

## Relação entre Doença Periodontal e Alzheimer - Uma revisão de literatura

Relationship between Periodontal Disease and Alzheimer's: A literature review

Relación entre la Enfermedad Periodontal y el Alzheimer: Una revisión de literatura

Recebido: 04/06/2024 | Revisado: 15/06/2024 | Aceitado: 17/06/2024 | Publicado: 20/06/2024

**Gabriela Letícia Facchini**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8536-4725>

Centro Universitário Leonardo da Vinci, Brasil

E-mail: [gabi\\_facchini@hotmail.com](mailto:gabi_facchini@hotmail.com)

**Vitor Schweigert Bona**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-0320>

Centro Universitário Leonardo da Vinci, Brasil

E-mail: [vsbona@gmail.com](mailto:vsbona@gmail.com)

### Resumo

Este artigo investiga a possível relação entre a doença de Alzheimer (DA) e a doença periodontal (DP), duas condições prevalentes que afetam predominantemente a população idosa. O objetivo foi examinar e avaliar a associação entre essas doenças, considerando estudos epidemiológicos e clínicos recentes. A metodologia envolveu uma revisão de literatura utilizando bases de dados como PubMed, Scielo e Cochrane Library, com um escopo definido entre os anos de 2013 e 2023. Foram incluídos estudos que exploraram as relações entre DA e DP, enquanto estudos múltiplos ou não alinhados aos objetivos foram excluídos. Os resultados indicam uma possível ligação entre DP e DA, evidenciada pela presença de inflamação crônica e compartilhamento de mediadores pró-inflamatórios em ambas as condições. Além disso, foi observada uma associação entre DP e declínio cognitivo em pacientes com DA, sugerindo um possível papel da saúde bucal na progressão da doença neurodegenerativa. Conclui-se que a compreensão dessa conexão tem implicações importantes para a prática clínica, destacando a necessidade de intervenções terapêuticas e preventivas direcionadas à saúde bucal como parte integrante do manejo da DA em populações idosas.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Doença periodontal; Inflamação; Associação; Saúde bucal.

### Abstract

This article investigates the possible relationship between Alzheimer's disease (AD) and periodontal disease (PD), two prevalent conditions that predominantly affect the elderly population. The objective was to examine and evaluate the association between these diseases, considering recent epidemiological and clinical studies. The methodology involved a literature review using databases such as PubMed, Scielo, and Cochrane Library, with a scope defined between the years 2013 and 2023. Studies that explored the relationships between AD and PD were included, while multiple or non-aligned studies with the objectives were excluded. The results indicate a strong link between PD and AD, evidenced by the presence of chronic inflammation and sharing of pro-inflammatory mediators in both conditions. Additionally, an association between PD and cognitive decline in patients with AD was observed, suggesting a possible role of oral health in the progression of the neurodegenerative disease. It is concluded that understanding this connection has important implications for clinical practice, highlighting the need for therapeutic and preventive interventions aimed at oral health as an integral part of AD management in elderly populations.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Periodontal disease; Inflammation; Association; Oral health.

### Resumen

Este artículo investiga la posible relación entre la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad periodontal (EP), dos afecciones prevalentes que afectan predominantemente a la población anciana. El objetivo fue examinar y evaluar la asociación entre estas enfermedades, considerando estudios epidemiológicos y clínicos recientes. La metodología implicó una revisión de literatura utilizando bases de datos como PubMed, Scielo y Cochrane Library, con un alcance definido entre los años 2013 y 2023. Se incluyeron estudios que exploraron las relaciones entre EA y EP, mientras que se excluyeron estudios múltiples o no alineados con los objetivos. Los resultados indican una fuerte relación entre EP y EA, evidenciada por la presencia de inflamación crónica y el intercambio de mediadores proinflamatorios en ambas condiciones. Además, se observó una asociación entre EP y declive cognitivo en pacientes con EA, sugiriendo un posible papel de la salud bucal en la progresión de la enfermedad neurodegenerativa. Se concluye que la comprensión

de esta conexión tiene importantes implicaciones para la práctica clínica, destacando la necesidad de intervenciones terapéuticas y preventivas dirigidas a la salud bucal como parte integral del manejo de la EA en poblaciones ancianas.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad periodontal; Inflamación; Asociación; Salud bucal.

## 1. Introdução

A doença periodontal (DP) é uma condição inflamatória crônica que afeta os tecidos de suporte dos dentes e é uma das principais causas de perda dentária em adultos. Por outro lado, a Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta a memória, o pensamento e o comportamento, a DA e outras formas de demência foram classificadas como a 7ª principal causa de morte em todo o mundo e afetaram desproporcionalmente mais pacientes do sexo feminino e idosos (Jungbauer et al., 2022). Embora essas duas condições pareçam distintas em termos de sistemas biológicos afetados - o periodonto e o sistema nervoso central, respectivamente - crescentes evidências sugerem uma relação complexa entre saúde bucal e função cognitiva. (Cambon, 2020)

Estudos epidemiológicos têm consistentemente relatado uma associação entre a presença de DP e um aumento do risco de desenvolvimento ou progressão da DA (Gurav, 2013; Kamer et al., 2014; Chan, Yung, & Yu-Chao, 2017; Sansores-españa et al., 2021). Esta associação tem implicações significativas para a saúde pública, especialmente à luz do envelhecimento da população global e do crescente reconhecimento do Alzheimer como um dos principais desafios de saúde do século XXI (Choi et al., 2019)

Apesar das diferenças aparentes entre essas duas condições, os mecanismos subjacentes à associação entre DP e DA permanecem objeto de debate. Estudos recentes têm proposto uma série de processos biológicos complexos para explicar essa relação, incluindo a disseminação de patógenos periodontais e mediadores inflamatórios da cavidade bucal para o cérebro, desencadeando respostas inflamatórias e neurodegenerativas (Gurav, 2013; Borsa et al., 2021; Ryder, 2022).

No entanto, apesar do progresso na compreensão dessa associação, ainda existem lacunas significativas no conhecimento, como a temporalidade da relação entre DP e DA e a identificação de biomarcadores específicos que podem indicar a presença de DP e seu impacto na saúde cognitiva (Diuguardi et al., 2020; Borsa et al., 2021). Essas questões são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento que possam reduzir o impacto do Alzheimer em populações de alto risco.

