

INFLUÊNCIA DA DOENÇA PERIODONTAL EM PACIENTES COM ALZHEIMER

Ana Júlia Santana Barbosa 1¹

Eduarda Santana de Oliveira 2¹

Yasmin Hosana Lima Luchtenberg 3¹

Leonardo Stephan Caporossi 2²

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa multifatorial e progressiva. Caracteriza-se pela perda de funções cognitivas, perda gradual de autonomia acarretando declínio funcional. A doença periodontal é uma patologia de natureza inflamatória, caracterizada pela destruição dos tecidos de proteção e suporte, sendo influenciada pelo biofilme dental. As principais bactérias presentes na doença periodontal são *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e a *Porphyromonas gingivalis* e quando ocorre a interação com os tecidos liberam mediadores inflamatórios. Tendo isso em vista, presume-se que as bactérias causadoras da doença periodontal estejam relacionadas com a patogênese da Doença de Alzheimer, pois podem invadir o sistema nervoso central (SNC) e desencadear doenças neurodegenerativas. Portanto a importância desse trabalho justifica-se pela necessidade de verificar se a doença periodontal pode ser um fator de risco para o desenvolvimento do mal de Alzheimer. Para a realização dessa revisão de literatura foi realizada pesquisa em base de dados eletrônicos: PubMed, SciELO, Science e acervo bibliográfico do UNIVAG. Os critérios de inclusão abrangem artigos em inglês, português e que tenham sido publicados entre 2008-2023 que descrevam a associação entre a doença de Alzheimer e a doença periodontal.

Palavras-chave: Doença Periodontal. Doença de Alzheimer. Periodontite. *Porphyromonas gingivalis*

¹ Estudantes do curso de Odontologia no UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

² Professor do curso de Odontologia do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa multifatorial, progressiva e considerada uma das mais importantes doenças que acometem os idosos acarretando declínio funcional e perda gradual de autonomia. A DA se caracteriza pela perda de funções cognitivas e comprometimento ao desempenhar atividades diárias. Os achados neuropatológicos mostram perda neural e degeneração sináptica intensa (MACHADO, 2013).

Pacientes com Mal de Alzheimer carregam mutações nas Proteínas Percussoras de Amiloide (APP). A APP é secretada a partir das células cerebrais no espaço extracelular responsável por importantes funções fisiológicas. As mutações resultam em um aumento na produção de β - amiloide, sendo o principal integrante das placas de amiloide observadas em cérebros de pacientes com doença de Alzheimer (HAASS; DE STROOPER, 1999).

A doença periodontal (DP) é uma patologia de natureza inflamatória e etiologia infecciosa, sendo multifatorial. Ela é caracterizada pela destruição dos tecidos de proteção e suporte como ligamento periodontal, cemento e osso alveolar. A doença periodontal está relacionada ao biofilme, sendo causada por microrganismos específicos (NEEDLEMAN, 2006).

O biofilme apresenta uma complexidade bacteriana, definida não só pelas interações entre si, mas também entre os microrganismos e seu habitat, de modo que quando interagem com os tecidos do hospedeiro liberam diversas citocinas, quimiocinas, e mediadores inflamatórios (SOCRANSKY, HAFFAJEE, 2005). O acúmulo de biofilme causa um aumento no número de bactérias anaeróbicas gram negativas, algumas delas específicas da doença periodontal como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e a *Porphyromonas gingivalis* (SOCRANSKY, HAFFAJEE, 1997).

Tendo isso em vista, o trabalho justifica-se pela possível relação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer, visto que estudos demonstram que a DP pode de alguma forma estar envolvida com o desenvolvimento do mal de Alzheimer (KAMER et al, 2008). Presume-se que as bactérias causadoras da doença periodontal estejam relacionadas com a patogênese da doença de Alzheimer, pois podem invadir o sistema nervoso central (SNC) e desencadear doenças neurodegenerativas (SINGHRAO et al, 2015). Além disso, sabe-se que a *P. gingivalis*, uma bactéria gram negativa anaeróbica, é um dos patógenos chaves da DP e foi encontrada nos tecidos cerebrais de pacientes portadores de DA (LEI et al, 2023).

Portanto, sabendo que a bacteremia induzida pela infecção periodontal é um fator que ameaça saúde geral do paciente (LEI et al, 2023), é importante o tratamento periodontal como meio de prevenção de patologias neurodegenerativas como a doença de Alzheimer.

O presente estudo tem como objetivo revisar os artigos existentes na literatura para identificar a relação da doença periodontal e a sua influência em pacientes com Alzheimer.

2 METODOLOGIA DA PESQUISA

O trabalho é baseado em uma revisão de literatura através de um levantamento bibliográfico interativo de artigos científicos. A busca dos artigos ocorreu na base de dados eletrônica: PubMed, SciELO e Science e acervo bibliográfico do UNIVAG. A busca vai utilizar os seguintes descritores: doença periodontal, doença de Alzheimer e periodontite, de acordo com cada base de dados. Para a seleção dos artigos foi adotado os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em inglês e português e que tenham sido publicados entre 2008-2023, que descrevem a associação entre a doença de Alzheimer e doença periodontal e os critérios de exclusão os artigos que não tenham o texto completo disponível na integra.

Na tabela 1 mostra os estudos selecionados através da nossa busca bibliográfica.

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 1- Amostra dos estudos inclusos na revisão de literatura.

Nome do artigo	Autor/Ano	Objetivo	Metodologia	Resultados	Principais conclusões
Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review	Leslie et al., 2021	Examinar a ligação entre a doença de Alzheimer e a doença periodontal em pacientes com 65 anos ou mais, analisando evidências sobre a relação entre a saúde bucal e a progressão de doenças neurocognitivas, especificamente Alzheimer.	Foi realizado uma revisão sistemática da literatura científica de artigos publicados entre 2010 e junho de 2021, utilizando bases de dados como PubMed, Cochrane Library e Embase. Os estudos incluídos foram analisados com base em critérios de elegibilidade,	Os estudos analisados indicaram uma associação entre a presença de DP e a progressão da DA, com achados como: carga bacteriana maior em pacientes com DA, especialmente <i>Fusobacterium nucleatum</i> (Fn) e <i>Porphyromonas gingivalis</i> (Pg). Associação	Os dados sugerem uma relação entre DP e DA, onde a inflamação crônica e a presença de bactérias periodontais podem contribuir para a progressão da DA. Estudos futuros são necessários para elucidar melhor os mecanismos envolvidos e explorar a possibilidade

como idade entre de tratamentos dos periodontite e de DP como participantes aumento no uma estratégia (65 anos ou declínio para prevenir mais), relação cognitivo ao ou retardar a entre DP e longo de 6 progressão da DA, e meses. doença de definição clara Evidência de Alzheimer. dos critérios aumento no de diagnóstico estado pró-inflamatório e para ambas as redução no condições. anti-Cinco estudos inflamatório foram selecionados, em pacientes englobando com DA e DP. casos-controle, A presença de estudo de patógenos periodontais coorte e foi relacionada estudo ao aumento do transversal. risco de incidência e mortalidade de DA em adultos mais velhos.

