

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

LÍVIA DE OLIVEIRA ALVES

**A RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E O DESENVOLVIMENTO DA  
DOENÇA DE ALZHEIMER E DISFUNÇÕES COGNITIVAS**



MACEIÓ-AL

2024.1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

LÍVIA DE OLIVEIRA ALVES



**A RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E O DESENVOLVIMENTO DA  
DOENÇA DE ALZHEIMER E DISFUNÇÕES COGNITIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para conclusão do curso de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Dra. Cristine D'Almeida Borges.

MACEIÓ-AL

2024.1

**Catálogo na fonte Universidade  
Federal de Alagoas Biblioteca Central  
Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

- A474r Alves, Livia de Oliveira.  
A relação entre a doença periodontal e o desenvolvimento da doença de alzheimer e disfunções cognitivas / Livia de Oliveira Alves. – 2024.  
32 f. : il. color.
- Orientadora: Cristine D´Almeida Borges.  
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia) –  
Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Odontologia. Maceió,  
2024 .
- Bibliografia: f. 30-32.
1. Doença periodontal. 2. Doença de Alzheimer. 3. Disfunção cognitiva.  
4. Saúde bucal. I. Título.
- CDU: 616.314.1 : 616.894



## FOLHA DE APROVAÇÃO

LÍVIA DE OLIVEIRA ALVES

### A RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E DISFUNÇÕES COGNITIVAS

#### BANCA EXAMINADORA:

Documento assinado digitalmente



**CRISTINE D ALMEIDA BORGES**

Data: 21/08/2024 09:31:23-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**DRA. CRISTINE D'ALMEIDA BORGES – ORIENTADORA**

Documento assinado digitalmente



**LAIS CHRISTINA PONTES ESPINDOLA**

Data: 21/08/2024 11:13:34-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**DRA. LAÍS CHRISTINA PONTES ESPÍNDOLA – EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente



**THALWYLLA REILER MORATO DOS REIS MOREIRA**

Data: 21/08/2024 12:27:18-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

**MA. THALWYLLA REILER MORATO DOS REIS MOREIRA – EXAMINADORA**

**APROVADA EM: 21/08/2024**

---

**Coordenação dos Trabalhos de Conclusão de Curso da FOUFAL**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha mãe, Elisangela Martins de Oliveira, por todo apoio, cuidado e confiança que depositou em mim, eu a amo incondicionalmente. Agradeço ao meu falecido pai, Valclécio Aguiar Alves, que me achava a menina mais inteligente do mundo, que estudou apenas até a terceira série e sempre sonhou em me ver vencer pelo estudo, obrigada por toda certeza em minhas conquistas. Obrigada a cada familiar que me incentivou e lutou por mim, vocês foram essenciais na minha caminhada.

Agradeço aos meus queridos amigos Pedro Sobrinho, Marcelo Segundo, Emanuel Medeiros, Guilherme Vaz, Yrla Carla, Alícia Soares e Gabrielly Santos por cada motivação, ajuda, por cada escuta, abraço, pelas boas risadas, almoços e saídas, sem vocês, viver longe de casa para estudar seria muito mais difícil. Agradeço ao meu namorado, Luan Rodrigues, que foi meu companheiro ao longo de toda a graduação, que esteve comigo em cada alegria e tristeza ao longo de todos esses anos, obrigada por tudo. Amo vocês.

Agradeço aos meus amigos de faculdade, Ana Catonio, Matheus Pessôa, Rebeca Andrade, Claudina Carvalho, Elisangela Melo, Aurora Leôncio, Isaac Lôbo, Ísis Jatobá e Yole Batinga, que compartilharam comigo tantos momentos, de estudo, desespero, aprendizados e descontração. Dividir essas vivências com vocês tornou a faculdade mais leve.

Agradeço a todos os professores que marcaram minha história e contribuíram com meu conhecimento, ensinando com amor e dedicação, vocês fazem a diferença.

