

## Doença periodontal e doença de Alzheimer: considerações atuais

Periodontal disease and Alzheimer's disease: current considerations

Enfermedad periodontal y enfermedad de Alzheimer: consideraciones actuales

Recebido: 22/04/2023 | Revisado: 03/05/2023 | Aceitado: 05/05/2023 | Publicado: 10/05/2023

### Lucas Freire Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7492-2516>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [lucasfrepe@gmail.com](mailto:lucasfrepe@gmail.com)

### Letícia Castro Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6507-6142>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [leticiaacastro@hotmail.com](mailto:leticiaacastro@hotmail.com)

### Kleyton Carlos Moreira Portela

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5958-4936>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [carlos\\_kleyton@hotmail.com](mailto:carlos_kleyton@hotmail.com)

### Geovanna Siqueira Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5214-1292>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [geovannasiqueira@hotmail.com](mailto:geovannasiqueira@hotmail.com)

### Rafael Vasconcelos Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5054-6551>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [rafaodonto2017@gmail.com](mailto:rafaodonto2017@gmail.com)

### Rosana Costa Casanovas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6871-3491>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [rosana.casanovas@ufma.br](mailto:rosana.casanovas@ufma.br)

### Maria Aurea Lira Feitosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-2369>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [aurea.maria@ufma.br](mailto:aurea.maria@ufma.br)

### Resumo

Este trabalho teve como objetivo investigar por meio de uma revisão integrativa da literatura, a possível correlação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer. Realizou-se um levantamento bibliográfico integrativo, a fim de investigar trabalhos que versem sobre Doença Periodontal e a Doença de Alzheimer, buscou-se trabalhos com textos completos originais publicados entre 2017 e 2022, nas bases Medline e LILACS. A pergunta norteadora do estudo formulada foi "Quais as evidências da relação da Doença Periodontal e Doença de Alzheimer?". A amostra final desta revisão foi constituída por 11 artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Com base na literatura estudada especula-se que a saúde bucal pode estar ligada à doença de Alzheimer, observou-se ainda que pacientes com DA apresentam um estado geral de saúde bucal mais desfavorável, principalmente relacionado às presenças de cárie dentária e periodontite crônica. Destarte, prevenir doenças inflamatórias crônicas se apresenta como uma possível forma de prevenir a progressão da doença de Alzheimer.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Higiene bucal; Periodontite.

### Abstract

This study aimed to investigate the possible correlation between periodontal disease and Alzheimer's disease through an integrative literature review. An integrative bibliographic survey was carried out to investigate works that focus on Periodontal Disease and Alzheimer's Disease, seeking original full-text articles published between 2017 and 2022 in Medline and LILACS databases. The guiding question of the study was "What is the evidence of the relationship between Periodontal Disease and Alzheimer's Disease?" The final sample of this review consisted of 11 scientific articles selected by the previously established inclusion criteria. Based on the literature studied, it is speculated that oral health may be linked to Alzheimer's disease. It was also observed that patients with Alzheimer's disease present a generally unfavorable state of oral health, mainly related to the presence of dental caries and chronic periodontitis. Therefore, preventing chronic inflammatory diseases appears as a possible way to prevent the progression of Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer disease; Oral hygiene; Periodontitis.

## Resumen

Este estudio tuvo como objetivo investigar la posible correlación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer mediante una revisión integrativa de la literatura. Se realizó una encuesta bibliográfica integrativa para investigar trabajos que se centren en la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer, buscando artículos originales completos publicados entre 2017 y 2022 en las bases de datos Medline y LILACS. La pregunta guía del estudio fue "¿Cuál es la evidencia de la relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer?" La muestra final de esta revisión consistió en 11 artículos científicos seleccionados por los criterios de inclusión previamente establecidos. Según la literatura estudiada, se especula que la salud bucal puede estar relacionada con la enfermedad de Alzheimer. También se observó que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan un estado general de salud bucal más desfavorable, principalmente relacionado con la presencia de caries dentales y periodontitis crónica. Por lo tanto, prevenir enfermedades inflamatorias crónicas parece una posible forma de prevenir la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer; Higiene bucal; Periodontitis.