Periodontal microorganisms and Alzheimer disease - A causative relationship?

Jungbauer et al., 2022

O artigo busca explorar a possível relação causal entre microorganismos periodontais e a doença de Alzheimer (DA). O foco é entender como infecções orais, especialmente causadas por bactérias associadas à periodontite, podem influenciar a patogênese da DA e contribuir para

pesquisa é uma revisão de literatura que abrange estudos clínicos e pré-clínicos sobre a associação entre periodontite e DA. Foram analisados estudos que investigaram a presença de microorganismos orais, como *Porphyromonas gingivalis* e outros patógenos periodontais, no cérebro de pacientes com Alzheimer,

Estudos mostraram a presença de *P. gingivalis* e suas toxinas em amostras cerebrais de pacientes com DA, sugerindo que infecções orais podem ter um papel na patogênese da doença. A inflamação crônica induzida por microorganismos periodontais foi associada a um aumento na produção de placas beta-amiloides e

O artigo conclui que há evidências sugestivas de uma conexão entre doenças periodontais e a doença de Alzheimer, especialmente através de mecanismos inflamatórios e infecciosos. No entanto, a relação causal ainda não está completamente estabelecida, e mais estudos são necessários para elucidar como os microorganismos

		o desenvolvimento e progressão da doença.	além de experimentos que examinaram os mecanismos biológicos pelos quais essas bactérias poderiam afetar o sistema nervoso central.	de emaranhados neurofibrilares, que são característicos da DA. Pesquisas também indicaram que a infecção periodontal poderia agravar a neuroinflamação e a disfunção sináptica, contribuindo para a degeneração neuronal.	os orais podem contribuir para a progressão da DA e se a intervenção na saúde periodontal pode reduzir o risco ou a severidade da doença.
Association between periodontal pathogens and systemic disease	Q Bui et al., 2019	O artigo tem como objetivo revisar a literatura existente sobre a associação entre patógenos periodontais e doenças sistêmicas, como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e a doença de Alzheimer. O foco é entender os mecanismos que podem ligar a inflamação periodontal e a presença de microrganismos orais com a progressão dessas condições	O estudo é uma revisão de artigos publicados que investigam a relação entre patógenos orais, inflamação e doenças sistêmicas. A revisão abrange estudos clínicos, pré-clínicos e epidemiológicos, analisando dados sobre a presença de patógenos orais em diferentes doenças, os mecanismos biológicos propostos e os impactos da inflamação crônica.	Existe evidência de que patógenos periodontais, como <i>Porphyromonas gingivalis</i> e <i>Fusobacterium nucleatum</i> , estão associados a um risco aumentado de várias doenças sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes e câncer. Em Alzheimer, foi observada a presença de patógenos orais no tecido cerebral de pacientes, sugerindo um papel na neuroinflamação e progressão da	O estudo conclui que a saúde bucal pode influenciar a saúde sistêmica, e que a periodontite está potencialmente ligada a várias doenças sistêmicas por meio de mecanismos inflamatórios e infecciosos. A prevenção e tratamento da doença periodontal podem ter impactos positivos na redução do risco ou gravidade de doenças sistêmicas.

sistêmicas.

doença. A inflamação crônica resultante de periodontite pode agravar a resposta inflamatória sistêmica e contribuir para a patogênese de condições não orais.

<p>The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review</p>	<p>Dioguardi et al., 2020</p>	<p>et Investigar possíveis conexões entre a periodontite e o surgimento e progressão da doença de Alzheimer, através de uma revisão sistemática da literatura clínica, epidemiológica e in vitro.</p>	<p>Foi realizada uma busca em bases de dados como PubMed e Scopus utilizando combinações de palavras-chave como “Alzheimer’s Disease”, “periodontal”, “dementia”, entre outras. Foram identificados 1088 registros, e após triagem e aplicação de critérios de inclusão, 15 artigos foram selecionados para análise qualitativa. O estudo foi baseado na pergunta PICO, focando no papel de bactérias periodontais (como <i>Porphyromonas gingivalis</i>) na doença de Alzheimer.</p>	<p>A análise mostrou uma possível associação entre a carga bacteriana da periodontite e a intensificação do processo inflamatório nervoso central, o que poderia favorecer o surgimento da doença de Alzheimer. Diversos estudos destacaram a relação entre a presença de bactérias periodontais, como <i>P. gingivalis</i>, e marcadores inflamatórios elevados, que podem contribuir para a patogênese do Alzheimer.</p>	<p>Apesar de não haver evidência direta que estabeleça a periodontite como causa da doença de Alzheimer, as evidências indiretas indicam uma possível ligação, sugerindo que o tratamento e a prevenção da periodontite poderiam reduzir o risco de desenvolvimento do Alzheimer. São necessárias mais pesquisas para confirmar essa relação e entender os mecanismos envolvidos.</p>
---	-------------------------------	---	---	--	---