Portanto, esta revisão tem como objetivo sintetizar as evidências atuais sobre a associação entre DP e DA, destacando os principais achados de estudos epidemiológicos e explorando os mecanismos propostos para essa relação. Além disso, serão discutidas as lacunas no conhecimento e as direções futuras da pesquisa necessárias para elucidar completamente essa associação e desenvolver abordagens preventivas e terapêuticas mais eficazes.

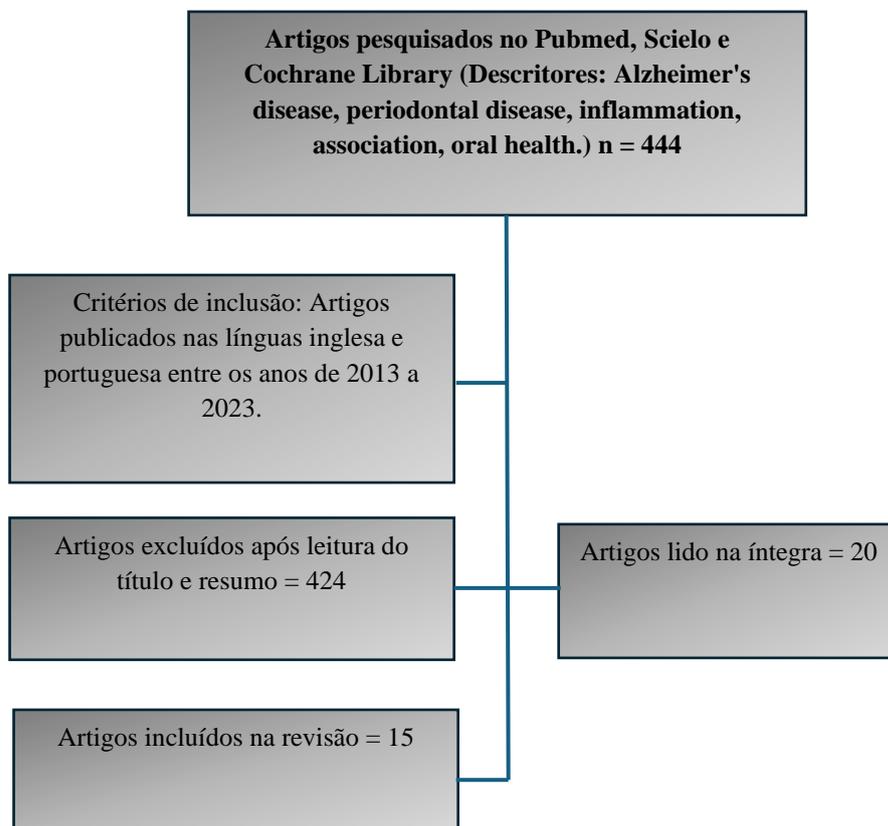
## 2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica, conforme delineada por Amaral (2007), é fundamentada no “levantamento, seleção, fichamento e arquivamento de informações relacionadas à pesquisa”. Para esta revisão, foi adotado o método bibliográfico, utilizando técnicas de coleta de dados igualmente bibliográficas e metodologia integrativa que “proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática” (Souza et al., 2009).

A pesquisa foi conduzida utilizando-se as bases de dados do PubMed, Scielo e Cochrane Library, abrangendo o período de 2013 a 2023, e limitada aos idiomas inglês e português. Foram empregadas combinações específicas de palavras-chave, tais como "Alzheimer's disease", "periodontal disease", "inflammation, association", "oral health". A seleção dos artigos foi realizada em periódicos nacionais e internacionais, priorizando a identificação de estudos que investigassem as

relações entre as duas doenças e possíveis causalidades. Artigos que abordassem múltiplas condições ou que não estivessem alinhados com os objetivos da revisão foram excluídos da análise.

**Figura 1** – Fluxograma para a busca dos artigos.



Fonte: Autores (2024).

### 3. Resultados e Discussão

A apresentação dos resultados das filtragens realizadas está disponível no Quadro 1 abaixo, o qual representa o conjunto de dados utilizados na pesquisa.

**Quadro 1-** Síntese dos artigos relacionados.

Autores	Objetivo	Metodologia	Conclusão
Gurav, A. N. 2013.	Esclarecer o possível envolvimento da periodontite na progressão da DA, investigando a fisiologia subjacente e as implicações potenciais dessa associação.	Revisão de literatura.	A periodontite pode ser um fator de risco para o Alzheimer. A coordenação entre dentistas e neurologistas é essencial para tratar idosos com eficácia.
Rolim, T. S., <i>et al.</i> 2014	Avaliar pacientes diagnosticados com DA antes e após tratamento odontológico	Estudo aberto, descritivo e não controlado.	O tratamento odontológico ajuda a reduzir as comorbidades ligadas ao Alzheimer e deve ser parte regular da avaliação desses pacientes.