## RESUMO

**Introdução:** A doença periodontal tem sido associada a várias doenças sistêmicas, incluindo a doença de Alzheimer e outras disfunções cognitivas. **Objetivo:** Esta revisão integrativa visa identificar e analisar estudos sobre a relação entre doença periodontal e o risco aumentado de desenvolvimento da doença de Alzheimer ou outras disfunções cognitivas. **Metodologia:** A busca foi realizada nas bases de dados Medline, LILACS e Web of Science, utilizando descritores do MeSH combinados com operadores booleanos AND e OR na seguinte estratégia de busca: ("*Periodontal diseases*" OR "*Periodontal disease*") AND ("*Alzheimer disease*" OR "*Alzheimer dementia*" OR "*Alzheimer dementias*" OR "*Alzheimer's disease*" OR "*Cognitive dysfunction*" OR "*Cognitive decline*"). Foram incluídos estudos primários escritos em inglês ou português, com texto disponível na íntegra. **Resultados:** Foram inicialmente identificados 522 artigos, dos quais 11 foram incluídos na análise final. A maioria dos estudos revisados encontrou uma associação significativa entre a doença periodontal e o declínio cognitivo ou a doença de Alzheimer. **Conclusão:** A associação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer e outras disfunções cognitivas é consistente, sugerindo que a doença periodontal e sua gravidade pode influenciar a função cognitiva.

**Palavras-chave:** Doenças periodontais; Doença de Alzheimer; Disfunção Cognitiva; Saúde bucal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Periodontal disease has been associated with various systemic diseases, including Alzheimer's disease and other cognitive dysfunctions. **Objective:** This integrative review aims to identify and analyze studies on the relationship between periodontal disease and the increased risk of developing Alzheimer's disease or other cognitive dysfunctions. **Methodology:** A search was conducted in the Medline, LILACS, and Web of Science databases using MeSH descriptors combined with Boolean operators *AND* and *OR* in the following search strategy: ("*Periodontal diseases*" *OR* "*Periodontal disease*") *AND* ("*Alzheimer disease*" *OR* "*Alzheimer dementia*" *OR* "*Alzheimer dementias*" *OR* "*Alzheimer's disease*" *OR* "*Cognitive dysfunction*" *OR* "*Cognitive decline*"). Primary studies written in English or Portuguese, with full-text availability, were included. **Results:** A total of 522 articles were initially identified, of which 11 were included in the final analysis. Most of the reviewed studies found a significant association between periodontal disease and cognitive decline or Alzheimer's disease. **Conclusion:** The association between periodontal disease and Alzheimer's disease and other cognitive dysfunctions is consistent, suggesting that periodontal disease and its severity may influence cognitive function.

**Keywords:** Periodontal diseases; Alzheimer's disease; Cognitive Dysfunction; Oral health.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. METODOLOGIA.....	10
3. RESULTADOS.....	12
3.1. DEFINIÇÃO DA AMOSTRA.....	12
3.2. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	13
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
5. CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS.....	28

## 1. INTRODUÇÃO

A doença periodontal é causada por bactérias que colonizam a superfície do dente e invadem o tecido adjacente, resultando em inflamação, destruição do tecido conjuntivo e reabsorção óssea (Graves; Cochran, 2003). Com uma alta prevalência, a doença periodontal configura um significativo problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de edentulismo e disfunção mastigatória, gerando altos custos com cuidados dentários e impactando negativamente a saúde geral (Papapanou *et al.*, 2018).

Evidências têm se acumulado ligando a doença periodontal a muitas doenças sistêmicas, incluindo diabetes, síndrome metabólica, obesidade, distúrbios alimentares, doença hepática, doença cardiovascular, artrite reumatoide, resultados adversos na gravidez, câncer e doença de Alzheimer (Kapila, 2021; Kim; Amar, 2006; Stöhr *et al.*, 2021; Whitmore; Lamont, 2014). Essas associações ocorrem dentro de um contexto de bacteremias crônicas, inflamação sistêmica e/ou distúrbios do sistema imunológico (Kapila, 2021).

A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência (Winblad *et al.*, 2016). Sendo caracterizada por um distúrbio neurodegenerativo progressivo que leva à perda de memória e dificuldade com habilidades de pensamento, linguagem e resolução de problemas (Khan; Barve; Kumar, 2020). À medida que a demência se desenvolve, um grande número de sintomas pode surgir, como desorientação, mudanças de humor, confusão mental, perda de memória mais grave, alterações de comportamento, dificuldades em falar e engolir, e problemas ao caminhar (Winblad *et al.*, 2016).

