



**FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA**
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Sistemática
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Haverá uma ligação entre a doença periodontal e o desenvolvimento da doença de Alzheimer? Uma revisão sistemática

Sara Beatriz Sousa Da Silva

Orientador

Professor Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida

Porto, 2021



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Haverá uma ligação entre a doença periodontal e o desenvolvimento da doença de Alzheimer? Uma revisão sistemática

Área científica: Periodontologia

Autora: Sara Beatriz Sousa Da Silva

Aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de
Medicina Dentária da Universidade do Porto

Contacto: up201604823@edu.fmd.up.pt

Orientador: Professor Doutor Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e
Almeida

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do
Porto

Porto, 2021

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Prof. Doutor Ricardo Faria e Almeida, por ter aceite o meu convite para orientar esta monografia, pelo seu tempo e a sua disponibilidade e por toda a ajuda e profissionalismo no decorrer da sua realização. Obrigada.

Aos meus amigos e amigas, por permanecerem comigo em todas as etapas, por me quererem sempre ver bem e por serem quem são para mim. Ao Rui, pela amizade, pela boa energia que transmite sempre e por toda a paciência e ajuda durante a realização desta monografia.

Às amigas que a faculdade me deu, que apesar de terem aparecido mais tarde no meu percurso, revelaram-se a melhor surpresa e tornaram-se pessoas essenciais no decorrer desta etapa, com as quais vivi momentos que irão para sempre ficar comigo. Por me terem demonstrado que, de facto, na vida, não nos cruzamos com ninguém ao acaso. Obrigada por terem estado sempre presentes, por me terem acrescentado tanto, por todas as histórias vividas, pela amizade e por se terem tornado uma segunda família, a minha família do Porto. Em especial, agradeço à Liliana, a qual foi a minha companheira de todas as horas, por todas as conversas e conselhos, pela sua presença constante, pela sua disponibilidade irrepreensível, por conseguir sempre fazer-me rir com as suas expressões e por se ter tornado uma pessoa que levo comigo para a vida, com muito carinho.

À Andrea, a minha primeira amiga no Porto, a minha binómia e a minha companheira insubstituível. A pessoa que esteve comigo desde o início deste percurso e que me acompanhou em tudo. Obrigada por teres sido o meu pilar numa cidade que não era minha, nem tua, mas que agora ficará para sempre na nossa história. Por todos os momentos vividos, por toda a amizade e partilha, ser-te-ei para sempre grata.

À minha família, por serem as pessoas com as quais sei que posso sempre contar e por ter a certeza de que isso nunca irá mudar.

Ao meu namorado, Maiel, a minha pessoa preferida e o meu grande amor. Obrigada por teres aparecido na minha vida e contigo teres trazido tanta felicidade. Obrigada pela pessoa que és, pelo teu amor e cuidado e pelas tuas opiniões. Obrigada por me ensinares, fazeres crescer, por estares sempre presente mesmo quando não estás fisicamente, por me ouvires e aconselhares e por me dares todo o teu apoio ao longo desta etapa. Tornaste-te e serás para sempre o meu melhor amigo.

Aos meus irmãos, por todo o carinho e amizade, e pela diversão e alegria características. Obrigada por me animarem sempre como ninguém, principalmente nos dias mais saudadosos. Obrigada por serem os meus fieis companheiros de uma vida, com os quais tenho o orgulho de ter uma ligação tão bonita e genuína.

Aos meus pais, a quem devo tudo o que sou e a quem irei ser agradecida eternamente. Pela oportunidade que me deram ao possibilitar o meu ingresso na faculdade e tudo o que daí advém, por todo o apoio, pela presença constante ao longo destes 5 anos embora não estando na mesma cidade, por todas as palavras de motivação, por acreditarem sempre em mim, por terem sempre a palavra certa a dizer, por quererem sempre o melhor para mim e por serem o meu melhor exemplo. Sei bem o quão sortuda sou por vos ter. Obrigada por tudo. Este trabalho é inteiramente dedicado a vocês.

"Wisdom begins in wonder."

- Socrates



RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo progressivo irreversível caracterizado pela deterioração persistente e progressiva das funções cerebrais superiores, que resulta inevitavelmente, na perda completa das faculdades mentais e morte. A doença periodontal é uma doença inflamatória crônica de origem infecciosa, iniciada por uma disbiose microbiana que desencadeia danos nos tecidos de suporte do dente. Uma possível via de ligação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer poderá ser a invasão do tecido cerebral por bactérias periodontais e seus produtos. Considera-se que a inflamação tem um papel fundamental na fisiopatologia da doença de Alzheimer, com a inflamação periférica como uma das possíveis causas.

Objetivos: Investigar se a doença periodontal, sendo uma doença inflamatória infecciosa, tem uma ligação com o desenvolvimento da doença de Alzheimer e determinar se os pacientes com periodontite têm um risco aumentado para o seu desenvolvimento.

Materiais e métodos: A pesquisa da literatura foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, utilizando a estratégia de pesquisa PICO.

Resultados: Foram incluídos 36 artigos nesta revisão sistemática. Os artigos foram organizados tendo em conta o desenho de estudo, em estudos observacionais e estudos experimentais.

Discussão: A existência de uma ligação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer foi transversal à maioria dos estudos analisados. Apenas dois dos artigos incluídos não conseguiram confirmar a existência de um papel relevante da periodontite no desenvolvimento da doença de Alzheimer. Após a compreensão e análise dos potenciais mecanismos de associação entre as duas patologias descritos, é possível afirmar que, apesar da variabilidade existente, um ponto comum a todos os casos é a inflamação sistêmica decorrente da doença periodontal que, por sua vez, é a origem de variadas consequências. É possível referir que a ligação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer encontrada na maioria dos estudos é provocada pela inflamação sistêmica.

Conclusão: Existe uma ligação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer, no entanto, as vias de ligação entre as duas patologias permanecem incertas. A existência de uma relação causal não está comprovada, contudo a periodontite é um fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, capaz de agravar e contribuir para a patologia da mesma. Uma ligação bidirecional e a existência de comorbidade entre as duas patologias foi verificada.

Palavras-chave: periodontologia; doença periodontal; periodontite; doença de alzheimer; alzheimer; alzheimer's; ligação; associação; relação.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is an irreversible progressive neurodegenerative disorder characterized by persistent and progressive deterioration of upper brain functions, which inevitably results in complete loss of mental faculties and death. Periodontal disease is a chronic inflammatory disease of infectious origin, initiated by a microbial dysbiosis that causes damage to the supporting tissues of the tooth. A possible link between periodontal disease and Alzheimer's disease may be the invasion of brain tissue by periodontal bacteria and their products. Inflammation is considered to have a fundamental role in the pathophysiology of Alzheimer's disease, with peripheral inflammation as one of the possible causes.

Purpose: Investigate whether periodontal disease, being an infectious inflammatory disease, is linked to the development of Alzheimer's disease and to determine whether patients with periodontitis are more likely to develop it.

Methodology: A literature search was performed in PubMed, Scopus and Web of Science databases, using PICO as a research strategy.

Results: 36 articles were included in this systematic review. The articles were organized considering the study design, in observational studies and experimental studies.

Discussion: The existence of a link between periodontal disease and Alzheimer's disease was transversal to most of the studies analyzed. Only two of the included articles failed to confirm the existence of a relevant role for periodontitis in the development of Alzheimer's disease. After understanding and analyzing the potential mechanisms of association between the two described pathologies, it is possible to affirm that, despite the existing variability, a common point in all cases is the systemic inflammation resulting from periodontal disease, which, in turn, is the origin of varied consequences. It is possible to mention that the link between periodontal disease and Alzheimer's disease found in most studies is caused by systemic inflammation.

Conclusion: There is a link between periodontal disease and Alzheimer's disease, however, the pathways between the two conditions remain uncertain. The existence of a causal relationship is not proven, however periodontitis is a

risk factor for the development of Alzheimer's disease, capable of worsening and contributing to its pathology. A bidirectional link and the existence of comorbidity between the two pathologies was verified.

Keywords: periodontology; periodontal disease; periodontitis; alzheimer disease; alzheimer's; alzheimer; link; association; relationship.

LISTA DE ABREVIATURAS

A. actinomycetemcomitans: Aggregatibacter actinomycetemcomitans

APP: Proteína precursora de amilóide

A β : Beta-amilóide

BHE: Barreira hematoencefálica

BOP: Hemorragia à sondagem

CAL: Nível clínico de inserção

CatB: Catepsina B

DA: Doença de Alzheimer

DM: Demência mista

DP: Doença Periodontal

DV: Demência vascular

IL-1: Interleucina 1

IL-10: Interleucina 10

IL-1 β : Interleucina 1 β

IL-4: Interleucina 4

IL-6: Interleucina 6

LPS: Lipopolissacarídeos

NFTs: Emaranhados neurofibrilares

P. gingivalis: Porphyromonas gingivalis

PC: Periodontite crônica

PCR: Proteína C reativa

PGDHC: Fosfoglicerol dihidroceramida

PgLPS: LPS de *P. gingivalis*

PP2A: Proteína fosfatase 2A

PS: Profundidade de sondagem

p-Tau: Proteína Tau fosforilada

RAGE: Recetor para produtos finais de glicação

Ratos 5xFAD: modelo de rato com DA

SASP: Fatores de fenótipo secretor associado à senescência

SD: *Sprague Dawley*

SNC: Sistema nervoso central

SNPs: Polimorfismos de nucleotídeo único

T. denticola: *Treponema denticola*

T. forsythia: *Tannerella forsythia*

TNF- α : Fator de necrose tumoral- α

WT: *Wild type*

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	3
Doença de Alzheimer	3
Doença Periodontal	4
Doença periodontal e o desenvolvimento da doença de Alzheimer	5
Objetivo	5
II. MATERIAIS E MÉTODOS	9
Estratégia de Pesquisa	9
Crerios de Elegibilidade	10
Extração e Coleta de dados	10
III. RESULTADOS	15
Seleção dos Artigos	15
IV. DISCUSSÃO	33
Invasão do tecido cerebral por patógenos periodontais e seus produtos	33
Libertação de subprodutos bacterianos no cérebro através da invasão da corrente sanguínea	35
Patógenos periodontais podem afetar as citocinas cerebrais por meio de vias sistêmicas ou neurais	36
<i>P. gingivalis</i> e inflamação sistêmica	38
Influências sobre a A β	38
Papel da Microglia	39
Papel da Catepsina B	40
Nova classe de fatores de virulência derivados de bactérias periodontogénicas associados à doença de Alzheimer	41
Relação bidirecional entre doença periodontal e doença de Alzheimer	41
Comorbidade entre doença periodontal e doença de Alzheimer	42
Doença periodontal como fator de risco para a doença de Alzheimer	43
V. CONCLUSÃO	49
Fontes de Financiamento	50
VI. REFERÊNCIAS	53
VII. ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Estratégia de pesquisa PICO.....	9
Tabela II - Estratégia de pesquisa realizada.	9
Tabela III - Critérios de Inclusão e Exclusão.	10
Tabela IV - Lista dos artigos excluídos e respetiva justificação.....	15
Tabela V - Resumo dos estudos observacionais selecionados.....	18
Tabela VI - Resumo dos estudos experimentais selecionados.	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do trabalho de pesquisa e artigos selecionados.	17
Figura 2 - Papel da periodontite crónica na doença de Alzheimer. (Adaptada de: Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? Geriatr Gerontol Int. 2015;15(4):391–404.)	36

INTRODUÇÃO



I. INTRODUÇÃO

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA), descrita pela primeira vez em 1907 por Alois Alzheimer⁽¹⁾, é um distúrbio neurodegenerativo progressivo irreversível⁽²⁾ caracterizado pela deterioração persistente e progressiva das funções cerebrais superiores, como a memória, linguagem, orientação, cálculo ou percepção espacial⁽³⁾, que resulta inevitavelmente na perda completa das faculdades mentais e morte⁽⁴⁾.

A etiologia da DA é multifatorial e complexa estando associada a múltiplos fatores de risco, incluindo fatores ambientais e hereditários⁽²⁾⁽⁵⁾. Histopatologicamente, as três características principais da DA são: as placas extra neuronais β -amilóides ($A\beta$), os emaranhados neurofibrilares (NFTs) derivados de proteínas tau hiperfosforiladas⁽⁶⁾ e a neuroinflamação mediada pela microglia⁽⁷⁾.

As placas extra neuronais são formadas pela acumulação da proteína $A\beta$ e pelos NFTs de tau intra neuronal⁽⁸⁾ e levam à disfunção sináptica e degeneração neuronal⁽⁹⁾. A proteína $A\beta$ é um polipeptídeo gerado proteoliticamente pela clivagem da proteína precursora de amilóide (APP) e é o principal marcador patológico do cérebro com DA. Tau é uma proteína que está associada aos microtúbulos, cuja a função é a manutenção da complexa microarquitetura dos neurónios, como a sua montagem e estabilização⁽²⁾. Contudo, se ocorrer uma hiperfosforilação anormal da proteína tau, esta é capaz de formar NFTs de tau fosforilada (p-Tau), que levam à destruição dos neurónios⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾. A neuroinflamação que ocorre no cérebro com DA é mediada pela microglia e pode ser exacerbada através do aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias⁽²⁾⁽⁷⁾ causado por inflamações periféricas como resposta a infeções. Desta forma, a inflamação central (resposta imune inata induzida para purgar as proteínas $A\beta$ e tau hiperfosforilada do cérebro) e a inflamação periférica (resposta a infeções em outras partes do corpo) podem desempenhar papéis na patogénese e no agravamento da DA⁽¹¹⁾.

