

## Interrelação entre a doença periodontal e do Alzheimer: Revisão integrativa

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.010-045>

### **Stefany Oliveira Leite**

Graduanda em Odontologia, na Faculdade Independente do Nordeste, Av. Luís Eduardo Magalhães, Candeias, Vitória da Conquista – BA.  
E-mail: stefany.sol@hotmail.com

E-mail: magalhaesvanessa64@gmail.com

### **Aline Kelen Araújo Oliveira**

Graduanda em Odontologia, na Faculdade Independente do Nordeste, Av. Luís Eduardo Magalhães, Candeias, Vitória da Conquista – BA.  
E-mail: aline02kelen@gmail.com

### **Gustavo Freire Batista**

Graduando em Odontologia, na Faculdade Independente do Nordeste, Av. Luís Eduardo Magalhães, Candeias, Vitória da Conquista – BA.  
E-mail: gustavofbk12@gmail.com

### **Karina Sarnos Paes Alves Dias**

Mestre em Periodontal, na Universidade São Leopoldo Mandic, R. Dr. José Rocha Junqueira, 13 -Pte. Preta, Campinas – SP.  
E-mail: karinasarno@fainor.com.br

### **Vanessa Barbosa Magalhães**

Graduanda em Odontologia, na Faculdade Independente do Nordeste, Av. Luís Eduardo Magalhães, Candeias, Vitória da Conquista – BA.

---

### **RESUMO**

**Introdução:** Estudos apontam para uma relação bidirecional entre a Doença Periodontal (DP) e a Doença de Alzheimer (DA), se fundamentando na reação inflamatória, já que estas patologias possuem o perfil inflamatório sistêmico semelhante. A ligação entre DP e DA pode ser explicada pela disseminação de agentes infecciosos ou inflamatórios que migram da cavidade oral para o cérebro. **Objetivo:** Compreender a relação entre a Doença Periodontal e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE (PubMed), sem restrição de data, com texto completo nos idiomas inglês e português, aplicando os descritores “Doença de Alzheimer”; “Doença Periodontal”; “Microbiota”; “Alzheimer disease”; “Periodontal disease”; “Microbiota” isolados ou combinados através dos operadores booleanos “and” e “or”. **Resultados:** Foram logradas 35 publicações, com aplicação das palavras chaves apresentadas no trabalho. Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram utilizados 21 estudos para leitura criteriosa e sua categorização. **Conclusão:** A literatura consente para a existência de uma relação bidirecional entre a doença Periodontal e a doença de Alzheimer, ocorrendo através da presença do mecanismo inflamatório semelhante. Entretanto, é pertinente o desenvolvimento de novos estudos clínicos mais rigorosos, para melhor entendimento entre a associação destas doenças, sendo fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes para pacientes que sofrem com ambas as condições. Identificar precocemente essa inter-relação pode levar a uma melhor qualidade de vida dos pacientes e na redução dos custos de saúde associados.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, Doença Periodontal, Microbiota, Neuroinflamação, Ligação cérebro-boca.

## 1 INTRODUÇÃO

A terminologia “Doença Periodontal” (DP) engloba as patologias Gengivite e Periodontite, que afetam, respectivamente, a gengiva e o ligamento periodontal. Essas doenças são de caráter multifatorial e entre seus causadores se destacam as bactérias, que fazem parte da microbiota natural do biofilme subgengival. Os produtos do metabolismo dessas bactérias induzem o epitélio gengival a liberar citocinas e quimiocinas, que atuando como sinalizadores, atraem as células de defesa do sistema imunológico humano e desencadeiam um processo inflamatório. O estudo dessas bactérias patogênicas presentes nos periodontos lesados tem sido o foco de pesquisas recentes, visto que elas podem estar associadas a outras doenças sistêmicas, como o Alzheimer (Silva *et al.*, 2015).

Segundo Castellani, Rolston e Smith (2010), a Doença Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo, o qual tem como sintoma mais característico a perda de memória recente, que pode afetar drasticamente as atividades cotidianas e a depender do estágio em que se encontra, pode levar a complicações sistêmicas mais graves. Essa é uma doença que aflige principalmente a população senil, com sua maior prevalência de acometimento após os 65 anos. O Alzheimer, de acordo à sua progressão, pode afetar o corpo do indivíduo de diversas formas, e uma delas é em relação ao sistema imune e aos mecanismos de inflamação.