As alterações cerebrais características do Alzheimer são o acúmulo de emaranhados neurofibrilares compostos por proteínas tau hiperfosforiladas e placas formadas pelo peptídeo beta-amiloide. Essas alterações são precursoras da perda de conexões entre células nervosas, levando à morte dessas células e perda de tecido cerebral (Khan; Barve; Kumar, 2020).

Estudo sugere que a acumulação de beta-amiloide na doença de Alzheimer pode preceder os sintomas clínicos em 20 a 30 anos (Jansen *et al.*, 2015). As terapias

para doenças neurodegenerativas falham porque a neurodegeneração já está avançada quando os sintomas aparecem. Em contraponto, uma intervenção precoce poderia aumentar as chances de sucesso e bom prognóstico, prevenindo o acúmulo da patologia desde o início, antes que os sintomas se manifestem (Sperling; Mormino; Johnson, 2014).

O declínio da capacidade cognitiva decorre de processos fisiológicos do envelhecimento normal ou de um estágio de transição para as demências. Idosos com declínio da capacidade cognitiva apresentam maior risco de desenvolver a doença de Alzheimer (Charchat-Fichman *et al.*, 2005). Com a transição demográfica e aumento do envelhecimento da população, o impacto social das demências, que estão fortemente relacionadas à idade, é grande. Assim, o diagnóstico precoce, no início do declínio da capacidade cognitiva pode impactar sobre a qualidade de vida, a carga de cuidadores, a utilização dos serviços de saúde, institucionalização e mortalidade (Petersen *et al.*, 2001).

Muitos estudos observacionais transversais e longitudinais têm demonstrado uma associação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer ou outras disfunções cognitivas (declínio cognitivo/comprometimento cognitivo) (Chen; Wu; Chang, 2017; Marruganti *et al.*, 2023; Nilsson; Berglund; Renvert, 2018; Saji *et al.*, 2023). Além disso, muitos estudos se voltaram ao objetivo de explicar os mecanismos por trás dessa associação. A presença de lipopolissacarídeo (LPS) de *Porphyromonas gingivalis*, um importante microrganismo periodontopatogênico, foi encontrada em tecidos cerebrais *post mortem* de pacientes com doença de Alzheimer (Poole *et al.*, 2013). Além disso, estudos em animais ligam a presença de microrganismos periodontais ao aumento no cérebro da deposição de beta-amiloide, hiperfosforilação de tau, inflamação e ativação de células microgliais (Kantarci *et al.*, 2020; Yoshida *et al.*, 2023).

Reconhecer a ligação entre a doença periodontal e alterações cognitivas como o Alzheimer possui uma importância clínica significativa, pois pode influenciar no desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas que beneficiem tanto a saúde bucal quanto a saúde neurológica dos pacientes. Esta revisão tem como objetivo identificar e analisar estudos sobre a relação entre doença periodontal e o

risco aumentado de desenvolvimento da doença de Alzheimer ou outras disfunções cognitivas (declínio cognitivo/comprometimento cognitivo).

## 2. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura do tipo integrativa, produzida com base no recurso metodológico delineado por Souza; Silva; Carvalho (2010). Tal método baseia-se nas seguintes etapas: elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

A questão de pesquisa formulada para direcionar a revisão foi: “Quais são os estudos referentes à relação entre doença periodontal e o risco aumentado de desenvolvimento da doença de Alzheimer ou outras disfunções cognitivas?”.

A busca na literatura foi conduzida nas seguintes bases de dados: Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) via BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e *Web of Science* via portal de periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

A estratégia de busca correspondeu a descritores e sinônimos do *MeSH* (*Medical Subject Headings*) organizados e combinados com os operadores booleanos *AND* e *OR*, conforme necessário, da seguinte forma: ("*Periodontal diseases*" *OR* "*Periodontal disease*") *AND* ("*Alzheimer disease*" *OR* "*Alzheimer dementia*" *OR* "*Alzheimer dementias*" *OR* "*Alzheimer's disease*" *OR* "*Cognitive dysfunction*" *OR* "*Cognitive decline*").

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram: 1) escrita em inglês ou português; 2) artigo com texto completo disponível gratuitamente ou liberado por meio do acesso CAFe (Comunidade Acadêmica Federada)<sup>1</sup>; 3) estudos científicos primários.