A DA é o tipo mais comum de demência, responsável por 60 a 80% de todos os casos⁽⁸⁾ e aumenta significativamente com a idade⁽³⁾, sendo que aproximadamente 10% da população idosa com 65 anos ou mais sofrem desta condição. Assim sendo, a DA representa um grave problema de saúde pública a nível mundial⁽¹²⁾, com uma prevalência estimada em mais de 37 milhões de casos e com tendência a aumentar devido ao aumento da expectativa de vida⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Prevê-se que 1 em cada 85 indivíduos serão diagnosticados com DA em 2050⁽⁴⁾. Porém, a farmacoterapia atualmente disponível não exerce nenhum efeito claro em termos de modificação do curso clínico da doença, prevenção do seu aparecimento ou da sua progressão⁽¹¹⁾. Além disso, a DA é uma patologia que apresenta uma alta taxa de morbimortalidade⁽¹⁵⁾ e que envolve grandes encargos financeiros, humanos e sociais⁽¹⁶⁾, pelo que a necessidade de determinar fatores de risco passíveis de serem modificados é de extrema importância⁽¹⁴⁾.

Doença Periodontal

A doença periodontal (DP) ou periodontite, é uma doença inflamatória crônica⁽⁸⁾⁽¹⁷⁾ de origem infecciosa⁽³⁾. A DP é iniciada por uma disbiose microbiana⁽¹⁷⁾, que desencadeia danos nos tecidos de suporte do dente, incluindo a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar⁽¹⁸⁾, levando à destruição do tecido conjuntivo, formação de bolsas periodontais e perda óssea alveolar⁽⁶⁾.

A DP é a doença mais comum em humanos a nível mundial⁽¹⁹⁾ e a sua prevalência aumenta com a idade, afetando 20 a 50% dos adultos mais velhos⁽⁶⁾, constituindo um dos principais fatores de risco para a perda dentária⁽⁴⁾.

A nível sistémico, a periodontite está associada ao aumento do estado pró-inflamatório sérico, através do aumento da proteína C reativa (PCR) e citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a uma redução dos marcadores anti-inflamatórios, como a interleucina 10 (IL-10)⁽⁴⁾⁽²⁰⁾. Adicionalmente, pode ainda ocorrer a infiltração intravascular das bactérias periodontogénicas e dos seus fatores de virulência, levando à sua disseminação para órgãos-alvo⁽²¹⁾. Desta forma, pode-se afirmar que a DP é capaz de induzir uma resposta inflamatória sistémica significativa⁽¹²⁾, resultante da entrada de bactérias e seus componentes na circulação sistémica⁽⁷⁾.

As bactérias periodontais mais conhecidas são a *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) e *Treponema denticola* (*T. denticola*)⁽⁶⁾. *P. gingivalis* é uma bactéria anaeróbia gram-negativa assacarolítica⁽²²⁾, descrita comumente na literatura como um patógeno chave da DP⁽²³⁾. Entre os fatores de virulência produzidos por *P. gingivalis*, os mais relevantes são as *gingipains*, lipopolissacarídeos (LPS), fímbrias e polissacarídeos capsulares⁽²³⁾⁽²⁴⁾. *Gingipains* são proteases de cisteína consistindo em lisina-*gingipain* (Kgp), arginina-*gingipain* A (RgpA) e arginina-*gingipain* B (RgpB) essenciais para a sua sobrevivência e patogênese⁽²²⁾.

Um estudo recente sugeriu que *P. gingivalis* e *gingipains* associadas desempenham um papel central na patogênese da DA e que A β ₁₋₄₂ é produzida no cérebro como uma resposta a esta infecção⁽⁶⁾. Outro estudo⁽²⁵⁾ identificou o DNA de *P. gingivalis* no cérebro de pacientes com DA e descobriu que a infecção oral por *P. gingivalis* em ratos resultou na colonização cerebral da bactéria e aumento da produção de A β . No entanto, a evidência de uma ligação causal entre DP e o risco de DA é limitada, devido a fatores de confusão e causalidade reversa nos estudos epidemiológicos existentes⁽²⁵⁾.

Doença periodontal e o desenvolvimento da doença de Alzheimer

Uma possível via de ligação entre DP e DA poderá ser a invasão do tecido cerebral por bactérias periodontais e seus produtos. Essa invasão pode ocorrer através da corrente sanguínea ou de nervos periféricos e pode acelerar a neuroinflamação. As citocinas derivadas da DP também podem atingir o cérebro por via sistêmica ou neural, aumentando os níveis de citocinas cerebrais⁽²⁶⁾. Esses elementos, ao passarem para a corrente sanguínea, podem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) ao nível dos órgãos circunventriculares e do plexo coroide, ativando as células gliais e produzindo inflamação local que resulta em destruição neuronal. Assim, considera-se que a inflamação tem um papel fundamental na fisiopatologia da DA, com a inflamação periférica como uma das possíveis causas⁽¹³⁾.

Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática é investigar se a DP, sendo uma doença inflamatória infecciosa, tem uma ligação com o desenvolvimento da DA e

determinar se os pacientes com periodontite têm um risco aumentado para o seu desenvolvimento.

MATERIAL E MÉTODOS



II. MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA para revisões sistemáticas⁽²⁷⁾.

Estratégia de Pesquisa

Para a realização desta revisão sistemática, foram efetuadas três pesquisas da literatura recorrendo às bases de dados *Pubmed*, *Scopus* e *Web of Science*, até 29 de janeiro de 2021.

A estratégia de pesquisa foi elaborada de acordo com o PICO (*Population or Problem; Interest Phenomenon; Context*)⁽²⁸⁾, como apresentado na Tabela I.

Tabela I - Estratégia de pesquisa PICO.

P (Population or Problem)	Desenvolvimento da doença de Alzheimer
I (Interest Phenomenon)	Se haverá ligação
Co (Context)	Doença periodontal

Em cada pesquisa nas bases de dados, foram utilizadas as palavras-chave: “periodontology”, “periodontal disease”, “periodontitis”, “alzheimer disease”, “alzheimer’s”, “alzheimer”, “link”, “association” e “relationship”, em conjunto com os operadores booleanos “AND” e “OR”, como descrito na Tabela II.

Foram incluídos apenas artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola, com disponibilidade de texto integral, publicados entre 2015 até 2021.

Tabela II - Estratégia de pesquisa realizada.

Base de Dados	Estratégia de pesquisa
PubMed	((Periodontology) OR (periodontal disease) OR (periodontitis)) AND ((Alzheimer disease) OR (alzheimer’s) OR (Alzheimer)) AND ((Link) OR (Association) OR (Relationship))

Scopus	((Periodontology) OR (periodontal disease) OR (periodontitis)) AND ((Alzheimer disease) OR (alzheimer's) OR (Alzheimer)) AND ((Link) OR (Association) OR (Relationship))
Web of Science	((Periodontology) OR (periodontal disease) OR (periodontitis)) AND ((Alzheimer disease) OR (alzheimer's) OR (Alzheimer)) AND ((Link) OR (Association) OR (Relationship))

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos obtidos estão descritos na Tabela III.

Tabela III - Critérios de Inclusão e Exclusão.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
✓ Artigos publicados entre 2015 e 2021; ✓ Artigos com disponibilidade de texto integral; ✓ Artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; ✓ Artigos cujos desenhos de estudos sejam: estudos de coorte (retrospectivos ou prospectivos), casos controle, estudos transversais e estudos experimentais; ✓ Artigos que estabeleçam uma ligação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer; ✓ Artigos que verifiquem se a doença periodontal é um fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer.	✗ Artigos baseados em opiniões pessoais; ✗ Artigos que não abordam o tema em estudo; ✗ Artigos que não relacionam a doença periodontal com a doença de Alzheimer; ✗ Artigos que relacionam a doença periodontal com outras doenças que não a doença de Alzheimer; ✗ Artigos que investigam a relação entre a perda dentária ou número de dentes em pacientes com demência; ✗ Artigos de revisão e/ou meta-análise; ✗ Artigos que não tenham disponibilidade de texto integral; ✗ Artigos em língua estrangeira não selecionada.

Extração e Coleta de dados

Foram obtidos 852 resultados. Após eliminar os duplicados, permaneceram 284 artigos.

Todos os títulos e resumos foram analisados tendo por base os critérios de inclusão e exclusão, com o objetivo de selecionar estudos relevantes que cumprissem os critérios previamente estabelecidos. A revisão dos títulos e resumos identificou 46 artigos que cumpriam os critérios de inclusão e que permitiam responder aos objetivos propostos. De seguida, foi feita uma análise detalhada dos textos completos desses estudos, selecionando os que se enquadravam com a estratégia PICO.

Adicionalmente, no sentido de complementar os resultados da pesquisa anteriormente mencionados, foram ainda incluídos 9 artigos provenientes das referências de revisões sistemáticas e meta-análises obtidas na pesquisa e que não foram detetados anteriormente.

Os artigos rastreados sobre o tema em estudo foram confirmados manualmente e selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade por dois revisores independentes (S.S. e R.F.A.).

A extração, coleta e organização de dados foi realizada através do *Microsoft Office Excel*® versão 16.16.27. Para a gestão das referências foi utilizado o programa *Mendeley*® (versão 1.19.4), assim como para o armazenamento dos artigos e dos seus textos completos.

RESULTADOS



III. RESULTADOS

Seleção dos Artigos

A pesquisa nas bases de dados resultou num número total de 852 artigos: 203 da *PubMed*, 382 da *Scopus* e 267 da *Web of Science*.

Após eliminar os duplicados, permaneceram 284 artigos.

Todos os títulos e resumos foram analisados tendo por base os critérios de inclusão e exclusão, com o objetivo de selecionar estudos que cumprissem os critérios previamente estabelecidos. Através da análise dos títulos e resumos dos artigos rastreados, selecionou-se 46 artigos que cumpriam os critérios de inclusão e que permitiam responder aos objetivos propostos. Os artigos que não cumpriam os critérios de elegibilidade foram excluídos com a respetiva justificação, como descrito na Tabela IV.

A análise dos textos completos dos restantes artigos levou à inclusão de 27 artigos na presente revisão sistemática. Adicionalmente, foram incluídos 9 artigos provenientes das referências de revisões sistemáticas e meta-análises obtidas na pesquisa e que não foram detetados anteriormente.

Um total de 36 artigos foram incluídos para discussão (Figura 1). Os artigos incluídos foram organizados em tabelas e analisados sob os seguintes parâmetros: autores/ano de publicação, variáveis estudadas, objetivo, tempo de *follow-up* e conclusões (Tabelas V e VI).

Tabela IV - Lista dos artigos excluídos e respetiva justificação.

Artigos	Justificação de exclusão
A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review ⁽²⁹⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? ⁽³⁰⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Alzheimer's disease and peripheral infections: The possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis ⁽³¹⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Are Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Microbullets for Sporadic Alzheimer's Disease Manifestation? ⁽³²⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise

Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease ⁽³³⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Association between Alzheimer's Disease and Oral and Gut Microbiota: Are Pore Forming Proteins the Missing Link? ⁽³⁴⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Association between periodontal disease and dementia: A literature review ⁽³⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? ⁽³⁵⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Can oral microbial infections be a risk factor for neurodegeneration? A review of the literature ⁽³⁶⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Clinical periodontal variables in patients with and without dementia-a systematic review and meta-analysis ⁽³⁷⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Did the Brain and Oral Microbiota Talk to Each Other? A Review of the Literature ⁽³⁸⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis ⁽³⁹⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Interaction between genetic factors, Porphyromonas gingivalis and microglia to promote Alzheimer's disease ⁽⁴⁰⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis ⁽²⁶⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease ⁽⁴¹⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease ⁽¹⁰⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation ⁽⁴²⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease ⁽⁴³⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise
The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review ⁽⁴⁴⁾	Artigo de revisão e/ou meta-análise