## 1. Introdução

Com o envelhecimento da população mundial, surgiram novos métodos de estudos e transformações socioeconômicas a fim de prover uma qualidade de vida satisfatória para os idosos (Abreu & Val, 2015). Alois Alzheimer, em 1907, diagnosticou uma enfermidade nomeada doença de Alzheimer (DA) (Dos Santos et al., 2020), uma desordem neurodegenerativa crônica, gradativa e letal, cuja manifestação é devido à deterioração cognitiva, que reflete diretamente na perda da memória, dificultando o desempenho de atividades diárias essenciais. É acompanhada de sintomas neuropsiquiátricos, alterações de comportamento (Barbosa et al., 2012), e acomete comumente indivíduos em torno dos 60 anos de idade (Dos Santos et al., 2020).

A doença de Alzheimer corresponde a 60% dos quadros de demência, sendo a de maior impacto mundial (Teixeira et al. 2015). No contexto atual, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é estimado que 47,5 milhões de pessoas convivam atualmente com a doença, podendo ter um aumento considerável até 2050, chegando a 135 milhões de indivíduos. No Brasil, até 2015, este número ainda estava em torno de 1,2 milhões de pessoas acometidas pelo mal de Alzheimer, entretanto devido ao aumento significativo de idosos no país nos últimos 20 anos, estima-se que os casos aumentarão consideravelmente nas próximas décadas (Dadalto & Cavalcante, 2021).

A DA é uma doença complexa associada à idade com múltiplas etiologias para iniciação e progressão. No entanto, até o momento não há nenhum modelo confirmado ou aceito que possa fornecer uma explicação ideal para a complexa fisiopatologia desse distúrbio desolador. A característica mais significativa desse distúrbio é a formação de placas extracelulares de peptídeo amilóide  $\beta$  (A $\beta$ P) e proteína Tau fosforilada (P-TAU), seguida por conseqüente perda de sinapses e degeneração neuronal, levando à diminuição de neurotransmissores essenciais (Blennow et al., 2006).

A doença periodontal se desenvolve inicialmente pela inflamação gengival causada por uma ameaça bacteriana presente no biofilme dental. Caracteriza-se pela destruição dos tecidos periodontais de suporte dentários moles e duros, sendo os sinais clínicos da doença resultados da resposta inflamatória do hospedeiro que ocorre com o propósito de combater o biofilme subgengival. Nesse sentido, constatou-se que a inflamação periodontal crônica afeta as condições da saúde sistêmica assim como a saúde sistêmica pode estar relacionada com a inflamação periodontal (Newman et al., 2012).

Atualmente, defende-se que a doença periodontal tem relação bidirecional com as doenças sistêmicas, e podem se apresentar intrinsecamente relacionadas (Kamer et al., 2016). De acordo com Gurav (2014), a periodontite pode levar à progressão da DA por dois mecanismos prováveis: a periodontite precedendo a infecção por inflamação sistêmica e em decorrência a influência bacteriana ou viral.

A longo prazo, a periodontite irá provocar a destruição tecidual com a criação de diversos produtos pró-inflamatórios. A disbiose do microbioma oral favorece a efetividade de algumas bactérias periodontais tais como *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, e espiroquetas. Estas podem circular até o cérebro, onde participam da criação de

novas moléculas pró-inflamatórias e na ativação microglial, efetuando assim uma libertação de proteínas Tau hiperfosforiladas e de placas A $\beta$  que, em conjunto com as citocinas, criar um ambiente neurotóxico e neurodegenerativo para o cérebro (Cambon, 2020).

Isto posto, evidencia-se que as referidas patologias podem desencadear consequências inflamatórias que levam a destruições teciduais e a disfunções do cérebro e da cavidade oral respectivamente. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo investigar por meio de uma revisão integrativa da literatura, a possível correlação entre a doença periodontal e a Doença de Alzheimer.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo com coleta de dados realizado por meio de levantamento bibliográfico integrativo, a fim de investigar trabalhos que versem sobre Doença Periodontal e a Doença de Alzheimer. Realizou-se uma busca de trabalhos com textos completos originais publicados entre 2017 e 2022, nas bases Medline e LILACS.