---

<sup>1</sup> O acesso CAFe, provido pela Rede Nacional de Ensino e Pesquisa, permite que usuários acessem gratuitamente uma ampla gama de recursos eletrônicos pagos. Isso é possível através de um login e senha vinculados à instituição participante à qual o usuário é afiliado.

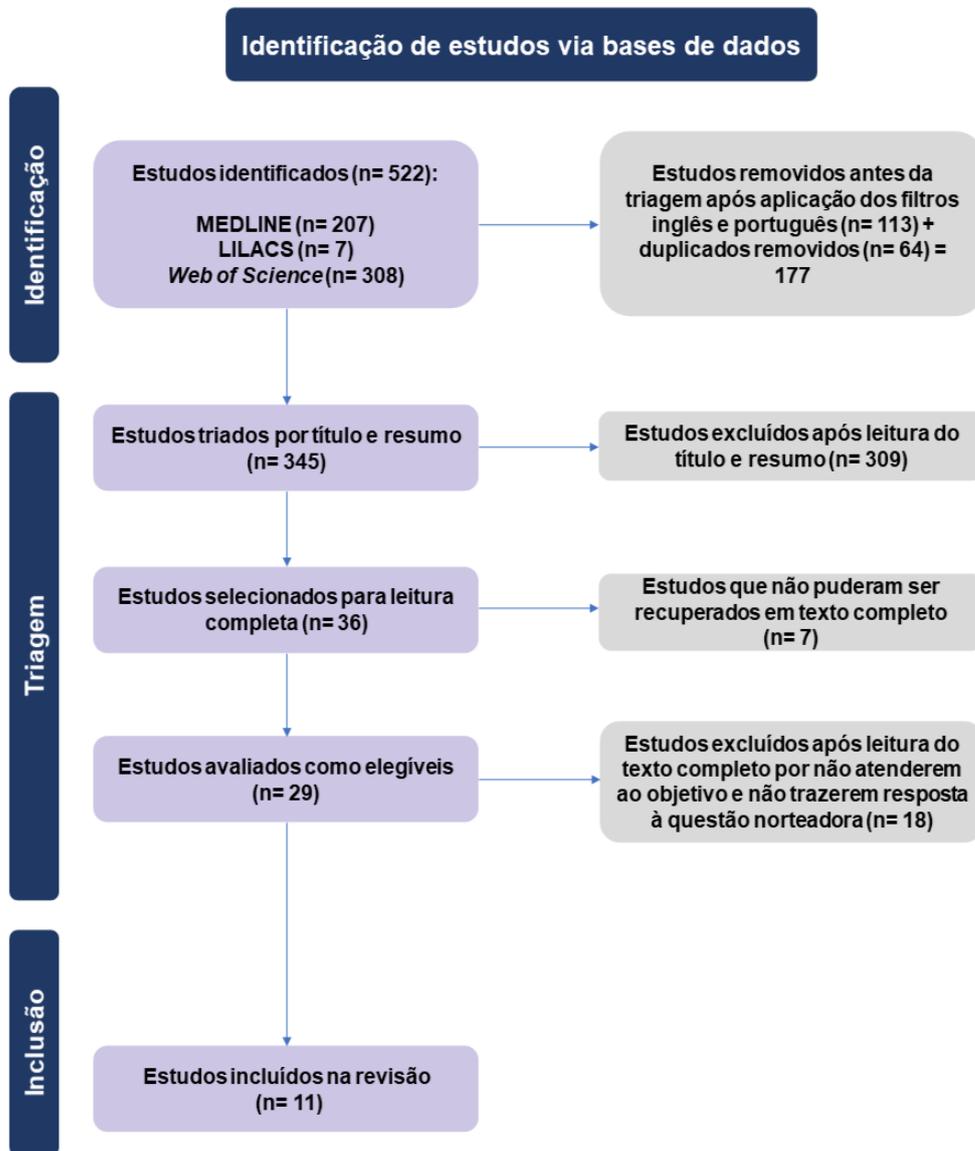
Os critérios de exclusão contemplaram as duplicatas de artigos indexados repetidamente nas bases de dados, revisões de literatura, estudos em animais e artigos que não corresponderam ao objetivo ou questão de pesquisa desta revisão.

