



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA ODONTOLÓGICA
CURSO DE ODONTOLOGIA

ANTONIO VINICIUS FURTADO PONTE AGUIAR

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA A
DEMÊNCIA DO TIPO DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

FORTALEZA

2022

ANTÔNIO VINÍCIUS FURTADO PONTE AGUIAR

AVALIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA A
DEMÊNCIA DO TIPO DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Clínica Odontológica do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Me. Ricardo Souza Martins

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A227a Aguiar, Antonio Vinicius Furtado Ponte.
Avaliação da Doença Periodontal como fator de risco para a demência do tipo Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura / Antonio Vinicius Furtado Ponte Aguiar. – 2022.
33 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Odontologia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Me. Ricardo Souza Martins.
1. Doença Periodontal. 2. Doença de Alzheimer. 3. Associação. I. Título.

CDD 617.6

ANTÔNIO VINÍCIUS FURTADO PONTE AGUIAR

AVALIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA A
DEMÊNCIA DO TIPO DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de Clínica
Odontológica do Curso de Odontologia da
Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Ricardo Souza Martins (Orientador)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Ana Cristina de Mello Fiallos

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Emmanuel Arraes de Alencar Júnior

Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Roldão e Nádia que sempre estiveram comigo nas horas mais importantes e decisivas da minha vida, me apoiando e auxiliando em tomadas necessárias de decisões.

Ao Prof. Me. Ricardo Souza Martins, pela atenciosa orientação e incentivos valorosos repassados, não apenas no âmbito acadêmico, mas também pelos conselhos de vida.

Aos professores participantes da banca examinadora: Prof. Dra. Ana Cristina de Mello Fiallos e Prof. Dr. Emmanuel Arraes de Alencar Júnior pelo aceite do convite para oferecer um pouco dos seus tempos para engrandecimento deste trabalho por meio das reflexões.

A todos os professores do curso de Odontologia e colegas de turma que contribuíram com minha formação acadêmica.

RESUMO

A Doença Periodontal (DP) é uma doença crônica e imunoinflamatória que afeta os tecidos de proteção e suporte dos dentes e que se não tratada adequadamente pode levar a perda dentária comprometendo a estética e a função mastigatória. A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença multifatorial, heterogênea, de transtorno neurodegenerativo complexo que afeta a memória e funções cognitivas levando à dependência total de cuidados em um estágio avançado. O objetivo do referido trabalho foi avaliar a influência da Doença Periodontal como fator de risco para a DA através de análise dos parâmetros clínicos periodontais demonstrados.

Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Lilacs e Scopus restringindo a busca para artigos publicados nos últimos 5 anos. Foram encontrados 109 estudos relacionados com o tema em estudo e após filtro de leitura relacionado às metodologias aplicadas, foram selecionados 18 estudos. Destarte, no presente trabalho, foi identificado na maioria dos artigos analisados uma relação entre pacientes que apresentavam DP com aqueles que tinham ou obtiveram DA, podendo a DP ser um fator de catalisação para piora do quadro de demência. Foi sugerido na maioria dos estudos que pacientes que apresentam DA e DP, em muitas vezes, apresentavam importantes mudanças, havendo indivíduos com Doença Periodontal maior propensão ao agravamento da Doença de Alzheimer. Percebeu-se uma ênfase para que mais estudos, sejam eles clínicos ou laboratoriais, sejam feitos a fim de oferecer um maior embasamento para esta comparação.

Palavras-chaves: Doença Periodontal. Doença de Alzheimer. Associação.

ABSTRACT

Periodontal Disease (PD) is a chronic and immunoinflammatory disease that affects the protective and supporting tissues of the teeth and that, if not treated properly, can lead to tooth loss, compromising aesthetics and masticatory function. Alzheimer's Disease (AD) is a multifactorial, heterogeneous, complex neurodegenerative disorder that affects memory and cognitive functions leading to total dependence on care at an advanced stage. The objective of this study was to evaluate the influence of Periodontal Disease as a risk factor for AD through the analysis of demonstrated periodontal clinical parameters.

A search was performed in PubMed, Lilacs and Scopus databases, restricting the search to articles published in the last 5 years. We found 109 studies related to the topic under study and after a reading filter related to the applied methodologies, 18 studies were selected. Thus, in the present study, a relationship between patients who had PD and those who had or had AD was identified in most of the articles analyzed, and PD may be a catalyzing factor for the worsening of dementia. It was suggested in most studies that patients with AD and PD often presented important changes, with individuals with periodontal disease being more prone to aggravation of Alzheimer's disease. There was an emphasis on further studies, whether clinical or laboratory, to be carried out in order to provide a better basis for this comparison.

Keywords: Periodontal Disease. Alzheimer's disease. Association.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.....	11
---------------	----

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

1. **ADRD**: Alzheimer's disease and related dementias (doença Alzheimer e demências relacionadas)
2. **AGG_P**: aggressive periodontitis (Periodontite Agressiva)
3. **APP**: Amyloid precursor protein (Proteína precursora de amiloide)
4. **CAL**: clinical attachment loss (perda de inserção clínica)
5. **CDT**: clock drawing test (teste de desenho de relógio)
6. **CR_P**: mild-moderate periodontitis (periodontite leve a moderada)
7. **DA**: Doença de Alzheimer
8. **DA/DEM**: outras formas de demência
9. **DP**: Doença Periodontal
10. **FTU**: Functional tooth unit (Unidade de dente funcional)
11. **GEO**: Gene Expression Omnibus (Omnibus de Expressão Gênica)
12. **Hp**: Helicobacter pylori
13. **MMSE**: Mini Mental State Examination (Miniexame de estado mental)
14. **MR bidirecionais**: Mendelian randomization (Randomização mendeliana)
15. **MR-PRESSO**: pleiotropy residual sum and outlier (soma residual de pleiotropia e outlier)
16. **NEP**: neprilysin (Endopeptidase neutra)
17. **MOCA**: Montreal Cognitive Assessment test (Montréal Teste de Avaliação Cognitiva)
18. **NHIRD**: Taiwan's National Health Insurance Research Database (Banco de Dados Nacional de Pesquisa de Seguros de Saúde de Taiwan)
19. **NL_P**: no signs of periodontitis (sem sinais de Periodontite)
20. **NMT**: Number of missing teeth (Número de dentes perdidos)
21. **RAVLT**: Rey Auditory Verbal Learning Test (Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal Rey)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	METODOLOGIA.....	2
3	RESULTADOS.....	4
3.1	Seleção dos Estudos.....	4
3.2	Resultados Individuais dos Estudos	4
4	DISCUSSÃO.....	19
5	CONCLUSÃO.....	20
	REFERÊNCIAS.....	21

