios, como a IL-1 β e o TNF- α . Estes estudos demonstram o potencial da instituição de uma terapêutica anti-inflamatória para minimizar os efeitos da Doença de Alzheimer. Porém, nem todos os AINEs utilizados se mostraram eficientes.

Na maioria dos ensaios clínicos foram utilizados AINEs específicos, como os inibidores da cicloxigenase-2 (COX-2), enquanto que nos estudos epidemiológicos se avaliaram inibidores inespecíficos. Os resultados concluem que o efeito dos AINEs depende do fármaco que é administrado.

Para além da convencional administração de AINEs, também os efeitos imunológicos da vacinação na Doença de Alzheimer têm sido alvo de estudos clínicos.

Em ratos transgênicos, a vacinação contra as espécies amilóides revelou uma maior remoção destes compostos nos seus cérebros, tornando-se numa opção imunológica merecedora de especial atenção na última década. Contudo, a aplicação da mesma em humanos tem causado algumas complicações, como a meningoencefalite, pelo que os resultados obtidos ainda não são conclusivos. (Kamer et al, 2008)

Recentemente, uma investigação conduzida pelo espanhol Ramón Cacabelos, resultou numa nova vacina, a EB-101, que se demonstrou eficaz na redução das placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, em ratos transgênicos. A vacina EB-101 é composta por lipossomas, que contêm esfingosina-1-fosfato, que reduz a interação imunológica basal entre as células T e os marcadores inflamatórios, pelo que há uma diminuição na neurodegeneração. Os ratos transgênicos foram imunizados antes de manifestarem os sintomas da Doença de Alzheimer e não apresentaram efeitos

secundários ou reações adversas à vacina. São necessários estudos em humanos, para testar a segurança e eficácia desta vacina, que poderá ser um progresso significativo na terapêutica da Doença de Alzheimer. (Carrera, Etcheverría, Fernández-Novoa, Lombardi, Cacabelos & Vigo, 2012)

Num estudo realizado com 39 cérebros *post mortem* de doentes diagnosticados com a Doença de Alzheimer, em que 11 deles tinham sido vacinados contra os compostos amilóides neurotóxicos, verificaram-se grandes diferenças entre o grupo imunizado e o não imunizado. Os cérebros do grupo vacinado apresentavam menos 82% de péptido β -amilóide do que os que não foram imunizados, demonstrando a eficácia da vacina no seu alvo cerebral primário. Observou-se ainda uma redução significativa (menos 40%) da quantidade da proteína tau hiperfosforilada, nas células neuronais. Não se verificou diferença entre a quantidade de micróglia entre os dois grupos, sendo que o grupo vacinado apresentou um menor número de micróglia ativadas. (Zotova et al, 2013)

Estes estudos não confirmam a hipótese inflamatória como o mecanismo de patogénese da Doença de Alzheimer, mas apresentam argumentos válidos e de relevante interesse científico, que devem conduzir ao investimento em novas investigações, estudos e pesquisa, de modo a poder dar resposta às diversas questões que ainda se encontram sem resposta, no que respeita à fisiopatologia da Doença de Alzheimer. (Uppoor et al, 2013; Kamer et al, 2008)

1.5. Fatores de Risco

A Doença de Alzheimer manifesta-se devido a uma complexa interação, ainda hoje mal esclarecida, de fatores de risco ambientais, vasculares e genéticos. (Noble et al, 2013)

Alguns destes fatores apresentam um carácter imutável, pelo que é emergente a identificação dos fatores que possam ser passíveis de alteração, de modo a que futuramente se verifique um decréscimo na prevalência e morbidade da Doença de Alzheimer. (Kamer et al, 2008)

1.5.1. Não Modificáveis

Apesar de ainda persistirem muitas dúvidas relacionadas com os mecanismos de ação e interferência na progressão da doença, alguns fatores de risco para a Doença de Alzheimer já estão identificados e apresentam fundamentação científica. (Stein et al, 2012)

A idade e a história familiar desta doença constituem fatores de risco não modificáveis, bem como a presença do alelo da apolipoproteína $\epsilon 4$. (Honjo et al, 2009)

A presença do alelo da apolipoproteína $\epsilon 4$ no genoma humano é um fator genético de elevado risco para a Doença de Alzheimer, pois torna o indivíduo mais suscetível à infecção e capaz de desencadear respostas inflamatórias mais exacerbadas. (Uppoor et al, 2013; Leon et al, 2014)

A apolipoproteína $\epsilon 4$ está relacionada com a reparação neuronal e aumenta a solubilidade da proteína β -amilóide, o que aumenta a sua neurotoxicidade. (Leon et al, 2014)

1.5.2. Modificáveis

A identificação de fatores de risco modificáveis e a elaboração de estratégias de prevenção são dois passos importantes para proporcionar uma melhor gestão da Doença de Alzheimer no futuro. (Stein et al, 2012)

Os hábitos tabágicos e a obesidade constituem fatores de risco modificáveis, bem como os maus hábitos alimentares, nomeadamente dietas ricas em lípidos e colesterol.

O ambiente sociocultural em que o indivíduo se insere e a sua educação na área da saúde também são considerados fatores de risco modificáveis, pois um indivíduo que cresce e se desenvolve mantendo bons hábitos de higiene oral, terá maiores

probabilidades de apresentar saúde bucal, enquanto que um indivíduo edêntulo, apresentará dificuldades na mastigação, tendo por isso que adaptar a sua dieta, ingerindo alimentos pobres em fibras e nutrientes essenciais e ricos em lípidos e colesterol, por serem mais fáceis de triturar. Estas alterações da dieta aumentam não só o risco de doença cardíaca, mas também o de desenvolver a Doença de Alzheimer. (Noble et al, 2013)

Apesar de serem doenças sistémicas crónicas, devido à possibilidade de instituir uma terapêutica medicamentosa que regule e controle as alterações provocadas pelas mesmas, a hipertensão arterial e a diabetes também são fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. (Kamer et al, 2008)

Como a hipótese inflamatória é a teoria mais aceite atualmente para explicar os mecanismos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer, várias doenças sistémicas indutoras de alterações nos níveis séricos de mediadores inflamatórios são consideradas como fatores de risco modificáveis.

Assim, a periodontite também se apresenta como um fator de risco modificável, pelo que entender os mecanismos de interação entre as duas patologias e de que modo esta doença da cavidade oral pode influenciar a progressão da Doença de Alzheimer é essencial para poder desenvolver estratégias preventivas. (Stein et al, 2012; Kamer et al, 2008; Noble et al, 2013)

2. Periodontite: Uma doença sistémica?

A perda dentária é um problema de saúde pública, com particular incidência na população mais idosa e com uma prevalência de 78% em alguns países europeus.