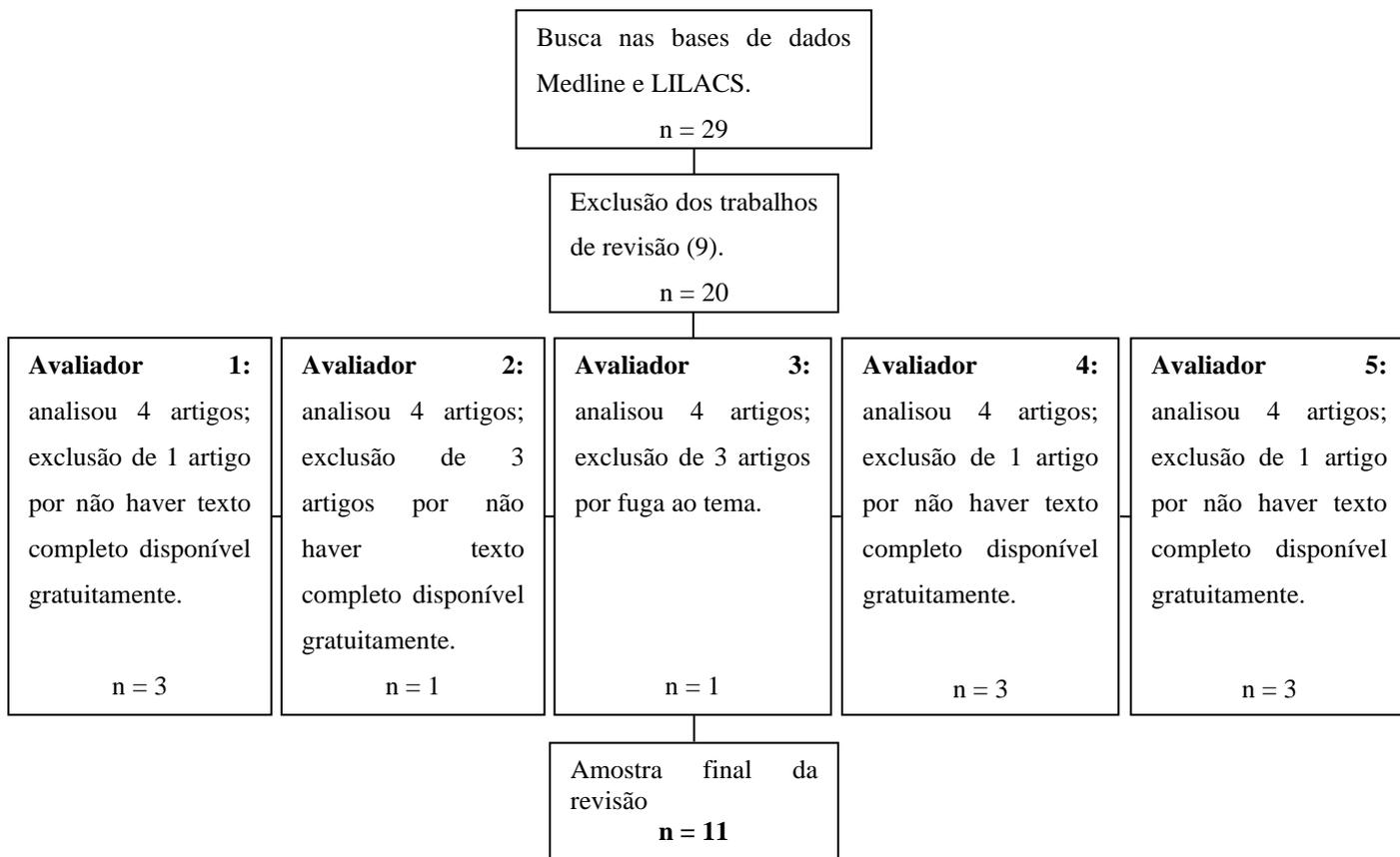
Elaborou-se a pergunta norteadora do estudo por meio da Estratégia PICOS, a qual recebe esse nome pelos seguintes componentes em seu anagrama: população (P); intervenção (I); comparação (C); e desfecho (O, outcome, do inglês). Dessa forma, a pergunta norteadora do estudo é: Quais as evidências da relação entre doença periodontal e doença de Alzheimer?