O fluxo de seleção dos artigos foi norteado de maneira adaptada pelo diagrama PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*) 2020. Posteriormente a seleção de estudos, foram coletadas informações de interesse dos artigos incluídos, a saber: autoria, título, revista e ano de publicação, tipo de estudo, amostra, principal objetivo e principais resultados.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. DEFINIÇÃO DA AMOSTRA

Figura 1 - Fluxograma de seleção e inclusão dos estudos na revisão.



Legenda: número (n).

Fonte: Autoria própria

Ao aplicar a estratégia de busca nas bases de dados, foram identificados inicialmente 522 artigos (207 na MEDLINE, 7 na LILACS e 308 na *Web of Science*). Esses artigos foram filtrados por idioma de escrita e posteriormente foram importados

para a plataforma Rayyn (<https://www.rayyan.ai/>), utilizada para checagem de duplicidade e organização dos artigos durante todo o processo de seleção.

A partir da leitura de títulos e resumos, foram selecionados 36 artigos para leitura completa. Por fim, 11 artigos foram incluídos na amostra final desta revisão, como detalha o fluxograma de seleção visualizado na figura 1.

### 3.2. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A fim de explorar a relação entre doença periodontal e o desenvolvimento da doença de Alzheimer ou outras disfunções cognitivas, foram selecionados estudos observacionais relevantes que estudaram essa associação. Com características metodológicas, tamanho de amostras populacionais e principais achados com divergências e convergências, o quadro 1 sintetiza informações importantes dos estudos incluídos na revisão.

**Quadro 1 - Síntese dos estudos incluídos na revisão**

Autoria e título dos estudos	Revista e ano de publicação	Tipo de estudo e amostra	Objetivos principais	Principais resultados
Saji <i>et al.</i> <i>Cross-Sectional Analysis of Periodontal Disease and Cognitive Impairment Conducted in a Memory Clinic: The Pearl Study.</i>	<i>Journal of Alzheimer's Disease</i> , 2023.	Estudo transversal com 183 participantes com idade média de 79 anos.	Avaliar a relação entre doença periodontal e o desempenho em testes neuropsicológicos.	A função cognitiva prejudicada foi significativamente associada a um aumento na gravidade da DP. A função visuoespacial e a atenção prejudicadas dobravam o risco de DP moderada ou severa em comparação com indivíduos com essas funções preservadas. E o comprometimento na recordação e reconhecimento de palavras e na execução de comandos estava

				associado a um risco aumentado de DP.
Marruganti <i>et al.</i> <i>Periodontitis and low cognitive performance: A population-based study.</i>	<i>Journal of Clinical Periodontology</i> , 2023.	Estudo transversal com 2.086 participantes de 60 anos ou mais.	Estudar a associação epidemiológica entre periodontite e baixo desempenho cognitivo entre adultos mais velhos, dentro de uma amostra representativa da população dos Estados Unidos.	Periodontite moderada e severa foram significativamente associadas a um desempenho baixo no teste de substituição de símbolos por dígitos. Cada aumento de milímetro na média de perda de inserção clínica foi associado a um desempenho mais baixo no teste de fluência verbal, teste de substituição de símbolos por dígitos e na cognição global.
Hategan <i>et al.</i> <i>Cognitive dysfunction in young subjects with periodontal disease.</i>	<i>Neurological Sciences</i> , 2021.	Estudo transversal com 40 indivíduos com menos de 45 anos.	Investigar se indivíduos jovens e saudáveis com doença periodontal têm cognição mais baixa em comparação com aqueles sem doença periodontal.	Os escores de recordação tardia do Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey e do Teste de Avaliação Cognitiva de Montreal foram mais baixos no grupo com periodontite agressiva em comparação com o grupo sem periodontite e com periodontite crônica leve a

				<p>moderada. A curva de aprendizado também foi diferente, com indivíduos com periodontite agressiva mostrando desempenho de aprendizado reduzido.</p>
<p>Nilsson; Berglund; Renvert. <i>Periodontitis, tooth loss and cognitive functions among older adults.</i></p>	<p><i>Clinical Oral Investigations</i>, 2018.</p>	<p>Estudo transversal com 775 indivíduos com 60 a 99 anos</p>	<p>Avaliar a potencial associação entre periodontite, número de dentes e funções cognitivas em uma coorte de adultos mais velhos na Suécia.</p>	<p>A análise de regressão logística multivariada demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre a prevalência de perda óssea, o número de dentes e o resultado no teste Mini-Exame do Estado Mental. Esta associação permaneceu mesmo após ajuste para idade, educação e gênero. A perda dentária também foi associada a um menor resultado no teste do relógio. A presença de bolsas periodontais <math>\geq 5</math> mm não foi associada ao resultado dos testes cognitivos.</p>