A periodontite é a principal causa de perda dentária em faixas etárias mais avançadas e com o aumento da idade é comum o agravamento da doença. (Noble et al, 2013)

Quanto maior for a severidade desta doença, maior será a tendência para assumir características de uma doença sistémica, afetando e influenciando o restante ao organismo, em vez de se restringir à cavidade oral.

Assim, é importante compreender a etiologia e patogénese desta doença, de modo a preconizar um tratamento adequado. (Almeida, Pinho, Lima, Faria, Santos & Bordalo, 2006)

2.1. Etiopatogenia da doença periodontal

O periodonto – constituído pela gengiva, cimento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar – protege e suporta as estruturas dentárias. Quando este é afetado, a saúde, função e integridade dos dentes ficam gravemente comprometidas.

As doenças periodontais são patologias inflamatórias que afetam estes tecidos de suporte, devido à interação de bactérias periodontopatogénicas com componentes da resposta imunitária do hospedeiro e com a suscetibilidade individual do mesmo, aliada à intervenção de fatores ambientais.

As doenças periodontais podem ser classificadas em duas categorias principais:

- Gengivite: doença periodontal induzida por placa bacteriana que afeta apenas a gengiva, sem causar destruição do osso alveolar. É uma doença quase pandémica em crianças e jovens adultos e reversível com tratamento (destartarização e instituição de corretos hábitos de higiene oral).
- Periodontite: pode ser crónica ou agressiva, sendo que esta última forma ocorre em doentes mais jovens e com predisposição genética. Ocorre a agressão dos tecidos de suporte dentário, com destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar, o que causa bolsas profundas e ulceradas em redor dos dentes, criando nichos ecológicos favoráveis à proliferação bacteriana. Os efeitos pejorativos da periodontite podem ser minimizados através do tratamento com destartarização, alisamentos radiculares, adoção de corretos hábitos de higiene oral e, se necessário, cirurgia periodontal.

O fator etiológico primário da periodontite é a placa bacteriana. (Otomo-Corgel, Pucher, Rethman & Reynolds, 2012; Almeida et al, 2006)

Foram identificados cerca de doze patogêneos periodontais que são necessários para a iniciação, manutenção e progressão da periodontite. Contudo, a presença destas bactérias não é suficiente para a progressão da doença, pois esta depende da resposta imunitária e inflamatória do hospedeiro. (Kamer et al, 2008; Otomo-Corgel et al, 2012)

As bactérias periodontais, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola*, aderem à superfície dentária, criando um complexo ecossistema estratificado ou biofilme, composto pelos microrganismos e seus componentes (lipopolissacáridos, endotoxinas, fatores víricos, entre outros), envoltos numa matriz extracelular de polissacáridos, proteínas e matéria inorgânicas. A estrutura do biofilme favorece o crescimento bacteriano, fornecendo condições protetoras dos mecanismos de defesa do hospedeiro e de antibacterianos exógenos, quando é instituída terapêutica medicamentosa. (Almeida et al, 2006)

A formação do biofilme desencadeia uma resposta imunoinflamatória pelo hospedeiro. Perante a agressão, ocorre um aumento da permeabilidade vascular e, no tecido conjuntivo adjacente ao epitélio da bolsa, verifica-se um maior afluxo de anticorpos, células polimorfonucleadas, monócitos, células endoteliais e fibroblastos, estimulados pela presença de antígenos periodontais e pelos lipopolissacáridos (LPS) das bactérias periodontopatogênicas. (Ding & Lin, 2014)

A resposta inflamatória do hospedeiro é mediada pelo aumento de prostaglandinas e ainda de citocinas inflamatórias, nomeadamente IL-1 β , IL-6) e TNF- α . (Yucel-Lindberg & Båge, 2013)

Estas alterações na resposta inflamatória causam modificações na matriz extracelular, observando-se uma diminuição na produção de fibras colagénicas e um aumento na atividade das metaloproteinases da matriz (MMP) e dos osteoclastos, que levam à destruição do tecido conjuntivo e osso alveolar, gerando assim a periodontite, que cria nas bolsas periodontais condições biologicamente favoráveis à proliferação bacteriana. (Uppoor et al, 2013)