A busca dos artigos nas bases de dados se deu com o uso de palavras chaves de terminologia presentes registro DeCS/MeSH de descritores. Palavras chaves previamente selecionadas: *Alzheimer disease* (doença de Alzheimer); *oral health* (saúde bucal); *periodontitis* (periodontite). Foram incluídos na busca filtros para trabalhos em Língua Portuguesa, Inglesa e Espanhola com texto completo disponível. Incluiu-se apenas artigos que estivessem nestes idiomas, no intervalo de 2017-2022 e com texto completo disponível gratuitamente. Foram excluídos estudos de revisão.

Após a busca na base de dados LILACS pelos termos “*Alzheimer disease*”, “*oral health*” e “*periodontitis*” utilizando o marcador booleano *AND*, com filtro para publicações no intervalo de 2017 a 2022 em Inglês, Português e Espanhol, nenhum trabalho foi encontrado.

Seguiu-se pela busca na base de dados Medline, por meio do buscador PubMed, foram inseridos na busca os termos “*Alzheimer disease*”, “*oral health*” e “*periodontitis*”, utilizando o marcador booleano *AND*, com filtro para publicações no intervalo de 2017 a 2022 em Inglês, Português e Espanhol, foram encontradas 29 publicações. Excluiu-se inicialmente 9 trabalhos com base nos critérios previamente definidos por serem artigos de revisão. Dos 20 artigos pré-selecionados analisados pelos autores avaliadores, foram excluídos 9, perfazendo uma amostra final de 11, conforme apresenta o fluxograma da Figura 1 (página a seguir).

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

O fluxograma da seleção de artigos da revisão é apresentado na Figura 1. Após realizar buscas nas bases de dados Medline e LILACS, foram encontrados 29 trabalhos. Desses, 9 artigos de revisão foram excluídos inicialmente. Os 20 artigos restantes foram distribuídos igualmente e de forma aleatória entre cinco avaliadores para análise. No final, 11 trabalhos foram selecionados pelos avaliadores e compõem esta revisão.

### 3. Resultados e Discussão

Para esta revisão, foram selecionados 11 artigos científicos que atenderam aos critérios de inclusão previamente definidos. Todos os artigos foram obtidos da base de dados Medline e suas especificações podem ser encontradas no Quadro 1.

**Quadro 1** - Artigos levantados nas bases de dados LILACS e Medline, selecionados mediante os critérios de inclusão e exclusão após análise dos avaliadores.