Estudos apontam para uma relação bidirecional entre a Periodontite e o Alzheimer, se fundamentando na reação inflamatória, já que estas patologias possuem o perfil inflamatório sistêmico semelhante (Noble *et al.*, 2024). A ligação entre DP e DA pode ser explicada pela disseminação de agentes infecciosos ou inflamatórios que migram da cavidade oral para o cérebro (Ranjan; Abhinay; Mishra, 2018; Ashraf *et al.*, 2019). De acordo com Miklossy e McGeer (2016), uma densidade sete vezes maior de bactérias orais é encontrada no tecido cerebral de pacientes falecidos com DA em comparação com controles. Em particular, o *Porphyromonas gingivalis*, o principal patógeno da periodontite, é significativamente identificado nos cérebros de pacientes que morreram de DA (Dominy *et al.*, 2019).

Todavia, a compreensão mais ampla da relação entre DP e DA ainda necessita de estudos mais aprofundados. Dessa forma, esse estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura a respeito da inter-relação entre DP e DA, com o objetivo de compreender melhor a relação bidirecional que as envolvem, através de suas reações inflamatórias e imunológicas comuns, além de buscar meios de contribuir para a saúde da população acometida por essas patologias.

## 2 METODOLOGIA

Este trabalho foi uma revisão integrativa da literatura, de caráter quantitativo descritivo, conduzida de acordo com o Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA, 2020). De acordo com Souza, 2010, a revisão integrativa proporciona a realização de uma

síntese e implementação prática dos estudos, promovida pela Prática Baseado em Evidências (PBE), constituindo-se em uma perspectiva mais ampla por permitir a utilização da integração de estudos experimentais e não experimentais, associando dados teóricos e empíricos. Promovendo assim, análise de dados de pesquisas necessárias para o desenvolvimento do pensamento crítico.

Foram feitas buscas por literaturas científicas, na base de dados MEDLINE (PubMed), aplicando os termos-chave, isolados ou combinados através dos operadores booleanos “and” e “or”. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: “Doença de Alzheimer”; “Doença Periodontal”; “Microbiota”; “Neuroinflamação”; “Ligação cérebro-boca”; “*Alzheimer disease*”; “*Periodontal disease*”; “*Microbiota*”; “*Neuroinflammation*” e “*Brain-mouth connection*”.

Como estratégia de inclusão, foram selecionados artigos e livros publicados sem restrição de data, decorrente da discussão recente do tema, nos idiomas inglês e português. Em seguida, foram excluídas as duplicatas, os trabalhos que apresentaram título e resumo em divergência com o tema deste estudo, bem como, os artigos que não apresentaram acesso gratuito e na íntegra.

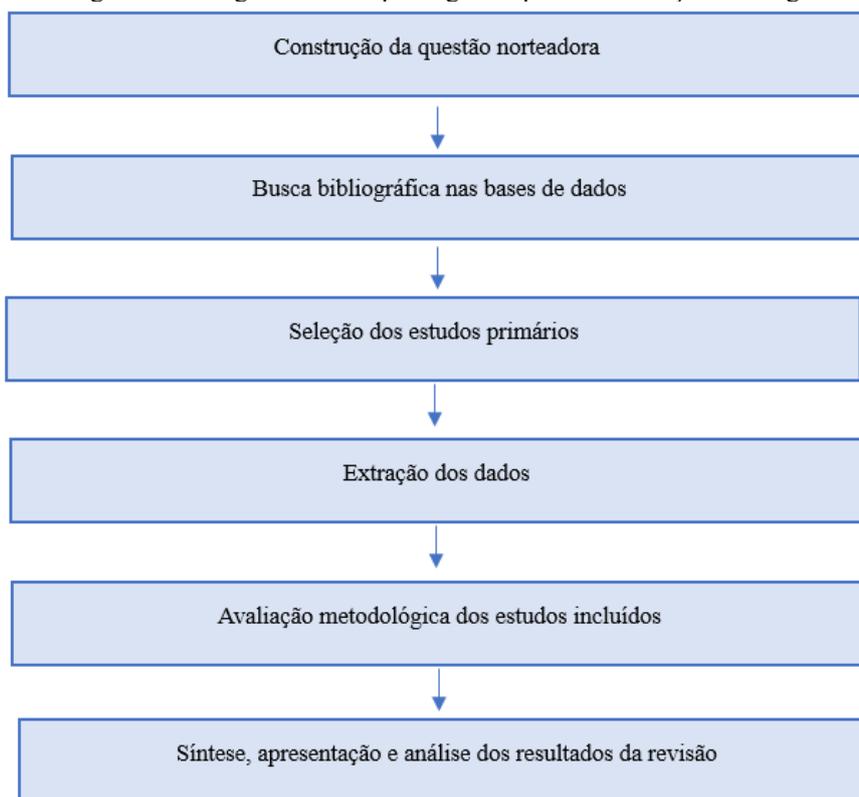
Para organização e análise dos dados foi apresentado um quadro que sumariza os artigos utilizados, constando o nome do autor, ano da publicação, título e conclusão.