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) tem a propriedade de acometer as estruturas de proteção e tecidos de suporte dentário, tendo caráter crônico com natureza inflamatória e de etiologia principalmente bacteriana. Entre as várias bactérias periodontais, a *Porphyromonas gingivalis* tem relevância como um patógeno-chave (Diaz-Zuñiga et al., 2020). O diagnóstico pode ser feito através de um exame clínico periodontal, como a prevalência de bolsas periodontais e extensão de perda óssea alveolar, que mostram o grau de danos nos tecidos periodontais. A saúde bucal é essencial para o bem-estar em todas as fases da vida. Doença cárie e Periodontite podem causar ou acelerar enfermidades como diabetes, artrite reumatoide, infarto agudo do miocárdio dentre outras doenças inflamatórias (Brennan et al., 2011 apud Ferdous et al., 2021).

Quanto as formas de Periodontite, de acordo com a classificação de 2018, estas são divididas em: Doença Periodontal Necrosante, muito associadas ao comprometimento do sistema imune, má nutrição ou condições de vida deficiente, além também de uma maior possibilidade de aparecimento em pacientes com sistema imune com comprometimento, como fumantes; Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas e Periodontite, que vai ser entendida como a perda na região interproximal de 2 ou mais dentes e perda de inserção vestibular e palatina ou lingual igual ou superior a 3 mm em 2 ou mais dentes. Quanto ao estágio, a Periodontite é classificada em estágio I: Periodontite inicial, estágio II: Periodontite moderada, estágio III: Periodontite severa e estágio IV: Periodontite avançada. (Marin et al., 2018). A maioria dos casos clínicos de Periodontite apresenta variáveis fenótipos que precisam de diferentes condutas para uma condução clínica e oferecem diferentes complexidades. (Tonetti et al., 2018).

O desenvolvimento da Periodontite não é claramente entendido, mas se sabe que há uma alteração na composição das comunidades subgingivais, e o surgimento de bactérias patogênicas, como *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia*. O mecanismo pelo qual esses patógenos se tornam disbióticos provavelmente por meio da desativação e desregulação da eficácia dos sistemas imunológico e inflamatório do hospedeiro. Esse problema em resolver a inflamação local induzida por bactérias no periodonto origina um estado inflamatório crônico que leva à destruição do tecido periodontal. (Curtis et al., 2000 apud Genco et al., 2020). A Doença Periodontal faz parte de um grupo de doenças inflamatórias, e sua associação pode ser conferida a mecanismos inflamatórios ou resposta imune do hospedeiro que afeta a cavidade oral, bem como outras áreas do corpo humano (Loos et al., 2016 apud

Chatzopoulos et al.,2021).

Doenças sistêmicas podem afetar de forma negativa o equilíbrio homeostático e levar à destruição tecidual. A importância desta revisão é verificar na literatura atual a possível relação e buscar entender se é possível a possibilidade da DP ser um fator de risco para a Doença de Alzheimer (DA) no decorrer da evolução da DA dos indivíduos.

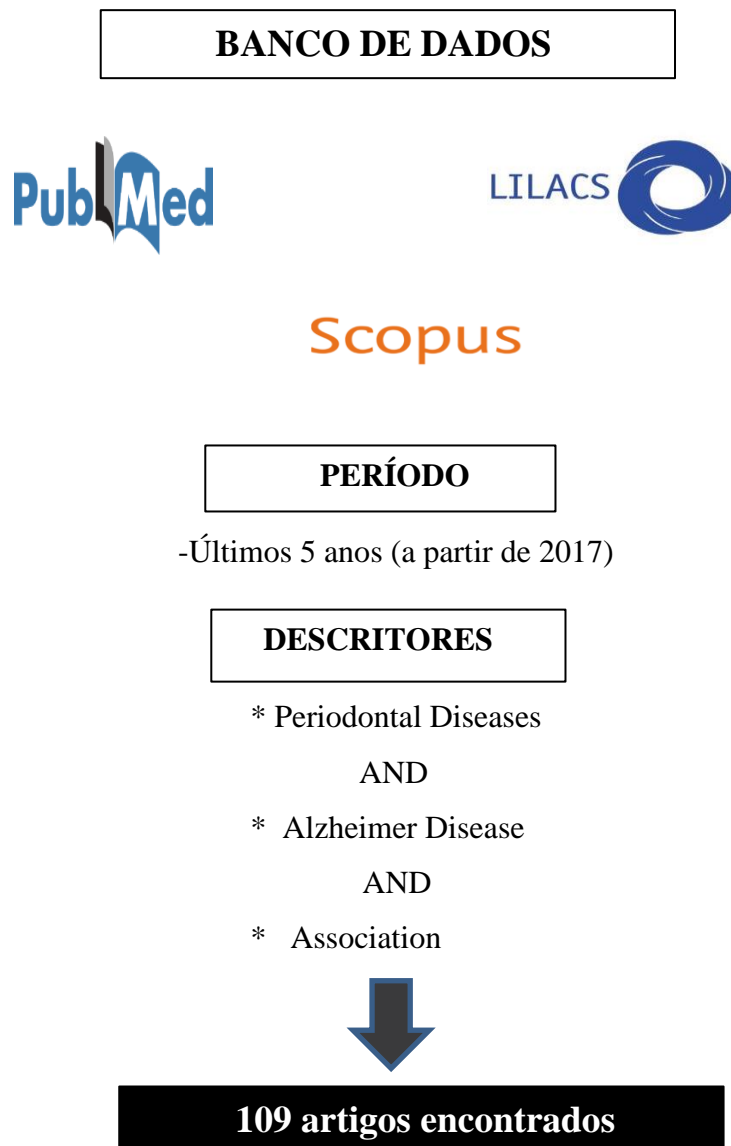
A doença de Alzheimer começa anos antes que os sintomas da demência de Alzheimer estivesse presente. A doença e seus sintomas progridem mais rapidamente em alguns do que em outros, e como a doença pode ser prevenida, retardada ou interrompida ainda se faz necessário maior conhecimento. Os sintomas variam entre as pessoas com demência de Alzheimer, e as diferenças entre as características cognitivas típicas relacionadas à idade nesse caso, as alterações e os primeiros sinais de demência de Alzheimer podem ser úteis. O ritmo em que os sintomas avançam de leve à moderado ou à grave, varia entre as pessoas. No estágio leve, a maioria dos indivíduos são capazes de funcionar de forma independente em muitas áreas, mas provavelmente exigirão assistência com algumas atividades para maximizar a independência e de forma que permaneça seguro. Eles ainda podem dirigir, trabalhar e participar de atividades favoritas. (Alzheimer's disease facts and figures,2018).