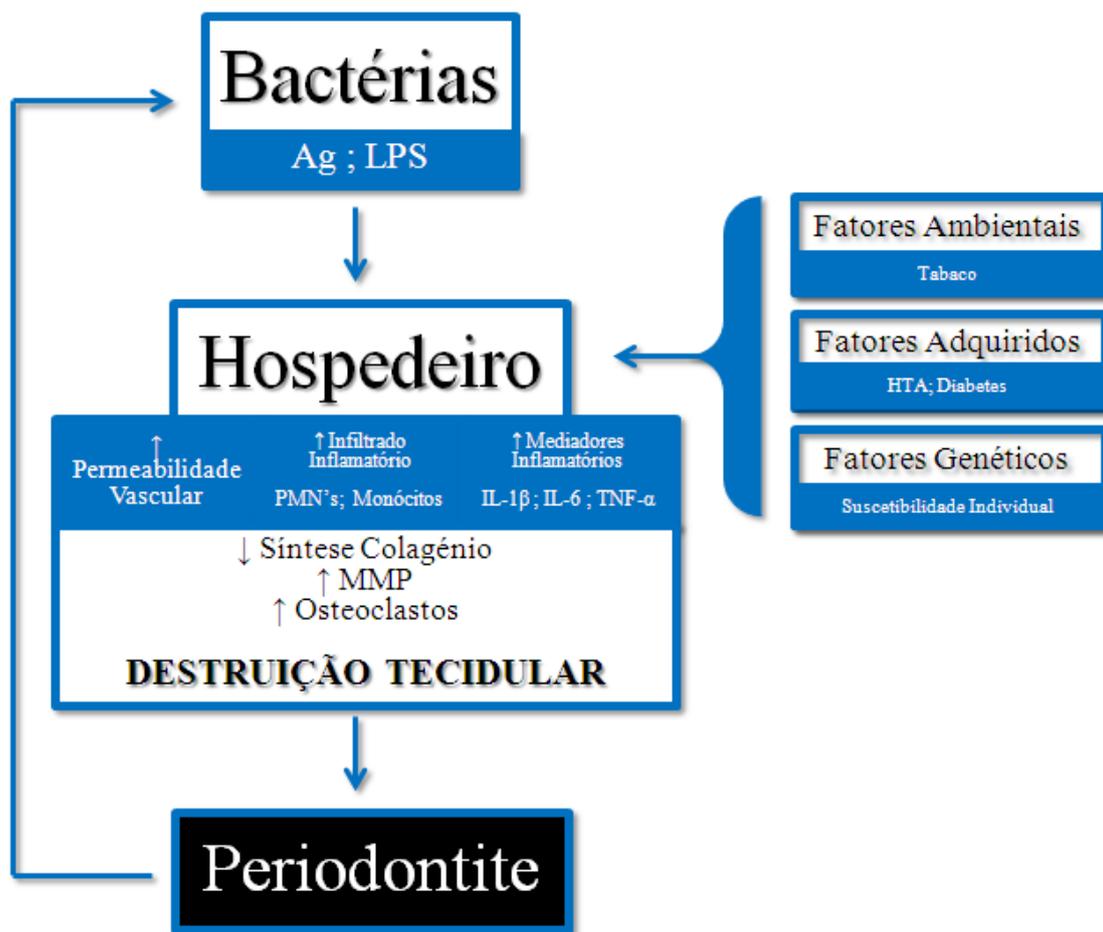


Figura 3 – Patogênese da Periodontite. Adaptado de Kamer et al, 2008; Uppoor et al, 2013.

Para além da agressão bacteriana, existem ainda fatores coadjuvantes que exacerbam a condição inflamatória, como os hábitos tabágicos, a hipertensão arterial e a diabetes. (Rethman, 2010)

Os fatores genéticos e a suscetibilidade individual também estão relacionados com a periodontite. Estudos reportam que a ocorrência de polimorfismos genéticos específicos em genes que codificam moléculas inflamatórias (como a presença de polimorfismos IL-1 α -889 e IL-1 β +3953) conduzem a um maior risco de desenvolver a doença periodontal. (McGeer & McGeer, 2001)

O processo de destruição tecidual torna-se cíclico, pelo que o tratamento deve ser instituído precocemente, pois a periodontite pode constituir uma fonte de inflamação sistêmica. (Otomo-Corgel et al, 2012; Almeida et al, 2006)

2.2. Mecanismos de ação das bactérias periodontais

Na periodontite, aproximadamente 85% das bactérias são Gram-negativas.

A. actinomycetemcomitans, *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola* são considerados os principais patógenos periodontais, sendo que os três últimos são espécies anaeróbicas Gram-negativas.

P. gingivalis, *A. actinomycetemcomitans* e *T. denticola* são bactérias capazes de invadir os tecidos, pelo que podem aceder à circulação sistêmica, especialmente na presença de bolsas ulceradas, resultando na bacteremia e na disseminação sistêmicas dos produtos bacterianos. (Kamer et al, 2008)

As bactérias periodontais podem suscitar efeitos sistêmicos através de vários mecanismos:

- Indução patológica direta, através da disseminação bacteriana em espaços do corpo contíguos. A angina de Ludwig é um exemplo extremo deste tipo de mecanismo, em que ocorre a infecção dos espaços submandibular, sublingual e submentoniano, por bactérias da microbiota oral. (Dib, Mota, Ferreira & Dib, 2007)
- Aspiração bacteriana. As bactérias e os seus produtos podem ser aspirados e causar infecções pulmonares. (Bansal, Khatri & Taneja, 2013)
- Quadros de bacteremia, com entrada na circulação sistêmica e colonização à distância, uma outra localização anatómica. Foram isoladas bactérias periodontais em diversos órgãos, o que implica a correlação das mesmas com várias doenças sistêmicas, como a endocardite bacteriana, abscessos cerebrais e pulmonares. (Vera, Maestre & Santana, 2008; Rahamat-Langendoen, Vonderen, Engström, Manson, Winkelhoff & Mooi-Kokenberg, 2011)
- Endotoxemia, com disseminação de produtos bacterianos. As endotoxinas, fatores de virulência e outros produtos do metabolismo

bacteriano podem aceder à circulação sistêmica e desencadear processos patológicos à distância. (Wahaidi, Kowolik, Eckert & Galli, 2011)

- Indução de resposta inflamatória pelo hospedeiro. Devido à agressão bacteriana, o organismo é estimulado a segregar mediadores inflamatórios que atingem a circulação sistêmica e que podem interagir com outros componentes. A relação causal entre patógenos periodontais e inflamação sistêmica constitui a base da proposta de correlação entre a doença periodontal e a doença cardiovascular. Esta mesma relação poderá estar implicada na influência da doença periodontal na progressão da Doença de Alzheimer. (Kamer et al, 2008)

2.3. A infecção periodontal e a patologia sistêmica

A cavidade oral apresenta várias barreiras – física, química e imunológica – que, em condições de saúde, previnem a entrada de microrganismos na circulação. Contudo, quando estas barreiras são afetadas pela doença periodontal, por trauma ou por supressão imunológica, pode ocorrer a disseminação dos microrganismos, originando infecções agudas ou crônicas.

Nas bolsas periodontais podem coabitar cerca de 300 milhões de microrganismos, maioritariamente Gram-negativos. As bolsas periodontais providenciam deste modo uma larga área de superfície para a proliferação bacteriana e as ulcerações dos tecidos fornecem aos patógenos fácil acesso à circulação sistêmica. (Kamer et al, 2008; Stein et al, 2012)

As bactérias periodontopatogénicas podem induzir efeitos sistémicos por diversos mecanismos, entre eles a bacterémia e a endotoxémia.