Autoria, ano	Tipo de estudo	Objetivos e Conclusão
Aragón et al., 2018.	Estudo caso-controle multicêntrico	Realizar uma avaliação da saúde bucal em um grupo de pacientes com doença de Alzheimer (DA) e estabelecer uma hipótese sobre a implicação das características da doença e o tratamento da saúde bucal. A produção de mediadores inflamatórios sugere importante contribuição da microbiota oral no desenvolvimento de DA. Os profissionais devem estar cientes das implicações que a DA pode gerar na saúde bucal dos pacientes, a fim de estabelecer as corretas medidas de prevenção e planos de tratamento.
D'Alessandro et al., 2018.	Estudo descritivo	Avaliar o estado de saúde oral na DA, sabendo que a gravidade da DA tem um efeito negativo sobre o estado de saúde bucal e o tipo de institucionalização o agrava. Seria de grande valor introduzir profissionais de saúde bucal em instituições especializadas para idosos, com visitas regulares, acompanhamentos, realização de procedimentos. A tarefa deveria ser realizada sempre em conjunto com cirurgião-dentista, familiares e/ou cuidadores.
Dominy et al., 2019.	Estudo observacional	Investigar a prevalência de <i>P. gingivalis</i> no cérebro com DA, e também elucidar possíveis mecanismos de ação dependentes de <i>P. gingivalis</i> para neurodegeneração e patologia da DA. O tratamento com um potente e seletivo inibidor de protease lisina gingipaína (Kgp) reduzirá a infecção por <i>P. gingivalis</i> no cérebro e retardará ou irá prevenir a neurodegeneração e acúmulo de patogenicidade em pacientes com DA. Uma abordagem de inibição, como o inibidor Kgp COR388, que é oralmente biodisponível e penetrante no cérebro, é um caminho promissor para o tratamento.
Tiisanoja et al., 2019.	Estudo caso-controle	Analisar se a doença cárie, doença periodontal e estomatite e as cargas inflamatórias relacionadas a essas doenças se associam ao diagnóstico de DA e demência entre idosos. Devido à complexidade da patologia da DA e aos seus múltiplos fatores de risco (sociodemográfico, estado geral de saúde, entre outros.) associados, é difícil determinar como as doenças bucais afetam a DA. Das doenças bucais nos idosos (cárie, estomatite, periodontite), a associação mais forte ocorre entre a cárie dentária e DA.
Choi et al., 2019.	Estudo longitudinal de base populacional	Comparar participantes saudáveis e pacientes com periodontite crônica (PC), relacionando hábitos de vida. A periodontite crônica pode estar associada a um maior risco de desenvolver demência.
Lin et al., 2020.	Estudo de caso-controle	Explorar se a probabilidade de demência (incluindo a Doença de Alzheimer) está associada a problemas de saúde bucal crônicos e agudos. Concluiu-se que, à medida que a população envelhece, os diagnósticos de doença de Alzheimer são mais frequentes, chegando até 10 vezes mais após os 60 anos.
Sun et al., 2020.	Estudo de randomização mendeliana bidirecional	Examinar a potencial relação causal entre periodontite crônica e DA bidirecionalmente na população de ascendência europeia. Não houve evidências convincentes para apoiar a periodontite como fator causal para o desenvolvimento da DA. Também houve evidências limitadas para sugerir que a responsabilidade genética para a DA está associada ao risco de periodontite.
Laugisch et al., 2021.	Estudo piloto transversal	Comparar o estado periodontal e dentário em pacientes com DA e sem DA ou demência. Ambos os grupos de pacientes, com DA e sem DA/demência, apresentavam doença periodontal. Conseqüentemente, pacientes com todas as formas de demência (DA/outras) precisam de cuidados dentários especiais para melhorar a saúde bucal e periodontal.
Patel et al., 2021.	Estudo do tipo análise de expressão gênica ou genômica	Determinar quais proteínas humanas são suscetíveis à clivagem da gengipaína, caracterizando proteínas com altas proporções de arginina e lisina. Foi mostrado que genes com altas proporções de arginina e lisina são enriquecidos em proteínas que ligam RNA e DNA; e que esses genes também são regulados positivamente no tecido cerebral com o RNA de <i>P. gingivalis</i> detectado. Essa convergência entre proteínas suscetíveis à clivagem da gengipaína e a resposta transcriptômica a <i>P. gingivalis</i> motivou a caracterização neuroanatômica desses genes. Na análise espacial, observou-se novamente concordância, com enriquecimento para neurônios colinérgicos, prosencéfalo basal e regiões hipotálamicas; esses resultados sugerem marcadores de infecção neural por <i>P. gingivalis</i> e relacionam as hipóteses colinérgica e gengipática da doença de Alzheimer.
Jiang et al., 2021.	Estudo de caso	Analisar e rastrear os marcadores moleculares relevantes e promissores entre a periodontite crônica e a doença de Alzheimer (DA). O estabelecimento dos genes-chave candidatos, bem como as cascatas de sinalização enriquecidas, forneceram marcadores moleculares promissores para DA relacionada à periodontite crônica, que podem ajudar no diagnóstico e tratamento de pacientes com DA no futuro. Uma possível alternativa para evitar a progressão da doença de Alzheimer é a prevenção de doenças inflamatórias crônicas.