Kamer, A. R. <i>et al</i> 2014.	Testar a hipótese de que em indivíduos cognitivamente normais, a gravidade da doença periodontal está associada à carga de amiloide cerebral.	Estudo transversal.	Medidas de doença periodontal estão ligadas ao acúmulo de amiloide em áreas cerebrais propensas ao acúmulo em pacientes com Alzheimer.
Frota, B.M.D., <i>et al</i> . 2016.	Avaliar a condição bucal e clínica em pacientes diagnosticados com DA e doença de Parkinson.	Estudo descritivo transversal.	Pacientes idosos com Alzheimer e doença periodontal têm saúde bucal precária, com mais problemas relacionados ao uso de próteses removíveis.
Ide M. <i>et al</i> , 2016.	Investigar a associação entre periodontite e a gravidade da demência na DA, bem como o declínio cognitivo e os marcadores pró-inflamatórios sistêmicos.	Estudo de coorte observacional.	O tratamento da periodontite pode ser promissor no manejo do Alzheimer, com estudos iniciais sugerindo benefícios cognitivos.
Lee, Y.T. <i>et al</i> . 2016	Examinar o risco de desenvolvimento de demência em pessoas com e sem diagnóstico clínico de periodontite	Estudo de coorte de base populacional.	A periodontite está ligada a um maior risco de demência, mas como é tratável, pode ser um fator de risco modificável para essa condição.
Lee, Y.L., <i>et al</i> . 2017.	Determinar a magnitude e o aspecto temporal do efeito da má saúde bucal e da doença periodontal na demência	Estudo de coorte retrospectivo.	Indivíduos com doença periodontal mais grave ou sem tratamento têm um risco aumentado de desenvolver demência.
Chen, C.K., Wu, Y. T., Chang, Y.C., 2017.	Determinar se os pacientes com doença periodontal (DP) possuem um risco aumentado para desenvolver DA	Estudo retrospectivo de coorte pareada.	Os resultados mostram que 10 anos de exposição à DP aumentaram o risco de desenvolver DA em 1,707 vezes. Isso ressalta a importância de prevenir a progressão da periodontite e promover os serviços de saúde em nível nacional.
Maldonado, A. <i>et al</i> . 2018.	Avaliar possíveis diferenças nas variáveis clínicas periodontais entre pacientes com demência e indivíduos sem essa comorbidade.	Revisão sistemática e meta-análise.	Os resultados atuais sugerem que pacientes com demência têm condições periodontais clinicamente piores em comparação com indivíduos sistemicamente saudáveis.
Gusman D.J.R. <i>et al</i> , 2018.	Avaliar os níveis de periodontite em indivíduos com demência.	Revisão sistemática e meta-análise.	Apesar da análise qualitativa indicar condições periodontais mais graves em pacientes com demência, a meta-análise não confirma essa associação devido à diversidade nos tipos de estudos e à alta heterogeneidade entre eles.
Kamer. A.R. <i>et al</i> , 2019.	Avaliar a literatura e investigar a possibilidade de uma relação causal entre doença periodontal e DA, além de identificar lacunas essenciais na literatura que requerem explorações adicionais	Revisão de literatura.	A doença periodontal, com suas cargas inflamatórias e bacterianas, poderia ser um fator de risco biologicamente plausível para o Alzheimer.
Dioguardi, M. <i>et al</i> . 2020.	Investigar as possíveis relações entre as bactérias periodontais e o início da DA.	Revisão de literatura.	Não há evidências conclusivas para considerar a periodontite como um fator de risco; mais investigações são necessárias. Estudos futuros devem se concentrar na prevenção da periodontite, perda de dentes, redução da inflamação e fatores orais predisponentes ao Alzheimer.
Sansores-España L.D. <i>et al</i> , 2021.	Investigar o estado periodontal, mediadores pró-inflamatórios, carga de <i>Porphyromonas gingivalis</i> e a presença de Apolipoproteína E (ApoE) em pacientes diagnosticados com DA.	Revisão de literatura.	A periodontite aumenta significativamente os níveis de ApoE- $\gamma$ 4 no fluido gengival em comparação com indivíduos saudáveis, e esses níveis aumentam ainda mais em pacientes com periodontite e Alzheimer. Com uma taxa de 84,9% ao avaliar a Curva ROC, sugere-se que possa ser um marcador promissor para ligar o efeito potencial da periodontite no estado cognitivo.

Borsa, L. <i>et al</i> , 2021.	Determinar se há uma ligação clínica entre DP e DA com base em marcadores clínicos periodontais em indivíduos com mais de 65 anos de idade.	Revisão sistemática da literatura científica.	Bactérias periodontopatogênicas foram encontradas em pacientes com Alzheimer, associadas a um maior risco de incidência ou mortalidade da doença. O tratamento da doença periodontal pode ser uma forma de explorar a prevenção do Alzheimer.
Ryder, M. I. 2022.	Oferecer novas perspectivas sobre a conexão atual entre DA e a DP, bem como os processos biológicos envolvidos, com ênfase especial no patógeno periodontal <i>Porphyromonas gingivalis</i> e sua família de enzimas chave, as gengipainas.	Revisão de literatura.	Mais estudos são necessários sobre a translocação de <i>P. gingivalis</i> e seus produtos tóxicos para o cérebro, e sua contribuição para o desenvolvimento do Alzheimer. É crucial considerar terapias específicas como uma alternativa para lidar com os eventos e riscos associados ao Alzheimer.

Fonte: Autores (2024).

No estudo de 2013 conduzido por Gurav, foi empreendida uma revisão bibliográfica com o intuito de esclarecer o possível envolvimento da periodontite na progressão da DA, investigando a fisiologia subjacente e as implicações potenciais dessa associação. Esta revisão, realizada por meio de uma triagem no banco de dados do PubMed, abrangeu revisões sistemáticas, metanálises e artigos originais publicados entre 1994 e 2012. Observou-se que a periodontite pode influenciar o desenvolvimento da DA por meio de dois mecanismos distintos. O primeiro mecanismo sugere que os patógenos periodontais, juntamente com a resposta inflamatória do hospedeiro, podem elevar os níveis de citocinas pró-inflamatórias, desencadeando um estado inflamatório sistêmico ou periférico. Essas substâncias pró-inflamatórias podem potencialmente comprometer a integridade da barreira hematoencefálica, permitindo o acesso a regiões cerebrais e desencadeando a ativação de células microgliais, resultando em danos neuronais. A segunda hipótese discutida envolve a possibilidade de invasão do cérebro por bactérias e vírus residentes no biofilme da placa dentária, seja através do transporte sanguíneo direto ou pelos nervos periféricos. Há evidências substanciais que sugerem uma associação entre os processos inflamatórios no sistema nervoso central e o comprometimento cognitivo, característico da DA. Essas interações mediadas por citocinas entre neurônios e células gliais são consideradas fundamentais nesse contexto. O estudo também destaca que ambas as doenças compartilham características crônicas semelhantes, com a inflamação emergindo como um fator central em sua patogênese. No entanto, a pesquisa atual sobre o impacto da periodontite na função cognitiva ainda é limitada. Portanto, sugere-se a realização de estudos multicêntricos de longo prazo, com amostras robustas, para uma investigação mais aprofundada da relação entre a DA e a DP.

Em 2013, Rolim et al. conduziram um estudo com o propósito de avaliar pacientes diagnosticados com DA antes e após tratamento odontológico. Este estudo, de natureza aberta, descritiva e não controlada, envolveu a avaliação de 29 pacientes diagnosticados com DA leve de acordo com os critérios estabelecidos pelo National Institute for Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS – ADRDA). Essa avaliação foi realizada pelo Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O diagnóstico de DA leve foi confirmado por um neurologista treinado, utilizando o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) com pontuação entre 18 e 26. Um dentista avaliou os pacientes quanto aos critérios diagnósticos para disfunções temporomandibulares, utilizando o Questionário de Dor McGill, perfil de impacto na saúde bucal, índice de dentes cariados, perdidos e obturados, além de realizar uma investigação periodontal completa. O protocolo de avaliação foi aplicado antes e após o tratamento odontológico. Os resultados revelaram uma redução significativa na frequência da dor ( $p=0,014$ ), limitações funcionais mandibulares ( $p=0,011$ ), e nos índices periodontais ( $p<0,05$ ). Além disso, foi observada uma melhora na qualidade de vida ( $p=0,009$ ) e no comprometimento funcional devido a alterações cognitivas ( $p<0,001$ ) após o tratamento odontológico. Os achados indicaram que o tratamento odontológico resultou em diminuição da dor facial, melhora

na função mandibular e nos índices periodontais em pacientes com disfunção da articulação temporomandibular. Essas melhorias foram mantidas até a última avaliação, realizada após seis meses, evidenciando o impacto positivo da restauração da saúde bucal na qualidade de vida e nos aspectos funcionais desses pacientes.