A bacterémia pode verificar-se tanto em cirurgias *major*, como *minor*, podendo-se manifestar com diferentes graus de intensidade. Uma remoção de sutura induz a bacterémia transitória em apenas 5% dos indivíduos, enquanto que uma extração dentária aumenta os níveis de bactérias na circulação em 58% a 100% dos indivíduos. Os tratamentos periodontais causam bacterémia transitória em 10% a 70% dos

indivíduos, dependendo do grau de severidade da doença periodontal e do tipo de tratamento realizado. Uma destartarização causa menos frequentemente bacteremia que um alisamento radicular, que por sua vez apresenta menos impacto bacteriano a nível sérico que uma cirurgia periodontal. (Kamer et al, 2008; Uppoor et al, 2013)

Em doentes periodontais, a bacteremia transitória pode ainda resultar de hábitos diários, como a utilização de fio dentário, a escovagem dos dentes ou até mesmo a mastigação, podendo, por vezes, comparar-se estes níveis com os níveis de procedimentos dentários *minor*. Aliás, como estas tarefas são rotineiras e repetidas diariamente, podem levar a uma bacteremia transitória que exceda os níveis de bactérias no sangue após uma intervenção cirúrgica, pois são processos continuados, ao invés de um ato isolado. (Kamer et al, 2008)

Adicionalmente, a bacteremia pode ser acompanhada ou seguida de endotoxemia. (Uppoor et al, 2013)

As endotoxinas são um componente proeminente da placa bacteriana e encontram-se adjacentes às raízes dos dentes periodontalmente afetados, podendo entrar na circulação durante procedimentos dentários profissionais ou não profissionais. (Wahaidi et al, 2011)

Apenas alguns estudos se referem à endotoxemia de origem oral, mas demonstram que esta pode ser causada pela mastigação e que a sua prevalência depende da extensão e severidade da doença periodontal. A endotoxemia encontra-se presente em 40% dos indivíduos com periodontite severa, por oposição a apenas 12% dos indivíduos sem periodontite. (Kamer et al, 2008)

A endotoxemia pode ser acompanhada por um aumento de mediadores inflamatórios, desencadeando estados febris, o que sugere a sua relação com uma resposta sistémica de fase aguda. (Pussinen, Tuomisto, Jousilahti, Havulinna, Sundvall & Salomaa, 2007)

Os agentes patogénicos periodontais também são capazes de induzir patologias à distância, devido à sua capacidade de invasão celular.

Bactérias como a *P. gingivalis* e a *T. denticola*, já foram identificadas em placas ateroscleróticas e no tecido cerebral. Esta invasão deve-se à capacidade destes

microrganismos de sintetizar uma enzima proteolítica, capaz de degradar a membrana basal das células do hospedeiro e aceder à circulação sistêmica.

Através da sua capacidade de invasão tecidual, os microrganismos patogênicos que afetam o periodonto podem influenciar a produção de mediadores inflamatórios no organismo, atuando por isso como patologia sistêmica. (Honjo et al, 2009)

2.4. A periodontite e a inflamação sistêmica

Para além de motivarem a segregação de anticorpos, as bactérias periodontais e os seus produtos podem induzir a produção de citocinas inflamatórias, como o IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Estes mediadores inflamatórios geralmente são degradados localmente, mas perante um estímulo patogénico acentuado, os recetores citoquinários podem ficar saturados, não conseguindo equilibrar os níveis e fazendo com que estes componentes entrem na circulação e exerçam efeitos sistémicos. (Rethman, 2010)

Alguns estudos examinaram a associação entre a periodontite e os níveis sistémicos de IL-1 β , IL-6 e TNF- α e concluíram que:

- os indivíduos com periodontite apresentam níveis plasmáticos de IL-6 mais elevados;
- os níveis de IL-6 e TNF- α diminuem após o tratamento periodontal;
- em casos de periodontite severa observam-se níveis de IL-1 β e TNF- α mais elevados.

Com estas conclusões, é possível afirmar que estes mediadores inflamatórios estão diretamente relacionados com a doença periodontal, tornando-se importante compreender a estrutura e os mecanismos pelos quais estas citocinas atuam para um melhor entendimento das suas repercussões sistémicas. (Stein et al, 2012; Kamer et al, 2008; Noble et al, 2013)

A IL-1 β , fisiologicamente, tem uma função neuromodulatória e está codificada em genes que se encontram no cromossoma 2. (Parish, Finkelstein, Tripanichkul, Satoskar, Drago & Horne, 2002; Kornman, 2006)

Contudo, perante uma lesão cerebral, as suas concentrações aumentam, sendo reguladora de fatores de crescimento e mediadora da entrada das células gliais em áreas inflamatórias. A IL-1 β estimula a proliferação e ativação dos astrócitos, induzindo a síntese de IL-6. (Parish et al, 2002)

A citocina IL-6 foi identificada em 1985 e inicialmente julgava-se que atuasse apenas como um fator de diferenciação das células B, induzindo a sua maturação e capacidade de produção de anticorpos. Mais tarde, percebeu-se que a IL-6 não estava apenas envolvida na resposta imunitária, mas que também apresentava influência fisiológica noutros sistemas.

A IL-6 é uma citocina necessária na regulação dos hepatócitos, células progenitoras da hematopoiese e com um papel preponderante nos sistemas cardíaco, endócrino e nervoso. É uma citocina de extrema relevância no sistema nervoso, pertencendo ao grupo das neuropoetinas (conjuntamente com a interleucina-11, interleucina-27, interleucina-31, fator inibidor da leucemia, oncostatina M e cardiotrofina-1), que consiste num conjunto de citocinas estruturalmente semelhantes, que participam na neurogénese e cuja expressão é implicada em várias doenças neurológicas. (Erta, Quintana & Hidalgo, 2012)

O TNF- α é uma potente citocina que possui um papel fulcral na iniciação e manutenção da resposta inflamatória. Fisiologicamente, o TNF- α desempenha funções no sistema nervoso central, como a regulação da ativação microglial, o controlo da transmissão glutamatérgica e a regulação da transmissão sináptica.

O aumento patológico dos níveis de TNF- α desencadeia processos neurodegenerativos, como a Doença de Parkinson ou a Doença de Alzheimer. (Belarbi et al, 2012)

Para além destas três citocinas, também os níveis da CRP se encontram alterados na periodontite.

A CRP é indicadora de estados inflamatórios e, de acordo com um número crescente de estudos, observa-se um aumento da sua concentração em indivíduos com periodontite moderada a severa.

Dados da *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, nos Estados Unidos da América, que contemplam uma larga amostra representativa, revelam que indivíduos com periodontite generalizada têm maior tendência a apresentar valores de CRP sérica superiores a 10mg/L (13%), quando comparados com indivíduos sem periodontite (6%). (Noble, Borrell, Papapanou, Elkind, Scarmeas & Wright, 2009)

Após o tratamento periodontal, os níveis de CRP tendem a diminuir e verificam-se melhorias na função endotelial vascular.

Estas variações da concentração de CRP no sangue, em casos severos de periodontite, demonstram que a doença periodontal pode induzir inflamação sistêmica.