Periodontitis and Alzheimer's disease	Espana et al., 2021	<p>Considera-se que a neuroinflamação desempenha um papel fundamental no seu início e progressão. As bactérias presentes no microbioma disbiótico gerado durante o curso da periodontite (PE) são capazes de induzir uma resposta inflamatória sistêmica, exacerbando a produção de mediadores pró-inflamatórios que têm o potencial de se espalhar para a circulação sistêmica.</p>	<p>Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando as bases de dados Scielo, PubMed, EBSCO, MEDLINE e DOAJ. Foram incluídos 25 estudos que atenderam aos parâmetros específicos, dentre eles estudos de revisão bibliográfica, ensaios clínicos, casos e controles, estudos experimentais e meta-análise bibliográfica.</p>	<p>Várias hipóteses apontam para vias fisiopatológicas semelhantes no estabelecimento da DA e EP, compartilhando características pró-inflamatórias celulares e moleculares. Na periodontite, citocinas produzidas localmente e produtos pró-inflamatórios se espalham da bolsa periodontal ulcerada para a circulação sistêmica, ou ao redor dos terminais do nervo trigêmeo, o que permite a passagem de bactérias ou seus produtos para o cérebro. Esse fato leva à formação de placas de peptídeo amiloide e emaranhados neurofibrilares intraneuronais (NFTs) que ativam as células gliais produzindo um aumento significativo de citocinas</p>	<p>Esta revisão da literatura contribui para a compreensão das vias patológicas compartilhadas por ambas as doenças, como dano oxidativo e inflamação. Não há evidências suficientes para determinar uma associação entre essas duas patologias, portanto, considera-se necessário conduzir estudos para determinar se a periodontite é capaz de induzir ou exacerbar a neuroinflamação que desencadeará a DA.</p>
--	---------------------	--	--	---	--

pró-inflamatórias nas regiões afetadas que levam à perda de sinapses neuronais e neurodegeneração, contribuindo para a progressão da DA.

<p>Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey</p>	<p>Beydoun et al., 2020</p>	<p>et</p>	<p>Investigar a associação entre marcadores clínicos e bacterianos da periodontite com a incidência de demência, incluindo a demência causada pela doença de Alzheimer (DA), e com a mortalidade por DA em adultos de meia-idade e mais velhos.</p>	<p>a</p>	<p>O estudo utilizou dados do National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES III) vinculados ao Medicare e ao National Death Index. Foram avaliados adultos com 45 anos ou mais. Marcadores clínicos (perda de inserção [AL] e profundidade de sondagem [PPD]) e bacterianos (títulos de IgG contra patógenos como <i>Porphyromonas gingivalis</i>) foram analisados em relação à incidência de demência e mortalidade por Alzheimer usando</p>	<p>A profundidade de sondagem (PPD) e títulos de IgG contra patógenos como <i>P. gingivalis</i>, Prevotella melaninogenica, e Campylobacter rectus foram associados a maior incidência de Alzheimer e mortalidade por DA em indivíduos mais velhos. A presença dessas bactérias foi consistentemente ligada ao aumento do risco de demência e mortalidade relacionada à Alzheimer em indivíduos com 65 anos ou mais.</p>	<p>O estudo sugere uma associação significativa entre patógenos periodontais e a doença de Alzheimer, particularmente em idosos. Isso levanta a possibilidade de que o tratamento de infecções periodontais possa reduzir o risco de demência e DA. No entanto, mais estudos, incluindo ensaios clínicos controlados, são necessários para confirmar essa relação.</p>
---	-----------------------------	-----------	---	----------	--	--	--

				modelos de riscos proporcionais de Cox ajustados.	
Periodontitis-related salivary microbiota aggravates Alzheimer's disease via gut-brain axis crosstalk	Lu et al., 2022	O objetivo do estudo foi investigar o impacto da microbiota salivar relacionada à periodontite na patogênese da doença de Alzheimer (DA), utilizando o eixo de comunicação intestino-cérebro. O estudo explorou como a microbiota salivar de pacientes com periodontite afeta a progressão da DA em camundongos transgênicos.	A microbiota salivar de pacientes com periodontite e de indivíduos saudáveis foi coletada e administrada em camundongos transgênicos com DA por gavagem durante dois meses. Foram realizados testes comportamentais para avaliar a ansiedade e o comprometimento cognitivo dos camundongos. Além disso, foram investigados os efeitos da microbiota na inflamação neurocerebral, disbiose intestinal e resposta inflamatória sistêmica.	A administração contínua da microbiota salivar de pacientes com periodontite aumentou o comprometimento cognitivo e a ansiedade nos camundongos, além de promover o acúmulo de β -amilóide e a inflamação neurocerebral. A disbiose intestinal, associada ao aumento da inflamação intestinal e da permeabilidade intestinal, exacerbou a inflamação sistêmica nos camundongos.	O estudo demonstrou que a microbiota salivar relacionada à periodontite pode agravar a patogênese da DA por meio da comunicação entre o intestino e o cérebro, sugerindo que a periodontite pode desempenhar.
Potential mechanisms between periodontitis and Alzheimer's disease: a scoping	Lamphere et al., 2023	Explorar os mecanismos potenciais que ligam a periodontite à doença de Alzheimer (DA),	Foi realizada uma revisão de escopo da literatura utilizando as bases de dados PubMed e Scopus,	O estudo identificou dois mecanismos principais: Translocação de bactérias periodontais:	A inflamação parece ser um fator chave na ligação entre periodontite e DA, embora os mecanismos

review	<p>particularment e se a inflamação periodontal pode mediar a progressão da DA através da migração bacteriana ou inflamação sistêmica causada pela periodontite.</p>	<p>buscando estudos publicados entre 2000 e 2022 com palavras-chave relacionadas a “doença de Alzheimer” e “periodontite”. A pesquisa identificou 777 artigos, dos quais 19 foram incluídos após a triagem de títulos, resumos e textos completos.</p>	<p>Bactérias como <i>Porphyromon as gingivalis</i> foram associadas ao desenvolvimento de DA, sugerindo que a infecção oral pode levar à neuroinflamação e neurodegeneração. Inflamação periodontal metastática: O aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF-α, foi identificado tanto em pacientes com periodontite quanto com Alzheimer, sugerindo um elo inflamatório entre as duas condições.</p>	<p>precisem de mais investigação. Estudos adicionais são necessários para entender melhor essa relação, principalmente para determinar se as bactérias periodontais realmente desencadeiam a DA ou se é uma consequência inflamatória sistêmica.</p>
---------------	--	--	---	--