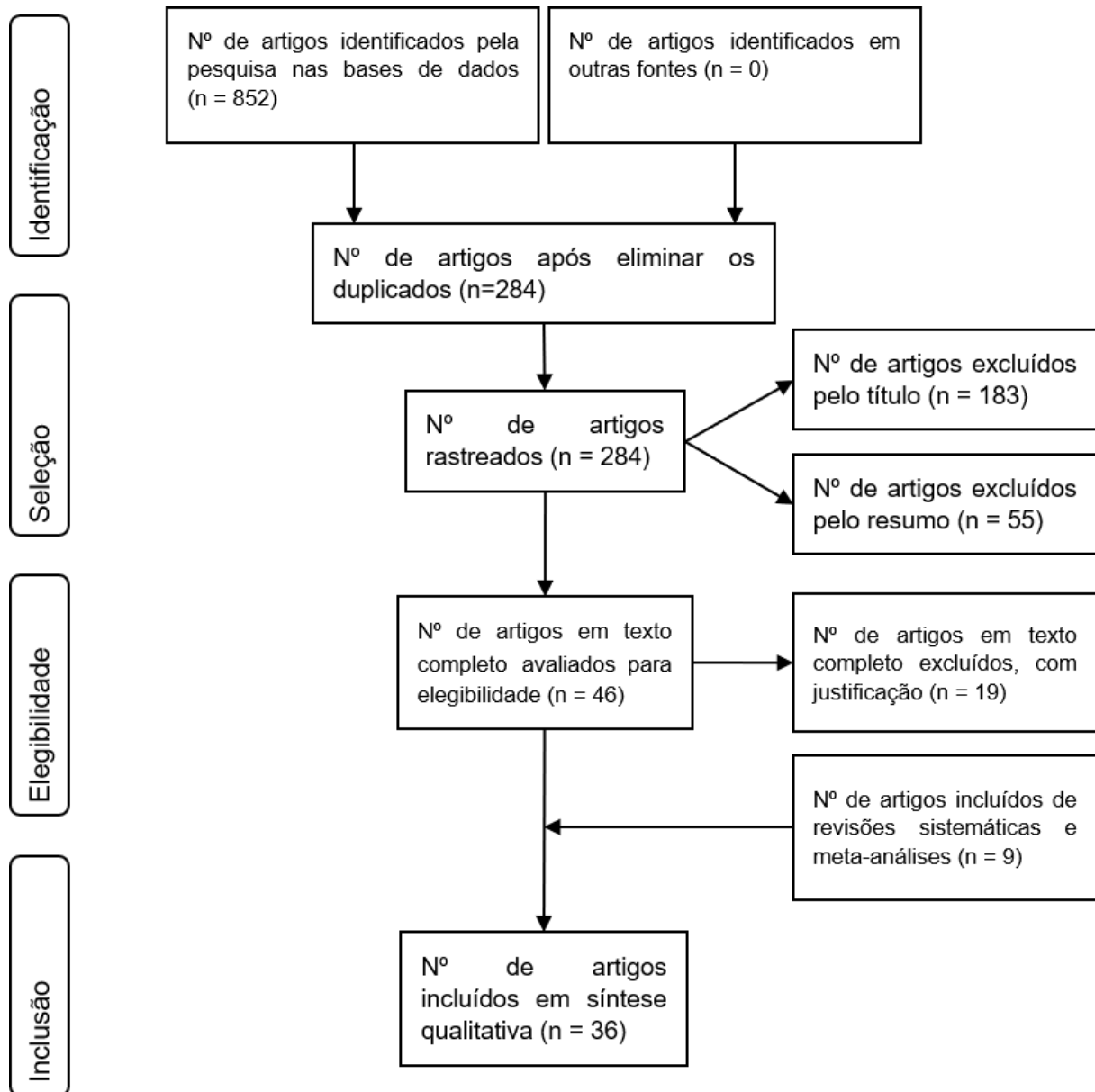


Figura 1 - Fluxograma do trabalho de pesquisa e artigos selecionados.

Tabela V - Resumo dos estudos observacionais selecionados.

Autores e ano de publicação	Desenho de Estudo	Variáveis estudadas	Objetivo	Tempo de follow-up	Conclusões
M. Beydoun <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁶⁾	Estudo de coorte retrospectivo	• Marcadores clínicos periodontais (nível clínico de inserção (CAL) e profundidade de sondagem (PS)); • Marcadores bacterianos periodontais (níveis séricos de IgG contra patógenos periodontais); • Incidência de DA; • Incidência de demência por todas as causas; • Mortalidade por DA.	Examinar a associação de parâmetros clínicos periodontais e bacterianos com a incidência de demência por todas as causas, incidência de demência por DA e mortalidade de DA entre adultos de meia-idade e idosos nos Estados Unidos.	26 anos (1988-2014)	Este estudo fornece evidências duma associação entre patógenos periodontais e DA, que foi mais forte para adultos mais velhos.
D. Kim <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁸⁾	Estudo de coorte retrospectivo	• Periodontite severa com perda dentária; • Diagnóstico de demência (DA, demência vascular (DV) ou demência mista (DM)).	Avaliar a periodontite severa com perda dentária como um fator de risco modificável para a DA, DV e DM, usando o banco de dados do <i>National Health Insurance Service-National Health Screening Retrospective Cohort (NHIS-HEALS)</i> com um acompanhamento a longo prazo de mais de 14 anos.	+14 anos	A periodontite severa com poucos dentes remanescentes (1-9) pode ser considerada um fator de risco modificável para o desenvolvimento de DA, DV e DM em adultos coreanos.
S. Zhang <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁵⁾	Estudo transversal e experimental em ratos*	• Níveis cognitivos; • Condições orais (número de dentes índice perdidos, hemorragia à sondagem (BOP) e PS).	Examinar a associação entre saúde oral e cognição em humanos e ratos.	2016-2018	Condições precárias de saúde oral, incluindo maior índice de dentes ausentes e DP média mais alta, podem ser fatores de risco para o declínio cognitivo.

* Componente transversal do estudo.

J. Gil Montoya <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹³⁾	Estudo de caso-controlo	- Estado de saúde periodontal (percentagem de sítios com CAL >3mm); - Grau de comprometimento cognitivo/demência; - Grau de inflamação sistémica (29 biomarcadores inflamatórios).	Examinar o impacto da inflamação na relação entre a periodontite e o comprometimento cognitivo/demência, usando técnicas <i>multiplex</i> para analisar um conjunto de biomarcadores de inflamação sorológica numa população de idosos.	2011-2012	Não foi possível confirmar que a inflamação sistémica derivada da DP desempenha um papel relevante na etiologia do comprometimento cognitivo.
S. Choi <i>et al.</i> , 2019 ⁽¹⁴⁾	Estudo de coorte retrospectivo	- Periodontite crónica (PC); - Demência (geral, DA ou DV).	Determinar a associação de PC na DA e DV usando o banco de dados do Serviço Nacional de Saúde da Coreia (NHIS) usando uma ampla gama de covariáveis, incluindo o tabagismo, consumo de álcool e atividade física.	1 de janeiro de 2005 – 31 de dezembro de 2015.	A PC pode estar associada a um maior risco de desenvolver demência. São necessários estudos futuros que investiguem se a prevenção da PC pode levar à redução do risco de demência.
H. Nilsson <i>et al.</i> , 2018 ⁽¹⁶⁾	Estudo de coorte prospetivo	- Nível cognitivo; - Variáveis sociais; - Periodontite.	Determinar se a periodontite está associada ao declínio cognitivo em idosos.	6 anos.	História de periodontite pode ser importante para funções cognitivas em idosos.
C. Chen <i>et al.</i> , 2017 ⁽⁴⁾	Estudo de coorte retrospectivo	- Diagnóstico de PC; - Comorbidades relacionadas à DA; - Nível de urbanização.	Determinar se os pacientes com PC apresentam risco aumentado de desenvolver DA.	1 de janeiro de 1997- 31 de dezembro de 2013.	A exposição a PC em 10 anos foi associada a um aumento de 1,707 no risco de desenvolver DA. Estas descobertas destacam a necessidade de prevenir a progressão da doença periodontal e promover serviços de saúde a nível nacional.
Y. Lee <i>et al.</i> , 2017 ⁽⁴⁵⁾	Estudo de coorte retrospectivo	- Diagnóstico de DP; - Demência; - Outras comorbidades; - Idade; - Sexo; - Nível socioeconómico; - Urbanidade residencial.	Determinar a magnitude e o aspeto temporal do efeito da má saúde oral e da DP na demência.	1 janeiro de 2000 – 31 de dezembro de 2010.	Indivíduos com DP mais severa ou que não receberam tratamento periodontal apresentaram maior risco de desenvolver demência.

Y. Lee <i>et al.</i> , 2017 ⁽¹¹⁾	Estudo de coorte prospectivo	• DP; • Demência.	Determinar se a periodontite é um fator de risco modificável para a demência.	1 de janeiro de 2000 - 31 de dezembro de 2012.	A periodontite está associada a maior risco de desenvolver demência. Os médicos devem dedicar mais atenção a essa associação potencial num esforço para desenvolver novas estratégias preventivas e terapêuticas para a demência.
A. Zenthöfer <i>et al.</i> , 2017 ⁽⁴⁶⁾	Estudo de coorte	• Estado cognitivo; • Índice de sangramento gengival; • Índice de higiene da prótese; • Índice de necessidade de tratamento periodontal.	Avaliar se a demência está associada à má saúde oral/higiene da prótese e a um risco aumentado de DP em idosos institucionalizados.	Sem referência ao tempo de <i>follow-up</i> .	A higiene oral, higiene das próteses e a saúde periodontal são más em residentes de lares de idosos. A gravidade dos problemas orais, principalmente a periodontite, parece aumentar em indivíduos que sofrem de demência. As observações longitudinais são necessárias para esclarecer uma relação causa-reação.
M. Sochocka <i>et al.</i> , 2017 ⁽¹²⁾	Estudo transversal	• Nível cognitivo; • BOP; • Níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias.	Determinar se o estado de saúde periodontal e as habilidades cognitivas estão correlacionadas com as mudanças relativas nas medidas sistêmicas de citocinas pró e anti-inflamatórias como um reflexo da inflamação sistêmica.	Sem referência ao tempo de <i>follow-up</i> .	A prevalência de vários sintomas neuropsiquiátricos e alterações neurodegenerativas alteram-se ao longo do curso da doença e é muito provável que a presença de fonte adicional de mediadores pró-inflamatórios, como a doença periodontal, possa não iniciar a DA, mas exacerbar a inflamação sistêmica e, assim, aprofundar as lesões neurodegenerativas.
J. Holmer <i>et al.</i> , 2018 ⁽¹⁷⁾	Estudo de caso-controle	• Comprometimento cognitivo leve; • Declínio cognitivo subjetivo; • DA; • Estado periodontal; • Perda óssea alveolar marginal; • Número de bolsas periodontais; • Cárie dentária.	Testar a hipótese de que a DP contribui para o aumento do risco de comprometimento cognitivo leve, declínio cognitivo subjetivo e DA.	Outubro de 2013 – abril de 2017	Os resultados sugerem que a periodontite marginal está associada ao comprometimento cognitivo precoce e DA. No entanto, o desenho de estudo não exclui explicações não causais.
N. Tzeng <i>et al.</i> , 2016 ⁽⁴⁷⁾	Estudo de coorte retrospectivo	• Diagnóstico de demência; • Diagnóstico de periodontite ou gengivite crônica.	Investigar a associação entre PC e gengivite e o risco de desenvolver demência.	1 de janeiro de 2000 – 31 de dezembro de 2010.	Pacientes com PC e gengivite apresentam maior risco de desenvolver demência. No entanto, mais estudos sobre outros grandes conjuntos de dados nacionais são necessários para apoiar os resultados atuais.

M. Iwasaki <i>et al.</i> , 2016 ⁽⁴⁸⁾	Estudo de coorte retrospectivo	• Nível cognitivo; • Periodontite.	Examinar a relação longitudinal da periodontite com o declínio cognitivo em 85 indivíduos japoneses residentes na comunidade.	3 anos.	Dentro das limitações devido ao pequeno tamanho da amostra, as descobertas do presente estudo sugerem que a periodontite grave está significativamente associada ao declínio futuro da função cognitiva entre idosos japoneses residentes na comunidade.
M. Ide <i>et al.</i> , 2016 ⁽²⁰⁾	Estudo de coorte prospectivo	• Periodontite; • Nível cognitivo; • Marcadores inflamatórios sistêmicos (PCR; TNF-α; IL-10).	Determinar se a periodontite na DA está associada com o aumento da gravidade da demência e declínio cognitivo e um aumento do estado pró-inflamatório sistêmico.	6 meses.	As habilidades cognitivas deterioraram-se ao longo dum período de 6 meses em pacientes com DA e com periodontite em comparação com aqueles sem DP.
J. Gil-Montoya <i>et al.</i> , 2015 ⁽⁵⁾	Estudo de caso-controlo	• Nível cognitivo; • Periodontite; • CAL; • Número de dentes presentes.	Determinar se a periodontite clínica está associada ao diagnóstico de comprometimento cognitivo/demência após o controle de fatores de risco conhecidos, incluindo idade, sexo e escolaridade.	Janeiro de 2011 – dezembro de 2012.	A periodontite parece estar associada ao comprometimento cognitivo após o controle de fatores de confusão, como idade, sexo e nível de escolaridade.
A. Kamer <i>et al.</i> , 2015 ⁽⁴⁹⁾	Estudo transversal	• DP (CAL); • Carga de Aβ cerebral (¹¹C-Pittsburgh compound B).	Testar a hipótese de que em indivíduos cognitivamente normais, a magnitude da carga de doença periodontal está associada à carga amiloide cerebral.	Sem referência ao tempo de <i>follow-up</i> .	Depois de ter em conta os fatores de confusão relevantes, as medidas da DP foram associadas à acumulação de amiloide no cérebro em áreas propensas à acumulação de amiloide em pacientes com DA. Os resultados sugerem que a inflamação/infeção periodontal pode aumentar o risco de deposição de amiloide no cérebro. Futuros estudos longitudinais e terapêuticos envolvendo alterações na DP podem revelar qual é a causa e qual é o efeito.

Tabela VI - Resumo dos estudos experimentais selecionados.