Toda esta evidência científica sustenta a influência da periodontite nos níveis inflamatórios sistêmicos, pelo que pode afetar a patogênese de outras doenças, como a Doença de Alzheimer, interferindo com o seu início ou com a sua progressão. (Kamer et al 2008)

3. A periodontite como fator de progressão da Doença de Alzheimer

As bactérias periodontais e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro perante a sua agressão são duas componentes fundamentais para o desenvolvimento da periodontite. Tanto os microrganismos patogénicos como os mediadores inflamatórios que intervêm nesta doença oral têm repercussões a nível sistémico e relacionam-se com os mecanismos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer. (Almeida et al, 2006; Uppoor et al 2013)

3.1. A influência dos mediadores inflamatórios

A inflamação é um fator proeminente tanto na Doença de Alzheimer, como na periodontite, pelo que genótipos hiperinflamatórios, como os evidenciados pelos polimorfismos IL-1 α -889 e IL-1 β -3953, estão associados a ambas as patologias. (McGeer et al, 2001)

Na Doença de Alzheimer verifica-se um aumento significativo dos níveis de mediadores inflamatórios, devido à ativação das micróglias. Em baixas concentrações, estas moléculas apresentam um papel protetor, contudo, em estados inflamatórios acentuados, como se verifica nesta doença, induzem a neurodegeneração. (Querfurth et al, 2010)

Na periodontite, observa-se um aumento das concentrações locais e sistémicas de citocinas, nomeadamente IL-1 β , IL-6 e TNF- α , que podem aumentar a inflamação cerebral através de duas vias:

- Via sistémica. Os mediadores inflamatórios que se encontram em circulação sistémica podem atingir o sistema nervoso central através de áreas que não estejam protegidas pela barreira cerebral sanguínea – pelos órgãos circumventriculares – ou podem atravessar esta barreira por quatro mecanismos distintos: através de capilares fenestrados da barreira cerebral sanguínea; utilizando transportadores de citocinas específicos; aumentando a permeabilidade da barreira cerebral sanguínea ou estimulando a produção de moléculas sinalizadoras de citocinas, como o óxido nítrico, pelas células do endotélio cerebral.
- Via neuronal. As citocinas periféricas podem estimular as fibras aferentes dos nervos periféricos, levando ao aumento dos níveis de citocinas cerebrais ou podem atingir o cérebro através de canais ou compartimentos associados a nervos periféricos. Este mecanismo foi descrito na cavidade oral, sendo que as moléculas inflamatórias aí presentes podem afetar o cérebro, pela via neuronal, pois em casos de periodontite crónica ocorre a acumulação de moléculas inflamatórias durante longos períodos de tempo, em redor das terminações do nervo trigémio. (Honjo et al, 2009)

Outro mecanismo que origina inflamação cerebral por citocinas inflamatórias periféricas consiste na ativação de células T e macrófagos. Na periodontite, verifica-se um aumento das concentrações de IL-6 que está implicada na ativação destes dois tipos de células, que têm recetores cerebrais e podem aí desencadear processos inflamatórios. (Kamer et al, 2008)

Na idade adulta, a IL-6 desempenha um papel muito relevante na neurogénese, processo através do qual ocorre a diferenciação de células neuronais tronco em novos neurónios e células gliais. Este processo é influenciado por fatores como o exercício, *stress* e envelhecimento, sendo que em situações neuropatológicas, como a Doença de Alzheimer, também se encontra alterado.

A proliferação das micróglia é estimulada pela presença da IL-6, pelo que para além de ser um mediador inflamatório, esta interleucina é ainda importante no normal funcionamento cerebral. Além disso, a IL-6 está envolvida no controlo do peso corporal, regulando a ingestão de comida e os gastos energéticos, e na manutenção da temperatura corporal.

Contudo, em situações patológicas, como a periodontite, elevadas concentrações de IL-6 levam ao aumento da clivagem da proteína amiloide precursora e à hiperfosforilação da proteína tau, resultando num agravamento da Doença de Alzheimer. A IL-6 desempenha ainda um papel protetor, diferenciando as micróglia em macrófagos fagocitários capazes de degradar as placas senis. (Erta et al, 2012)

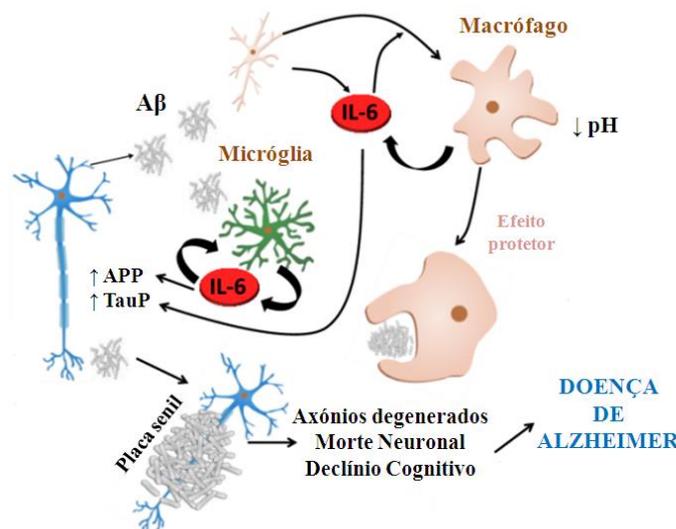


Figura 4 – Papel da interleucina 6 na Doença de Alzheimer. Adaptado de Erta et al, 2012.

Quando atingem o cérebro, as citocinas podem diretamente aumentar a sua concentração ou atuarem sobre as células gliais, estimulando-as a produzir mais mediadores inflamatórios.

Na Doença de Alzheimer, as células gliais já se encontram ativadas, devido à presença do péptido β -amilóide, e os níveis de mediadores inflamatórios elevados, pelo que o reforço de citocinas, provenientes de doenças como a periodontite, motiva um aumento exagerado na resposta e expressão das moléculas inflamatórias, que conduz a uma neurodegeneração mais célere.