Periodontal Status and Saliva Metabolic Signature in Patients with Alzheimer's Disease	Yang et al., 2023	<p>Examinar a condição periodontal de pacientes com DA e rastrear biomarcadores metabólicos salivares da saliva de indivíduos com e sem DA com condições periodontais correspondentes. Além disso, nosso objetivo foi</p>	o total, 79 indivíduos foram recrutados para o experimento para análise periodontal. Especialmente, 30 amostras de saliva do grupo DA e 30 de controles saudáveis (HCs) com condições periodontais	<p>O índice de placa e sangramento na sondagem foram consideravelmente maiores no grupo DA. Além disso, Cis-3-(1-carboxi-etil)-3,5-ciclohexadieno-1,2-diol, ácido dodecanoico, ácido genípico</p>	<p>A desregulação da proporção de flora bacteriana específica na saliva desempenha um papel vital nas mudanças metabólicas na DA. Esses resultados contribuirão para melhorar ainda mais o sistema de</p>
---	-------------------	---	--	---	---

explorar a correspondent e N, N- biomarcadores possível es foram dimetiltanola de saliva da relação entre selecionadas mina N-óxido DA. alterações para análise foram metabólicas metabólica. determinados salivares e O algoritmo como flora oral. random-forest biomarcadores foi usado para candidatos, detectar com base no biomarcadores valor da área candidatos. sob a curva Entre estes, 19 (AUC) (AUC = 0,95). Os amostras de salivares de DA e resultados do 19 de HC sequenciament foram o da flora oral selecionadas mostraram que para investigar a disbiose os fatores pode ser uma microbiológico razão para as os que diferenças no influenciam as metabolismo alterações no da saliva da metabolismo DA. da saliva em pacientes com DA.

<i>Porphyromonas gingivalis</i> e a patogênese da doença de Alzheimer	Liu et al., 2024	Investigar a ligação entre a bactéria <i>Porphyromonas gingivalis</i> , associada à periodontite, e a patogênese da doença de Alzheimer (DA). O foco está nos mecanismos pelos quais essa bactéria pode contribuir para a neurodegeneração, destacando o papel das vesículas de membrana externa	Foi realizada uma revisão crítica de estudos sobre a associação entre a <i>P. gingivalis</i> e a DA. O estudo explora dois mecanismos principais: 1) infecção direta do sistema nervoso central (SNC) pela bactéria e 2) impacto indireto por meio da indução de inflamação sistêmica crônica, que se espalha para o SNC,	A presença de biomoléculas da <i>P. gingivalis</i> (como ácidos nucleicos, lipopolissacarídeos e proteases de superfície conhecidas como gingipainas) foi detectada em múltiplas regiões do cérebro de pacientes com DA, sugerindo uma ligação entre essa bactéria e a neuropatologia da DA. As OMVs da <i>P.</i>	O estudo sugere que as OMVs da <i>P. gingivalis</i> desempenham um papel central na progressão da DA, atuando como um elo entre a infecção oral e a neurodegeneração. A pesquisa aponta para a necessidade de mais estudos sobre o uso de inibidores das gingipainas como estratégia terapêutica
--	------------------	--	---	---	--

		(OMVs) secretadas pela gingivalis.	P.	amplificando a neuroinflamação.	gingivalis podem atravessar a barreira hematoencefálica, aumentar a neuroinflamação e contribuir para a formação de placas/tau e disfunção no metabolismo do ferro, resultando em morte neuronal e neurodegeneração.	para prevenir ou tratar a neurodegeneração associada à DA.
How periodontitis or periodontal bacteria can influence Alzheimer's Disease features? A systematic review of pre-clinical studies	Leila et al., 2023	Esta revisão sistemática tem como objetivo reunir a compreensão atual dos mecanismos fisiopatológicos que ligam a periodontite a Doença de Alzheimer (DA).		Foi realizado uma pesquisa sistemática eletrônica. Foram incluídos apenas estudos pré clínicos que exploram as ligações biológicas entre periodontite e a patologia da DA.	A exposição oral ou sistêmica a periodontopatogênicos ou seus subprodutos é responsável tanto pelas manifestações cerebrais quanto pelos efeitos sistêmicos. Taxas elevadas significativas de citocinas e peptídeos amiloides foram encontradas tanto no soro quanto no cérebro. A exposição à infecção periodontal prejudica negativamente o comportament	A inflamação sistêmica e as infecções metastáticas cerebrais induzidas por patógenos periodontais contribuem para a neuroinflamação, levando a danos cerebrais e consequentemente comprometimento cognitivo.

					o cognitivo, levando ao declínio da memória
Recent aspects of periodontitis and Alzheimer's Disease – A narrative review	Cichonska, Mazus, Kusiak., 2024	Tem como objetivo analisar a associação da periodontite e a doença Alzheimer.	Foi realizado uma pesquisa bibliográfica, foi incluído ensaios clínicos e pesquisas realizadas em modelos animais sobre a correlação entre periodontite e o desenvolvimento da doença de Alzheimer.	Estudos clínicos comparando as possíveis associações e ocorrência de periodontite entre indivíduos com ou sem doença Alzheimer sugeriram um potencial correlação entre essas condições	As descobertas científicas apresentadas destacam coletivamente a potencial associação entre periodontite e a doença de Alzheimer, sugerindo vias patológicas compartilhadas, incluindo inflamação sistêmicas, presença de patógenos e integridade BBB (barreira sanguínea cerebral) comprometida
Association of periodontitis and oral microbiomes with Alzheimer's Disease: A narrative systematic review	Mao et al., 2022	O objetivo desta revisão foi focar em estudos que exploraram a relação entre o microbioma oral e o desenvolvimento da DA usando a técnica de sequenciamento de última geração	Foi feita uma pesquisa eletrônica abrangente do MEDLINE via PubMed, EMBASE, Scopus e Google Scholar	Pesquisas epidemiológicas e estudos post-mortem mostraram que a presença da periodontite esta associada ao declínio cognitivo, sugerindo um possível papel dos patógenos periodontais na patogênese da DA. O microbioma relatado foi inconsistente com aqueles em estudos de	Esta revisão sugere que a infecção periodontal está associado à DA. O microbioma contribuinte permanece não confirmado.