Autores e ano de publicação	Desenho de Estudo	Variáveis estudadas	Objetivo	Tempo de follow-up	Conclusões
Z. Tang <i>et al.</i> , 2021 ⁽²⁾	Estudo experimental em ratos	• Infecção periférica por <i>P. gingivalis</i>; • Hiperfosforilação de tau; • Astrócitos ativados; • IL-1β; • IL-6; • TNF-α; • Proteína fosfatase 2A (PP2A).	Investigar se a infecção periférica com <i>P. gingivalis</i> causa hiperfosforilação de tau usando ratos selvagens <i>Sprague Dawley</i> (SD) e células HT-22.	4 ou 12 semanas.	Infecção intravenosa por <i>P. gingivalis</i> pode induzir hiperfosforilação de tau por meio da redução da atividade da PP2A através do desencadeamento de inflamação sistêmica e neuroinflamação em ratos SD do tipo selvagem. Estas descobertas fornecem evidências laboratoriais para conectar a infecção por <i>P. gingivalis</i> à hiperfosforilação de tau.
F. Zeng <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁵⁰⁾	Estudo experimental em ratos	• Recetor para produtos finais de glicação avançada (RAGE); • Influxo de Aβ; • Infecção por <i>P. gingivalis</i>; • Catepsina B (CatB); • NF-κB/RAGE.	Testar a hipótese de que o RAGE em células endoteliais cerebrais contribui para o influxo periférico de A β durante a infecção crônica por <i>P. gingivalis</i> .	3 semanas.	A regulação positiva de RAGE dependente da ativação CatB/NF- κ B em células endoteliais cerebrais medeia a amiloidogênese cerebrovascular durante a infecção por <i>P. gingivalis</i> , destacando um novo mecanismo para o envolvimento da periodontite na DA e no processo patológico.
C. Yamada <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁵¹⁾	Estudo experimental <i>in vitro</i>	• Fosfoglicerol dihidroceramida (PGDHC); • LPS isolado de <i>P. gingivalis</i>; • Aβ₄₂ solúvel; • APP; • Tau fosforilada (p-Tau); • Fatores de fenótipo secretor associado à senescência (SASP): β-galactosidase, CatB, TNF-α e IL-6; • SIRT-1.	Avaliar o potencial envolvimento de PGDHC no processamento amiloidogênico da APP, hiperfosforilação de tau e senescência celular, como característica-chave da patogênese da DA.	Sem referência ao tempo de follow-up.	A ceramida PGDHC derivada de <i>P. gingivalis</i> promove amiloidogênese e hiperfosforilação, bem como a produção de fatores SASP. Assim, a PGDHC pode representar uma nova classe de fatores de virulência derivados de bactérias para a DA associada à periodontite.

A. Kantarci <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁹⁾	Estudo experimental em ratos	• DP; • Perda óssea alveolar; • Microglia (imunomarcada com Iba1); • Nível de Aβ₄₂ insolúvel; • Microglia associada à placa (PAM); • IL-6; MCP-1; GM-CSF; IFN-γ; IL-10.	Testar o impacto da DP induzida experimentalmente por ligadura num modelo de rato com DA no processo inflamatório no cérebro e na função da microglia.	4 semanas.	Os resultados demonstraram que a DP aumenta a neuroinflamação em ratos <i>wild-type</i> (WT) e reduziu IL-10 em ratos 5xFAD e sugere que a microglia é central para a associação entre DP e DA.
Y. Sun <i>et al.</i> , 2020 ⁽²⁵⁾	Estudo de randomização mendeliana bidirecional	• Variáveis experimentais de periodontite: 5 ou 7 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs); • Variáveis experimentais de DA: 20 SNPs.	Investigar a potencial relação causal entre PC e DA na população de ancestralidade europeia usando um método de randomização mendeliana bidirecional de duas amostras.	Sem referência ao tempo de <i>follow-up</i> .	A partir da análise de dados dos estudos de associação de genoma completo (GWAS), não há nenhuma evidência de que a periodontite é um fator causal de DA e de responsabilidade genética para a DA associada ao risco de periodontite.
J. Díaz-Zúñiga <i>et al.</i> , 2020 ⁽²³⁾	Estudo experimental em ratos	• Estirpes de <i>P. gingivalis</i> capsuladas (sorotipos K1, K2 ou K4); • Estirpe mutante não capsulada de <i>P. gingivalis</i> (GPA); • Reabsorção óssea alveolar; • Produção de citocinas; • Biomarcadores específicos de DA.	Avaliar se as estirpes capsuladas de <i>P. gingivalis</i> apresentam capacidades divergentes de induzir comprometimento cognitivo, neuroinflamação e neuropatologia semelhante à DA em ratos jovens submetidos a um curto período de infecção com diferentes sorotipos deste patógeno periodontal.	55 dias.	A periodontite é um importante fator de risco para a DA e <i>P. gingivalis</i> é um patógeno fundamental que liga essas doenças. Embora diferentes sorotipos de <i>P. gingivalis</i> possam aceder ao cérebro, os seus tipos capsulares específicos desempenham um papel central no ataque inflamatório crónico e no comprometimento cognitivo induzido pela infecção oral de curto prazo. Os sorotipos encapsulados mais virulentos são provavelmente mais rápidos a originar uma patologia semelhante à DA, acelerando o processo patogénico em comparação com os sorotipos menos virulentos.
X. Rong <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁾	Estudo experimental <i>in vitro</i>	• Proteína séricas (CFL-2; PCT β-1; RBP-4; triose-fosfato isomerase; CatB; haptoglobina; α1 anti-tripsina; CLU; fator de complemento B; ITI-H4); • LPS de <i>P. gingivalis</i> (PgLPS); • Aβ₁₋₄₀ e Aβ₁₋₄₂; • IL-6; IL-1β; TNF-α; PCR.	Identificar uma ligação direta de proteínas séricas entre DA e PC. Identificar e validar proteínas expressas diferencialmente em pacientes com PC e controles. Explorar o mecanismo molecular da CatB como um elo entre PC e DA <i>in vitro</i> .	Sem referência ao tempo de <i>follow-up</i> .	10 proteínas expressas diferencialmente foram identificadas entre os grupos PC e controle, enquanto, no estudo de validação, CFL-2, Cat B, CLU e ITI-H4 exibiram uma alteração significativa em todas as amostras séricas. Além disso, a CatB pode ser um elo entre a PC e a DA. Este estudo representa uma nova esperança para intervenções terapêuticas que podem prevenir a progressão e agravamento da DA.

M. Cheng <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁹⁾	Estudo experimental em ratos	• Infecção por <i>P. gingivalis</i>; • Apoptose de células do hipocampo; • Proteínas PSD-95 e NR2B; • Cálcio intracelular.	do Foi usado um modelo de infecção periférica por <i>P. gingivalis</i> para estudar os efeitos e mecanismos de <i>P. gingivalis</i> na apoptose de células do hipocampo em ratos SD.	4 e 12 semanas.	A alta expressão das proteínas NR2B e PSD-95 no hipocampo, causada pela infecção venosa por <i>P. gingivalis</i> , induz toxicidade de aminoácidos excitatórios, levando a um influxo extracelular de cálcio no hipocampo e, eventualmente, induzindo apoptose.
S. Zhang <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁵⁾	Estudo transversal e experimental em ratos*	• Periodontite induzida por ligadura; • DA induzida por Aβ₂₅₋₃₅; • TNF-α; IL-1; IL-6; PCR.	Examinar a associação entre saúde oral e cognição em humanos e ratos.	2016-2018	A periodontite pode aumentar as citocinas inflamatórias em modelos de ratos com DA.
Y. Leira <i>et al.</i> , 2019 ⁽⁵²⁾	Estudo experimental em ratos	• Níveis séricos de Aβ₁₋₄₀ e Aβ₁₋₄₂; • Perda óssea alveolar.	Determinar os níveis séricos de A β usando um modelo de PgLPS para induzir periodontite.	+5semanas.	PgLPS induzido pela periodontite produziu níveis séricos aumentados de A β . Mais estudos são necessários para confirmar estes resultados e investigar os mecanismos pelos quais a periodontite pode estar associada a uma superexpressão de A β .
R. Nie <i>et al.</i> , 2019 ⁽⁵³⁾	Estudo experimental em ratos	• Infecção por <i>P. gingivalis</i>; • IL-1β; AβPP₇₇₀; CatB; Aβ₁₋₄₂; Aβ₃₋₄₂; • NF-κB.	Testar a hipótese de que a infecção crônica por <i>P. gingivalis</i> aumenta a quantidade de A β nos tecidos inflamatórios periféricos e, portanto, contribui para a acumulação de A β no cérebro.	Sem referência ao tempo de follow-up.	A infecção por <i>P. gingivalis</i> induz a acumulação de A β em monócitos/macrófagos inflamatórios via ativação da sinalização CatB/NF- κ B e CatB desempenha papéis críticos na produção periférica de A β . CatB pode ser um novo alvo terapêutico para prevenir o início da DA relacionada à periodontite e a progressão patológica.

* Componente experimental em ratos do estudo.

J. Díaz-Zúñiga <i>et al.</i> , 2019 ⁽⁵⁴⁾	Estudo experimental	• LPS purificado de <i>A. actinomycetemcomitans</i> (sorotipos a, b ou c); • Microglia; • Células mistas do hipocampo; • Citocinas inflamatórias (IL-1β; IL-6; TNF-α); • Citocinas moduladoras (IL-4; IL-10); • Aβ₁₋₄₂;	Determinar se as células cerebrais reconhecem a variabilidade na conformação LPS dos sorotipos de <i>A. actinomycetemcomitans</i> .	Sem referência ao tempo de follow-up.	Os resultados mostraram que o tratamento com o sorotipo b-LPS desencadeia a secreção de citocinas pró-inflamatórias pela microglia, induz o encolhimento da neurite e aumenta os níveis extracelulares de A β ₁₋₄₂ , todas características fortemente associadas à etiologia da DA.
S. Dominy <i>et al.</i> , 2019 ⁽²²⁾	Estudo experimental em ratos	• <i>P. gingivalis</i>; • <i>Gingipains</i>; • Tau; • Ubiquitina; • Aβ₁₋₄₂; • Efeito da administração de inibidores de <i>gingipains</i> de moléculas.	Investigar a prevalência de <i>P. gingivalis</i> no cérebro com DA e elucidar possíveis mecanismos de ação dependentes de <i>P. gingivalis</i> na neurodegeneração e patologia da DA.	• Estudos Aβ: 6 semanas. • Estudos dos inibidores de <i>gingipain</i>: 10 semanas. • Infecção cerebral por <i>P. gingivalis</i>: 5 semanas - 10 semanas.	<i>P. gingivalis</i> e <i>gingipains</i> no cérebro têm um papel central na patogênese da DA. Os antígenos RgpB e Kgp no cérebro demonstraram independentemente uma correlação significativa com o diagnóstico de DA, carga de tau e carga de ubiquitina. Os presentes dados indicam que o tratamento com um inibidor potente e seletivo de Kgp reduzirá a infecção por <i>P. gingivalis</i> no cérebro e retardará ou evitará mais neurodegeneração e acumulação de patologia em pacientes com DA.
Y. Ding <i>et al.</i> , 2018 ⁽²⁴⁾	Estudo experimental em ratos	• Infecção por <i>P. gingivalis</i>; • Capacidade de aprendizagem e memória; • Níveis de expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNFα; IL-1β; IL-6).	Testar a hipótese de que a infecção periodontal por <i>P. gingivalis</i> pode causar declínio cognitivo via neuroinflamação dependente da idade.	Sem referência ao tempo de follow-up.	Os resultados sugerem que a infecção periodontal por <i>P. gingivalis</i> pode causar declínio cognitivo através da libertação das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e IL-1 β nos tecidos cerebrais de ratos de meia-idade.

V. Ilievski <i>et al.</i> , 2018 ⁽⁵⁵⁾	Estudo experimental longitudinal em ratos	• TNFα; IL-1β; IL-6; • Neuroinflamação; • Neurodegeneração; • Microgliose; • Astrogliose; • Aβ₄₂; • NFTs.	Testar a hipótese de que a exposição repetida de ratos WT C57BL/6 a <i>P. gingivalis</i> administrada oralmente resulta em neuroinflamação, neurodegeneração, microgliose, astrogliose e formação de placas amiloides intra e extracelulares e NFTs.	22 semanas.	É o primeiro estudo a mostrar a neurodegeneração e a formação de A β ₄₂ extracelular em ratos WT adultos jovens após a aplicação oral repetida de <i>P. gingivalis</i> . As características neuropatológicas observadas neste estudo sugerem fortemente que a infecção do patógeno periodontal crônica de baixo grau pode resultar no desenvolvimento de neuropatologia consistente com a da DA.
N. Ishida <i>et al.</i> , 2017 ⁽²¹⁾	Estudo experimental em ratos	• Função cognitiva; • Níveis de deposição de Aβ₄₀ e Aβ₄₂; • TNF-α; IL-1β; • PgLPS.	Investigar, usando um modelo de rato transgênico de DA, se a periodontite evocada por <i>P. gingivalis</i> modula as características patológicas da DA.	5 semanas.	A periodontite evocada por <i>P. gingivalis</i> pode exacerbar a deposição de A β no cérebro, levando a maiores prejuízos cognitivos, por um mecanismo que envolve o desencadeamento da inflamação cerebral.
Y. Liu <i>et al.</i> , 2017 ⁽⁵⁶⁾	Estudo experimental em ratos	• Efeitos potenciais de Rgp e Kgp; • Ativação celular da microglia; • Expressão de mediadores pró-inflamatórios.	Esclarecer os efeitos potenciais de Rgp e Kgp na ativação celular da microglia residente no cérebro.	Sem referência ao tempo de <i>follow-up</i> .	Rgp e Kgp estão envolvidos na ativação celular da microglia após a infecção no cérebro, embora nenhuma informação sobre os seus efeitos na microglia esteja disponível de momento.