Panzarella et al., 2022.	et	Caso clínico	Avaliar se o estado de saúde bucal tem relação com o comprometimento cognitivo dos participantes. Os pacientes com DA tiveram o pior estado de saúde bucal de maneira geral, principalmente relacionado a periodontite crônica, carga microbiana oral e múltiplas perdas dentárias. Entretanto, apesar de apresentarem índices maiores nas pesquisas, essa diferença não foi tão significativa estatisticamente.
--------------------------	----	--------------	--

Fonte: Elaborado pelos autores.

O Quadro 1 exibe em ordem cronológica de publicação, do mais antigo para o mais recente, os artigos que compõem a amostra final da revisão. A organização do quadro exibe na primeira coluna (da esquerda para a direita) a autoria e ano de publicação do trabalho. Na coluna do meio consta o tipo de estudo. A terceira coluna, à direita, exibe um breve resumo das obras com objetivos e a conclusão de cada trabalho. Cada trabalho está disposto em uma linha do quadro.

Esta é uma revisão integrativa das informações contidas em vários artigos científicos que exploram a relação entre a doença de Alzheimer e a saúde bucal com enfoque à doença periodontal. No estudo de Aragón et al. (2018), os pacientes com doença de Alzheimer apresentaram, em comparação ao grupo controle: menos dentes, menos sextantes periodontais saudáveis, pior higiene bucal, maior uso de próteses removíveis, maior incidência de infecção por *Candida* e queilite, menor fluxo salivar e menor capacidade tampão. Quando considerada a influência da idade, os pacientes com Alzheimer apresentaram pior saúde bucal (cárie e doença periodontal), mais lesões mucosas (queilite e candidíase) e pior quantidade e qualidade de saliva.

No trabalho de D'Alessandro et al. (2018), os pesquisadores concluíram que, estatisticamente, mais pacientes com Alzheimer estavam sob terapia farmacológica e seu estado físico era mais grave (ASA 2, ASA 3) em comparação aos controles. Além disso, os pacientes com Alzheimer apresentaram números significativamente maiores de dentes cariados, índice periodontal e índice gengival. Os doentes de Alzheimer apresentam um baixo nível de saúde oral que diminui progressivamente à medida que a gravidade da doença evolui.

A doença periodontal e a estomatite foram associadas à demência e à doença de Alzheimer, embora sem significância estatística. Por outro lado, as doenças bucais e a carga inflamatória relacionada foram, na maioria dos casos, mais associadas à doença de Alzheimer do que à demência em geral. Das doenças orais em idosos (cárie, estomatite, periodontite), a associação mais forte ocorre entre a cárie dentária e a doença de Alzheimer (Tiisanoja et al., 2019). Os pacientes com DA tiveram o pior estado de saúde bucal de maneira geral, principalmente relacionado a periodontite crônica, carga microbiana oral e múltiplas perdas dentárias, embora não significativa estatisticamente (Panzarella et al., 2022).

Ao comparar participantes saudáveis com aqueles com periodontite crônica (PC), o último grupo apresentou maior risco de demência geral. A associação de PC com demência de acordo com subgrupos de tabagismo, atividade física e consumo de álcool. Em comparação com participantes saudáveis, os pacientes com CP que nunca fumaram, praticaram atividade física e não consumiram álcool apresentaram maior risco de demência geral. Da mesma forma, pacientes que nunca fumaram, praticaram atividade física e não consumiram álcool apresentaram alto risco de doença de Alzheimer em comparação com participantes saudáveis em seus respectivos subgrupos (Choi et al., 2018).

Os pacientes com doença de Alzheimer apresentaram o pior estado geral de saúde bucal, principalmente relacionado à periodontite crônica, carga microbiana oral e perda múltipla de dentes, sendo esta última mais proeminente em pessoas com mais de 80 anos (Vera et al., 2022). Neste estudo, tanto os pacientes com doença de Alzheimer (DA) quanto aqueles sem DA apresentaram doença periodontal. Consequentemente, ambos os grupos de pacientes precisam de cuidados especiais para melhorar a saúde bucal e periodontal (Laugisch et al., 2021).