Em 2014, Kamer et al. conduziram um estudo transversal utilizando imagens de amiloide por tomografia por emissão de pósitrons com o composto C-Pittsburgh B (PIB) e exames clínicos periodontais, com o objetivo de testar a hipótese de que em indivíduos cognitivamente normais, a gravidade da doença periodontal está associada à carga de amiloide cerebral. Trinta e oito idosos cognitivamente normais, saudáveis e residentes na comunidade foram examinados em um Centro de Pesquisa de Doença de Alzheimer em uma Faculdade de Odontologia Universitária. A idade média foi de 61,3 anos, com 68% de participantes do sexo feminino e 42% portadores do alelo E4 do gene ApoE. A maioria dos examinados relatou boa higiene oral e visitas regulares ao dentista. Modelos de regressão linear foram empregados para testar a hipótese de que a doença periodontal, avaliada pela perda clínica de inserção, estava associada à carga de beta-amiloide cerebral. Após ajustes relevantes, foi observado que a perda de inserção clínica (3mm), representando uma história de inflamação periodontal, estava associada ao aumento da captação de PIB em regiões cerebrais vulneráveis ao acúmulo de beta-amiloide. Os autores concluíram que, pela primeira vez em humanos, foi estabelecida uma associação entre doença periodontal e carga de beta-amiloide cerebral, e que após considerar os fatores de confusão pertinentes, as medidas de DP estavam associadas ao acúmulo de amiloide em áreas cerebrais propensas ao depósito de amiloide em pacientes com DA. Portanto, o estudo sugere que a inflamação periodontal pode aumentar o risco de deposição de amiloide cerebral e que futuras investigações longitudinais e terapêuticas envolvendo modificações na doença periodontal poderiam potencialmente elucidar a relação de causa e efeito.

Frota et al. Em 2016 conduziram um estudo com o propósito de avaliar a condição bucal e clínica em pacientes diagnosticados com DA e doença de Parkinson, visando definir dados epidemiológicos das condições bucais que possam informar um tratamento odontológico eficaz para esses pacientes. O estudo adotou um desenho descritivo transversal e contou com uma amostra de 90 idosos de ambos os sexos, incluindo residentes do Instituto Lar Torres de Melo e voluntários do Centro de Assistência ao Idoso do Hospital Universitário Walter Cantídio, localizados em Fortaleza, Ceará. Os participantes do grupo teste foram diagnosticados com doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e/ou Parkinson, por um neuropsiquiatra, utilizando o MEEM, totalizando 70 idosos no grupo teste e 20 no grupo controle. Testes estatísticos como o teste exato de Fisher e Kruskal-Wallis foram utilizados para análise dos dados. Em ambos os grupos, a hipertensão arterial foi a condição adicional mais comum. No que diz respeito ao exame bucal, constatou-se que no grupo com doença de Alzheimer, 54,2% apresentavam doença periodontal e 34,2% tinham cáries. Resultados semelhantes foram observados no grupo com doença de Parkinson (31,4% e 22,8%, respectivamente). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos em relação às manifestações sistêmicas e bucais nos dois centros geriátricos ( $p > 0,05$ ). Foi observado que mais da metade dos participantes (57,7%) utilizavam próteses totais, e 86,5% dessas próteses estavam mal ajustadas, apresentando algum tipo de defeito. Uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada na presença de patologia bucal associada entre os pacientes com demência e o grupo de controle ( $p = 0,0213$ ). Concluiu-se que pacientes idosos com DA e Parkinson apresentam uma saúde oral precária, semelhante àqueles sem doenças neurodegenerativas, porém com uma maior prevalência de defeitos e distúrbios associados ao uso de próteses removíveis.

Foi conduzido um estudo de coorte observacional em 2016 por Ide et al. com o objetivo de investigar a associação entre periodontite e a gravidade da demência na DA, bem como o declínio cognitivo e os marcadores pró-inflamatórios sistêmicos. O estudo contou com a participação de 60 indivíduos não fumantes diagnosticados com demência leve a moderada e com um mínimo de 10 dentes sem tratamento para periodontite nos últimos 6 meses. Os autores examinaram a hipótese de que a periodontite estaria correlacionada com o agravamento da demência e com o declínio cognitivo, independentemente do

estágio inicial da demência. Além disso, sugeriram que a periodontite poderia estar associada a um aumento proporcional nos marcadores pró-inflamatórios e a uma diminuição nos marcadores anti-inflamatórios. Os resultados do estudo revelaram uma associação significativa entre má saúde bucal, presença de periodontite e um acentuado declínio cognitivo ao longo de um período de acompanhamento de seis meses, independentemente do estado cognitivo inicial dos participantes. Além disso, foi observado um aumento proporcional nos marcadores pró-inflamatórios e uma redução nos marcadores anti-inflamatórios ao longo do mesmo período, especialmente em participantes com DA e periodontite. Identificou-se também uma associação semelhante entre o estado pró-inflamatório e a presença de anticorpos IgG contra *P. gingivalis*, um micro-organismo frequentemente associado à periodontite. Os autores destacaram a possibilidade de uma ligação direta entre periodontite e declínio cognitivo, sugerindo que o tratamento da periodontite pode ser uma opção promissora no manejo da DA. Estudos preliminares sobre tratamento periodontal em pacientes com DA indicam possíveis benefícios cognitivos, destacando a necessidade de ensaios clínicos randomizados para investigar essa hipótese de forma mais robusta.