Desta forma, foram seguidas as seguintes etapas: construção da questão norteadora; busca bibliográfica nas bases de dados; seleção dos estudos primários; extração dos dados; avaliação metodológica dos estudos incluídos; síntese, apresentação e análise dos resultados da revisão (PAGE *et al.*, 2021). As questões norteadoras foram: Como é estabelecida a relação entre a Doença Periodontal e o Alzheimer? Como o sistema inflamatório pode estar relacionado ao desenvolvimento da demência?

A catalogação, gerenciamento, leitura, identificação da duplicidade de artigos, criação de uma biblioteca virtual, padronização de referências e fichamento dos artigos foram feitos por meio do software Mendeley Desktop (Windows 10 - versão 1803).



Figura 1. Fluxograma das etapas seguidas para a elaboração do artigo



Fonte: Autores

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 PERIODONTITE

A DP é uma doença inflamatória crônica induzida por biofilme bacteriano agregado a estruturas dentárias que tem o potencial de induzir uma resposta sistêmica pelo hospedeiro, apresentando anticorpos bacterianos no soro plasmático e citocinas inflamatórias elevadas (Noble *et al.*, 2014). Segundo Bui *et al.* (2019), a DP é uma das doenças orais mais comuns em adultos, atingindo bilhões de pessoas no mundo, sendo considerada uma pandemia pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, com o potencial de gerar uma redução na qualidade de vida, comprometimento da fala e baixa autoestima dos pacientes.

Partindo do pressuposto defendido por Dioguardi *et al.* (2020), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) é um patógeno que tem sua ação direta pela ativação da secreção de citocinas pró-inflamatórias pela microglia, sendo as citocinas as responsáveis pela destruição periodontal. Os autores Kwno, Lamter e Levin (2021), defendem que a infecção microbiana subgingival acontecem por patógenos anaeróbios Gram-negativos, dentre os quais se encontram o *Porphyromonas Gengivalis*, *Tannerella Forysthia* e *Treponema Denticola*, o lipopolissacarídeos desses patógenos agem incitando os macrófagos e outras células inflamatórias do hospedeiro a produzir uma série de citocinas pró-inflamatórias.

As citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1, INF- $\gamma$  e PGE2), podem ser encontradas na bolsa periodontal, sendo essa uma fonte para que os intermediários inflamatórios possam ser libertados, representando por isso, risco para o desenvolvimento de doenças sistêmicas (Dioguard *et al.*, 2020).

### 3.2 DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é neurodegenerativa progressiva irreversível que culmina na perda de memória, pensamento e redução da capacidade de aprendizado, com potencial de evoluir para a morte (Bui *et al.*, 2019).

O cérebro apresenta distintos processos inflamatórios, o que contribui para o desenvolvimento da DA, com ativação do complemento e expressão das citocinas e quimiocinas (Bui *et al.*, 2019). No novo quadro de investigação da DA, elaborado em 2018, ficou estabelecido que a DA é definida com base na evidência de biomarcadores de patologia  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) e tau (Jack *et al.*, 2018).