As placas neuríticas, características da Doença de Alzheimer, são compostas primariamente pelo péptido β -amilóide, que deriva da proteína amilóide precursora. Vários estudos suportam a teoria de que a IL-1 β (cujos níveis séricos estão aumentados na doença periodontal) é essencial ao processamento da proteína amilóide precursora, favorecendo a deposição continuada do péptido β -amilóide no cérebro. Por sua vez, este composto vai ativar as células gliais, que segregam proteínas de fase aguda, componentes do complemento, prostaglandinas e citocinas. Algumas destas moléculas, quando se encontram em concentrações elevadas, têm propriedades neurotóxicas e outras estimulam a produção futura do péptido β -amilóide, desenvolvendo-se assim um ciclo vicioso, que culmina com a disfunção neuronal e declínio cognitivo. (Kamer et al, 2008; Stein et al, 2012, Uppor et al, 2013; Noble et al, 2009)

Existem alguns estudos que comprovam esta correlação, verificando-se que:

- Indivíduos com níveis séricos elevados de TNF- α têm o risco de declínio cognitivo aumentado em quatro vezes, comparativamente com os casos-controlo (observação de 6 meses) (Stein et al, 2012)
- O baixo número de dentes (nove ou menos) e a presença do gene da apolipoproteína $\epsilon 4$ traduz-se num risco aumentado de demência. (Stein, Desroisers, Donegan, Yepes & Kryscio, 2007)
- Indivíduos com níveis séricos de marcadores periodontais elevados obtêm resultados mais baixos em testes cognitivos (provas de cálculo e memorização de palavras). (Noble et al, 2009)

- Entre indivíduos diagnosticados com periodontite, os que sofriam de Doença de Alzheimer apresentavam níveis de TNF- α e anticorpos para patógenos periodontais mais elevados. (Kamer et al, 2009)

Deste modo, a periodontite apresenta-se como uma doença capaz de interferir na progressão da Doença de Alzheimer, através da exacerbação do seu estado inflamatório. (Kamer et al, 2008)

3.2. A influência bacteriana

Para além dos mediadores inflamatórios, também as bactérias e os produtos do seu metabolismo podem indiretamente aumentar as citocinas cerebrais. (Stein et al, 2012)

As bactérias periodontais associadas à periodontite moderada a severa são Gram-negativas, anaeróbias, ricas em endotoxinas/LPS e conseguem estimular a produção de citocinas e atividade dos recetores CD14. (Liu et al, 2005; Stein et al, 2012)

Existem poucos estudos sobre bactérias periodontais e a sua correlação com a Doença de Alzheimer, sendo que a maioria das investigações já realizadas se foca na influência de espiroquetas e da *Chlamydia pneumoniae*.

Foram detetadas espiroquetas *Borrelia burgdorferi* no sangue e no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com a Doença de Alzheimer. Nas placas neuríticas de péptido β -amilóide encontraram-se antígenos destas espiroquetas e observou-se que ao serem expostas a estes microrganismos, as células neuronais aumentavam a produção da proteína amilóide precursora e da proteína tau hiperfosforilada.

Estes resultados sugerem que as espiroquetas apresentam não só a capacidade de alcançar o cérebro, mas também de desencadear processos patognomónicos da Doença de Alzheimer. (Honjo et al, 2009; Stein et al, 2012)

Na cavidade oral, as espiroquetas também estão presentes, sendo que *Treponema denticola* é um agente patogénico fortemente associado à periodontite moderada a

severa. Algumas espécies de *Treponema*, incluindo *T. denticola*, foram detetadas em 14 de 16 cérebros com Doença de Alzheimer, *post mortem*. Contudo, no grupo controlo (sem Doença de Alzheimer), apenas 4 de 18 cérebros, correspondiam em idade.

Ainda assim, este estudo indica que as bactérias envolvidas na periodontite conseguem invadir o cérebro, sendo que os mecanismos pelos quais ocorre esta migração ainda não estão esclarecidos. (Riviere, Riviere & Smith, 2002)

As bactérias poderão alcançar o cérebro através da circulação sistémica (fenómenos de bacterémia) ou por via neuronal periférica.

T. denticola pertence à mesma classe que *T. pallidum*, sendo que esta espiroqueta é capaz de invadir o cérebro e induzir inflamação crónica, atrofia cortical e deposição amilóide, em indivíduos com sífilis.

As espécies *Treponema* foram detetadas no gânglio trigeminal, no tronco e córtex cerebral, o que indica que as bactérias orais possuem a capacidade de invadir o tecido cerebral, através das fibras nervosas.

Contudo, investigação adicional é necessária, pois até hoje apenas um estudo relatou a presença de bactérias orais no cérebro. (Stein et al, 2007; Kamer et al, 2008)

Também *A. Actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* conseguem alcançar o tecido cerebral, uma vez que a sua presença foi identificada em análises histopatológicas de abscessos cerebrais. Dados da *Third National Health and Nutritional Examination Survey* afirmam que a presença sérica de *P. gingivalis* está relacionada com fracos desempenhos em testes cognitivos, em doentes com mais de 60 anos. (Noble et al, 2009; Stein et al, 2012)

A capacidade de acentuar a inflamação sistémica não se restringe apenas às bactérias periodontais, abrangendo também os produtos resultantes do seu metabolismo.

Os LPS das bactérias periodontais Gram-negativas desencadeiam uma resposta imunitária e aumentam as concentrações de citocinas inflamatórias periféricas, ao se ligarem ao recetor CD14. (Liu et al, 2005; Stein et al, 2012)

Os recetores CD14 estão presentes em áreas do cérebro não protegidas pela barreira cerebral sanguínea, que se encontram expostas à circulação sistémica, como as áreas circumventriculares, as leptomeninges e o plexo coróide.

Estes recetores podem ser ativados pelos LPS bacterianos, mesmo sem contacto direto, ou seja, em concentrações elevadas de LPS, os recetores CD14 tornam-se capazes de interagir com os próprios LPS ou com o péptido β -amilóide, aumentando assim as citocinas cerebrais. (Liu et al, 2005)

A evidência científica atual afirma que a periodontite está relacionada com a aterosclerose e as suas complicações clínicas. Agentes periodontopatogénicos, como *P. gingivalis* e *Streptococcus sanguinis*, aumentam a agregação plaquetária das proteínas, o que pode originar ateromas e trombose, resultando possivelmente em doença vascular. Em doentes submetidos a tartarectomias subgingivais, foram identificados patogéneos periodontais em placas de ateroma na artéria carótida.