Lee et al. em 2016 conduziram um estudo de coorte de base populacional de âmbito nacional para examinar o risco de desenvolvimento de demência em pessoas com e sem diagnóstico clínico de periodontite, com base no banco de dados de pesquisa do seguro nacional de saúde de Taiwan. Os dados foram coletados do Longitudinal Health Insurance Database 2000. Os participantes selecionados tinham idade média de 65 anos ou mais e foram diagnosticados com periodontite por um dentista. A amostra do estudo foi composta por 3.028 participantes na coorte de periodontite e 3.028 na coorte de controle. Apesar das limitações encontradas durante o estudo, como o subestimado número de pacientes com periodontite e a incerteza no diagnóstico de demência, os autores concluíram que os resultados sugerem um aumento significativo no risco de demência em adultos idosos com periodontite em comparação com aqueles sem a condição. Eles recomendam que novos estudos sobre os fatores de risco de demência e as práticas atuais de manejo da periodontite sejam realizados para melhor compreensão dessa associação.

Em 2017, Lee et al. conduziram um estudo de coorte retrospectivo com o objetivo de determinar a magnitude e o aspecto temporal do efeito da má saúde bucal e da doença periodontal na demência. O estudo utilizou registros médicos recuperados do banco de dados de pesquisa do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan (NHI) para comparar o risco de demência em indivíduos submetidos a vários tratamentos de DP. O NHI é um programa de seguro de saúde universal obrigatório que oferece cuidados médicos abrangentes aos beneficiários, e aproximadamente 99% dos residentes de Taiwan foram registrados neste programa desde 1996. Foram incluídos no estudo pacientes com doença periodontal recentemente diagnosticada, os quais foram acompanhados por um período de 10 anos e designados para profilaxia, tratamento periodontal intensivo, extração dentária ou nenhum tratamento, de acordo com os códigos da Classificação Internacional de Doenças e os códigos de tratamento de doença periodontal. A associação entre doença periodontal e demência foi analisada por meio de regressão de Cox, com ajustes para idade, sexo, renda mensal, urbanização residencial e comorbidades. A incidência de demência foi significativamente maior no grupo com doença periodontal que não recebeu tratamento e no grupo que teve dentes extraídos, em comparação com o grupo que realizou tratamento intensivo de doença periodontal e o grupo que recebeu profilaxia dentária. Após ajuste para fatores de confusão, o modelo de riscos proporcionais de Cox revelou maior risco de demência no grupo com doença periodontal que não realizou tratamento e no grupo que teve dentes extraídos. Portanto, os autores concluíram que os resultados deste estudo sugerem que o risco de demência em adultos idosos com periodontite é significativamente maior do que naqueles sem periodontite. Considerando que a infecção periodontal é tratável, pode ser um fator de risco modificável para demência. Eles destacaram que elucidar o papel do microbioma oral no declínio cognitivo facilitará o desenvolvimento de novas estratégias preventivas e terapêuticas para demência.

Em 2017 um estudo retrospectivo de coorte pareada foi conduzido por Chan, Yung e Yu-Chao utilizando o National Health Insurance Research Database (NHIRD) de Taiwan para determinar se os pacientes com doença periodontal (DP) possuem um risco aumentado para desenvolver DA. Foram identificados 9.291 pacientes com diagnóstico recente de periodontite crônica (PC) entre 1997 e 2004, e um total de 18.672 pacientes sem PC foram pareados à coorte de pacientes de acordo com sexo, idade, comorbidade e nível de urbanização. Análises de regressão de riscos proporcionais de Cox foram realizadas para avaliar o risco subsequente de DA. Os pacientes com PC apresentaram uma maior prevalência de hiperlipidemia, depressão, traumatismo cranioencefálico e comorbidades, bem como níveis elevados de urbanização, em comparação com aqueles na coorte não exposta. No acompanhamento final, um total de 115 e 208 indivíduos nos grupos expostos e não expostos à PC, respectivamente, desenvolveram DA. Pacientes com 10 anos de exposição à CP apresentaram um maior risco de desenvolver DA do que os grupos não expostos. Os autores concluíram que os achados demonstram que a exposição de 10 anos à PC foi associada a um aumento de 1,1707 vezes no risco de desenvolver DA. Essas descobertas destacam a necessidade de prevenir a progressão da doença periodontal e promover os serviços de saúde em nível nacional.

Gusman et al. (2018) realizaram um estudo com o objetivo de conduzir uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar os níveis de periodontite em indivíduos com demência. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed, Embase/MEDLINE, e as meta-análises foram conduzidas utilizando as medidas de profundidade de sondagem (PS) e perda clínica de inserção (CAL) em pacientes com ou sem demência. Este estudo representou a primeira meta-análise que avaliou a magnitude da doença periodontal em pacientes com demência em comparação com aqueles sem demência. Os resultados indicaram que os níveis de PS e CAL foram significativamente maiores em pacientes com demência em comparação com o grupo controle, independentemente do estágio da demência. No entanto, os autores ressaltaram que em estudos transversais, nem sempre é possível estabelecer uma relação causal. Apesar do aumento observado na PS e CAL destacado pelas meta-análises que incluíram o estudo transversal, as meta-análises sem este estudo não mostraram associação entre demência e a gravidade da doença periodontal. Portanto, os autores concluíram que os pacientes com demência podem ser menos cooperativos com a higiene oral, o que pode afetar negativamente sua condição periodontal. No entanto, a associação precisa entre demência e a gravidade da doença periodontal permanece incerta, destacando a necessidade de mais pesquisas para elucidar essa associação.

Maldonado et al. (2018) conduziram uma revisão sistemática, incluindo meta-análise, para avaliar possíveis diferenças nas variáveis clínicas periodontais entre pacientes com demência e indivíduos sem essa comorbidade. A busca eletrônica foi realizada em bases de dados de estudos publicados até setembro de 2016. Após a pesquisa, cinco estudos foram incluídos para a meta-análise. Os resultados demonstraram que os parâmetros periodontais foram significativamente maiores em pacientes com demência do que naqueles sem declínio cognitivo. Na primeira análise, foram observadas diferenças médias estatisticamente significativas entre o grupo com demência e o grupo de controle em relação ao sangramento à sondagem (BOP), perda clínica de inserção em milímetros (CAL), índice de placa (IP), profundidade de sondagem periodontal em milímetros (PPD) e índice de sangramento gengival (IGB). Na segunda análise, foi fornecida a diferença média global entre os índices periodontais nos dois grupos. Cada variável periodontal foi transformada em um tamanho de efeito sem unidade e ponderada independentemente para cada estudo. Ao interpretar os resultados, algumas limitações foram consideradas. Em três artigos, a DA foi diagnosticada por um neurologista e dois completaram o diagnóstico com neuroimagem estrutural. Além disso, a definição de periodontite crônica variou entre os estudos. Os possíveis patomecanismos para a periodontite contribuir para a demência foram postulados, incluindo a disseminação de bactérias associadas à periodontite para o sistema sanguíneo e o restante do corpo, bem como a entrada de toxinas microbianas e mediadores inflamatórios que danificam o sistema vascular. Em resumo, os autores concluíram que os dados abordados na revisão sugerem que pacientes com demência apresentam

variáveis clínicas periodontais significativamente piores em comparação aos pacientes saudáveis, reforçando a suposta ligação entre periodontite e demência.