					sequenciamento de genes. No entanto espécies Gram-negativas podem ser possíveis candidatas.
Association of Alzheimer's disease and periodontitis - a systematic review and meta-analysis of evidence from observational studies	Kaliamoorthy et al., 2022	Avaliar a relação entre a periodontite com a doença de Alzheimer	Uma pesquisa bibliográfica foi realizada em bancos de dados específicos para artigos adequados em inglês. A meta-análise foi realizada com testes de sensibilidade e heterogeneidade estatística, seguidos pelo cálculo de medidas de efeito resumido em termos de odds ratio (OR)	Os resultados desta revisão mostraram uma associação significativa entre periodontite e doença de Alzheimer na meta-análise	Indivíduos com periodontite eram mais propensos a desenvolver demência/perda cognitiva relacionada à doença de Alzheimer do que aqueles sem periodontite
Association of periodontitis with cognitive decline and its progression: Contribution of blood-based biomarkers of Alzheimer's disease to this relationship	Carballo et al., 2023	Avaliar se a periodontite está associada ao declínio cognitivo e sua progressão, bem como a certos marcadores sanguíneos da doença de Alzheimer.	Os dados de um estudo de coorte prospectivo de acompanhamento de 2 anos foram analisados. Participantes com histórico anterior de hipertensão e idade ≥ 60 anos foram incluídos na	A periodontite foi associada a baixo desempenho cognitivo e progressão do comprometimento cognitivo. Indivíduos com periodontite apresentaram níveis basais maiores de p-Tau em comparação com aqueles sem periodontite. As concentrações da	A periodontite está associada ao declínio cognitivo e sua progressão em pacientes idosos com histórico prévio de hipertensão. A superexpressão de p-Tau e A β 1-40 pode desempenhar

			análise. Todos eles receberam um exame periodontal de boca completa e avaliações de função cognitiva e Exame de Estado Mini-Mental. Os níveis plasmáticos de beta amiloide (A β) foram determinados na linha de base, 12 e 24 meses.	última proteína também aumentaram ao longo do tempo apenas no grupo da periodontite	um papel nessa associação
Nisin probiotic bacteriocin mitigates brain microbiome dysbiosis and Alzheimer's disease-like neuroinflammation triggered by periodontal disease	a Zhao et al., 2023	Este estudo tem como objetivo examinar os efeitos de um probiótico/lantibiótico, nisina, na modulação da patologia cerebral desencadeada pela periodontite.	Um modelo de camundongo polimicrobiano de doença periodontal foi usado para avaliar os efeitos dessa doença na disbiose do microbioma cerebral, neuroinflamação, alterações relacionadas ao Alzheimer e potencial terapêutico da nisina neste contexto.	Os dados de PCR em tempo real revelaram que o tratamento com Nisin mitigou as mudanças na composição do microbioma cerebral, diversidade e estrutura da comunidade e reduziu os níveis de DNA do patógeno periodontal no cérebro induzido pela doença periodontal. O tratamento com Nisin diminuiu significativamente e a expressão de RNA de citocinas pró-inflamatórias no cérebro que foram elevadas pela infecção	A revogação da disbiose do microbioma cerebral induz efeitos benéficos em alterações patogênicas semelhantes à DA e neuroinflamação e, portanto, pode servir como um potencial terapêutico para a DA relacionada à doença periodontal.

periodontal.

Periodontal disease and risk of Alzheimer's disease: A two-sample Mendelian randomization	HU et al., 2024	Avaliar a relação entre doença periodontal e a doença de Alzheimer por meio de duas amostras de randomização mendeliana (RM).	Foi utilizado dados sobre a doença periodontal retirados da base de dados FinnGen, e dois conjuntos de dados sobre a doença de Alzheimer retirados da IEU consortium e da base de dados PGC. Posteriormente foi realizado uma análise de duas amostras de randomização mendeliana.	Os resultados da análise não revelaram a existência de causa genética entre doença periodontal e DA, independente dos dados obtidos nas bases de dados utilizadas. Nenhuma heterogenia ou múltiplos efeitos foi observado.	O artigo conclui que não existe relação entre a doença periodontal e doença de Alzheimer em níveis genéticos.
Periodontitis and brain magnetic resonance imaging markers of Alzheimer's disease and cognitive aging	Rubinstein et al., 2024	O artigo busca examinar a associação de características clínicas, microbiológicas e resposta do paciente com DP, utilizando marcadores de ressonância magnética (RM) de atrofia/doença cerebrovascular.	Foi realizado uma análise com 468 participantes que possuem DP, placa microbiana, análises sorológicas e ressonâncias magnéticas cerebrais.	Ter mais dentes foi associado a menor possibilidade de infartos, menor volume de hiperintensidade de branca, maior volume de córtex entorrinal e maior espessura cortical. A periodontite mais extensa foi associada a menor volume de córtex entorrinal, e uma menor espessura cortical. Surgiram	Em uma coorte de idosos as características clínicas, microbiológicas e características sorológicas da periodontite foram relacionadas ao risco de desenvolver a DA, após achados nos resultados de ressonâncias magnéticas.

diferentes associações entre a colonização por bactéria específica/respostas antibacterianas e resultados de ressonâncias magnéticas.

<p>Pathophysiological association between periodontal disease and Alzheimer's disease: Importance of periodontal health in the elderly</p>	<p>Desta., 2021</p>	<p>O estudo tem como objetivo investigar a função patogênica da DP em pacientes com doença de Alzheimer, seu potencial papel em iniciar ou levar a progressão da DA, enquanto enfatiza a importância da saúde periodontal em idosos.</p>	<p>Foi realizada uma revisão de literatura utilizando artigos relevantes das bases de dados PubMed e ScienceDirect, usando as palavras chaves “periodontal disease,” “periodontitis,” “Alzheimer's disease”, “dementia,” and “<i>Porphyromonas gingivalis</i>,”. As pesquisas foram conduzidas utilizando artigos publicados entre novembro de 2019 e dezembro de 2020.</p>	<p>A higiene oral adequada em paciente diagnosticados com DA é de extrema importância, uma vez que com o avanço da doença eles sofrem de perda gradual da destreza manual. Além disso as evidências mostram uma potencial inflamação sistêmica induzida pela DP, mostrando uma grave progressão cíclica da DA.</p>	<p>Apesar da doença periodontal não ser um fator de risco conclusivo para a doença de Alzheimer, a associação de patógenos bacterianos e citocinas pró inflamatórias justificam mais investigações profundas do que as disponíveis atualmente na literatura. Sendo necessário que os estudos futuros foquem em examinar os efeitos do tratamento da DP na progressão da DA, e explorar o papel direto da bactéria periodontal na etiologia da DA.</p>
---	---------------------	--	---	--	---