<p>Yoo et al. <i>Association between Dental Diseases and Oral Hygiene Care and the Risk of Dementia: A Retrospective Cohort Study.</i></p>	<p><i>Journal of the American Medical Directors Association,</i> 2023.</p>	<p>Coorte longitudinal com 2.555.618 participantes, excluindo menores de 40 anos</p>	<p>Investigar a relação entre doenças dentárias, higiene bucal e demência.</p>	<p>Doenças periodontais, cáries e alto número de dentes perdidos aumentaram o risco de demência de todas as causas e Alzheimer. Cuidados com a higiene bucal reduziram o risco de demência de todas as causas e Alzheimer.</p>
<p>Kim; Jeong; Lee. <i>Severe periodontitis with tooth loss as a modifiable risk factor for the development of Alzheimer, vascular, and mixed dementia: National Health Insurance Service-National Health Screening Retrospective Cohort 2002–2015.</i></p>	<p><i>Journal of Periodontal &amp; Implant Science,</i> 2020.</p>	<p>Coorte longitudinal com 10.115 participantes com periodontite grave e 10.115 participantes saudáveis, pareados por idade e sexo sem diagnóstico prévio de demência.</p>	<p>Avaliar a periodontite grave com perda de dentes como fator de risco modificável para Alzheimer, demência vascular e demência mista.</p>	<p>Riscos significativamente maiores de Alzheimer, demência vascular e mista foram observados em pacientes com periodontite grave e 1–9 dentes remanescentes, após ajuste para fatores sociodemográficos, antropométricos, estilo de vida e comorbidades.</p>
<p>Chen; Wu; Chang. <i>Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study.</i></p>	<p><i>Alzheimer's, Research &amp; Therapy,</i> 2017.</p>	<p>Coorte longitudinal com 9.291 pacientes com periodontite crônica e 18.672 pacientes sem periodontite crônica.</p>	<p>Determinar se periodontite crônica aumenta o risco de Alzheimer.</p>	<p>Pacientes com 10 anos de exposição à periodontite crônica exibiram um risco maior de desenvolver DA do que os grupos não expostos (razão de risco</p>

				ajustada de 1,707).
Nilsson; Berglund; Renvert. <i>Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults.</i>	<i>Journal of Clinical Periodontology</i> , 2018.	Coorte longitudinal com 1.402 adultos idosos com idades entre 60 e 96 anos no início do estudo. No acompanhamento de 6 anos restaram 704 indivíduos.	Avaliar se um diagnóstico de periodontite está associado ao declínio cognitivo em idosos.	A perda óssea $\geq 4$ mm em $\geq 30\%$ dos sítios dentários aumentou as chances de declínio cognitivo, com uma razão de chances ajustada de 2,2.
Kaye <i>et al.</i> <i>Tooth Loss and Periodontal Disease Predict Poor Cognitive Function in Older Men.</i>	<i>Journal of the American Geriatrics Society</i> , 2010.	Coorte longitudinal com 597 homens, com idades entre 28 e 70 anos no início do estudo seguidos por até 32 anos.	Determinar se as taxas de perda dentária, progressão da doença periodontal e incidência de cáries preveem o declínio cognitivo em homens.	A perda dentária, a progressão da doença periodontal e cáries estavam associadas a um aumento no risco de pontuações baixas em testes cognitivos e declínio cognitivo.
Naorungroj <i>et al.</i> <i>Tooth loss, periodontal disease, and cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.</i>	<i>Community dentistry and oral epidemiology</i> , 2015.	Coorte longitudinal com 911 indivíduos de meia-idade (52-75 anos).	Determinar se a perda dentária e o estado periodontal preveem mudanças na função cognitiva ao longo de 8 anos.	A perda total dentária foi associada a escores cognitivos mais baixos na linha de base, mas não houve associação significativa entre a doença periodontal e a função cognitiva. Além disso, nenhuma dessas condições foi relacionada ao declínio cognitivo ao longo do

				acompanhamento
Holmer et al. <i>Periodontal conditions and incident dementia: A nationwide Swedish cohort study.</i>	<i>Journal of Periodontology</i> , 2022.	Coorte longitudinal com 37.174 indivíduos com idade mediana de 61 anos.	Comparar a incidência de demência entre indivíduos com diferentes profundidades de sondagem periodontal.	Não houve diferença significativa na incidência de demência entre os grupos com profundidades de sondagem periodontal profundas e não profundas.