Kamer et al. (2019) conduziram uma revisão com o objetivo de avaliar a literatura e investigar a possibilidade de uma relação causal entre doença periodontal e DA, além de identificar lacunas essenciais na literatura que requerem explorações adicionais. Neste estudo, os autores exploraram a hipótese de que a DP está causalmente relacionada com a demência do tipo Alzheimer. Nos estágios iniciais do Alzheimer, a doença periodontal pode impactar vários processos patogênicos, incluindo a produção e depuração de  $\beta$ -amiloide, fosforilação de tau, sinapse e função neuronal, neurotransmissão e respostas imunológicas. Conforme o Alzheimer avança, as cargas inflamatórias e bacterianas da doença periodontal podem intensificar esses processos e contribuir para danos irreversíveis, como neurodegeneração e perda neuronal. Os autores concluíram, com base em estudos patológicos, mecânicos, clínicos, em animais e *in vitro*, que a doença periodontal pode induzir inflamação sistêmica, ruptura da barreira hematoencefálica, neuroinflamação, amiloide cerebral, neurodegeneração e comprometimento cognitivo. Devido a essas vias patogênicas serem conhecidas pela DA, foi concluído que a doença periodontal, através de suas cargas inflamatórias e bacterianas, poderia ser um fator de risco biologicamente plausível para a DA. Os autores também mencionaram o cientista Robert Stewart, que se concentra nos riscos de demência e reconheceu que a saúde oral é frequentemente negligenciada quando se avaliam os riscos médicos. Por fim, sugeriram que sejam realizados mais estudos e que os dentistas e médicos formem uma parceria em prol do benefício dos pacientes.

Diuardi et al. (2020) conduziram uma revisão abrangente destacando estudos clínicos, epidemiológicos e *in vitro* recentes, com o objetivo de investigar as possíveis relações entre as bactérias periodontais e o início da DA. A revisão seguiu as diretrizes do protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e visou avaliar aspectos da periodontite que podem estar relacionados à patogênese da doença neurodegenerativa, possivelmente representando um fator de risco. Além disso, a revisão examinou a contribuição da periodontite para a inflamação periférica, tanto através do efeito direto das bactérias patogênicas periodontais quanto do efeito indireto causado por citocinas pró-inflamatórias. Os autores indagaram como a periodontite pode influenciar o aparecimento e a progressão da DA. Com base na literatura analisada, propuseram a hipótese de que a carga bacteriana e a resposta inflamatória associada à periodontite podem exacerbar a inflamação no sistema nervoso central, potencialmente contribuindo para o desenvolvimento da doença. No entanto, os autores ressaltaram que, até o momento, não existem evidências conclusivas que estabeleçam a periodontite como um fator de risco definitivo para a DA. Eles enfatizaram a necessidade de realizar mais estudos para estabelecer correlações mais robustas entre essas duas condições.

Em 2021, Sansores et al. realizaram uma revisão com o objetivo de investigar o estado periodontal, mediadores pró-inflamatórios, carga de *Porphyromonas gingivalis* e a presença de Apolipoproteína E (ApoE) em pacientes diagnosticados com DA. Tanto a presença de bactérias patogênicas quanto os mediadores inflamatórios provenientes do periodonto têm sido associados ao surgimento e progressão de diversas doenças crônicas não transmissíveis. Estudos anteriores identificaram a presença de *Porphyromonas gingivalis* nos tecidos cerebrais de indivíduos falecidos por DA ou outras causas. No presente estudo, foram realizados exames odontológicos completos em 30 pacientes com mais de 60 anos que preenchiam os critérios de inclusão, sendo o estado cognitivo avaliado através da Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA). Amostras de microbiota subgingival e fluido crevicular gengival (FCG) foram coletadas dos sítios mais profundos, e o DNA total foi isolado das amostras microbiológicas para quantificação da subunidade ribossômica 16S. Os mediadores pró-inflamatórios e ApoE foram quantificados a partir do FCG. Observou-se que 80% dos pacientes com DA apresentaram periodontite nos estágios III-IV, além de uma concentração elevada de mediadores pró-inflamatórios. A carga de *P. gingivalis* apresentou correlação negativa com os escores do teste MoCA. Adicionalmente, foi realizada uma análise ROC para avaliar a especificidade e sensibilidade

dos níveis de ApoE, revelando uma área sob a curva de 84,9%. Os resultados indicam que em pacientes com DA, é comum encontrar periodontite mais grave, elevados níveis de mediadores pró-inflamatórios e maior carga bacteriana. Além disso, a presença aumentada de ApoE pode ser um indicador útil para distinguir entre pacientes com saúde periodontal, periodontite e DA.

Borsa et al., em 2021, conduziram uma revisão sistemática da literatura científica e reportaram os resultados de acordo com o PRISMA. Foram delineadas questões de pesquisa para abordar os objetivos do estudo, tais como: "Existe uma ligação entre DP e DA?" e "Qual é a natureza dessa ligação?". O objetivo principal da pesquisa foi determinar se há uma ligação clínica entre DP e DA com base em marcadores clínicos periodontais em indivíduos com mais de 65 anos de idade. Além disso, o estudo buscou identificar o padrão microbiológico em pessoas com mais de 65 anos de idade e com DA. Os autores reconhecem que as evidências sobre a relação entre DP e DA ainda demandam investigações mais aprofundadas. No entanto, foi observado que pacientes com DA tendem a apresentar níveis mais baixos de higiene oral e um maior risco de DP. Nesse contexto, foram identificadas bactérias periodontopatogênicas em pacientes com DA, associadas a um aumento no risco de incidência ou mortalidade da DA. Apesar dessas observações, os autores ressaltam que são necessários mais estudos para uma compreensão aprimorada sobre a origem e os mecanismos dessa interação.