Jeong, Sangyun (2017) chama atenção para os dois tipos de desenvolvimento da DA, a familiar de início precoce (EO-FAD), que constituem menos de 5% dos casos, e a esporádica de início tardio (LO-SAD), que na maioria dos casos é decorrente de múltiplas suscetibilidades genéticas e fatores ambientais.

Segundo Mila-Alomà *et al.* (2020), os eventos fisiopatológicos começam a ser identificados ainda em estágios iniciais, com dano neural e axonal, disfunção sináptica, neuroinflamação e resposta glial e co-patologia de  $\alpha$ -sinucleína ou TDP-43. São caracterizados neuropatologicamente por placas neuríticas, emaranhados neurofibrilantes (NFTs), peptídeos  $\beta$ -amilóide e tau hiperfósforilada (pTau) (Sangyun Jeon, 2017).

De acordo com Dioguardi *et al.* (2020), a deposição de  $\beta$ -amilóide é neurotóxica ocasionando distúrbio na homeostasia do cálcio e na produção dos radicais livres. A hipótese  $\beta$ -amilóide sugere que a deposição de A $\beta$  insolúveis no cérebro seja a principal causa da DA, no entanto, a gravidade e avanço está correlacionada com a pTau em níveis anormalmente elevados (Sangyun Jeon, 2017).

### 3.3 INTER-RELAÇÃO PERIODONTITE - ALZHEIMER

Os patógenos periodontais não apenas possuem capacidade de invadir o periodonto, como também de ultrapassar o epitélio da bolsa periodontal podendo percolar na corrente sanguínea e promover liberação de toxinas pró-inflamatórias com potencial significativo de atingir o cérebro (Licardo *et al.*, 2020).

De acordo com Dominy *et al.* (2019), dentre os patógenos encontrados na DP, destacam-se o *Porphyromonas gingivalis* e o *Gingipains*. O *Porphyromonas gingivalis* é essencial para o desenvolvimento da PC e fator de risco para o desenvolvimento de placas  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ), enquanto que o subproduto tóxico da bactéria “*Gingipains*” foi encontrado nos cérebros de pacientes com DA,

estando este relacionado a efeitos prejudiciais sobre a pTau. Harding; Singhrao (2011), relataram a respeito da realização de autópsia em pacientes com DA, no qual observou-se a presença de dois marcadores histológicos, as placas A $\beta$  e os emaranhados neurofibrilares intraneuronais; a presença destes marcadores se configurara como uma característica da DA.

Noble *et al.* (2014), defendem que a periodontite está relacionada ao comprometimento cognitivo e a demência. Os autores descrevem o perfil de inflamação sistêmica da DA com a PC como semelhantes, tendo sido identificado uma relação entre a IgG sérica alta ao patógeno *Porphyromonas gingivalis*, e a decadência dos testes cognitivos em paciente >60 anos na Terceira Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES-III). Ademais, observou-se que o nível da TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral Alfa) combinados com os títulos de IgG periodontal são distintos entre os pacientes com DA dos pacientes com funções cognitivas normais.

Entretanto, a compreensão da relação bidirecional entre a DA e a DP é problematizada partindo do princípio que pacientes com Alzheimer têm maior incidência de doença periodontal com manifestação longitudinal do que os pacientes que não a possuem (Harding; Singhrao, 2021).

A relação entre as duas comorbidades pode ser explicada pelas mudanças no comportamento de pessoas acometidas pela DA, como os frequentes lapsos de memória (Harding; Singhrao, 2021). Neste quadro, a periodontite torna-se ainda mais comum, já que mediante ao avanço da DA é reduzida a capacidade de cuidado da higiene oral, facilitando o acúmulo de placa e o surgimento da doença periodontal (Ide *et al.*, 2016).

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Na pesquisa foram obtidos 21 artigos, com a utilização das palavras chaves descritas no presente trabalho. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, ao final foram incluídas 27 publicações para a leitura criteriosa e categorização destes.

No Quadro 1 encontra-se a síntese dos artigos selecionados para serem usados na discussão, respectivamente quanto aos autores/ano, título do artigo e conclusão.

Quadro 1 – Categorização dos artigos selecionados para a discussão.