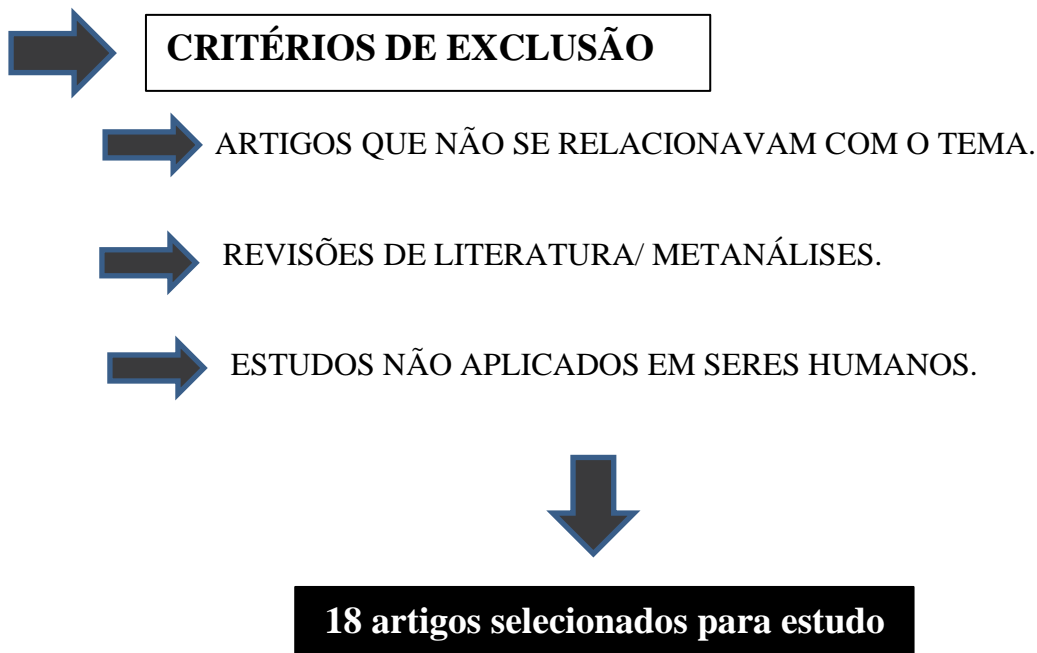
Muitos estudos apontam que a neuroinflamação é importante na progressão das alterações neuropatológicas observadas na DA. A partir da década de 1980, se tem relatado que células e proteínas que tem relação com o sistema imunológico ficam localizadas com proximidade em relação a placas b-amilóides (Kinney et al., 2018 apud Griffin et al., 1989 e Rogers et al.,1988). Contrariamente a outras etiologias para a doença e causas genéticas de DA, neuroinflamação não é normalmente pensada para ser causal por si só, mas um resultado de uma ou mais outras patologias ou risco de DA e serve para aumentar a gravidade da doença intensificando a b-amilóide (Kinney et al., 2018 apud McGerr et al.,1992 e Zotova et al., 2010). A inflamação cerebral aparenta ter uma função dupla, desempenhando um papel neuroprotetor durante uma resposta a fase aguda, mas se torna danoso quando ocorre uma resposta crônica. (Kinney et al., 2018 apud Kin et al.,2006).

2 METODOLOGIA

Esta revisão de literatura teve como guia inicial o seguinte questionamento: Existe alguma relação entre Doença Periodontal e Doença de Alzheimer? Se sim, qual seria? Para

respondê-la foi utilizada a base de dados Pubmed, Lilacs e Scopus tendo como filtro inicial artigos publicados nos últimos 5 anos. A estratégia de busca foi construída pela combinação das palavras-chaves: “Periodontal Diseases” AND “ Alzheimer Disease” AND “ Association”. Foram encontrados inicialmente 109 artigos. Ressalta-se que não houve restrição quanto ao idioma dos artigos. Após a leitura dos títulos e dos artigos na íntegra, foram excluídos aqueles que não se adequavam ao tema, não realizavam o estudo em humanos, metanálises e revisões de literatura bem como os artigos que se encontravam repetidos, sendo assim selecionados 18 artigos.





3 RESULTADOS

3.1 Seleção dos Estudos

As estratégias de busca aplicadas na base de dados identificaram 109 artigos, em que 18 destes foram selecionadas por estarem de acordo com a proposta do trabalho. Quanto à natureza dos estudos, esta foi variada. Estudos de coorte retrospectivo, coorte transversal e caso-controle foram analisados. Estudos que haviam sido selecionados previamente, mas que lidos na íntegra não apresentavam resultados claros em humanos, ou seja, realizados em animais foram excluídos.

3.2 Resultados Individuais dos Estudos

Beydoun et al., 2020, através do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), programa de estudo que avalia a saúde e as condições nutricionais dos cidadãos nos Estados Unidos, realizou um estudo de coorte retrospectivo com 33.199 participantes entre 1 e 90 anos com dados sociodemográficos completos (ou seja, idade e sexo). Analisando 19 patógenos periodontais em relação aos resultados de demência, notou-se que o IgG de

Streptococcus oralis estava ligada ao aumento do risco de demência por todas as causas entre homens, já para as mulheres o padrão foi para o IgG da *Eikenella corrodens*. O IgG da *Porphyromonas gingivalis* teve relação com o aumento do risco de mortalidade por DA entre aqueles com mais de 65 anos. Algumas hipóteses foram elencadas dentre as quais patógenos bacterianos que podem se espalhar das regiões periodontais para a corrente sanguínea em outros órgãos do corpo; toxinas produzidas por patógenos podem danificar o sistema vascular via estresse oxidativo levando à aterosclerose originando demência ou acidente vascular cerebral; mediadores inflamatórios de Doença Periodontal incluindo citocinas, quimiocinas, e as prostaglandinas podem contribuir para a DA, gerando inflamação cerebral.