Z. Wu <i>et al.</i> , 2017 ⁽⁷⁾	Estudo experimental em ratos	• PgLPS; • Neuroinflamação e disfunção neural; • Aprendizagem e função de memória; • APP; CatB; TLR2; IL-1β; • Acumulação intracelular de Aβ.	Testar a hipótese de que a Cat B desempenha um papel crítico no início da neuroinflamação e disfunção neural após a exposição sistêmica crônica a PgLPS em ratos.	5 semanas.	A exposição sistêmica crônica a PgLPS induz fenótipos semelhantes à DA, incluindo déficits de aprendizagem e memória, neuroinflamação mediada por microglia e acumulação de A β , em ratos de meia-idade; além disso, esses efeitos são dependentes de CatB. Estas observações sugerem fortemente que a CatB desempenha um papel crítico na ligação entre a periodontite e a DA. Portanto, CatB pode ser um alvo terapêutico para prevenir o declínio cognitivo associado à periodontite na DA.
S. Poole <i>et al.</i> , 2015 ⁽⁵⁷⁾	Estudo experimental em ratos	• Patógenos periodontais (<i>P. gingivalis</i>; <i>T. denticola</i>; <i>T. forsythia</i> e <i>Fusobacterium nucleatum</i>); • Resposta imune inata; • Microglia.	Explorar a associação entre patógenos/DP e DA usando ratos ApoE ^{-/-} como modelo. Testar a hipótese de que agentes infecciosos e/ou os seus componentes de doenças orais, como a periodontite, podem aceder ao cérebro e modular a inflamação local do sistema nervoso central (SNC).	12 e 24 semanas.	Os resultados mostram que o patógeno oral <i>P. gingivalis</i> foi capaz de aceder ao cérebro de ratos ApoE ^{-/-} e, assim, contribuiu para complementar a ativação com lesão neuronal por espectador. Na ausência de deposição fibrilar A β , os neurónios permanecem vulneráveis ao dano mediado pelo complemento de <i>P. gingivalis</i> acedendo o cérebro.
S. Poole <i>et al.</i> , 2013 ⁽¹⁸⁾	Estudo experimental <i>postmortem</i>	• Bactérias periodontais (<i>P. gingivalis</i>; <i>T. denticola</i>; <i>T. forsythia</i>); • LPS de bactérias periodontais.	Determinar se as principais bactérias da DP (<i>T. denticola</i> , <i>T. forsythia</i> e <i>P. gingivalis</i>) e/ou componentes bacterianos estão presentes no tecido cerebral <i>postmortem</i> de indivíduos com e sem demência.	Sem referência ao tempo de <i>follow-up</i> .	Os LPS de bactérias periodontais podem aceder ao cérebro com DA durante a vida, visto que a marcação nos controles correspondentes, com intervalo <i>postmortem</i> equivalente/mais longo, estava ausente. A demonstração de um conhecido fator de virulência relacionado ao patógeno oral crônico atingindo o cérebro humano sugere um papel inflamatório na patologia da DA existente.

A maioria dos estudos analisados chegaram à conclusão que existe uma ligação entre a doença periodontal (DP) e a doença de Alzheimer (DA)^(1,2,14-23,4,24,45-53,5,54-57,6-9,11,12).

Grande parte dos autores afirmaram que a DP pode ser um fator de risco para a DA e outros tipos de demência^(4,8,11,14,15,45,47). Além disso, vários estudos determinaram igualmente uma associação entre a DP e o comprometimento cognitivo^(5,12,15-17,20,48), afirmando que história de DP pode ser um fator importante para as funções cognitivas em idosos⁽¹⁶⁾. Ide *et al.* descobriram uma deterioração das habilidades cognitivas ao longo dum período de 6 meses em pacientes com DA e com DP, em comparação com aqueles sem DP⁽²⁰⁾.

Adicionalmente, verificou-se a existência de uma ligação entre patógenos periodontais e DA, sendo que esta associação foi mais forte em adultos mais velhos⁽⁶⁾. Um estudo observacional⁽⁴⁶⁾ verificou que a higiene oral, higiene das próteses e a saúde periodontal não eram favoráveis em residentes de lares de idosos, concluindo que problemas orais, principalmente a periodontite, parece aumentar em indivíduos que sofrem de demência.

Uma das possíveis vias de ligação entre DP e DA discutidas na maioria dos estudos analisados foi a entrada de patógenos periodontais e seus produtos no cérebro^(18,22,23,57). Poole *et al.* ⁽¹⁸⁾ concluíram, num estudo *postmortem*, que os lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias periodontais podem aceder ao cérebro com DA durante a vida. A demonstração de um fator de virulência relacionado a um patógeno oral crônico atingindo o cérebro humano sugeriu um papel inflamatório na patologia da DA existente⁽¹⁸⁾.

Entre todos os patógenos periodontais, *P. gingivalis* foi o mais citado nos artigos analisados como elo de ligação entre DP e DA, sendo considerada um patógeno fundamental que liga as duas doenças⁽²³⁾. No estudo de Dominy *et al.*, concluíram que *P. gingivalis* e as suas *gingipains* no cérebro têm um papel central na patogénese da DA e demonstraram uma correlação significativa dos antígenos RgpB e Kgp no cérebro com o diagnóstico de DA, carga de tau e carga de ubiquitina⁽²²⁾. Tang *et al.* forneceram ainda evidências laboratoriais que ligam a infecção por *P. gingivalis* à hiperfosforilação de tau⁽²⁾.

Outro estudo⁽²³⁾ afirmou que, embora diferentes sorotipos de *P. gingivalis* possam aceder ao cérebro, os seus tipos capsulares específicos desempenham um papel central no ataque inflamatório crónico e no comprometimento cognitivo induzido pela infeção oral de curto prazo, sendo os sorotipos encapsulados mais virulentos provavelmente mais rápidos a originar uma patologia semelhante à DA, acelerando o processo patogénico em comparação com os sorotipos menos virulentos.

Uma relação entre DP e o aumento de citocinas inflamatórias também foi encontrada em vários estudos^(15,24,54). Segundo Ding *et al.*, a infeção periodontal por *P. gingivalis* pode causar declínio cognitivo através da libertação das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e IL-1 β nos tecidos cerebrais de ratos de meia-idade⁽²⁴⁾. Da mesma forma, os resultados de Díaz-Zúñiga *et al.* mostraram que o sorotipo b-LPS de *A. Actinomycetemcomitans* (patógeno periodontal) desencadeia a secreção de citocinas pró-inflamatórias pela microglia e aumenta os níveis extracelulares de A β ₁₋₄₂⁽⁵⁴⁾. Estes resultados demonstraram que a DP contribui para o aumento da neuroinflamação e sugerem ainda que a microglia é central para a associação entre DP e DA⁽⁹⁾.

Sochocka *et al.*, afirmaram que é muito provável que a presença de fonte adicional de mediadores pró-inflamatórios, como a DP, possa não iniciar a DA, mas exacerbar a inflamação sistémica e, assim, aprofundar as lesões neurodegenerativas⁽¹²⁾.

A acumulação de A β , o aumento dos seus níveis séricos e a exacerbação da sua deposição no cérebro, foram associados à DP, a *P. gingivalis* e aos LPS de *P. gingivalis* (PgLPS) induzidos^(21,49,52). Ilievski *et al.* mostraram existir neurodegeneração e formação de A β ₄₂ extracelular em ratos *wild-type* (WT) adultos jovens após a aplicação oral repetida de *P. gingivalis*, sugerindo que a infeção crónica de baixo grau por este patógeno periodontal pode resultar no desenvolvimento de neuropatologia consistente com a da DA⁽⁵⁵⁾.

Uma nova classe de fatores de virulência para DA, derivados de bactérias associadas à DP, foi proposta num artigo⁽⁵¹⁾. Yamada *et al.*, afirmaram que a ceramida PGDHC derivada de *P. gingivalis* promove amiloidogénese e

hiperfosforilação, bem como a produção de fatores de fenótipo secretor associado à senescência (SASP)⁽⁵¹⁾.

Por sua vez, Dominy *et al.*, demonstrou que o tratamento com um inibidor potente e seletivo de Kgp poderá reduzir a infecção por *P. gingivalis* no cérebro e retardar ou evitar maior neurodegeneração e acumulação de patologia em pacientes com DA⁽²²⁾.

Por último, alguns dos artigos incluídos destacaram um novo mecanismo para o envolvimento da periodontite na DA e no processo patológico⁽⁵⁰⁾. Zeng *et al.*, concluíram que a regulação positiva do recetor para produtos finais de glicação avançada (RAGE), dependente da ativação CatB/NF-κB em células endoteliais cerebrais, medeia a amiloidogénese cerebrovascular durante a infecção por *P. gingivalis*⁽⁵⁰⁾. De forma concordante, Nie *et al.*, determinaram que a infecção por *P. gingivalis* induz a acumulação de Aβ em monócitos/macrófagos inflamatórios via ativação da sinalização CatB/NF-κB, concluindo que catepsina B (CatB) desempenha papéis críticos na produção periférica de Aβ⁽⁵³⁾. A exposição sistémica crónica a PgLPS induz fenótipos semelhantes à DA, sendo que esses efeitos são dependentes de CatB⁽⁷⁾. Desta forma, CatB surge como um elo entre DP e DA e como um novo alvo terapêutico para prevenir o início da DA relacionada à DP, a sua progressão patológica e agravamento^(1,7,53).

DISCUSSÃO



IV. DISCUSSÃO

Na literatura atual^(8,13,24,49) está bem estabelecido que a doença periodontal (DP), sendo uma doença inflamatória crônica de origem infecciosa, pode estar relacionada com várias doenças sistêmicas, inclusivamente doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (DA)⁽¹³⁾. O papel da DP na exacerbação de doenças sistêmicas, pode ser explicado pelo processo inflamatório local decorrente e que é capaz de induzir um estado inflamatório sistêmico, através de mecanismos que incluem a disseminação de citocinas pró-inflamatórias e/ou bactérias orais para locais extra-orais ou até para a corrente sanguínea⁽¹⁾. Desta forma, evidências crescentes têm sugerido que estados inflamatórios crônicos podem levar a um aumento do risco de DA⁽¹⁰⁾.

Os resultados obtidos na presente revisão sistemática corroboram esta associação, dado que, dos 36 estudos incluídos, 34 afirmaram que existe uma ligação entre DP e DA^(1,2,14–23,4,24,45–53,5,54–57,6–9,11,12). Contudo, apesar das evidências da existência de uma associação entre DP e DA, o mecanismo subjacente pelo qual as duas patologias se relacionam permanece incerto. Assim sendo, várias vias de ligação entre DP e DA foram discutidas nos artigos analisados, sendo as mais referidas: a invasão do tecido cerebral por patógenos periodontais e seus produtos (dano direto)^(18,22,23,57); a libertação de subprodutos bacterianos no cérebro através da invasão da corrente sanguínea (dano indireto)⁽⁶⁾ e o impacto direto dos nervos periféricos⁽⁶⁾. Além disso, estas vias de ligação propostas, têm várias consequências associadas inerentes ao seu processo, que podem, por sua vez, contribuir também para a ligação da DP e DA, como por exemplo: patógenos periodontais que afetam as citocinas cerebrais⁽⁶⁾; o papel da *P. gingivalis* na inflamação sistêmica decorrente^(2,19); influências sobre a A β ^(15,21,49,50,52,55); o papel da microglia^(9,56); o papel da catepsina B (CatB)⁽⁷⁾ e o surgimento de novos fatores de virulência de bactérias periodontogénicas associados à DA⁽⁵¹⁾.