AUTOR/ANO	TÍTULO	CONCLUSÃO
Abbayya <i>et al.</i> , 2015	Associação entre Periodontite e Doença de Alzheimer	Abbayya <i>et al.</i> , 2015, apresentaram a inflamação como elo da relação da DP com a DA, ocasionada pela infiltração dos mediadores inflamatórios na circulação sistêmica, o que leva ao agravamento da doença sistêmica.
Borsa <i>et al.</i> , 2021	Análise da ligação entre doenças periodontais e doença de Alzheimer: uma revisão sistemática	O estudo de Brosa <i>et al.</i> , 2021, apresenta a ligação entre as doenças de Alzheimer e as periodontais. Estabelece que os pacientes com DA possuem carência na higiene oral e maior predisposição para a periodontite, bem como, foram encontradas bactérias periodontais nos pacientes com DA, contribuindo para maiores riscos de incidência/mortalidade.
Bui <i>et al.</i> , 2019	Association between periodontal pathogens and systemic disease.	No estudo, foi observado que indivíduos com baixa saúde oral e com periodontite crônica (PC) apresentaram maior prevalência de lesão cerebral do que aqueles que possuíam saúde periodontal.
Domyni <i>et al.</i> , 2019	<i>Porphyromonas gingivalis</i> em cérebros com doenças de Alzheimer: evidências da causa da doença e tratamento com inibidores de moléculas pequenas	A análise realizada por Domyni <i>et al.</i> , 2019, determina a relação entre a doença periodontite e o Alzheimer, além de apontar para a utilização do potente inibidor de Kgp redução da infecção por <i>P.gingivalis</i> no cérebro, no intuito de prevenir e retardar a neurodegeneração dos pacientes com DA.
Hajishengallis e Chavakis (2021)	Mecanismos locais e sistêmicos que ligam a doença periodontal e comorbidades inflamatórias	Na investigação efetivada por Hajishengallis e Chavakis, foram apresentados marcadores clínicos microbianos da periodontite associados a mortalidade do Alzheimer. Foi sugerido aumento da permeabilidade endotelial, o que permitiria instalação hematocefálica e como consequência, aumento das placas $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ).
Jiang <i>et al.</i> , 2021	Associação entre periodontite crônica e risco de doença de Alzheimer: combinação	Em sua análise, Jiang <i>et al</i> estabeleceram a função central dos genes e da cascata de sinalização

	de mineração de texto e conjunto de dados GEO	enriquecidas dos candidatos a pesquisa. Obtiveram como conclusão a forte probabilidade da correlação entre a PC e a DA, o que favorece para o estabelecimento do diagnóstico e tratamento do Alzheimer nos pacientes com periodontite crônica.
Licardo <i>et al.</i> , 2020	Potencial relação bidirecional entre periodontite e doença de Alzheimer	Em sua pesquisa, Licardo <i>et al.</i> , concluíram a coexistência da periodontite e da DA. No entanto, chama atenção para necessidade de conhecer qual das patologias é a predecessora, já que, pessoas com periodontite apresentam grande risco de desenvolver DA e pacientes com Alzheimer possuem saúde oral deficiente, tornando-os mais propensos ao desenvolvimento da periodontite. Ao mesmo tempo, enfatiza a necessidade de cuidados de higiene oral para evitar fonte extra-neural de inflamação e prevenção do acometimento da neurodegeneração.
Noble <i>et al.</i> , 2014	Os níveis séricos de anticorpos IgG para a microbiota periodontal estão associados ao incidente da doença de Alzheimer 3. 4.	No estudo, Noble <i>et al.</i> , 2014, afirmam a associação dos níveis séricos de IgG da microbiota periodontal ao risco do desenvolvimento da DA.

Fonte: Autores

A relação bidirecional entre DP e DA é uma temática que, embora seja relativamente recente, atraiu a atenção de muitos pesquisadores. Devido a sua importância, estão sendo realizadas pesquisas cada vez mais controladas para que se possa chegar a um consenso sobre a suposta relação entre as duas patologias.

Bui *et al.* (2019) em seu estudo, observaram que indivíduos com baixa saúde oral e com periodontite crônica (PC) apresentaram maior prevalência de lesão cerebral do que aqueles que possuíam saúde periodontal.