Ryder (2022) realizou uma revisão com o propósito de oferecer novas perspectivas sobre a conexão atual entre a doença de Alzheimer (DA) e a doença periodontal (DP), bem como os processos biológicos envolvidos, com ênfase especial no patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis* e sua família de enzimas chave, as gengipainas. Por meio da expansão das pesquisas sobre a relação entre DP e DA, utilizando técnicas de imagem avançadas para detectar depósitos de beta-amiloide no cérebro, foram identificados níveis mais elevados em indivíduos com perda de inserção clínica decorrente da doença periodontal, especialmente naqueles com o genótipo 4 da Apolipoproteína E (APOE), o marcador genético mais comum para o risco de Alzheimer. Além disso, foi observado que em pacientes nos estágios iniciais da DA, as mudanças nos níveis séricos de beta-amiloide estão positivamente correlacionadas com a presença de doença periodontal clínica. Entretanto, como ocorre em todas as pesquisas sobre a relação entre doença periodontal e doenças sistêmicas, a questão complexa de "qual veio primeiro, o ovo ou a galinha" persiste até que seja validada por meio de uma compreensão mais profunda da viabilidade biológica e dos impactos do tratamento periodontal. O autor ressalta a importância de mais estudos sobre a translocação de *P. gingivalis* e seus produtos tóxicos para o cérebro e sua contribuição para o desenvolvimento da DA. A atenção voltada para esse patógeno é justificada pelo fato de que muitos pacientes com DP avançada possuem *P. gingivalis* na placa subgengival. Com base nessas informações, o cirurgião-dentista desempenha um papel crucial na detecção da doença periodontal e na remoção do biofilme por meio de métodos mecânicos e tratamentos antimicrobianos locais e sistêmicos. No entanto, há a possibilidade de que a recorrência da infecção por *P. gingivalis* contribua para o aumento do biofilme desequilibrado entre as consultas de manutenção odontológica, especialmente em locais onde o acesso ao *P. gingivalis* para remoção mecânica pelo dentista é limitado devido à redução das habilidades motoras e cognitivas do paciente com DA. Isso ressalta a necessidade de considerar terapias específicas, como o uso de inibidores da enzima gengipaína de forma sistêmica, como uma alternativa para lidar com os eventos e riscos associados à DA, antes que os declínios na função cognitiva e motora se tornem clinicamente evidentes.

A relação entre DP e DA tem sido objeto de crescente interesse na comunidade científica devido às implicações significativas que essa associação pode ter para a saúde pública. Embora as duas condições afetem sistemas biológicos diferentes - o periodonto e o sistema nervoso central, respectivamente - evidências crescentes sugerem que há uma interação complexa entre a saúde bucal e a função cognitiva.

Estudos epidemiológicos têm consistentemente relatado uma associação entre a presença de DP e um aumento do risco de desenvolvimento ou progressão da DA (Gurav, 2013; Kamer et al., 2014; Chan, Yung, & Yu-Chao, 2017; Sansores-

España et al., 2021). Esta associação é particularmente preocupante devido ao crescente reconhecimento da DA como um dos principais desafios de saúde global, especialmente considerando o envelhecimento da população mundial.

Os mecanismos propostos para explicar a associação entre DP e DA envolvem uma série de processos biológicos complexos, incluindo a disseminação de patógenos periodontais e mediadores inflamatórios da cavidade bucal para o cérebro, desencadeando respostas inflamatórias e neurodegenerativas (Gurav, 2013; Borsa et al., 2021; Ryder, 2022). Estudos como os de Maldonado (2018) e Diuguardi et al. (2020) destacaram a possível contribuição das bactérias periodontais e seus subprodutos na indução de inflamação sistêmica e neuroinflamação, eventos que têm sido implicados na patogênese do Alzheimer.

Desta forma, tem-se estabelecido o papel da inflamação como um elo potencial entre DA e DP, sendo essa ideia um dos principais pontos de convergência na literatura. Estudos como os de Gurav (2013) e Diuguardi et al. (2020) destacam a presença de uma resposta inflamatória exacerbada em ambas as condições, evidenciada pelo aumento de mediadores pró-inflamatórios em pacientes com DP e DA. Esse estado inflamatório crônico pode desempenhar um papel crucial na progressão de ambas as doenças, conforme discutido por Borsa et al. (2021). A hipótese de que a inflamação sistêmica originada da DP possa contribuir para a neuroinflamação e subsequente neurodegeneração na DA é respaldada por estudos que identificaram patógenos periodontais no cérebro de pacientes com DA (Sansores-España et al., 2021).

Estudos longitudinais como os de Lee et al. (2016) e Ryder (2022) reforçaram a associação entre a presença de DP e o aumento do risco de demência em idosos, sugerindo que a DP pode ser um fator de risco modificável para o desenvolvimento da DA. Esta descoberta tem implicações significativas para a saúde pública, destacando a importância da promoção da saúde bucal na prevenção de doenças neurodegenerativas. Além disso, a relação entre DP e comprometimento cognitivo tem sido alvo de investigação, com estudos como os de Ide et al. (2016) e Ryder (2022) sugerindo uma associação significativa entre a presença de DP e o declínio cognitivo em pacientes com DA. Esse declínio cognitivo parece ser exacerbado pela presença de marcadores inflamatórios sistêmicos, como observado por Ide et al. (2016), que relataram uma correlação entre periodontite, aumento de marcadores pró-inflamatórios e declínio cognitivo ao longo do tempo.

Além disso, a presença de *Porphyromonas gingivalis*, um patógeno chave na DP, foi detectada em tecidos cerebrais de pacientes com DA, sugerindo uma possível translocação bacteriana da cavidade oral para o cérebro (Sansores-España et al., 2022; Ryder, 2021). A revisão de Diuguardi et al. (2020) também destaca a possível contribuição específica de *Porphyromonas gingivalis* para a patogênese da DA. A presença de *Porphyromonas gingivalis* na placa subgingival de pacientes com DP avançada sugere a possibilidade de translocação bacteriana para o cérebro, onde esses microrganismos podem desempenhar um papel na formação de placas beta-amiloide, característica da DA. Esta descoberta ressalta a importância do cirurgião-dentista na detecção precoce e no tratamento da DP, especialmente em pacientes com DA, como sugerido por Ryder (2022).

No entanto, é importante reconhecer que a natureza exata da relação entre DP e DA ainda não está completamente esclarecida (Kamer et al., 2019; Diuguardi et al., 2020; Borsa et al., 2021). Estudos como os de Borsa et al. (2021) enfatizam a necessidade de investigações adicionais para estabelecer correlações mais robustas e identificar os mecanismos subjacentes à associação entre essas condições. Além disso, como mencionado por Ryder (2022), a questão da causalidade continua a ser um ponto de debate, com a necessidade de pesquisas longitudinais e intervenções terapêuticas para determinar se o tratamento eficaz da DP pode influenciar positivamente o curso da DA.