<p>Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer's disease and periodontitis</p>	<p>Fu et al., 2023</p>	<p>Investigar a associação entre a doença de Alzheimer e a periodontite nos aspectos do estado periodontal, marcadores sorológicos e microbioma oral.</p>	<p>a Foi realizado um caso controle, onde vinte pacientes com DA e 20 indivíduos saudáveis foram inscritos, sendo categorizados por idade e gênero. Parâmetros periodontais clínicos, biomarcadores séricos, triglicerídeos, citocinas pró-inflamatórias e anticorpos anti-lipopolissacárido de <i>Porphyromonas gingivalis</i> foram examinados, já as amostras de salivas foram analisadas para composição do microbioma oral.</p>	<p>Os pacientes com DA com o Clinical Dementia Rating (CDR) ≥ 1 mostraram mais perda de inserção clínica (PIP) do que os pacientes com menor CDR. Os níveis de proteína Tau, hsCRRP e anticorpos anti-lipopolissacárido de <i>Porphyromonas gingivalis</i> foram maiores nos pacientes com DA do que nos pacientes do grupo controle.</p>	<p>Este estudo sugere a associação entre a infecção periodontal e o microbioma oral com a doença de Alzheimer. Além de mostrar a necessidade de estudos de larga escala com acompanhamento longitudinal.</p>
<p>Periodontal Disease and Alzheimer's: Insights from a Systematic Literature Network Analysis</p>	<p>Villar, Paladini, Cossatis., 2024</p>	<p>O estudo busca investigar a relação entre a DP e a DA por meio de uma análise sistemática de rede de literatura, utilizando análise bibliométrica</p>	<p>Foi realizada uma análise sistemática de rede de literatura, combinando análise bibliométrica com uma revisão sistemática da literatura. Foi analisado 328</p>	<p>Os resultados desta pesquisa mostram as principais vias de ligação entre a DP e a DA, sendo eles o mecanismo de cascata inflamatória e o envolvimento</p>	<p>Este estudo mostram a natureza sistêmica da DP e seu potencial papel na exacerbação da DA, mostrando a necessidade de mudança no gerenciamento</p>

e revisão sistemática de literatura. documentos dos anos de 2000 a 2003, utilizando o Bibliometrix R para análise bibliométrica. A revisão sistemática de literatura focou nos 47 artigos mais citados globalmente. microbiano. A cascata inflamatória sugere que as moléculas inflamatórias da DP podem intensificar a inflamação cerebral. O envolvimento microbiano indica que as bactérias da DP podem atingir o cérebro e contribuir para patologia da DP. da DP, que não deve ser tratado apenas como um problema de saúde bucal, mas também como um fator significativo na saúde do cérebro.

Association between periodontitis and Alzheimer's disease and its impact on the self-perceived oral health status: a case-control study	Araújo et al., 2021	Testar a hipótese que a periodontite está associada a doença de Alzheimer, e pesquisar se as variáveis periodontais ou outras poderiam impactar negativamente a percepção da qualidade de vida ligada a saúde bucal.	Foram realizados exames bucais, entrevistas autopercebidas sobre saúde bucal (Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI), e coleta de dados sociodemográficos de pacientes com DA leve/moderada e de seus cuidadores familiares, sendo combinados por sexo e idade. A associação entre as variáveis periodontais, profundidade	Os casos apresentavam menos dentes, maior PIC, maior porcentagem de sítios com placas, cálculos e sangramento do que o grupo controle. Os pacientes apresentaram maior pontuação no GOHAI que o grupo controle. A periodontite foi a variável mais associada a DA.	A periodontite está associada a doença de Alzheimer, mas não está associada a qualidade de vida relacionada a saúde bucal dos pacientes.
--	---------------------	--	--	--	--

de sondagem (PS) \geq 5 mm, e perda de inserção clínica (PIC) \geq 5 mm, dos grupos foram testados em um modelo de regressão logística binário, este modelo foi utilizado para testar a associação dos achados orais e demográficos com o GOHAI.

<p>The role of periodontal bacteria, Porphyromonas Gingivalis, in Alzheimer's disease pathogenesis and aggravation: a review</p>	<p>Lorenzi et al., 2021</p>	<p>O estudo tem como objetivo estabelecer a função da bactéria <i>Porphyromonas gingivalis</i> na doença de Alzheimer.</p>	<p>Foi feita uma revisão de literatura, utilizando artigos publicados nas bases de dados Cochrane, PubMed e Web of Science. A busca foi feita utilizando uma combinação de vocabulários controlados e textos livres. O critério de inclusão foram todos os artigos publicados em inglês, análises in vitro, in vivo em animais, biopsias post-mortem em humanos e estudos que</p>	<p>O estado inflamatório da cavidade oral pode estar conectado a degeneração cerebral, assim como demência e doença de Alzheimer. Ainda que não evidenciada uma conexão precisa.</p>	<p>Mais pesquisas precisam ser realizadas para investigar o papel da bactéria periodontal e <i>Porphyromonas gingivalis</i> na patogénia da DA e seu agravo.</p>
---	-----------------------------	--	---	--	--

analisassem a relação entre DP e DA. A pesquisa resultou em 262 títulos, sendo apenas 9 incluídos na análise quantitativa.

<p>Potential diagnostic markers and therapeutic targets for periodontitis and Alzheimer's disease based on bioinformatics analysis</p>	<p>Yang et al., 2024</p>	<p>O estudo busca identificar genes em comum entre a periodontite e doença de Alzheimer. Analisar a relação entre genes cruciais e células imunes para fornecer novas opções terapêuticas no tratamento clínico.</p>	<p>Foram avaliados genes diferencialmente expressos específicos da DP e DA. A co-expressão de genes foi identificada a partir de um perfil obtido na base de dados Gene Expression Omnibus (GEO). Usando a base de dados STRING, as interações proteína-proteína (PPIs) os genes essenciais foram identificados. Foi utilizado quatro algoritmos para identificar genes críticos e criar uma rede regulatória. Também foi avaliado a associação dos genes cruciais com as células</p>	<p>Os genes cruciais encontrados foram PDGFRB, VCAN, TIMP1, CHL1, EFEMP2 e IGFBP5. As análises mostraram que as células supressoras derivadas de mieloides foram expressadas de forma diferente em pacientes com DP e DA em relação ao grupo normal. MiR-23a, miR-23b, miR-23a, and miR-23b foram associadas à DA e DP.</p>	<p>O estudo mostra semelhanças em comum entre hub genes e infiltração imunológica entre a periodontite e a doença de Alzheimer. A análise entre seis hub genes e células imunes podem mostrar novos caminhos para o tratamento da doença periodontal agravada pela DA.</p>
---	--------------------------	--	---	---	--

imunes e seus
efeitos
terapêuticos.