Invasão do tecido cerebral por patógenos periodontais e seus produtos

No estudo *postmortem* de Poole *et al.*, foi concluído que os lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias periodontais podem aceder ao cérebro

com DA durante a vida, sugerindo um papel inflamatório na patologia da DA existente⁽¹⁸⁾. Noutro estudo de Poole *et al.*⁽⁵⁷⁾, foi demonstrado que *P. gingivalis* é capaz de aceder ao cérebro de ratos ApoE^(-/-) *in vivo* e assim contribuir para a ativação do complemento com lesão neuronal. A deteção de *P. gingivalis* em cérebros de ratos *in vivo* fornece evidências para apoiar a associação de DP e DA e, a cascata do complemento ativada em resposta à infeção cerebral direta por *P. gingivalis*, apoia a conclusão de que a inflamação local crónica está envolvida no desenvolvimento de DA⁽⁵⁷⁾. Os resultados deste estudo⁽⁵⁷⁾ apresentaram também uma dominância de *P. gingivalis* no acesso ao cérebro, em comparação com *T. denticola* e *T. forsythia* e sugerem que *T. forsythia*, sendo uma bactéria imóvel sem fímbrias, é provavelmente incapaz de transmigrar para o cérebro. Desta forma, a virulência da bactéria pode ter contribuído para a sua acessibilidade ao cérebro⁽⁵⁷⁾. Ilievski *et al.* detetaram, igualmente, a presença de DNA genómico de *P. gingivalis* no cérebro de ratos experimentais e a localização intracelular de *P. gingivalis* e *gingipains* na microglia, astrócitos e neurónios, indicando que o DNA de *P. gingivalis* e possivelmente o patógeno vivo intacto, são translocados através da barreira hematoencefálica (BHE)⁽⁵⁵⁾. Por sua vez, Choi *et al.*⁽¹⁴⁾ referiram que os periodontopatógenos podem entrar na circulação sistémica e cruzar a BHE para invadir o cérebro. Uma vez dentro do cérebro, os LPS dos patógenos podem estimular a produção de citocinas, causando um aumento do estado inflamatório. Certos produtos de patógenos podem ainda induzir a formação de A β e proteína tau, ambas características da DA⁽¹⁴⁾. De forma concordante, Dominy *et al.*⁽²²⁾, identificaram *P. gingivalis* e as suas *gingipains* no cérebro de pessoas com DA e concluíram que estes elementos têm um papel central na patogénese da DA. A infeção por *P. gingivalis* originou a colonização do cérebro e levou ao aumento da produção de A β . Adicionalmente, os resultados deste artigo⁽²²⁾ demonstraram que *gingipains* são neurotóxicas *in vitro* e *in vivo*, tendo efeitos prejudiciais sobre a proteína tau. Assim, este grupo de autores projetou inibidores de pequenas moléculas que visam as *gingipains* (mais concretamente Kgp), com o objetivo de bloquear essa neurotoxicidade. A redução da carga bacteriana, o bloqueio da produção de A β , a redução da neuroinflamação e o resgate de neurónios do hipocampo, foram os efeitos obtidos pelo tratamento com estes inibidores seletivos. Desta forma, os resultados obtidos por Dominy *et al.* demonstraram potenciais benefícios para o

tratamento da colonização cerebral por *P. gingivalis* na DA e para retardar ou evitar maior neurodegeneração e acumulação de patologia em pacientes com DA⁽²²⁾. Conformemente, os resultados obtidos por Beydoun *et al.*⁽⁶⁾ complementam as evidências que sugerem que a erradicação de *P. gingivalis*, entre outros patógenos, pode ser um meio eficaz para retardar o início da DA. Este estudo teve vários pontos fortes, incluindo o uso de uma amostra significativa e representativa, inclusão de adultos de meia-idade (≥ 45 anos), longo período de acompanhamento (26 anos), a metodologia realizada e ajuste para potenciais fatores de confusão⁽⁶⁾. Porém, também apresentou algumas limitações: desenho de estudo observacional, possibilidade de subdiagnóstico de DA e outras demências, realização de um exame oral parcial e viés de confusão residual.

Díaz-Zúñiga *et al.*⁽²³⁾ também concluíram que *P. gingivalis* é capaz de invadir o cérebro, porém referiram um papel central dos seus tipos capsulares no ataque inflamatório crônico e no comprometimento cognitivo. Deste modo, afirmaram que os sorotipos capsulares mais virulentos são provavelmente mais rápidos a originar uma patologia semelhante à DA, acelerando o processo patogénico comparativamente com os sorotipos menos virulentos. Assim sendo, estirpes encapsuladas mais virulentas têm maior capacidade de induzir efetivamente o aparecimento de marcadores cerebrais de DA, demonstrando o papel central dos polissacarídeos capsulares na ativação da imunidade inata e inflamação na patologia semelhante à DA desencadeada por *P. gingivalis*⁽²³⁾.

Libertação de subprodutos bacterianos no cérebro através da invasão da corrente sanguínea

Beydoun *et al.*, referiram que patógenos bacterianos podem espalhar-se das regiões periodontais para a corrente sanguínea até outros órgãos do corpo⁽⁶⁾. De forma concordante, Tang *et al.*⁽²⁾, afirmaram que a presença de *P. gingivalis* no sistema circulatório pode iniciar o processo de neuroinflamação através de 3 potenciais vias: a entrada de *P. gingivalis* no cérebro através dos órgãos circunventriculares (zonas sem BHE contígua); a entrada direta no cérebro através de uma BHE com permeabilidade alterada devido a condições inflamatórias crônicas de longo prazo e o desencadeamento de inflamação sistémica e indução da secreção de citocinas inflamatórias, que irão

consequentemente originar neuroinflamação. Uma limitação deste estudo⁽²⁾ foi o facto dos autores não terem conseguido detetar a presença de *P. gingivalis* ou *gingipains* no cérebro, no entanto, descobriram que esta pode desencadear inflamação sistémica, sugerindo que a neuroinflamação pode ser o seu resultado. Esta limitação pode ser explicada pelas estirpes utilizadas no estudo (estirpes mais virulentas têm maior resistência), os modelos animais e a idade (a vulnerabilidade do cérebro é diretamente proporcional à idade)⁽²⁾.

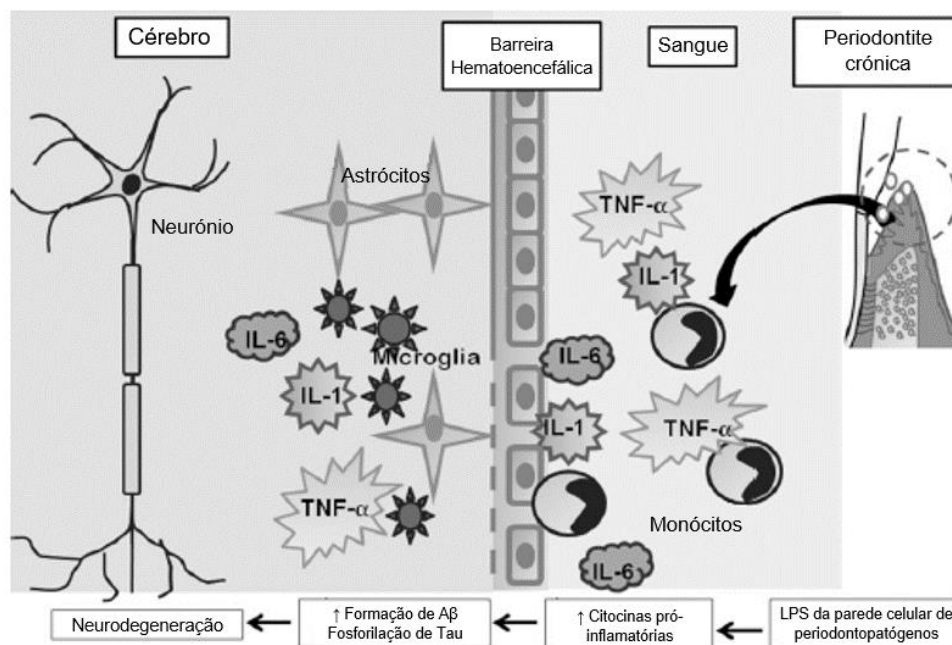


Figura 2 - Papel da periodontite crónica na doença de Alzheimer. (Adaptada de: Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(4):391–404.)

Patógenos periodontais podem afetar as citocinas cerebrais por meio de vias sistémicas ou neurais

Vários artigos referiram uma relação entre DP e o aumento de citocinas inflamatórias^(4,6,14,15,24,49,54). Segundo Choi *et al.*⁽¹⁴⁾, a DP pode contribuir para o desenvolvimento de demência ao induzir um estado inflamatório sistémico. No decorrer da DP ocorre uma libertação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF-α, que podem ser transportados através da BHE para o cérebro, causando inflamação no tecido cerebral. Após a inflamação prolongada, os produtos Aβ acumulam-se, o que, por sua vez, induz uma maior produção de citocinas, gerando um ciclo de *feedback* de inflamação crescente e destruição

do tecido⁽¹⁴⁾. De forma idêntica, Díaz-Zúñiga *et al.* mostraram que o LPS do sorotipo b de *A. Actinomycetemcomitans* desencadeia a secreção de citocinas pró-inflamatórias pela microglia e induz características associadas à DA, como o aumento dos níveis extracelulares de A β ₁₋₄₂, podendo assim aumentar o risco de DA⁽⁵⁴⁾. Adicionalmente, foi referido ainda que diferentes sorotipos de *A. Actinomycetemcomitans* têm virulência distinta de acordo com a antigenicidade dos seus LPS, fazendo com que LPS de sorotipos diferentes desencadeiem respostas imunes distintas que irão afetar diferencialmente as células do hipocampo. Contudo, uma limitação deste artigo foi o facto de ser um estudo *in vitro*, sendo necessário estudos *in vivo*⁽⁵⁴⁾. Do mesmo modo, Ding *et al.*⁽²⁴⁾, concluíram que a infeção periodontal por *P. gingivalis* pode causar neuroinflamação dependente da idade e declínio cognitivo através da libertação das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e IL-1 β nos tecidos cerebrais de ratos de meia-idade. Além disso, comprovaram que TNF- α ativa células gliais, levando ao aumento da proteína precursora de amilóide (APP) e depósitos de A β *in vitro*. Contudo, os resultados obtidos neste estudo não verificaram a ativação da microglia (embora a sua ativação seja uma marca da neuroinflamação), não comprovaram qual a via de mediação envolvida na inflamação cerebral (circulação sistémica e/ou vias neurais diretas) e apesar de terem considerado as principais citocinas envolvidas na neuroinflamação, estas não representam toda uma gama de citocinas inflamatórias, sendo necessário considerar outras⁽²⁴⁾. Beydoun *et al.*, também referiram que os mediadores inflamatórios da DP, incluindo citocinas, quimiocinas e prostaglandinas, podem contribuir para a DA ao desencadear inflamação cerebral⁽⁶⁾. Por sua vez, Kim *et al.* afirmaram que a DP causa um aumento nos níveis de proteínas inflamatórias e que a circulação de citocinas induzidas pela DP ativou o sistema nervoso central (SNC) (mais especificamente a microglia), o que levou à produção de A β e proteínas tau fosforiladas⁽⁸⁾. Chen *et al.* também referiram que fatores pró-inflamatórios devidos à DP podem induzir lenta e progressivamente alterações neurodegenerativas que levam ao desenvolvimento de DA, fazendo com que doenças infecciosas associadas a inflamação de baixo grau possam ter um papel substancial na patogénese de DA⁽⁴⁾.

***P. gingivalis* e inflamação sistêmica**

Apesar da variedade de vias de ligação entre DP e DA supracitadas, o patógeno periodontal, *P. gingivalis*, foi referido mais frequentemente como o elo de ligação entre as duas patologias na maioria dos estudos analisados.

Cheng *et al.*, referiram que *P. gingivalis* tem efeitos na apoptose de células do hipocampo de ratos *Sprague Dawley* (SD), tendo demonstrado alterações na morfologia dessas células após injeções com este patógeno. A infecção por *P. gingivalis* pode levar à apoptose de células do hipocampo de ratos SD através da neurotoxicidade excitatória, o que pode promover a ocorrência e o desenvolvimento de DA⁽¹⁹⁾. Por sua vez, Tang *et al.* forneceram evidências de ligação entre a hiperfosforilação de tau e a infecção por *P. gingivalis*, demonstrando que *P. gingivalis* desencadeia inflamação sistêmica e neuroinflamação no hipocampo, o que pode causar tauopatias no cérebro, por meio da inibição da proteína fosfatase 2A (PP2A)⁽²⁾. Contudo, não foi testada a especificidade de *P. gingivalis* na indução da hiperfosforilação de tau, pelo que é necessário estudar se outros microrganismos também podem causar este efeito ao induzir inflamação sistêmica.

Influências sobre a A β

Grande parte dos estudos verificaram a existência de consequências sobre a A β , após o estabelecimento da DP^(15,21,49,50,52,55). Ilievski *et al.*⁽⁵⁵⁾ referiram que a infecção oral por *P. gingivalis* resulta em neuroinflamação, neurodegeneração, microgliose, astrogliose, formação de placa amilóide e emaranhados neurofibrilares (NFTs) e demonstraram a existência de neurodegeneração e formação de A β ₄₂ extracelular em ratos WT adultos jovens após a aplicação oral repetida deste patógeno. Assim, os resultados deste estudo⁽⁵⁵⁾ sugeriram que a infecção crônica de baixo grau por este patógeno pode resultar no desenvolvimento de neuropatologia consistente com a da DA, tal e qual como também referido por Chen *et al.*⁽⁴⁾. Por sua vez, Zeng *et al.*⁽⁵⁰⁾, concluíram que a infecção por *P. gingivalis* aumenta o transporte de A β da periferia para o cérebro e que aumenta a expressão do recetor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) em células endoteliais cerebrais, resultando no aumento do influxo de A β . Os resultados deste estudo demonstraram um aumento da carga de A β no

cérebro de ratos⁽⁵⁰⁾. Da mesma forma, Zhang *et al.*, afirmaram que a DP pode promover a deposição de A β no cérebro⁽¹⁵⁾.