Os estudos revisados fornecem evidências convincentes de uma relação complexa entre a DA e a DP, destacando o papel da inflamação, a presença de *Porphyromonas gingivalis* e a associação com o declínio cognitivo. No entanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente os mecanismos subjacentes e determinar o impacto clínico e terapêutico

dessa conexão. O reconhecimento dessa relação tem implicações significativas para a prática clínica, enfatizando a importância da saúde bucal na prevenção e manejo da DA em populações de idosos.

#### 4. Conclusão

A presente revisão abordou a interseção complexa entre a doença de Alzheimer e a doença periodontal, destacando a evidência crescente de uma associação entre essas condições. A compreensão dessas relações pode ter implicações significativas para a prática clínica e a pesquisa futura, sugerindo a necessidade de intervenções terapêuticas e preventivas direcionadas à saúde bucal como parte integrante do manejo da doença neurodegenerativa em populações idosas.

#### Referências

- Abbaya, K., Chidambar, Y., Naduwinmani, S., & Puthanakar, N. (2015). Association between periodontitis and alzheimer's disease. *North American Journal of Medical Sciences*, 7(6), 241. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.159325>
- Amaral, J. J. F. (2007). Como Fazer Um Pesquisa Bibliográfica. *Universidade Federal do Ceará*. 1-25. [https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/150/o/Anexo\\_C5\\_Como\\_fazer\\_pesquisa\\_bibliografica.pdf](https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/150/o/Anexo_C5_Como_fazer_pesquisa_bibliografica.pdf)
- Borsa, L., Dubois, M., Sacco, G., & Lupi, L. (2021). Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17), 9312. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179312>
- Cambon P. T. (2020) *Alzheimer e Doença Periodontal* (Dissertação de Mestrado) Instituto Universitário Egas Moniz. [https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/33901/1/Cambon\\_Patrice\\_Thierry.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/33901/1/Cambon_Patrice_Thierry.pdf)
- Chen, C.-K., Wu, Y.-T., & Chang, Y.-C. (2017). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6>
- Choi, S., Kim, K., Chang, J., Kim, S. M., Kim, S. J., Cho, H., & Park, S. M. (2019). Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1111/jgs.15828>
- Dioguardi, M., Crincoli, V., Laino, L., Alovise, M., Sovereto, D., Mastrangelo, F., Lo Russo, L., & Lo Muzio, L. (2020). The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 495. <https://doi.org/10.3390/jcm9020495>
- Frota, B. M. D., Holanda, S. N., Sousa, F. B., & Alves, A. P. N. N. (2016). Evaluation of oral conditions in patients with neurodegenerative diseases treated in geriatric centers. *RGO - Revista Gaúcha de Odontologia*, 64(1), 17–23. <https://doi.org/10.1590/1981-863720160001000022854>
- Gurav, A. N., & Gurav, A. N. (2013). Alzheimer's disease and periodontitis - an elusive link. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 60(2), 173–180. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.015>
- Gusman, D. J. R., Mello-Neto, J. M., Alves, B. E. S., Matheus, H. R., Ervolino, E., Theodoro, L. H., & de Almeida, J. M. (2018). Periodontal disease severity in subjects with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 76, 147–159. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.02.016>
- Holmer, J., Eriksdotter, M., Schultzberg, M., Pussinen, P. J., & Buhlin, K. (2018). Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(11), 1287–1298. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13016>
- Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., Fuller, J., Ibbett, P., Raybould, R., Thomas, R., Punter, U., Teeling, J., Perry, V. H., & Holmes, C. (2016). Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLOS ONE*, 11(3), e0151081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>
- Jungbauer, G., Stähli, A., Zhu, X., Auber Alberi, L., Sculean, A., & Eick, S. (2022). Periodontal microorganisms and Alzheimer disease – A causative relationship? *Periodontology 2000*, 89(1), 59–82. <https://doi.org/10.1111/prd.12429>
- Kamer, A. R., Pirraglia, E., Tsui, W., Rusinek, H., Vallabhajosula, S., Mosconi, L., Yi, L., McHugh, P., Craig, R. G., Svetcov, S., Linker, R., Shi, C., Glodzik, L., Williams, S., Corby, P., Saxena, D., & de Leon, M. J. (2014). Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiology of Aging*, 36(2), 627–633. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038>
- Kamer, A. R., Craig, R. G., Niederman, R., Fortea, J., & de Leon, M. J. (2020). Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 242–271. <https://doi.org/10.1111/prd.12327>
- Lee, Y.-L., Hu, H.-Y., Huang, L.-Y., Chou, P., & Chu, D. (2017). Periodontal Disease Associated with Higher Risk of Dementia: Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(9), 1975–1980. <https://doi.org/10.1111/jgs.14944>

Lee, Y.-T., Lee, H.-C., Hu, C.-J., Huang, L.-K., Chao, S.-P., Lin, C.-P., Su, E. C.-Y., Lee, Y.-C., & Chen, C.-C. (2016). Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(2), 301–305. <https://doi.org/10.1111/jgs.14449>

Maldonado, A., Laugisch, O., Bürgin, W., Sculean, A., & Eick, S. (2018). Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 22(7), 2463–2474. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2523-x>

Rolim, T. de S., Fabri, G. M. C., Nitrini, R., Anghinah, R., Teixeira, M. J., Siqueira, J. T. T. de, Cesari, J. A. F., & Siqueira, S. R. D. T. de. (2013). Evaluation of patients with Alzheimer’s disease before and after dental treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(12), 919–924. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20140140>

Sansores-España, L. D., Morales, F., Arriola-Pacheco, F., Astorga, J., Paula-Lima, A., Carrillo-Ávila, A., Melgar-Rodríguez, S., Martínez-Aguilar, V., & Díaz-Zúñiga, J. (2021). Fluido crevicular gingival como biomarcador de enfermedad de Alzheimer. *OdoVos International Journal of Dental Sciences*, 24(1), 156–176. <https://doi.org/10.15517/ijds.2022.49232>

Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2009). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8, 102–106. <https://pt.scribd.com/document/56528038/A2-Revisao-integrativa-o-que-e-e-como-fazer>

Ryder, M. I. (2022). The Link Between Periodontitis and Alzheimer’s Disease: Reality or Yet Another Association. *Current Oral Health Reports*. <https://doi.org/10.1007/s40496-022-00319-8>.