Estudos clínicos neuropatológicos confirmam que lesões ateroscleróticas severas estão associadas a uma maior quantidade de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, bem como a um risco aumentado de demência. A hipoxia cerebral, resultante da aterosclerose, destabiliza o normal equilíbrio das sinapses entre neurónios, podendo causar um processo neurodegenerativo, caracterizado pela formação de placas neuríticas, emaranhados neurofibrilares e angiopatia amilóide cerebral. (Uppoor et al, 2013)

Para além das bactérias, alguns vírus que afetam a cavidade oral, como o herpes simplex (HSV) podem agravar as reações inflamatórias na Doença de Alzheimer. O HSV pode estar envolvido no processamento da proteína amilóide precursora, uma vez que possui glicoproteínas estruturalmente similares às sequências aminoacídicas do péptido β -amilóide e da proteína tau, que também são capazes de formar agregados. Devido à capacidade dos vírus de permanecer em latência no tecido nervoso, é possível que estes agentes patogénicos adquiridos não se expressem nos primeiros anos ou mesmo décadas. Contudo, a entrada de citocinas no cérebro, acompanhada de inflamação sistémica pode motivar a reativação viral e potenciar a patologia em curso. (Honjo et al, 2009)

Com base nestes estudos, a influência dos microrganismos periodontopatogénicos pode ser considerada como um fator preponderante na progressão da Doença de Alzheimer e deverão ser conduzidas novas investigações científicas no sentido de apurar uma terapêutica antibiótica coadjuvante à diminuição do estado demencial do doente. (Kamer et al, 2008; Stein et al, 2012)

III. Conclusão

Apesar do crescendo de estudos e investigações científicas realizados com o intuito de esclarecer os mecanismos etiológicos e patogênicos da Doença de Alzheimer, ainda são muitas as questões que permanecem sem resposta.

Assim, estudos futuros deverão adotar uma abordagem multidisciplinar, esclarecendo de que modo as condicionantes da saúde oral podem afetar o declínio cognitivo.

Numa era em que a prevenção se assume como uma premissa extremamente relevante na atividade de qualquer profissional de saúde, despistar se existe uma correlação causal ou casual entre a periodontite e a Doença de Alzheimer é imprescindível, uma vez que a periodontite é uma doença passível de tratamento, pelo que se comporta como um fator de risco modificável.

Atendendo aos efeitos devastadores que a Doença de Alzheimer provoca, não só no doente, mas também na sua família, é imperativo que sejam executados estudos longitudinais que contemplem o estado de saúde periodontal do doente, bem como os seus níveis de mediadores inflamatórios, o seu estado cognitivo e função neuronal.

Caso estes estudos corroborem a associação entre as duas patologias, a aposta na prevenção deverá ser reforçada, elaborando um diagnóstico periodontal precoce e, sempre que necessário, estabelecendo o tratamento da periodontite, de modo a prevenir a instalação e/ou acelerada progressão da Doença de Alzheimer.

IV. Bibliografia

Almeida, R. F., Pinho, M. M., Lima, C., Faria, I. Santos, P. e Bordalo, C. (2006). Associação entre a doença periodontal e patologias sistémicas. *Revista Portuguesa Clínica Geral*, 22, 379-390.

Bansal, M., Khatri, M. & Taneja, V. (2013). Potential role of periodontal infection in respiratory diseases – a review. *Journal of Medicine and Life*, 6(3), 244-248.

Belarbi, K., Jopson, T., Tweedie, D., Arellano, C., Luo, W., Greig, N. H. e Rosi, S. (2012). TNF- α protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, 9, 23-36.

Caramelli, P., Teixeira, A. L., Buchpiguel, C. A., Lee, H. W., Livramento, J. A., Fernandez, L. L. e Anghinah, R. (2011). Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: Exames complementares. *Dement Neuropsychol*, 5(1), 11-20

Carrera, I., Etcheverría, I., Fernández-Novoa, L., Lombardi, V., Cacabelos, R. e Vigo, C. (2012). Vaccine development to treat Alzheimer's disease neuropathology in APP/PS1 Transgenic Mice. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 12:376138.

Carvalho, A., Rea, I. M., Parimon, T. e Cusack, B. J. (2014). Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review. *Clinical Intervention in Aging*, 9, 661-682.

Croisile, B., Auriacombe, S., Etcharry-Bouyx, F., Vencelletto, M. (2012). The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease: Preclinical stages, mild cognitive impairment and dementia. *Revue Neurologique*, 168(6-7), 471-482.

Dib, J. E., Mota, N. R. S., Ferreira, M. S. e Dib, M. B. E. (2007). Ludwig's angina: Review of the literature and a case report. *Revista do Curso de Odontologia da Uni-Evangélica*, 9(1).

Ding, P. H. e Lin, L. (2014). The role of lipopolisaccharide-binding protein in innate immunity: a revisit and its relevance to oral/periodontal health. *J Periodont Res*, 49, 1-9.

Erta, M., Quintana, A. e Hidalgo, J. (2012). Interleukin-6, a Major Cytokine in the Central Nervous System. *International Journal of Biological Sciences*, 8(9), 1254-1266.

Frota, N. A. F., Nitrini, R., Damasceno, Forlenza, O., Dias-Tosta, E., Silva, A. B., Junior, E. H. e Magaldi, R. M. (2011). Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol*, 5(1), 5-10.

Gelber, R. P., Launer, L. J. e White, L. R. (2012). The Honolulu-Asia Aging Study: epidemiological and neuropathologic research on cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*, 9(6), 664-672.

Gitto, C. A., Moroni, M. J., Terezhalmay, G. T. e Sandu, S. (2001). The patient with Alzheimer's disease. *Quintessence Int*, 32(3), 221-231.

Hall, J. R., Wiechmann, A. R., Johnson, L. A., Edwards, M., Barber, R. C., Winter, A. S., Singh, M. e O'Bryant, S. E. (2013). Biomarkers of vascular risk, systemic inflammation and microvascular pathology and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 35(2), 363-371.

Hardy, J. A. e Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185.

Herrera Jr., E., Caramelli, P., Silveira, A. S. B. e Nitrini, R. (2002). Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 16(2), 103-108.

Honjo, K., Reekum, R. e Verhoeff, N. P. L. (2009). Alzheimer's disease and infection: Do infections agentes contribute to progression of Alzheimer's disease? *Alzheimer's & Dementia*, 5, 348-360.

Jellinger, K. A. (2002). Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm*, 109, 813-836.

Jewart, R. D., Green, J., Ching-ju, L., Cellar, J. e Tune, L. E. (2005). Cognitive, behavioral and physiological changes in Alzheimer disease patients as a function of incontinence medications. *Am J Geriat Psy*, 13(4), 324-328.

Kamer, A. R., Craig, R. G., Dasanayake, A. P., Brys, M., Glodzik-Sobanska, L. e Leon, M. J. (2008). Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's & Dementia*, 4, 242-250.

Kamer, A. R., Craig, R. G., Pirraglia, E., Dasanayake, A. P., Norman, R. G., Boylan, R. J., Nehorayoff, A., Glodzik, L., Brys, M. e Leon, M. J. (2009). TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *Journal of Neuroimmunology*, 216, 92-97.