Licardo *et al.* (2020) defendem que os patógenos periodontais não se restringem apenas ao periodonto, sendo capazes de atingir o cérebro através da corrente sanguínea. Domyini *et al* (2019) reforçam essa afirmação quando dizem que foi encontrado um subproduto tóxico da bactéria

*Gingipains* no cérebro de pacientes com DA. Noble *et al.* (2014) contribuem afirmando que a periodontite e o Alzheimer têm um perfil inflamatório sistêmico semelhantes. Essas informações levam a comunidade científica a crer em evidências que apontam para a relação consistente entre a PC e DA.

Vale lembrar também que a DA pode ser considerada um fator predisponente para a DP por um outro motivo além do mecanismo inflamatório: o indivíduo senil e acometido pelo Alzheimer tem maior dificuldade quanto a higienização oral. O que por sua vez, através dos mecanismos que já foram discutidos, podem acarretar na Doença Periodontal. Portanto, estratégias de higiene oral devem ser discutidas com a equipe médica responsável, além dos cuidadores familiares. Tudo isso evitando-se qualquer fonte extra-neuronal de inflamação, que possa agravar o quadro sistêmico do paciente (Liccardo *et al.*, 2020).

Ainda segundo Liccardo *et al.*, 2020, o tratamento oral de forma geral ajuda enormemente os níveis de mediadores inflamatórios do corpo, o que conseqüentemente ajuda a combater ou pelo menos aliviar os sintomas advindos de outras doenças sistêmicas que também são mediadas por mecanismos inflamatórios.

Jiang *et al.*, 2021 relatam que além do envolvimento dos mediadores inflamatórios na periodontite em seu estudo também apresentou como resultado, que a PC pode ser produto da degeneração neural gradual no processo de envelhecimento. Sugerindo como método de progressão da DA, prevenir ou retardar doenças inflamatórias crônicas.

De acordo com a pesquisa de Hajishengallis e Chavakis (2021), o *P. gingivalis* (um dos principais envolvidos na Periodontite) foi encontrado em quantidades significativas em cérebros de cadáveres com diagnóstico de Alzheimer. Acredita-se que esse patógeno possua a capacidade de aumentar a permeabilidade endotelial vascular, o que pode lhe conceder sua passagem pela barreira hematoencefálica.

Abbayya *et al.*, 2015, apontam para o envolvimento das bactérias *Chamydia pneumoniae* e *Treponema* e da espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, que foram encontradas no sangue e no líquido cefalorraquidiano dos pacientes com Alzheimer, além de ter sido constatada a presença do *Treponema* nos glânglios trigêmeos, fundamentando a invasão dos microrganismos pelas vias neurais. Constatou ainda, que as células glias e neurais em contato com a *Borrelia burgdorferi* sintetizaram  $\beta$ APP e P-Taus. Portanto sugere-se, o envolvimento das bactérias periodontais no desenvolvimento da neuro inflamação, ocasionada pela invasão dessas bactérias no cérebro tanto pela circulação sistêmica, quanto pelas vias nervosas periféricas.

Acrescido a isso, há evidências que apresentam a associação de paciente com DA e DP ao declínio cognitivo exacerbado, além de apresentar aumento do estado pró-inflamatório e redução do anti-inflamatório. Verificou-se que a carga da bactéria *Fusobacterium nucleatum* (Fn) é substancialmente maior em paciente com DA, além de que, a DA é maior em pessoas com níveis



elevados de anticorpo IgG para *Actinomyces neasludii* (An), o que fica ainda mais evidente quando há níveis elevados de *Eubacterium nodatum* (En) (Bossa *et al.*, 2021).

Até o momento, indícios apontam que realmente há uma relação bidirecional entre as duas doenças, sendo bactérias da periodontite responsáveis por desencadear/agravar o processo de demência e, por conseguinte, o processo de demência interferir em hábitos de higiene oral, agravando a periodontite. Contudo, é necessário que sejam realizados mais estudos acerca da temática, com acompanhamento de casos clínicos a longo prazo, para que essa relação seja melhor estabelecida.