Adicionalmente, a acumulação de A β , o aumento dos seus níveis séricos e a exacerbação da sua deposição no cérebro, também foram associados a *P. gingivalis* e aos seus LPS por Kamer *et al.* ⁽⁴⁹⁾, Leira *et al.* ⁽⁵²⁾ e Ishida *et al.* ⁽²¹⁾. Os resultados de Kamer *et al.* ⁽⁴⁹⁾ mostraram que as medidas clínicas da DP, em idosos cognitivamente saudáveis, estão associadas positivamente à magnitude da acumulação de A β no cérebro, sugerindo que a inflamação/infeção periodontal pode aumentar o risco de deposição de A β no cérebro. Leira *et al.* ⁽⁵²⁾ demonstraram que os LPS de *P. gingivalis* (PgLPS) induzidos pela DP produziram níveis séricos aumentados de A β e que a acumulação de A β_{1-42} nos neurónios está associada a fenótipos tipo DA nos cérebros de ratos. Uma correlação positiva entre perda óssea alveolar e o aumento dos níveis de A β_{1-42} foi também referida. Porém, este estudo teve várias limitações associadas: amostra modesta de animais, falta de grupo controle e grupo de infecção com um placebo, deficiências no modelo animal utilizado, modelo de indução de LPS requereu múltiplas injeções e falta de biomarcadores de ativação ou lesão do endotélio vascular⁽⁵²⁾. Finalmente, Ishida *et al.* ⁽²¹⁾ concluíram que a DP evocada por *P. gingivalis* pode exacerbar a deposição de A β por um mecanismo que envolve o aparecimento de inflamação cerebral, uma vez que a inflamação crónica no cérebro tem um papel importante na DA e é caracterizada pela produção de citocinas e pela microglia ativada. Porém, devido às diferenças individuais entre os modelos animais, não foi possível confirmar claramente que o aumento da inflamação cerebral era devido a *P. gingivalis*⁽²¹⁾.

Papel da Microglia

O papel da microglia no desencadeamento da neuroinflamação decorrente da inflamação sistémica provocada pela DP, foi um mecanismo referido em alguns dos artigos analisados. Liu *et al.* ⁽⁵⁶⁾ concluíram que as *gingipains* Rgp e Kgp têm efeitos potenciais na ativação da microglia após infecção cerebral, embora nenhuma informação sobre os seus efeitos na microglia esteja atualmente disponível. A ocorrência de neuroinflamação através da ativação contínua da microglia, demonstra que esta é um fator chave para a patologia de DA⁽⁵⁶⁾. Kantarci *et al.* ⁽⁹⁾, demonstraram que a DP aumenta a neuroinflamação em ratos

WT, ao mesmo tempo que interrompe a resposta neuroinflamatória e reduz IL-10 em modelos de rato com DA (ratos 5xFAD). Uma descoberta importante deste estudo foi a conclusão de que a DP experimental teve impacto na microglia e no perfil de citocinas cerebrais. O aumento da ativação da microglia causado pela DP, em conjunto com o facto da resposta exagerada da microglia ativada ser conhecida por contribuir para a patogénese da DA, fez com que os autores sugerissem que a microglia é central para a associação entre DP e DA. Adicionalmente, o impacto da DP no perfil de citocinas cerebrais, sugere um processo imunológico deficiente que é capaz de originar uma resposta inflamatória interrompida, podendo esta ser a base da ligação entre DP e DA. Os resultados obtidos neste artigo⁽⁹⁾ comprovaram ainda que a DP aumenta o nível de A β insolúvel e que, paralelamente a este aumento, houve uma diminuição da microglia associada às placas A β em ratos 5xFAD com DP induzida. Assim, foi proposto que a resposta inflamatória adicional decorrente da DP, origina uma falha na microglia em funcionar como barreira protetora, aumentando a neurotoxicidade. Deste modo, a microglia é um elo crucial entre a inflamação induzida por DP e DA acelerada⁽⁹⁾. Um ponto forte deste estudo é o modelo de indução de DP utilizado (indução de DP por ligadura), que permitiu que ocorresse uma transição de microbiomas comensais para patogénicos nos tecidos periodontais, tal e qual como sucede em humanos.

Papel da Catepsina B

Vários artigos destacaram um novo mecanismo para o envolvimento da DP na DA e no seu processo patológico. Zeng *et al.* ⁽⁵⁰⁾ comprovaram a existência de um papel de CatB na regulação da expressão de NF- κ B/RAGE (CatB e inibidores específicos de NF- κ B diminuíram a expressão aumentada de RAGE), afirmando que CatB pode estar envolvida na patogénese da DA ao prolongar a ativação de NF- κ B durante a infeção por *P. gingivalis*. Deste modo, estes autores concluíram que a regulação positiva de RAGE, dependente da ativação CatB/NF- κ B em células endoteliais cerebrais, medeia a amiloidogénese cerebrovascular durante a infeção por *P. gingivalis*⁽⁵⁰⁾. Da mesma forma, Nie *et al.* ⁽⁵³⁾, concluíram que a infeção por *P. gingivalis* induz a produção de A β em monócitos/macrófagos inflamatórios através da ativação CatB/NF- κ B, referindo que CatB desempenha papéis críticos na produção periférica de A β . Este estudo

foi o primeiro a sugerir que os monócitos/macrófagos inflamatórios são uma fonte periférica de A β durante a infecção por *P. gingivalis*⁽⁵³⁾. Segundo Wu *et al.* ⁽⁷⁾ a exposição sistêmica crônica a PgLPS induz fenótipos semelhantes à DA, sendo esses efeitos dependentes de CatB. Os autores referiram que CatB tem um papel crítico na neuroinflamação e disfunção neuronal após a exposição a PgLPS, que por sua vez leva ao aumento da expressão de CatB na microglia e neurônios ⁽⁷⁾. Rong *et al.* ⁽¹⁾ verificaram a existência de uma associação entre DP e DA com CatB como elo entre as duas doenças. O nível de CatB foi aumentado juntamente com o aumento drástico nos níveis A β ₁₋₄₀ e A β ₁₋₄₂ em células tratadas com PgLPS⁽¹⁾. Assim sendo, CatB surge como um elo entre DP e DA e como um possível alvo terapêutico para prevenir o início da DA relacionada à DP, a sua progressão patológica e o seu agravamento^(1,7,53).

Nova classe de fatores de virulência derivados de bactérias periodontogênicas associados à doença de Alzheimer

Yamada *et al.* ⁽⁵¹⁾, propuseram uma nova classe de fatores de virulência para DA, derivados de bactérias periodontais. A ceramida PGDHC derivada de *P. gingivalis* promove amiloidogênese e hiperfosforilação, bem como a produção de fatores de fenótipo secretor associado à senescência (SASP). Os autores referiram ainda que houve um aumento da secreção de A β ₄₂ e expressão de APP e ocorrência de hiperfosforilação de tau como resposta à PGDHC⁽⁵¹⁾. Porém, este foi o único artigo incluído que referiu um papel de PGDHC no desenvolvimento de DA.

Relação bidirecional entre doença periodontal e doença de Alzheimer

Por outro lado, a existência de uma relação reversa, ou seja, entre demência e o desenvolvimento de DP foi também proposta em alguns dos artigos analisados. Segundo o estudo observacional de Zenthöfer *et al.* ⁽⁴⁶⁾, problemas orais, principalmente DP, parecem aumentar em indivíduos que sofrem de demência. Os resultados obtidos por estes autores indicam que a demência aumenta o risco de sofrer de DP⁽⁴⁶⁾. No artigo de Tzeng *et al.* ⁽⁴⁷⁾ é referido que a periodontite é frequentemente encontrada em pacientes com demência e outras doenças neurodegenerativas, dado que esses pacientes são gradualmente

menos capazes de realizar funções de higiene oral como a escovagem, utilização do fio dentário e ir ao dentista⁽⁴⁷⁾. No estudo de Ide *et al.* também referiram que pacientes com DA têm pior saúde oral do que os controles e que, quanto mais grave a demência, pior é a saúde oral⁽²⁰⁾. Os resultados obtidos por Kantarci *et al.*⁽⁹⁾ sugerem igualmente uma relação bidirecional entre DP e DA, uma vez que ratos 5xFAD apresentavam maior nível de perda óssea alveolar antes de ser induzida DP experimentalmente. Após a indução de DP ambos os modelos de ratos mostraram perda óssea alveolar significativamente aumentada. Deste modo, foi possível concluir que a condição semelhante à DA leva à perda óssea periodontal⁽⁹⁾. De forma concordante, o estudo de Kamer *et al.*, sendo um estudo transversal, considerou a existência de uma causalidade reversa, dado que a direção das associações observadas nesses tipos de estudos não pode ser determinada⁽⁴⁹⁾. Deste modo, é plausível afirmar a existência de uma relação bidirecional entre DP e DA.

Comorbidade entre doença periodontal e doença de Alzheimer

Os resultados obtidos por Sochocka *et al.*⁽¹²⁾, indicaram que o comprometimento cognitivo e/ou demência e a DP quando coexistem levam a uma maior inflamação sistêmica, em comparação com a prevalência de apenas uma dessas condições. Desta forma, os mediadores inflamatórios da DP podem contribuir para a exacerbar e compartilhar fatores de risco com a demência, levando à conclusão que é mais provável que a presença de uma fonte adicional de mediadores pró-inflamatórios, como a DP, possa não iniciar a DA, mas exacerbar a inflamação sistêmica e, assim, aprofundar as lesões neurodegenerativas⁽¹²⁾. Esta conclusão vai de encontro aos resultados obtidos por Ishida *et al.*⁽²¹⁾, que demonstraram que a infecção por *P. gingivalis* pode estar relacionada à exacerbação da DA, em vez de afetar o seu início. Lee *et al.* investigaram a associação entre a gravidade da DP e a incidência de demência e concluíram que indivíduos com DP grave ou que não receberam tratamento periodontal apresentaram maior risco de desenvolver demência⁽⁴⁵⁾. Noutro artigo dos mesmos autores⁽¹¹⁾, foi concluído que a DP está associada a um maior risco de desenvolver demência e os resultados obtidos sugeriram que as respostas inflamatórias têm maior probabilidade de afetar o comprometimento cognitivo do

que os efeitos diretos dos patógenos infecciosos. Do mesmo modo, os resultados obtidos por Ide *et al.* ⁽²⁰⁾ mostraram que a DP está associada ao aumento da gravidade da demência e a um declínio cognitivo mais rápido na DA, independentemente do estado cognitivo basal, embora essa associação não tenha sido clara. O estudo também proporciona evidências de um aumento no estado pró-inflamatório e diminuição no estado anti-inflamatório ao longo do período de acompanhamento nos participantes com DA com DP, apoiando um papel da inflamação sistêmica⁽²⁰⁾. Assim sendo, é plausível afirmar a existência de uma comorbidade entre DP e DA.

Doença periodontal como fator de risco para a doença de Alzheimer

Alguns dos artigos analisados sugeriram que a DP é um fator de risco para a DA. Choi *et al.* referiram que em comparação com pacientes sem DP, aqueles com DP apresentaram um risco 6% maior de desenvolver DA e que esta associação se manteve verdadeira após ajuste para fatores de confusão⁽¹⁴⁾. Holmer *et al.* obtiveram resultados semelhantes, afirmando que pacientes com DA exibiram pior estado de saúde oral do que os controles saudáveis, mesmo após ajuste para fatores de confusão⁽¹⁷⁾. Por sua vez, Tzeng *et al.* concluíram que pacientes com DP crônica têm um risco 2,5 vezes maior de desenvolver demência, mesmo após ajuste para outras comorbidades⁽⁴⁷⁾. Da mesma forma, Chen *et al.* concluíram que a exposição a DP crônica aumentou 1,707 o risco de DA⁽⁴⁾. Kim *et al.*, afirmaram ainda que os riscos de DA foram maiores em pacientes com DP com poucos dentes remanescentes⁽⁸⁾. No estudo de Iwasaki *et al.* ⁽⁴⁸⁾ verificaram que os indivíduos com DA tiveram uma diminuição da pontuação do teste cognitivo *Mini-Mental State Exam* em comparação com aqueles sem DP e sugeriram que a DP grave está associada a um risco duas vezes maior de declínio cognitivo. Apesar das limitações do estudo relativas à pequena amostra utilizada, os autores sugeriam ainda uma relação causal entre DP grave e a função cognitiva⁽⁴⁸⁾. Gil-Montoya *et al.* ⁽⁵⁾ concluíram que a DP está associada ao comprometimento cognitivo após ajuste para fatores de confusão, tendo os resultados mostrado uma associação estatisticamente significativa entre o nível clínico de inserção (CAL) e comprometimento cognitivo. O CAL é um processo crônico e gradual que pode ser influenciado pela deterioração da

capacidade de realizar uma correta higiene oral, tendo sido suposto como precedente ao comprometimento cognitivo. Assim sendo, poderá ser um fator de risco potencialmente modificável tanto para o declínio cognitivo, como para a demência. A hipótese da contribuição de um papel vascular no desenvolvimento de demências, em particular de DA, foi também proposta. Os autores referiram que o dano vascular seria uma ocorrência primária, que poderá contribuir para os processos neurodegenerativos⁽⁵⁾.

Após a compreensão e análise dos potenciais mecanismos de associação entre DP e DA acima descritos, é possível afirmar que, apesar da variabilidade existente, um ponto em comum presente em todos os casos é a inflamação sistêmica decorrente da DP que, por sua vez, é a origem de variadas consequências. Sendo assim, é possível referir que a ligação entre DP e DA encontrada na maioria dos estudos é provocada pela inflamação sistêmica^(5,11,12,16,20,45,49,50).