Beydoun et al., 2021, novamente usando o NHANES com participantes com idade superior ou igual a 65 anos também admitiu algumas possibilidades: disseminação de bactérias patogênicas das regiões periodontais para a corrente sanguínea e em outros órgãos; sistema vascular é outro caminho através do qual a Doença Periodontal (DP) ou patógenos periodontais podem afetar cognição. Inflamação cerebral, desencadeada por mediadores inflamatórios de DP, como citocinas, quimiocinas e prostaglandinas, tem sido implicado como outra via através do qual DP poderia contribuir para a Doença de Alzheimer (DA).

Botelho et al., 2021 utilizando dados do NHANES, realizado entre 2011 e 2014, em que uma subamostra da população com 60 anos ou mais foi convidada a realizar testes cognitivos. Para a avaliação da função cognitiva, algumas avaliações foram feitas, como testes de aprendizagem. Outro teste usado foi o de fluência animal que examina a fluência verbal. Os participantes nomeiam tantos animais possíveis em um minuto. No teste de substituição de símbolo de dígito (DSST) o exercício é feito usando um formulário com uma chave na parte superior contendo 9 números atrelados com símbolos. Quanto ao exame periodontal de boca inteira, a Periodontite foi definida como a presença de no mínimo 2 ou mais sítios com AL \geq 3 mm e PD \geq 4 mm ou um sítio com DP \geq 5 mm. Concluiu que a Periodontite tinha relação com um inferior desempenho cognitivo.

Choi et al., 2019 utilizando o Serviço Nacional de Seguro de Saúde da Coreia-Saúde Coorte de Triagem (NHIS)- que fornece uma parte seus dados para fins de pesquisa como internação e internação hospitalar, prescrições de medicamentos, datas de óbito e resultados de exames de triagem de saúde, comparou os participantes com periodontite não crônica e os

pacientes com periodontite crônica. Para a adição de participantes com Periodontite Crônica (CP), foram incluídas pessoas que foram submetidas a curetagem subgingival, operação de retalho periodontal, gengivectomia e odontectomia. Já a demência foi classificada através da prescrição de medicamentos relacionados à demência sob diagnóstico de DA. O aumento do risco da Periodontite na demência teve tendência a ser mais forte entre os indivíduos que apresentavam hábitos saudáveis, incluindo nunca fumar e aqueles que se exercitavam e não consumiam álcool.

Chen et al., 2017 usou o Programa Nacional de Seguro de Saúde que oferece assistência médica universal e integral para os residentes Taiwan e realizou um estudo retrospectivo de coorte pareada incluindo pacientes com idade ≥ 50 anos diagnosticados com CP (Periodontite Crônica). A amostra incluiu um total de 9.291 pacientes com CP e 18.672 pacientes sem CP pareados de acordo com sexo, idade e anos-índice e os achados demonstram que a exposição à CP de 10 anos foi associada a um aumento de 1,707 vezes no risco de desenvolver DA. Esses achados destacam a necessidade de prevenir progressão da Doença Periodontal e promover os serviços de saúde a nível nacional.

Malone et al., 2022 usou as reivindicações do Medicare (sistema de saúde gerido pelo o governo dos Estados Unidos) em que um total de 439.760 beneficiários desse sistema preencheram os critérios de inclusão no estudo. A taxa de incidência de DA no grupo de Doença Periodontal foi maior do que em pacientes sem Doença Periodontal (10,84% vs. 9,26%, e aqueles com doença periodontal tiveram diagnóstico mais precoces de DA nos dados do Medicare comprando com aqueles sem doença periodontal (13,99 vs. 21,60 meses).

No estudo de Lin et al., 2020 utilizando o Seguro Nacional de Saúde de Taiwan (NHI)-banco de dados que inclui registros médicos e odontológicos. Os dados demográficos incluem 209.112 indivíduos (casos) diagnosticados com demência e 836.448 indivíduos controle sem demência entre os anos de 2011 e 2015. As chances de demência foram associadas com número de procedimentos de periodontia. Em contraste, o número de emergências periodontais, um potencial indicador de infecções orais repetidas, foi uniformemente associado a maiores chances de demência.

TsuneishiI et al., 2021 realizou um estudo transversal usando dados do NDB (Banco de

Dados Nacional de Reinvidicações de Seguro de Saúde e Exames de Saúde Específicos do Japão), desenvolvido pelo governo japonês e que abrange quase todos os pacientes que recebem serviços de assistência médica e odontológica sob o regime universal do sistema de seguro de saúde. Pacientes submetidos a tratamento periodontal, incluindo tratamento periodontal de suporte ou manutenção periodontal são diagnosticados com Periodontite usando a fórmula dental de todos os dentes presentes. As prevalências de doença de Alzheimer foram de 3,0% e 3,7% em indivíduos diagnosticados com periodontite e dentes perdidos, respectivamente. Outro ponto a ser destacado é que 13,0% dos indivíduos com 85 anos ou mais e 8,7% dos indivíduos com 28 dentes perdidos tinham doença de Alzheimer. O estudo apontou que os indivíduos com menos dentes presentes e um maior número de dentes que foram apresentaram risco maior de doença de Alzheimer.

Carter et al., 2017 em um estudo envolvendo a análise de genes concluiu que os genes desregulados no tecido periodontal por *P. gingivalis* ou seus componentes em macrófagos também se relacionam com aqueles desregulados na DA e aterosclerose. Do ponto de vista médico é evidente que a prevenção da Doença Periodontal ou estratégias direcionadas à patógenos-chave, como *P. gingivalis*, poderia ter um efeito importante na incidência e progressão da DA, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, além de outros problemas.

Nezu et al., 2017 com um total de 36 pacientes que frequentam o Hospital Médico e Odontológico da Universidade de Niigata, no Japão, 18 pacientes com Periodontite Crônica Grave Generalizada receberam tratamento periodontal convencional entre 4 e 8 semanas. Outros 18 indivíduos que eram periodontalmente saudáveis e sem história de doença periodontal, dentes impactados ou cáries dentárias graves foram também inscritos. 18 tecidos gengivais de controle afetados por periodontite e 18 clinicamente saudáveis foram retirados de pacientes com periodontite crônica grave ou submetidos à extração dentária. Percebeu-se que ambos os genes APP (Proteína precursora de amiloide)- proteína que, apesar de ainda não ter uma função ainda bem definida, está ligada à formação de sinapses e NEP (Endopeptidase neutra)- enzima que está presente no sistema angiotensina aldosterona, foram regulados positivamente em tecidos gengivais afetados por periodontite. Macrófagos expressando APP além de neutrófilos e fibroblastos expressando NEP, o que indica estágios de inflamação, estavam presentes em tecidos gengivais inflamados por imunohistoquímica.