A probabilidade de demência (incluindo a doença de Alzheimer) está mais associada a problemas crônicos de saúde bucal do que a problemas agudos e facilmente corrigidos. Quando o número de dentes extraídos em 10 anos exceder quatro, a probabilidade de demência tornou-se maior em comparação com procedimentos agudos autolimitados que restauram

rapidamente a saúde bucal, como extrações e tratamentos endodônticos, que foram significativamente associados a menores chances de demência (Lin et al., 2020).

A periodontite crônica pode ser o resultado da deterioração gradual da função neural durante o envelhecimento. Uma forma potencial de prevenir a progressão da doença de Alzheimer é prevenir doenças inflamatórias crônicas (Jiang et al., 2021).

Por outro lado, Sun et al. (2020) não encontraram evidências para apoiar a periodontite como fator causal para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, embora existam evidências limitadas sugerindo que a responsabilidade genética para a doença de Alzheimer está associada ao risco de periodontite.

Recentes pesquisas destacam a relevância dos efeitos da gengipapaína e da presença de *P. gingivalis* na degeneração neural (Dominy et al., 2019; Patel et al., 2021). A inibição da gengipapaína, através do uso de inibidores específicos, foi eficaz na redução da infecção por *P. gingivalis* e no retardo/prevenção da degeneração neural (Dominy et al., 2019). Além disso, Patel et al. (2021) observaram uma convergência entre proteínas à clivagem da gengipapaína e a resposta transcriptômica a *P. gingivalis*, relacionando-as às hipóteses colinérgica e gengipática da doença de Alzheimer. Tais achados reforçam a importância da investigação da associação entre doenças periodontais e neurodegenerativas, bem como da implementação de estratégias de prevenção e tratamento adequadas.

Foi demonstrado que os problemas de saúde bucal, particularmente a periodontite crônica, estão associados a um risco aumentado de demência e doença de Alzheimer. Cárie dentária, carga microbiana oral e perda múltipla de dentes também podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da doença. (Jiang et al., 2021; Lin et al., 2020; Tiisanoja et al., 2019; Vera et al., 2022).

Houve estudos que não encontraram comprovativos para apoiar a periodontite como um fator causal para o desenvolvimento da DA. Também houve limitações para sugerir que a responsabilidade genética para a DA está associada ao risco de periodontite. A prevenção de doenças inflamatórias crônicas pode ser uma forma potencial de prevenir a progressão da DA. (Choi et al., 2018; Sun et al., 2020; Laugisch et al., 2021).

Em suma, os pacientes com doença de Alzheimer apresentam pior saúde bucal (mais perdas dentais, mais cáries, pior condição periodontal) e a doença periodontal pode estar associada à doença de Alzheimer. No entanto, mais pesquisas são necessárias para determinar a natureza dessa associação e se a prevenção e o tratamento da doença periodontal podem ajudar a prevenir ou retardar a progressão da doença de Alzheimer.

#### 4. Considerações Finais

Com base na literatura estudada especula-se que a saúde bucal pode estar ligada à doença de Alzheimer, observou-se ainda que pacientes com DA apresentam um estado geral de saúde bucal mais desfavorável, principalmente relacionado às presenças de cárie dentária e periodontite crônica. Destarte, prevenir doenças inflamatórias crônicas se apresenta como uma possível forma de prevenir a progressão da doença de Alzheimer.

Diante do exposto, mais investigações a respeito da associação entre a doença periodontal e doença de Alzheimer são necessários, assim como estudos abordando a prevenção e tratamento da doença periodontal como possível forma de prevenção e retardo da DA.

#### Referências

- Abreu, C., & Val, E. (2015). Políticas públicas de saúde para idosos com Alzheimer. *Revista Novos Estudos Jurídicos*, 20(2), 727-754).
- Aragón, F., Zea-Sevilla, M. A., Montero, J., Sancho, P., Corral, R., Tejedor, C., ... & Albaladejo, A. (2018). Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clinical oral investigations*, 22, 3061-3070).