A existência de uma ligação entre DP e DA foi transversal à maioria dos estudos analisados^(1,2,14–23,4,24,45–53,5,54–57,6–9,11,12). Os resultados obtidos na presente revisão sistemática são consistentes com os de revisões sistemáticas e meta-análises recentes, que referiram uma associação entre DP e DA^(3,10,36–44,26,29–35). Apenas dois dos artigos incluídos não conseguiram confirmar a existência de um papel relevante da periodontite no desenvolvimento da DA^(13,25). Contudo, essa diversidade de conclusões poderá ser explicada pela presença de algumas limitações relacionadas à metodologia utilizada nesses estudos e a existência de um viés associado. Da mesma forma, a dificuldade em esclarecer indubitavelmente o mecanismo subjacente pelo qual a DP e DA se relacionam, pode ser explicado pelas limitações presentes em grande parte dos estudos, como: tamanhos reduzidos da amostra; grande heterogeneidade de definições de DP e DA; falta de acompanhamento ao longo de um período prolongado; diferenças nas metodologias utilizadas fazendo com que a comparação de resultados seja difícil; variedade de mecanismos fisiopatológicos implicados. No caso dos estudos experimentais, podem ainda surgir resultados díspares devido a diferenças nas estirpes de bactérias utilizadas, dosagem da

infecção administrada, método de inoculação de animais durante a infecção, diferença nos modelos de doença e composição genética dos ratos utilizados. Finalmente, no caso dos estudos observacionais, uma limitação associada é o próprio desenho observacional, que muitas vezes não é capaz de provar a sequência temporal necessária para poder inferir que DP é um fator etiológico da DA.

CONCLUSÃO



V. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos na presente revisão sistemática permitem concluir a existência de uma ligação entre doença periodontal (DP) e doença de Alzheimer (DA). Embora vários mecanismos biologicamente plausíveis tenham sido propostos para explicar a ligação entre as duas patologias, o mecanismo subjacente pelo qual as duas se relacionam permanece incerto. Não foi possível afirmar inequivocamente que a DP está ligada ao desenvolvimento da DA, dado que a causalidade não foi comprovada. Porém, é possível concluir que a DP é um fator de risco para o desenvolvimento da DA. Além disso, foi comprovado que a DP é capaz de agravar e contribuir para a patologia da DA. Uma ligação bidirecional e a existência de uma comorbidade associada às duas patologias também foi verificada.

Assim sendo, é importante que os profissionais de saúde tenham consciência desta ligação, uma vez que, ao contrário de fatores de risco imutáveis, como a genética e o envelhecimento, a DP é uma doença passível de ser tratada e o seu curso pode ser modificado, pelo que poderá ser possível prevenir ou impedir a progressão e exacerbação da DA.

O ponto em comum presente em todas as possíveis vias de ligação entre DP e DA discutidas foi a inflamação sistémica derivada da DP, comprovando que, de facto, estados inflamatórios crónicos podem contribuir para o aumento do risco de desenvolver DA.

P. gingivalis, patógeno chave da DP, foi significativamente associado à patologia da DA e à sua patogénese nos artigos analisados. Sendo possível concluir que tem um papel central na ligação entre as duas patologias.

Concluindo, estudos futuros devem ter em conta as limitações existentes nos estudos atuais e utilizar populações de estudo homogéneas e representativas, chegar a acordo nas definições de DP e DA, ter um período de acompanhamento prolongado, principalmente no caso de estudos observacionais, onde existiram mais limitações associadas. Contudo, no caso de estudos experimentais as limitações existentes também devem ser consideradas em estudos futuros. Adicionalmente, são necessários mais estudos experimentais que sejam

capazes de esclarecer a inter-relação entre DP e DA. Com esse objetivo, alguns grupos de autores estão atualmente a desenvolver estudos de investigação que parecem promissores para a compreensão da ligação da DP e da DA.

Fontes de Financiamento

O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

REFERÊNCIAS



VI. REFERÊNCIAS

1. Rong X, Xiang L, Li Y, Yang H, Chen W, Li L, et al. Chronic Periodontitis and Alzheimer Disease: A Putative Link of Serum Proteins Identification by 2D-DIGE Proteomics. *Front Aging Neurosci.* 2020;12(August):1–10.
2. Tang Z, Liang D, Cheng M, Su X, Liu R, Zhang Y, et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* and Its Underlying Mechanisms on Alzheimer-Like Tau Hyperphosphorylation in Sprague-Dawley Rats. *J Mol Neurosci.* 2021;71(1):89–100.
3. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Asociación entre enfermedad periodontal y demencia. Revisión de la bibliografía. *Neurología.* 2018;33(9):602–13.
4. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Res Ther.* 2017;9(1):1–7.
5. Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, et al. Is Periodontitis a Risk Factor for Cognitive Impairment and Dementia? A Case-Control Study. *J Periodontol.* 2015;86(2):244–53.
6. Beydoun MA, Beydoun HA, Hossain S, El-Hajj ZW, Weiss J, Zonderman AB. Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. *J Alzheimer's Dis.* 2020;75(1):157–72.
7. Wu Z, Ni J, Liu Y, Teeling JL, Takayama F, Collcutt A, et al. Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Brain Behav Immun [Internet].* 2017;65:350–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.002>
8. Kim D hyung, Jeong SN, Lee JH. Severe periodontitis with tooth loss as a modifiable risk factor for the development of Alzheimer, vascular, and mixed dementia: National Health Insurance Service-National Health Screening Retrospective Cohort 2002-2015. *J Periodontal Implant Sci.* 2020;50(5):303–12.
9. Kantarci A, Tognoni CM, Yaghmoor W, Marghalani A, Stephens D, Ahn JY, et al. Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep [Internet].* 2020;10(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75517-4>
10. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):242–71.
11. Lee YT, Lee HC, Hu CJ, Huang LK, Chao SP, Lin CP, et al. Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(2):301–5.

12. Sochocka M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A, Zwolińska K, Błachowicz O, Tomczyk T, et al. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(9):978–90.
13. Gil Montoya JA, Barrios R, Sanchez-Lara I, Ramos P, Carnero C, Fornieles F, et al. Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology*. 2020;37(1):11–8.
14. Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho HJ, et al. Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(6):1234–9.
15. Zhang S, Yang F, Wang Z, Qian X, Ji Y, Gong L, et al. Poor oral health conditions and cognitive decline: Studies in humans and rats. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(7):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234659>
16. Nilsson H, Sanmartin Berglund J, Renvert S. Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults. *J Clin Periodontol*. 2018;45(10):1142–9.
17. Holmer J, Eriksdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case–control study. *J Clin Periodontol*. 2018;45(11):1287–98.
18. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean SJ. Determining the Presence of Periodontopathic Virulence Factors in Short-Term Postmortem Alzheimer's Disease Brain Tissue. *Handb Infect Alzheimer's Dis*. 2017;105–17.
19. Cheng M, Tang Z, Liang D, Zeng F, Liu R, Lian Q, et al. The effects of *Porphyromonas gingivalis* on the apoptosis of hippocampal cells in Sprague-Dawley rats and its underlying mechanisms. *Int J Clin Exp Med*. 2020;13(1):300–9.
20. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2016;11(3):1–9.
21. Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, Hagiwara M, et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *npj Aging Mech Dis* [Internet]. 2017;3(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41514-017-0015-x>
22. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019;5(1):1–21.
23. Díaz-Zúñiga J, More J, Melgar-Rodríguez S, Jiménez-Unión M, Villalobos-Orchard F, Muñoz-Manríquez C, et al. Alzheimer's Disease-Like Pathology Triggered by *Porphyromonas gingivalis* in Wild Type Rats

- Is Serotype Dependent. *Front Immunol.* 2020;11(November):1–16.
24. Ding Y, Ren J, Yu H, Yu W, Zhou Y. Porphyromonas gingivalis, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing.* 2018;15(1):1–8.
 25. Sun YQ, Richmond RC, Chen Y, Mai XM. Mixed evidence for the relationship between periodontitis and Alzheimer's disease: A bidirectional Mendelian randomization study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0228206>
 26. Leira Y, Domínguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías-Peleiteiro JM, Takkouche B, et al. Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2017;48(1–2):21–31.
 27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7).
 28. Sousa L, Marques J, Firmino C, Frade F, Valentim O, Antunes A. Modelos de formulação da questão de investigação na prática baseada na evidência. *Rev Investig em Enferm* [Internet]. 2018;(September 2019):31–9. Available from: <https://repositorio-cientifico.essatla.pt/bitstream/20.500.12253/1287/1/artigo31-39.pdf>
 29. Ganesh PR, Karthikeyan R, Muthukumaraswamy A, Anand J. A potential role of periodontal inflammation in Alzheimer's disease: A review. *Oral Health Prev Dent.* 2017;15(1):7–12.
 30. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(4):391–404.
 31. Kamer AR, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Dasanayake A, Annam KRC, Corby P, et al. Alzheimer's Disease and Peripheral Infections: The Possible Contribution from Periodontal Infections, Model and Hypothesis. *Adv Alzheimer's Dis.* 2017;5:163–81.
 32. Singhrao SK, Olsen I. Are Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Microbullets for Sporadic Alzheimer's Disease Manifestation? *J Alzheimer's Dis Reports.* 2018;2(1):219–28.
 33. Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol* [Internet]. 2019;11(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1563405>
 34. Aguayo S, Schuh CMAP, Vicente B, Aguayo LG. Association between Alzheimer's disease and oral and gut microbiota: Are pore forming proteins the missing link? *J Alzheimer's Dis.* 2018;65(1):29–46.
 35. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol.* 2015;7(1):1–16.
 36. Ranjan R, Abhinay A, Mishra M. Can oral microbial infections be a risk

- factor for neurodegeneration? A review of the literature. *Neurol India*. 2018;66(2):344–51.
37. Maldonado A, Laugisch O, Bürgin W, Sculean A, Eick S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2018;22(7):2463–74.
 38. Maitre Y, Micheneau P, Delpierre A, Mahalli R, Guerin M, Amador G, et al. Did the Brain and Oral Microbiota Talk to Each Other? A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020;9(12):3876.
 39. Nadim R, Tang J, Dilmohamed A, Yuan S, Wu C, Bakre AT, et al. Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2020;35(9):821–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00648-x>
 40. Olsen I, Singhrao SK. Interaction between genetic factors, *Porphyromonas gingivalis* and microglia to promote Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol* [Internet]. 2020;12(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1820834>
 41. Sadrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(2):230–8.
 42. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, et al. Periodontitis and alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*. 2017;9(OCT):1–9.
 43. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean SJ. *Porphyromonas gingivalis* periodontal infection and its putative links with Alzheimer's disease. *Mediators Inflamm*. 2015;2015.
 44. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, et al. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(2):495.
 45. Lee YL, Hu HY, Huang LY, Chou P, Chu D. Periodontal Disease Associated with Higher Risk of Dementia: Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(9):1975–80.
 46. Zenthöfer A, Baumgart D, Cabrera T, Rammelsberg P, Schröder J, Corcodel N, et al. Poor dental hygiene and periodontal health in nursing home residents with dementia: an observational study. *Odontology*. 2017;105(2):208–13.
 47. Tzeng NS, Chung CH, Yeh C Bin, Huang RY, Yuh DY, Huang SY, et al. Are Chronic periodontitis and gingivitis associated with dementia? A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2016;47(2):82–93.
 48. Iwasaki M, Yoshihara A, Kimura Y, Sato M, Wada T, Sakamoto R, et al. Longitudinal relationship of severe periodontitis with cognitive decline in

- older Japanese. *J Periodontal Res.* 2016;51(5):681–8.
49. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging.* 2015;36(2):627–33.
 50. Zeng F, Liu Y, Huang W, Qing H, Kadowaki T, Kashiwazaki H, et al. Receptor for advanced glycation end products up-regulation in cerebral endothelial cells mediates cerebrovascular-related amyloid β accumulation after *Porphyromonas gingivalis* infection. *J Neurochem.* 2020;(May):1–13.
 51. Yamada C, Akkaoui J, Ho A, Duarte C, Deth R, Kawai T, et al. Potential Role of Phosphoglycerol Dihydroceramide Produced by Periodontal Pathogen *Porphyromonas gingivalis* in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Front Immunol.* 2020;11(November):1–9.
 52. Leira Y, Iglesias-Rey R, Gómez-Lado N, Aguiar P, Campos F, D'Aiuto F, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced periodontitis and serum amyloid-beta peptides. *Arch Oral Biol [Internet].* 2019;99(January):120–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.01.008>
 53. Nie R, Wu Z, Ni J, Zeng F, Yu W, Zhang Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* Infection Induces Amyloid- β Accumulation in Monocytes/Macrophages. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(2):479–94.
 54. Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez S, More J, Bruna B, Lobos P, et al. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol [Internet].* 2019;11(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1586423>
 55. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One.* 2018;13(10):1–24.
 56. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, et al. Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–13.
 57. Poole S, Singhrao SK, Chukkapalli S, Rivera M, Velsko I, Kesavalu L, et al. Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE^{-/-} mice brains. *J Alzheimer's Dis.* 2014;43(1):67–80.

ANEXOS



VII. ANEXOS



Informo que o Trabalho de Monografia/Relatório de Estágio desenvolvido pelo(a)

Estudante Sara Beatriz Sousa Da Silva

com o título: Haverá um ligação entre a doença periodontal e o desenvolvimento da doença de Alzheimer? Uma revisão sistemática

está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

20 / 05 / 2021

O (A) Orientador(a)/Coorientador(a)

DECLARAÇÃO

Monografia/Relatório de Estágio

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia/Relatório de Estágio, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

20 / 05 / 2021

Sara Silva

O/A Estudante