Jin et al., 2020 analisou os genes de crosstalk (quando uma ou mais via de transdução afeta as demais) que ligam a Periodontite e a DA. Os critérios de elegibilidade para estes conjuntos de dados foram: conjuntos de dados que incluíam amostras de Periodontite como grupo experimental e amostras gengivais saudáveis como grupo controle. A Periodontite foi classificada como: perda de inserção clínica interdental detectável em ≥ 2 dentes não adjacentes ou perda de inserção clínica oral ≥ 3 mm com bolsa > 3 mm detectável em ≥ 2 dentes. Através da análise bioinformática integrando dados transcriptômicos (sequenciamento que auxiliar na montagem de um genoma) experimentais da doença de Alzheimer e Periodontite revelou ligações moleculares compartilhadas potencialmente mais robustas.

Jiang et al., 2021 avaliou o enriquecimento funcional e descoberta de 12 genes cruzados, que estavam ligados à morfogênese celular envolvida na diferenciação de neurônios, membrana e atividade ligante do receptor. O estabelecimento dos genes-chave fornecem marcadores moleculares promissores para DA relacionada à Periodontite Crônica, que podem auxiliar no diagnóstico e tratamento de pacientes com DA no futuro. Pode haver uma correlação significativa entre periodontite crônica e DA.

Araújo et al., 2021 por meio de um estudo de caso-controle selecionou apenas aqueles com DA leve ou moderada. O grupo controle foi recrutado de cuidadores e foram pareados proporcionalmente pela idade e sexo. Os parâmetros periodontais, CAL e DP, foram medidos em duas consultas. Os casos em comparação ao grupo controle, apresentaram resultados estatisticamente significante menor de dentes, maior prevalência de periodontite e pior números referentes aos parâmetros periodontais como DP, CAL e sangramento à sondagem. A Periodontite foi a variável que apresentou maior probabilidade de associação à DA.

Holmer et al., 2018 em um estudo com um total de 154 pacientes diagnosticados com DA, Comprometimento Cognitivo Leve ou Declínio Cognitivo Subjetivo, e 76 controles foram incluídos no estudo. O grupo DA apresentou o maior número de medicamentos prescritos. Houve diferenças entre casos e controles no que diz respeito ao número de dentes cariados, profundidade de sondagem da bolsa periodontal entre 4 e 5 mm e profundidade de sondagem da bolsa periodontal maior ou igual a 6 mm. Os dados indicaram associações entre um maior número de bolsas periodontais profundas para todos os grupos de pacientes comparados aos

controles. Para PPD, a associação mais forte foi encontrada entre DA e a presença de uma ou mais bolsas ≥ 6 mm.

Hatergan et al., 2021 em um estudo comparativo monocêntrico, transversal, 40 indivíduos foram recrutados: 10 com periodontite agressiva (AGG_P), 20 com periodontite crônica leve-moderada (CR_P) e 10 sem sinais de periodontite (NL_P). O estudo mostrou que entre jovens saudáveis, aqueles com AGG_P tinham memória episódica tardia e taxa de aprendizado prejudicadas comparando com NL_P e CR_P. A conclusão foi baseada no Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal e em outros testes cognitivos que tiveram pontuações mais baixas em AGG_P comparado com NL_P. Os resultados apontam que a DP pode ser um risco para comprometimento cognitivo e esse risco foi mais elevado em AGG_P.

Leblhuber et al., 2020 estabeleceu 20 pacientes por meio da ressonância magnética cerebral (RMC) e exames laboratoriais de rotina. Em sete dos pacientes investigados com sinais de periodontite estágio III e IV, foram encontradas cepas patológicas de Periodontite: *T. Forsythia* em um, *T. denticola* e *T. forsythia* juntos em um, *T. denticola*, *T. forsythia* e *P. gingivalis* juntos em cinco pacientes; estes também apresentaram o menor MMSE (Miniexame de estado mental) -questionário que avalia possíveis perdas cognitivas- e Pontuações de CDT (teste de desenho do relógio)- teste em que se pede ao participante para que desenhe um relógio; e em seguida marque neste relógio o horário solicitado pelo avaliador. Como principal resultado, observou-se uma associação significativa entre a presença salivar de *P. gingivalis* e menor MMSE .

Tiisanoja et al., 2018 incluiu 170 indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos. A função cognitiva dos participantes foi avaliada através do Mini-Exame do Estado Mental (MMSE). Utilizou-se o número de dentes com profundidade de bolsa periodontal de 4 mm ou mais, o número de dentes cariados e a presença de estomatite como variáveis explicativas. Na análise, a variável foi usado como: nenhum dente com bolsas periodontais ou ter pelo menos um dente com profundidade de bolsa periodontal ≥ 4 mm. Quanto à população, 11% tinham DA e 4% tinha outra forma de demência. Os escores médios do MMSE foram 28 em cognitivamente saudáveis e 18 em participantes com outra demência. A proporção de DA entre pessoas com pessoas com bolsas periodontais foi de 11%.

Laugisch et al., 2021 recrutou 20 pacientes recentemente diagnosticados com DA e 20 sem DA. A faixa etária dos pacientes era de 30 a 65 anos. Eles receberam diagnósticos neurológicos e neuropsicológicos devido deficiências cognitivas e comportamentais. Foram realizados também ortopantogramas digitais em todos os pacientes para avaliar o estado radiográfico de todos os dentes, como a porcentagem média de perda óssea horizontal e cálculo visível. A periodontite foi diagnosticada em todos os pacientes. Ambos os pacientes com DA e sem DA apresentavam doença periodontal. Conseqüentemente, pacientes com todas as formas de demência (DA/outras) precisam de cuidados odontológicos especiais para melhorar a saúde periodontal e bucal.

Tabela 1.