<p>The oral-brain axis: can periodontal pathogens trigger the onset and progression of Alzheimer's disease?</p>	<p>Li et al., 2024</p>	<p>Este estudo traz uma atualização sobre os potenciais patógenos periodontais associados a doença de Alzheimer. Mostrando o impacto no Sistema Nervoso Central (SNC), resposta imune e processos patológicos que ocorrem no cérebro, trazendo novas percepções para os estudos futuros sobre o eixo intestino-cérebro.</p>	<p>Foi realizado uma revisão de literatura, com artigos retirados das bases de dados PubMed, CrossRef, Google Scholar e PMC free article, publicados entre os anos de 2002 e 2023. As palavras chaves utilizadas foram “Alzheimer’s disease”, “periodontal pathogen”, “neuroinflammation”, “periodontitis” e “neurodegeneration”.</p>	<p>Os estudos mostram que os patógenos periodontais contribuem para progressão da doença de Alzheimer por meio do eixo intestino – cérebro. As infecções periodontais e gengivites induziram alterações neuropatológicas associadas à DA em camundongos, incluindo neuroinflamação extensa, defeitos na barreira hematoencefálica (BHE) e capacidade cognitiva prejudicada. Os patógenos periodontais e suas toxinas podem levar a produção de beta amiloides (Aβ), ativar a micróglia e desencadear danos neurais, podendo contribuir e/ou agravar mais a DA.</p>	<p>A relação entre os patógenos periodontais e a DA ainda necessita de mais estudos, apesar do aumento de pesquisas sobre o eixo intestino – cérebro na patologia da doença de Alzheimer, a maioria dos estudos ainda esta limitado a observações fenotípicas.</p>
--	------------------------	---	---	---	--

4 DISCUSSÃO

Esta revisão da literatura inclui-se 25 artigos da relação entre a doença periodontal e a doença alzheimer, entretanto essas formas de evidências entre as condições de saúde precisam ser melhor estabelecidas.

Nos estudos analisados, o diagnóstico da doença periodontal foram baseados em critérios clínicos e microbiológicos. A escolha por determinar a doença periodontal pelos seus critérios clínicos deve ser considerado por ser a forma mais clara no diagnóstico da doença periodontal.

O exame inicial que leva a um provável diagnóstico de doença alzheimer, geralmente inclui diferentes aspectos, como uma avaliação cognitiva, uma avaliação funcional, uma avaliação comportamental, exame clínico e exames paraclínicos (biológicos exames e ressonância magnética, uma vez que apenas uma punção lombar pode estabelecer um diagnóstico de alta probabilidade, que não é exigido como exame de rotina para esse tipo de diagnóstico

A Periodontia é a especialidade odontológica que envolve o tecido de proteção e suporte do sistema estomatognático. As doenças periodontais são consideradas infecto-inflamatórias e podem estar associadas à perda progressiva dos tecidos de suporte dos dentes sendo causada pela ação direta ou indireta de biofilmes bacterianos aderidos a superfície radicular (HAFFAJEE et al, 1984).

A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa que se caracteriza pelo comprometimento cognitivo, perda de memória, distúrbios de linguagem e alterações psico-comportamentais, levando à deficiência progressiva e à incapacidade. Entre 2015 e 2030, estima-se que o número de mortes em decorrência da doença aumentará em mais de 40% em todo o mundo.

Podemos explicar, através da principal hipótese da associação entre a doença alzheimer e a doença periodontal é o papel da inflamação sistêmica crônica. A DP é caracterizada pela inflamação das gengivas, que pode se espalhar para os tecidos periodontais mais profundos e, eventualmente, para a corrente sanguínea. A bactéria *Porphyromonas gingivalis*, um dos patógenos mais comuns na DP, tem sido associada a respostas imunes que podem influenciar a neurodegeneração no cérebro (Dominy et al., 2019). Essa bactéria, ao invadir a corrente sanguínea, pode migrar para o cérebro, onde induz uma resposta

inflamatória local, exacerbando a neurodegeneração e a formação de placas de beta-amiloide, um dos principais marcadores patológicos da DA (Michaud et al., 2013).

Contudo, é importante destacar que a maioria desses estudos é observacional, e uma relação causal entre DP e DA ainda não foi definitivamente estabelecida. A presença de fatores de confusão, como a idade avançada, a comorbidade cardiovascular e outros determinantes de saúde, pode influenciar os resultados desses estudos. Além disso, alguns estudos mostraram que o tratamento adequado da DP, como a raspagem e alisamento radicular, pode resultar em uma redução significativa da carga inflamatória sistêmica e, possivelmente, diminuir os marcadores neurodegenerativos associados à DA (Lee et al., 2021).