Legenda: Doença periodontal (DP), doença de Alzheimer (DA), maior ou igual ( $\geq$ ), milímetros (mm), por cento (%).

Fonte: Autoria própria

## PARÂMETROS PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇA PERIODONTAL

Os parâmetros para diagnóstico da periodontite variaram entre os estudos. No estudo de Saji *et al.* (2023), a periodontite foi avaliada por meio do número de dentes, perda de inserção clínica e profundidade de sondagem. Os participantes foram categorizados em quatro grupos (nenhuma, leve, moderada e severa doença periodontal) de acordo com as definições do CDC/AAP (*Centers for Disease Control and Prevention/American Academy of Periodontology*), com seis sítios por dente examinados com uma sonda periodontal. Marruganti *et al.* (2023) também utilizaram critérios da CDC/AAP para classificar periodontite em leve, moderada e severa, medindo a perda de inserção clínica. Hategan *et al.* (2021) classificaram a doença periodontal em periodontite agressiva e periodontite crônica leve a moderada através de avaliação radiográfica. Nilsson; Berglund; Renvert (2018) usaram avaliações clínicas e radiográficas para medir o número de dentes, prevalência de bolsas periodontais e perda óssea, com categorização baseada nesses parâmetros.

Yoo *et al.* (2023) avaliaram doenças dentárias, incluindo doenças periodontais, por dentistas, não especificando os parâmetros utilizados. Kim; Jeong; Lee (2020) definiram periodontite severa como a que requer intervenção cirúrgica, com base em sinais de inflamação gengival, grau de perda dentária e gravidade dos depósitos de cálculo. Chen; Wu; Chang (2017) identificaram periodontite crônica em pacientes

recentemente diagnosticados através da *National Health Insurance Research Database* (NHIRD) de Taiwan. Para Nilsson; Berglund; Renvert (2018) a periodontite foi definida como perda óssea de  $\geq 4$  mm em  $\geq 30\%$  dos sítios dentários.

No estudo de Kaye *et al.* (2010) as medidas da doença periodontal incluíram profundidade de sondagem e altura do osso alveolar radiográfico. Naorungroj *et al.* (2015) utilizaram o índice *Biofilm-Gingival Interface* (BGI) para classificar a saúde periodontal em cinco níveis baseados em profundidade de sondagem periodontal e extensão do sangramento à sondagem. Sujeitos com profundidade de sondagem  $\leq 3$  mm em todos os locais foram definidos como saudáveis periodontalmente se o sangramento à sondagem fosse inferior a 10% ou com gengivite se fosse 10% ou mais. Sujeitos com uma ou mais bolsas periodontais ou profundidade de sondagem  $\geq 4$  mm foram definidos com periodontite e divididos em sangramento baixo, moderado ou severo. Holmer *et al.* (2022) definiram profundidades de sondagem profundas como  $\geq 4$  dentes e/ou implantes dentários com profundidade de sondagem periodontal  $\geq 6$  mm, operacionalizando a periodontite.

## **PARÂMETROS PARA DIAGNÓSTICO DE DISFUNÇÕES COGNITIVAS**

Para avaliar a função cognitiva, os estudos também usaram diferentes metodologias. Foram utilizados muitos testes de memória, linguagem, habilidades visuoespaciais e funções de execução, sendo o Mini-Exame do Estado Mental um instrumento amplamente utilizado. Saji *et al.* (2023) avaliaram a função cognitiva usando o Mini-Exame do Estado Mental e escalas de Avaliação Clínica da Demência (CDR), dividindo os pacientes em categorias de demência e não demência com base nesses escores. Também realizaram testes neuropsicológicos, como a Subescala Cognitiva da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer, a Bateria de Avaliação Frontal, e as Matrizes Progressivas Coloridas de Raven.