AUTOR/ANO	INTERVENÇÃO	RESULTADO/CONCLUSÃO
Beydoun et al.,2020	-Através do NHANES realizou um estudo de coorte retrospectivo com 33.199 participantes entre 1 e 90 anos com dados sociodemográficos completos (ou seja, idade e sexo).	-Analisando 19 patógenos periodontais em relação ao resultados de demência, notou-se que o IgG de <i>Streptococcus oralis</i> estava ligada ao aumento do risco de demência por todas as causas entre homens, já para as mulheres o padrão foi para o IgG da <i>Eikenella corrodens</i> . -O IgG da <i>Porphyromonas gingivalis</i> foi associado a aumento do risco de mortalidade por DA entre aqueles com mais de 65 anos.
Beydoun et al.,2021	-Utilizando o NHANES, a amostragem seguiu um método estratificado, projeto de cluster de probabilidade multiestágio. Incluiu entrevistas para informações básicas de saúde e demográficas seguido por exames aprofundados em pesquisa médica veículos	-De acordo com os achados, os títulos de patógenos periodontais foram geralmente associados diretamente com marcadores de DP(profundidade de sondagem e CAL) -Profundidade de sondagem, CAL e profundidade de sondagem foram diretamente associados à incidência de demência por todas as causas apenas entre os indivíduos Hp+
Botelho et al.,2021	-Utilizando dados do NHANES, realizado entre 2011 e 2014, em que uma subamostra da população com 60 anos ou mais foi convidada a realizar testes cognitivos.	- Concluiu que a periodontite tinha relação com um desempenho cognitivo pior, além de que os pacientes com periodontite relataram uma dieta pró-inflamatória

	<p>Para a avaliação da função cognitiva, foi utilizada uma série de avaliações, como testes de aprendizagem.</p> <p>-Quanto ao exame periodontal de boca inteira, a periodontite foi definida como a presença de um mínimo de 2 ou mais sítios com $AL \geq 3$ mm e $PD \geq 4$ mm ou um sítio com $DP \geq 5$ mm.</p>	
Choi et al.,2019	<p>-A população do estudo foi derivada do Serviço Nacional de Seguro de Saúde da Coreia</p> <p>-Entre 262.349 participantes, o diagnóstico de periodontite crônica foi determinada durante 2003-2004.</p>	-Em comparação com os participantes com periodontite não crônica, os pacientes com periodontite crônica apresentaram risco elevado para demência geral.
Chen et al., 2017	<p>-Estudo retrospectivo de coorte pareado usando o NHIRD de Taiwan incluindo pacientes com idade ≥ 50 anos diagnosticados com CP (Periodontite Crônica).</p> <p>- 9.291 pacientes recém-diagnosticados com PC entre 1997 e 2004. Um total de 18.672 pacientes sem PC foram pareados com os pacientes coorte .</p>	-Os achados demonstraram que a exposição de 10 anos à PC foi associada a um aumento de 1,707 vezes no risco de desenvolver DA.

Malone et al.,2022	<p>- Dados de reivindicações do Medicare para pacientes com HCV para avaliar a taxa de incidência de ADRD com e sem exposição à doença periodontal entre 2014 e 2017.</p>	<p>- A taxa de incidência de DA no grupo de doença periodontal foi maior do que em pacientes sem doença periodontal (10,84% vs. 9,26%, e aqueles com doença periodontal tiveram datas de diagnóstico mais precoces de DA nas reivindicações do Medicare mais cedo em comparação com aqueles sem doença periodontal (13,99 vs. 21,60 meses).</p> <p>-O risco de desenvolver ADRD foi 1,35 vezes maior naqueles com doença periodontal após ajuste para todas as covariáveis, incluindo idade.</p>
Lin et al.,2020	<p>-Utilizando o Seguro Nacional de Saúde de Taiwan (NHI), 209.122 “Casos” foram identificados e o grupo controle foi de 836.448 controles resultantes, pareados em 4:1 com os casos por sexo e idade dentro cinco anos.</p>	<p>- As chances de demência foram negativamente associadas com número de procedimentos de periodontia.</p> <p>-O número de emergências periodontais foi uniformemente associado a maiores chances de demência.</p>
Tsuneishi et al.,2021	<p>-Estudo transversal usando dados do NDB sobre sinistros médicos e odontológicos em abril de 2017.</p> <p>- Pacientes submetidos a tratamento periodontal incluindo tratamento periodontal de suporte ou manutenção periodontal foram diagnosticados com periodontite usando a fórmula dental de todos os dentes</p>	<p>-As prevalências de doença de Alzheimer foram de 3,0% em pessoas com Periodontite e 3,7% em indivíduos com dentes perdidos.</p> <p>- 16,4% dos sujeitos com 85 anos ou mais e 6,9% dos indivíduos com 1 a 9 dentes presentes tinham doença de Alzheimer.</p>

	presentes.	
Carter et al.,2017	-Comparou estudos de expressão gênica de dados de uma análise integrada de três conjuntos de dados de microarray do tecido gengival humano obtido de pacientes com periodontite ou <i>P. gingivalis</i> com os conjuntos de dados de microarray de DA e/ou com aterosclerose.	-Os genes desregulados no tecido periodontal ou por <i>P. gingivalis</i> ou seus componentes em macrófagos também se relacionam com aqueles desregulados na DA e aterosclerose. -Sugestão que os principais efeitos de <i>P. gingivalis</i> estão relacionados com a capacidade de interrupção da função de barreira e isso pode desempenhar um papel fundamental nos eventos patológicos.
Nezu et al.,2017	-Um total de 36 pacientes, em que 18 pacientes com Periodontite Crônica Grave Generalizada recebeu tratamento periodontal convencional entre 4 e 8 semanas. Outros 18 indivíduos que eram periodontalmente saudáveis e sem história de doença periodontal, dentes impactados ou cáries dentárias graves foram também inscritos.	-Ambos os genes APP e NEP foram regulados positivamente em tecidos gengivais afetados por periodontite. - Macrófagos expressando APP e neutrófilos e fibroblastos expressando NEP, foram encontrados em tecidos gengivais inflamados por imunohistoquímica.
Jin et al.,2020	-Os genes relacionados à DA foram obtidos do banco de dados GEO e banco de dados DisGeneNET,	- A bioinformática integrando dados transcriptômicos (sequenciamento que auxilia na montagem de um genoma)

	<p>respectivamente.</p> <p>-Os genes de crosstalk que ligam a periodontite e a DA foram identificados como os genes relacionados à DA.</p> <p>-A Periodontite foi classificada como: perda de inserção clínica interdental detectável em ≥ 2 dentes não adjacentes ou perda de inserção clínica bucal ou oral ≥ 3 mm com bolsa > 3 mm detectável em ≥ 2 dentes.</p>	<p>experimentais da doença de Alzheimer e periodontite revelou as ligações moleculares potencialmente compartilhadas mais robustas.</p>
Jiang et al.,2021	<p>- Avaliou o enriquecimento funcional e descoberta de 12 genes cruzados, que estavam principalmente ligados à morfogênese celular envolvida na diferenciação de neurônios, membrana e atividade do ligante do receptor.</p>	<p>- O conjunto de genes da periodontite crônica adquirido da abstração de texto foi cruzado com o obtiveram três grupos AD, e 12 genes comuns foram obtidos.</p> <p>- O estabelecimento dos genes chave bem como a sinalização enriquecida cascatas, fornece marcadores moleculares promissores para DA relacionada à periodontite crônica.</p>
Araújo et al.,2021	<p>-Estudo de caso-controle selecionou apenas aqueles com DA leve ou moderada.</p>	<p>- Os casos em comparação ao grupo controle, apresentaram resultados estatisticamente significante de maior prevalência de periodontite e pior números referentes aos parâmetros</p>