Kornman, K. S. (2006). Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am J Clin Nutr*, 83, 475-483.

Lesné, S. E., Sherman, M. A., Grant, M., Kuskowski, M., Schneider, J. A., Bennett, D. A. e Ashe, K. H. (2013). Brain amyloid- β oligomers in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, 136, 1383-1398.

Liu, Y., Walter, S., Stagi, M., Cherny, D., Letiembre, M., Schulz-Schaeffer, W., Heine, H., Penke, B., Neumann, H. e Fassbender, K. (2005). LPS receptor (CD14): a receptor for phagocytosis of Alzheimer's amyloid peptide. *Brain*, 128, 1778-1789.

Lopez, O. L., Becker, J. T., Sweet, R. A., Klunk, W., Kaufer, D. I., Saxton, J., Habeych, M. e DeKosky, S. T. (2003). Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Cli Neurosci*, 15, 346-353.

Masters, C. L. e Selkoe, D. J. (2012). Biochemistry of amyloid β -protein and amyloid deposits in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2, 006262.

McGeer, P. L. e McGeer, E. G. (2001). Polymorphisms in inflammatory genes and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 58, 1790-1792.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S. e Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 263-269.

Nitschke, I. (2000) Zahnmedizinische Grundlagen zur Rehabilitation – eine Einführung in die Alterszahnmedizin. *Z Gerontol Geriat*, 33(1), 45-49.

Noble, J. M., Scarmeas, N. e Papapanou, P. N. (2013). Poor oral health as a chronic, potentially modifiable dementia risk factor: review of the literature. *Curr Neurol Neurosci*, 13, 384-392.

Okamoto, N., Morikawa, M., Okamoto, K., Habu, N., Iwamoto, J., Tomioka, K., Saeki, K., Yanagi, M., Amano, N. e Kurumatani, N. (2010). Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive impairment: findings from the fujiwara-kyo study. *Behavioral and Brain Functions*, 6, 77-84.

Otomo-Corgel, J., Pucher, J. J., Rethman, M. P. e Reynolds, M. A. (2012). State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Base Dent Pract*, 12(1), 20-28.

Parish, C. L., Finkelstein, D. I., Tripanichkul, W., Satoskar, A. R., Drago, J. e Horne, M. K. (2002). The role of interleukin-1, interleukin-6, and glia in inducing growth of neuronal terminal arbors in mice. *The Journal of Neuroscience*, 22(18), 8034-8041.

Petersen, R. C., Stevens, J.C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L. e DeKosky, S. T. (2011). Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56, 1133-1145.

Pussinen, P. J., Tuomisto, K., Jousilahti, P., Havulinna, A. S., Sundvall, J. e Salomaa, V. (2007). Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events.

Querfurth, H. W. e LaFerla, F. M. (2010). Mechanisms of disease – Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 362, 329-344.

Rahamat-Langendoen, J. C., Vonderen, M. G. A., Engström, L. J., Manson, W. L., Winkelhoff, A. J. e Mooi-Kokenberg, E. N. M. (2011). Brain abscess associated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: case report and review of literature. *J Clin Periodontol*, 38, 702-706.

Rai, B., Kaur, J. e Anand, S. C. (2012). Possible relationship between periodontitis and dementia in a North Indian old age population: a pilot study. *Gerodontology*, 29, 200-205.

Rethaman, M. P. (2010). Inflammation in chronic periodontitis and significant systemic diseases. *CDA Journal*, 38(4), 247-257.

Riviere, G. R., Riviere, K. H. e Smith, K. S. (2002). Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol*, 17(2), 113-118.

Sampson, E. L., Jones, L., Thuné-Boyle, I. C. V., Kukkastenvemas, R., King, M., Leurent, B., Tookman, A. e Blanchard, M. R. (2011). Palliative assessment and advance care planning in severe dementia: An exploratory randomized controlled trial os a complex intervention. *Palliat Med*, 25(3), 197-209.

Schneider, L. S., Dagerman, K. e Insel, S. (2006). Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14(3), 191-210.

Schott, J. M. e Revesz, T. (2013). Inflammation in Alzheimer's disease: insights from immunotherapy. *Brain*, 136, 2652-2656.

Shimazaki, I., Soh I., Saito, T., Yamashita, Y., Koga, T., Miyazaki, H. e Takehara, T. (2001). Influence of dentition status on physical disability, mental impairment, and mortality in institutionalized elderly people. *J Dent Res*, 80(1), 340-345.

Stein, P. S., Desrosiers, M., Donegan, S. J., Yepes, J. F. e Kryscio, R. J. (2007). Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun Study. *Journal of American Dental Association*, 138, 1314-1322.

Stein, P.S., Steffen, M. J., Smith, C., Jicha, G., Ebersole, J. L., Abner, E. e Dawson, D. (2012). Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 8, 196-203.

Syrjälä, A. H., Ylöstalo, P., Ruoppi, P., Komulainen, K., Hartikainen, S., Sulkava, R. e Knuuttila, M. (2012). Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology*, 29, 36-42.

Tai, L. M., Mehra, S., Shete, V., Estus, S., Rebeck, G. W., Bu, G. e LaDu, M. J. (2014). Soluble apoE/A β complex: mechanism and therapeutic target for APOE4-induced AD risk. *Molecular Neurodegeneration*, 9, 2.

Uppoor, A. S., Lohi, H. S. e Nayak, D. (2013). Periodontitis and Alzheimer's disease: oral systemic link still on the rise? *Gerodontology*, 30, 239-242.

Veld, B. A., Ruitenberg, A., Hofman, A., Stricker, B. H. e Breteler, M. M. (2001). Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*, 22, 407-412.

Vera, J. R. M., Maestre, M. M. e Santana, P. S. (2008). Bacteriemia secundaria a procedimientos odontológicos periodontales. *Rev Esp Quimioter*, 21(3), 153-156.

Wahaidi, V. Y., Kowolik, M. J., Eckert, G. J. e Galli, D. M. (2011). Endotoxemia and the host systemic response during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol*, 38, 412-417.

Yucel-Lindberg, T. e Båge, T. (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert reviews in molecular medicine*, 15(7):10.1017.

Zotova, E., Bharambe, V., Cheaveau, M., Morgan, W., Holmes, C., Harris, S., Neal, J. W., Love, S., Nicoll, J. A. R. e Boche, D. (2013). Inflammatory components in human

Alzheimer's disease and after active amyloid- β_{42} immunization. *Brain*, 136(9), 2677-2696.