5 CONCLUSÃO

A relação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer é uma área promissora de pesquisa, com evidências sugerindo que a inflamação sistêmica e a presença de bactérias periodontais podem contribuir para a neurodegeneração. Embora mais estudos sejam necessários para confirmar essa ligação causal, o manejo adequado da saúde bucal pode ser uma estratégia preventiva importante, não apenas para reduzir a doença periodontal, mas também para retardar a progressão da Alzheimer.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, R. et al. Association between periodontitis and Alzheimer's disease and its impact on the self-perceived oral health status: a case-control study. **Clin Oral Investig.** v. 25, n. 2, p. 555-562. 2021.
- BEYDOUN, M.A. et al. L. Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. **J Alzheimers Dis.** v. 75, n. 1, p. 157-172. 2020.
- BORSA, L. et al. Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. **Int J Environ Res Public Health.** v. 18, n. 17, p. 9312. 2021.
- CARBALLO, Á. et al. Association of periodontitis with cognitive decline and its progression: Contribution of blood-based biomarkers of Alzheimer's disease to this relationship. **J Clin Periodontol.** v. 50, n. 11, p. 1444-1454. 2023.
- CERAJEWSKA, T. L.; DAVIES, M.; WEST, N. X. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. **British Dental Journal.** v. 218, n.1, p29-24. 2015.
- CICHONSKA, MAZUS, KUSIAK. Recent aspects of periodontitis and Alzheimer's Disease – A narrative review. **Int J Mol Sci.** v. 25, n. 5, p. 2612. 2024.
- DESTA, N.T. Pathophysiological association between periodontal disease and Alzheimer's disease: Importance of periodontal health in the elderly. **J Oral Biosci.** v. 63, n. 4, p. 351-359. 2021.
- DIOGUARDI, M. et al. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. **J Clin Med.** v. 9, n. 2, p. 495. 2020.
- DOMINY, S. S. et al. "Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease modification." **Journal of Alzheimer's Disease.** v. 70, n.1, p 103-111. 2019.
- ESPAÑA, D. Periodontitis and Alzheimer's disease. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** v. 26, n. 1, p 43-48. 2021.
- FU, K. L. et al. Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer's disease and periodontitis. **Oral Dis.** v. 29, n. 8, p. 3677-3687. 2023.

HAASS, C; DE STROOPER, B. The Presenilis in Alzheimer's Disease—Proteolysis. Holds the Key. **Science**. v.286, n 5441, p 916-919. 1999.

HAFFAJEE, A. D. et al. Clinical, microbiological and immunological features associated with the treatment of active periodontosis lesions. **Journal of Clinical Periodontology**. v. 11, n. 11, p. 600-618. 1984.

HU, C. et al. Periodontal disease and risk of Alzheimer's disease: A two-sample Mendelian randomization. **Brain and Behavior**. v. 14, n. 4, p. 3486. 2024.

JUNGBAUER, G. et al. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease - A causative relationship?. **Periodonto 2000**. v. 89, n. 1, p. 59-82. 2022.

KALIAMOORTHY, K. et al. Association of Alzheimer's disease and periodontitis - a systematic review and meta-analysis of evidence from observational studies. **Med Pharm Rep**. v. 95, n. 2, p. 144-151. 2022.

KAMER, A. R. et al. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. **J. Dis de Alzheimer**. v. 13, n. 4, p. 437-49. 2008.

LAMPHERE, A. K. et al. Potential mechanisms between periodontitis and Alzheimer's disease: a scoping review. **Can J Dent Hyg**. v. 57, n. 1, p. 52-60. 2023.

LEE, Y. H. et al. "Impact of periodontal therapy on cognitive function in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis." **Journal of Clinical Periodontology**. v. 48, n. 6, p. 741-749. 2021.

LEI, S. et al. Porphyromonas gingivalis bacteremia increases the permeability of the blood-brain barrier via the Mfsd2a/Caveolin-1 mediated transcytosis pathway. **International Journal of Oral Science**. v. 3, n. 15. 2023.

LEILA, S. et al. How periodontitis or periodontal bacteria can influence Alzheimer's Disease features? A systematic review of pre-clinical studies. **J Alzheimers Dis**. v. 96, n. 3, p. 979-1010. 2023.

LI, R. et al. The oral-brain axis: can periodontal pathogens trigger the onset and progression of Alzheimer's disease?. **Front Microbiol**. v. 15, p. 1358179. 2024.

LIU, S. et al. *Porphyromonas gingivalis* e a patogênese da doença de Alzheimer. **Crit Rev Microbiol**. v. 50, n. 2, p. 127-137. 2024.

- LORENZI, C. et al. The role of periodontal bacteria, Porphyromonas Gingivalis, in Alzheimer's disease pathogenesis and aggravation: a review. **J Biol Regul Homeost Agents**. v. 35, n. 3, p. 37-45. 2021.
- LU, J. et al. Periodontitis-related salivary microbiota aggravates Alzheimer's disease via gut-brain axis crosstalk. **Gut Microbes**. v. 14, n. 1, p. 2126272. 2022.
- MACHADO, J. C. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 3° ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**. p. 178-182. 2013.
- MAO, S. et al. Association of periodontitis and oral microbiomes with Alzheimer's Disease: A narrative systematic review. **J Dent Sci**. v. 17, n. 4, p. 1762-1779. 2022.
- MICHAUD, D. S. et al. "Periodontal disease and risk of Alzheimer's disease." **Journal of Periodontology**. v. 84, n. 3, p. 313-320. 2013.
- NEEDLEMAN, I. In CARRANZA. F.A; et al. Periodontia Clínica. 12° Ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**. p. 49-51. 2012.
- BUI, F, Q. et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. **Biomed J**. v. 42, n. 1, p. 27-35. 2019.
- RUBINSTEIN, T. et al. Periodontitis and brain magnetic resonance imaging markers of Alzheimer's disease and cognitive aging. **Alzheimers Dement**. v. 20, n. 3, p. 2191-2208. 2024.
- SINGHRAO, S. K. et al. Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. **Med. Inflamm**. 2015.
- SOCRANSKY, S.S; HAFFAJEE, A. D. Periodontal microbial ecology. **Periodontology** **2000**. 2005, v. 38, p. 135-87. 2005.
- SOCRANSKY, S.S; HAFFAJEE, A. D. The nature of periodontal diseases. **National Librery of Medicine**. v. 2, n. 3, p. 10. 1997.
- VILLAR, A; PALADINI, S; COSSATIS, J. Periodontal Disease and Alzheimer's: Insights from a Systematic Literature Network Analysis. **J Prev Alzheimers Dis**. v. 11, n. 4, p. 1148-1165. 2024.
- YANG, K. et al. Potential diagnostic markers and therapeutic targets for periodontitis and Alzheimer's disease based on bioinformatics analysis. **J periodontal Res**. v. 59, n. 2, p. 366-380. 2024.

YANG, K. et al. Periodontal Status and Saliva Metabolic Signature in Patients with Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis.** v. 95, n. 2, p. 603-613. 2023.

ZHAO, C. et al. Nisin a probiotic bacteriocin mitigates brain microbiome dysbiosis and Alzheimer's disease-like neuroinflammation triggered by periodontal disease. **J Neuroinflammation.** v. 20, n. 1, p. 228. 2023.