	<p>- Exame clínico bucal e entrevista sobre autopercepção estado de saúde bucal e os dados sociodemográficos foram também coletados. Os parâmetros periodontais, CAL e DP, foram medidos em duas consultas.</p>	<p>periodontais como DP, CAL e sangramento à sondagem.</p> <p>-A Periodontite foi a variável que apresentou maior probabilidade de associação à DA.</p>
Holmer et al.,2018	<p>-Caso-controle realizado durante um período de 3 anos.</p> <p>-154 pacientes diagnosticados com DA, Comprometimento Cognitivo Leve ou Declínio Cognitivo Subjetivo, e 76 controles foram incluídos no estudo.</p>	<p>- Diferenças entre casos e controles no que diz respeito ao número de dentes cariados, profundidade de sondagem da bolsa periodontal entre 4 e 5 mm e profundidade de sondagem da bolsa periodontal maior ou igual a 6 mm.</p> <p>- Os dados indicaram associações entre um número aumentado de bolsas periodontais profundas para todos os grupos de pacientes comparados aos controles.</p> <p>-Para PPD, a associação mais forte foi encontrada entre DA e a presença de uma ou mais bolsas ≥ 6 mm.</p>
Hategan et al.,2021	<p>-Estudo comparativo monocêntrico transversal em que 40 indivíduos foram recrutados: 10 com periodontite agressiva (AGG_P), 20 com periodontite crônica leve-moderada (CR_P) e 10 sem sinais de periodontite (NL_P).</p>	<p>- Indivíduos com AGG_P tinham memória episódica atrasada e taxa de aprendizado prejudicadas em comparação com NL_P e CR_P. Esta conclusão foi baseada no Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal e em outros testes cognitivos mostrando pontuações significativamente mais baixas em AGG_P comparado com NL_P.</p> <p>-Os resultados demonstram que a DP pode ser um risco para</p>

		comprometimento cognitivo e esse risco foi mais elevado em AGG_P.
Lebulhuber et al.,2020	-Estabelecido em 20 pacientes por ressonância magnética cerebral (RM) e exames laboratoriais de rotina. O teste cognitivo foi realizado por miniexame do estado mental (MMSE) e teste de desenho do relógio (CDT).	- Pacientes com sinal de Periodontite: apresentaram o menor MMSE e Pontuações de CDT. -Como principal resultado, observou-se uma associação significativa entre a presença salivar de P. gingivalis e menor MMSE .
Tiisanoja et al.,2018	- A população do estudo incluiu 170 indivíduos com idade ≥ 75 anos. - A função cognitiva dos participantes foi avaliada usando o Mini-Exame do Estado Mental (MMSE). Utilizou-se o número de dentes com profundidade de bolsa periodontal de 4 mm ou mais, o número de dentes cariados e a presença de estomatite como variáveis explicativas.	-Doença periodontal e estomatite foram associadas, embora não estatisticamente com DA e demência. - Do total da população, 11% tinha DA e 4% tinha outra forma de demência. Os escores médios do MMSE foram 28 em cognitivamente saudáveis e 18 em participantes com qualquer forma de demência. A proporção de DA entre pessoas com cárie dentária foi de 13%, 11% entre pessoas com bolsas periodontais (≥ 4 mm).
Laugisch et al.,2021	-Recrutou vinte pacientes recentemente diagnosticados com DA e 20 sem DA. -A faixa etária dos pacientes era de 30 a 65 anos. Eles	-Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a outros parâmetros odontológicos.

	receberam diagnósticos neurológicos e neuropsicológicos além do Odontopatograma diagnosticar que todos os participantes apresentavam Periodontite.	
--	--	--

4 DISCUSSÃO

Nesta revisão de literatura foi evidenciada na maioria dos artigos que indivíduos que apresentavam Doença Periodontal tiveram quadros mais graves de Doença de Alzheimer ao passar do tempo. Entretanto, deve ser ressaltado que em estudos como Laugisch et al.,2021 não houve diferenças significativas entre os grupos avaliados. Ademais, outra dificuldade percebida foi a possibilidade de maior e melhor acompanhamento ao longo dos anos, haja vista que, nos estudos de coorte retrospectivo as bases de dados foram governamentais e os exames já haviam sido realizados previamente sem que o pesquisador pudesse ver as condições in loco do paciente naquele momento. Isso pode ser visto como um fator limitante de grande parte dos estudos.

Ademais, outra dificuldade a ser elencada foi que ainda não existe um mecanismo de ação certo que justifique essa associação. Beydoun et al.,2020 elenca alguns possíveis mecanismos de ação. Dentre as possibilidades, os patógenos bacterianos poderiam se espalhar das regiões periodontais para a corrente sanguínea em outros órgãos do corpo; toxinas produzidas por patógenos podem danificar o sistema vascular via estresse oxidativo levando à aterosclerose originando demência ou acidente vascular cerebral; mediadores inflamatórios de Doença Periodontal incluindo citocinas, quimiocinas, e as prostaglandinas podem contribuir para a DA, gerando inflamação cerebral. Entretanto, mais estudos necessitam serem realizados, haja vista não existir um consenso.

É preciso destacar que em grande parte dos estudos analisados que utilizaram testes psicológicos para avaliar o grau cognitivo dos participantes chegaram à conclusão que aqueles indivíduos que apresentavam Doença Periodontal tiveram uma capacidade cognitiva menor. Botelho et al.,2021 ao comparar, chegou à conclusão que além de que indivíduos terem Periodontite tinham uma dieta considerada Pró-Inflamatória.