- Barbosa, R., Morais, J., Resck, Z., & Dázio, E. (2012). O cuidador domiciliar de paciente idoso com mal de Alzheimer. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, 13(5), 1191-1196.
- Blennow, K., de Leon, M.J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's Disease. *The Lancet*, 368(9554), 387-403.
- Cambon, P.T. (2020). Alzheimer e doença periodontal (Dissertação de Mestrado). Instituto Universitário Egas Moniz, Portugal.
- Choi, S., Kim, K., Chang, J., Kim, S.M., Kim, S.J., Cho, H. J., & Park, S.M. (2019). Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc*, 67(6), 1234-1239.
- Dadalto, E., & Cavalcante, F. (2021). O lugar do cuidador familiar de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão de literatura no Brasil e Estados Unidos. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, 26(1),147-157).
- D'Alessandro, G., Costi, T., Alkhamis, N., Bagattoni, S., Sadotti, A., & Piana, G. (2018). Oral Health Status in Alzheimer's Disease Patients: A Descriptive Study in an Italian Population. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 19(5), 483-489).
- Dominy, S.S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., ... & Potempa, J. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science advances*, 5(1), 1-14).
- Dos Santos, C., Martins, F., Pereira, A., Vasques, B., Barros, G., Quinones, E., Giovanni, E., & Ares, N. (2020). Mal de Alzheimer: uma revisão bibliográfica. *Higeia - Revista de Enfermagem e Saúde*, 2(4), 1-9).
- Gurav, A.N. (2014). Alzheimer's disease and periodontitis – an elusive link. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 60(2), 173-180).
- Jiang, Z., Shi, Y., Zhao, W., Zhou, L., Zhang, B., Xie, Y., Zhang, Y., Tan, G., & Wang, Z. (2021). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer disease: combination of text mining and GEO dataset. *BMC Oral Health*, 21(1), 466).
- Kamer, A. R., Pirraglia, E., Tsui, W., Rusinek, H., Vallabhajosula, S., Mosconi, L., ... & de Leon, M. J. (2016). Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2(1), 49-57).
- Laugisch, O., Johnen, A., Buergin, W., Eick, S., Ehmke, B., Duning, T., & Sculean, A. (2021). Oral and periodontal health in patients with Alzheimer's disease and other forms of dementia - a cross-sectional pilot study. *PubMed*, 19(1), 255-261).
- Lin, J.W., Chang, C.H., & Caffrey, J.L. (2020). Examining the association between oral health status and dementia: a nationwide nested case-controlled study. *Experimental Biology and Medicine*, 245, 231-244).
- Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R., & Carranza, F.A. (2012). *Periodontia Clínica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Saunders-Elsevier.
- Panzarella, V., Maureci, R., Baschi, R., Maniscalco, L., Campisi, G., & Monastero, R. (2022). Oral Health Status in Subjects with Amnestic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Data from the Zabùt Aging Project. *Journal of Alzheimer's Disease*, 83(1), 173-183).
- Patel, S., Howard, D., Chowdhury, N., Derieux, C., Wellslager, B., Yilmaz, Ö., & French, L. (2021). Characterization of human genes modulated by Porphyromonas gingivalis highlights the ribosome, hypothalamus, and cholinergic neurons. *Frontiers in Immunology*, 12(1), 646259. doi: 10.3389/fimmu.2021.646259
- Sun, Y.Q., Richmond, R.C., Chen, Y., & Mai, X.M. (2020). Mixed evidence for the relationship between periodontitis and Alzheimer's disease: A bidirectional Mendelian randomization study. *PLoS One*, 15(2), e0228206).
- Teixeira, J. Junior, P., Higa, J. Filha, M. (2015). Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. *Cadernos de Saúde Pública*, 31(4), 850-860).
- Tiisanoja, A., Syrjälä, A.M., Tertsonen, M., Komulainen, K., Pesonen, P., Knuutila, M., ... & Ylöstalo, P. (2019). Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. *Special Care in Dentistry*, 39(2), 158-165).