## **5 CONCLUSÃO**

A literatura parece convergir atualmente para a afirmação da ligação entre as doenças periodontais e a doença de Alzheimer, através do compartilhamento de um mecanismo inflamatório semelhante. No entanto, novos estudos de ensaio clínico, mais bem construídos e mais rigorosos nos critérios diagnósticos das patologias estudadas, são essenciais para tentar compreender melhor a associação entre DA e DP. Uma melhor compreensão da mesma permitirá a implementação de medidas eficazes de prevenção e até de tratamento. Dessa forma, a terapia da DP poderá representar uma alavanca numa estratégia global para a gestão da doença prevalente e incapacitante que é a DA.



## REFERÊNCIAS

Abbaya, Keshava *et al.* Association between periodontitis and alzheimer's disease. North American Journal Of Medical Sciences, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 241, 2015. Medknow. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26199919/>.

Ashraf, G.M. et al. The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease. *Mol. Neurobiol.* 2019, 56, 4479–4491. [CrossRef]

Borsa, Leslie *et al.* Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: a systematic review. International Journal Of Environmental Research And Public Health, [S.L.], v. 18, n. 17, p. 9312, 3 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18179312>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34501899/>.

BUI, F. Q. *et al.* Association between periodontal pathogens and systemic disease. Biomedical Journal, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 27-35, fev. 2019. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6468093/>.

Castellani, R. J.; Rolston, Raj.; Smith, Mark A. Alzheimer Disease. Disease-A-Month, [S.L.], v. 56, n. 9, p. 484-546, set. 2010. Elsevier BV. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20831921/>.

Dioguardi, Mario *et al.* The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: a systematic review. Journal Of Clinical Medicine, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 495, 11 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9020495>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32054121/>.

DOMINY, S.S. et al. Porphyromonas Gingivalis in Alzheimer's Disease Brains: Evidence for Disease Causation and Treatment with Small-Molecule Inhibitors. *Sci. Adv.* 2019, 5, eaau3333. [CrossRef] [PubMed].

HAJISHENGALLIS, George; CHAVAKIS, Triantafyllos. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. Nature Reviews Immunology, [S.L.], v. 21, n. 7, p. 426-440, 28 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33510490/>.

HARDING, A.; SINGHRAO, S.K.. Periodontitis and Dementia: a bidirectional relationship?. Journal Of Dental Research, [S.L.], v. 101, n. 3, p. 245-246, 16 out. 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/00220345211043461>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34657515/>.

IDE, Mark *et al.* Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's. Plos One, [S.L.], v. 11, n. 3, mar. 2016. Plos Um. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26963387/>.

Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018;14:535-562.

JEONG, Sangyun. Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Molecules And Cells*, [S.L.], v. 40, n. 9, p. 613-620, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.14348/molcells.2017.0096>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28927263/>



JIANG, Zhengye *et al.* Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: combination of text mining and geo dataset. *Bmc Oral Health*, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-11, 23 set. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12903-021-01827-2>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556089/>.

KWON, Taehyun; LAMSTER, Ira B.; LEVIN, Liran. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*, [S.L.], v. 71, n. 6, p. 462-476, dez. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1111/idj.12630>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34839889/>.

LICARDO, D. et al. Potential Bidirectional Relationship Between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Physiology*, [S.L.], v.11, n8, p. 37-345, 3 jul. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.00683>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719612/>.

MIKLOSSY, J.; MCGEER, P.L. Common Mechanisms Involved in Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes: A Key Role of Chronic Bacterial Infection and Inflammation. *Aging* 2016, 8, 575–588. [CrossRef].

MILÀ-ALOMÀ, Marta *et al.* Amyloid beta, tau, synaptic, neurodegeneration, and glial biomarkers in the preclinical stage of the Alzheimer's continuum. *Alzheimer's & Dementia*, [S.L.], v. 16, n. 10, p. 1358-1371, 23 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12131>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573951/>.

NOBLE, J. M. et al. Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated with Incident Alzheimer Disease. *Plos One*, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 1-14, 18 dez. 2014. Public Library of Science (PLOS). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270775/>.

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, 344–351. [CrossRef].

SILVA, N. et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal Of Applied Oral Science*, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 329-355, jun. 2015. FapUNIFESP(SciELO). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4510669/>.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>