Analisando individualmente os artigos selecionados, a maioria constatou diferenças significativas sejam em resultados clínicos de estudo de caso, coorte retrospectivo ou estudos in vitro analisando genes comparando situações de indivíduos sem Doença Periodontal e pessoas com essa enfermidade. Chen et al.,2017 concluiu em seus achados que a exposição de 10 anos à PC foi associada a um aumento de 1.707 vezes na o risco de desenvolver DA. Corroborando com o estudo citado anteriormente, Mallone et al.,2022 chegou a conclusão

de que o risco de desenvolver DA foi 1,35 vezes maior naqueles com doença periodontal após ajuste para todas as covariáveis, incluindo idade. Entretanto, o estudo de Laugisch et al., 2021 não houve diferença estatisticamente significativa em relação a outros parâmetros odontológicos, entretanto devemos observar que em ambos os grupos, tanto os indivíduos com ou sem Doença de Alzheimer, foram diagnosticados com Periodontite através do Odontopatograma realizado.

Outro ponto a ser relatado é que apesar de ser um assunto questionado há algum tempo, apenas nos últimos anos vem se dado uma maior atenção para essa possível relação, acarretando em estudos relevantes e recentes sobre o assunto. Esse acontecimento pode ser entendido principalmente devido a uma maior longevidade de idade da população no geral e consequentemente as consequências que esta tem. A Doença de Alzheimer é uma destas.

5 CONCLUSÃO

O trabalho realizado buscou avaliar os achados entre uma possível associação entre Doença Periodontal e a Doença de Alzheimer, apresentando artigos publicados a partir de 2017 (dos últimos 5 anos até o presente ano). Ficou evidente na maioria dos estudos que há diferenças significativas entre os grupos que apresentavam DP com os que não tinham, tendo os indivíduos com esta doença um resultado pior, seja em testes de cognição bem como um agravamento mais rápido da DA. Por ser uma área de pesquisa relativamente recente, as sugestões principais para reduzir essa problemática ao longo dos anos são as tradicionais para contenção da Doença Periodontal: raspagem, alisamento radicular e acompanhamento, visando assim menor agravamento desta doença no decorrer dos anos bem como suas consequências.

Pode-se concluir com este estudo que a DP pode ser visto como um fator de risco para a DA, entretanto mais estudos clínicos e laboratoriais necessitam serem realizados visando esclarecer questões ainda não muito bem definidas, como um melhor aprimoramento acerca de possível mecanismo de ação e tratamento mais efetivo que possa regredir indivíduos que já tiveram a DA agravada pela DP.

REFERÊNCIAS

- CARTER, C. J. et al. The Porphyromonas gingivalis/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, p. 408, 2017.
- CHEN, C.-K.; WU, Y.-T.; CHANG, Y.-C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 9, n. 1, 8 ago. 2017.
- NEZU, A. et al. Expression of neprilysin in periodontitis-affected gingival tissues. **Archives of Oral Biology**, v. 79, p. 35–41, jul. 2017.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 3, p. 367–429, mar. 2018.
- MARÍN, C. et al. **MANUAL DE CLASSIFICAÇÃO DAS GENGVITES E PERIODONTITES SEGUNDO AS NORMAS DE 2018**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.univali.br/vida-no-campus/editora-univali/e-books/Documents/ecs/Livro%20Odontologia.pdf>>.
- KINNEY, J. W. et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 4, n. 1, p. 575–590, 2018.
- HOLMER, J. et al. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 11, p. 1287–1298, nov. 2018.
- TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of Periodontology**, v. 89, n. 1, p. S159–S172, jun. 2018.

CHOI, S. et al. Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. **Journal of the American Geriatrics Society**, 15 mar. 2019.

TIISANOJA, A. et al. Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. **Special Care in Dentistry**, v. 39, n. 2, p. 158–165, 29 jan. 2019.

BEYDOUN, M. A. et al. Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 75, n. 1, p. 157–172, 5 maio 2020.

DÍAZ-ZÚÑIGA, J. et al. Alzheimer's Disease-Like Pathology Triggered by Porphyromonas gingivalis in Wild Type Rats Is Serotype Dependent. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 9 nov. 2020.

LEBLHUBER, F. et al. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 132, n. 17-18, p. 493–498, 1 set. 2020.

LIN, C.-S. et al. Association between tooth loss and gray matter volume in cognitive impairment. **Brain Imaging and Behavior**, v. 14, n. 2, p. 396–407, 13 mar. 2020.

LIN, J. W.; CHANG, C. H.; CAFFREY, J. L. Examining the association between oral health status and dementia: A nationwide nested case-controlled study. **Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)**, v. 245, n. 3, p. 231–244, 1 fev. 2020.

BEYDOUN, M. A. et al. Helicobacter pylori, periodontal pathogens, and their interactive association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. **Molecular Psychiatry**, 4 maio 2020.

GENCO, R. J.; SANZ, M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 7–13, 8 maio 2020.

CHATZOPOULOS, G. S. et al. Association between Periodontal Disease and Systemic Inflammatory Conditions Using Electronic Health Records: A Pilot Study. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 4, p. 386, 4 abr. 2021.

DE OLIVEIRA 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. **Clinical Oral Investigations**, v. 25, n. 2, p. 555–562, 1 fev. 2021.

BOTELHO, J. et al. The Role of Inflammatory Diet and Vitamin D on the Link between Periodontitis and Cognitive Function: A Mediation Analysis in Older Adults. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 924, 12 mar. 2021.

TASLIMA, F. et al. Tooth Loss Induces Memory Impairment and Gliosis in App Knock-In Mouse Models of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 80, n. 4, p. 1687–1704, 20 abr. 2021.

JIANG, Z. et al. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: combination of text mining and GEO dataset. **BMC Oral Health**, v. 21, n. 1, 23 set. 2021.

JIN, J. et al. Shared Molecular Mechanisms between Alzheimer's Disease and Periodontitis Revealed by Transcriptomic Analysis. **BioMed Research International**, v. 2021, p. 1–22, 1 abr. 2021.

LAUGISCH, O. et al. Oral and Periodontal Health in Patients with Alzheimer's Disease and Other Forms of Dementia - A Cross-sectional Pilot Study. **Oral Health & Preventive Dentistry**, v. 19, n. 1, p. 255–261, 7 jan. 2021.

HATEGAN, S. I. et al. Cognitive dysfunction in young subjects with periodontal disease. **Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 42, n. 11, p. 4511–4519, 1 nov. 2021.

TSUNEISHI, M. et al. Association between number of teeth and Alzheimer's disease using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. **PLoS ONE**, v. 16, n. 4, p. e0251056, 30 abr. 2021.

MALONE, J. et al. Periodontal Disease and Risk of Dementia in Medicare Patients with Hepatitis C Virus. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 85, n. 3, p. 1301–1308, 1 fev.