Marruganti *et al.* (2023) usaram o *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease* (CERAD), o Teste de Fluência Verbal, o Teste de Substituição de Símbolos por Dígitos e um Escore Global de Cognição, definindo baixo desempenho cognitivo por meio dos resultados nos testes. Hategan *et al.* (2021) utilizaram o Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey, o Teste de Avaliação Cognitiva de Montreal e o Mini-Exame do Estado Mental para avaliação neuropsicológica.

Nilsson; Berglund; Renvert (2018) avaliaram as funções cognitivas com o Mini-Exame do Estado Mental e o teste do relógio. Yoo *et al.* (2023) mediram os desfechos de demência de todas as causas, doença de Alzheimer e demência vascular com base em dados do Sistema Nacional de Seguro de Saúde da Coreia. Kim; Jeong; Lee (2020) diagnosticaram doença de Alzheimer e demência vascular seguindo diretrizes do Instituto Nacional Coreano de Distúrbios Neurológicos e de Comunicação e da Associação de Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados. Chen; Wu; Chang (2017) avaliaram dados de diagnóstico da doença de Alzheimer do *National Health Insurance Research Database* de Taiwan.

No estudo de Nilsson; Berglund; Renvert (2018), o declínio cognitivo foi definido como uma deterioração de  $\geq 3$  pontos a partir de um nível predeterminado na linha de base, usando o Mini-Exame do Estado Mental. Kaye *et al.* (2010), tiveram baixos níveis cognitivos definidos pelo resultado nos testes do Mini-Exame do Estado Mental e Tarefa de Cópia Espacial. Naorungroj *et al.* (2015) avaliaram a função cognitiva usando testes de Recordação de Palavras com Atraso, Substituição de Símbolos por Dígitos e Fluência Verbal. Holmer *et al.* (2022) acompanharam a ocorrência de demência com base em dados do Registro Sueco de Demência.

## **VARIAÇÃO POPULACIONAL**

Os estudos revisados apresentaram uma ampla variação no tamanho das amostras. Por exemplo, estudos como os de Yoo *et al.* (2023) e Holmer *et al.* (2022) utilizaram grandes bancos de dados populacionais, incluindo milhares de participantes, o que lhes conferiu maior poder estatístico e a capacidade de generalizar os achados para a população mais ampla. Em contraste, pesquisas menores, como centenas de indivíduos ou até dezenas, ofereceram uma análise mais detalhada, mas com menor generalização. A faixa etária dos participantes variou, mas foi focada na população idosa na maioria dos estudos, devido à maior prevalência de ambas as condições, doença periodontal e alterações cognitivas, nessa população. Como uma exceção a ser citada, o estudo de Hategan *et al.* (2021) focou em incluir adultos mais jovens. Kaye *et al.* (2010) também incluiu adultos mais jovens.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A relação entre a doença periodontal e o desenvolvimento da doença de Alzheimer e outras disfunções cognitivas vem sendo estudada pela comunidade científica. Apesar de não haver um consenso, a maioria dos estudos aqui revisados fornecem evidências a respeito dessa associação.

O estudo de Yoo *et al.* (2023) evidenciou que doenças periodontais aumentam o risco de demência de todas as causas e demência de Alzheimer (razão de risco ajustada de 1,07, intervalo de confiança de 95% 1,04-1,09). Este estudo, que utilizou dados do Serviço Nacional de Seguro de Saúde da Coreia do Sul e acompanhou retrospectivamente uma amostra de mais de 2,5 milhões de participantes por um período médio de 9,2 anos, também destacou que a manutenção adequada da higiene bucal pode reduzir significativamente o risco de desenvolver demência de todas as causas e demência de Alzheimer.

Corroborando com esses achados, Chen; Wu; Chang (2017) observaram em seu estudo uma maior prevalência da doença de Alzheimer entre pacientes com periodontite crônica. Utilizando informações do Banco de Dados de Pesquisa do Seguro de Saúde Nacional de Taiwan, os autores encontraram que pacientes com 10 anos de exposição à periodontite crônica exibiram um risco maior de desenvolver a doença de Alzheimer do que os grupos não expostos (razão de risco ajustada = 1,707, intervalo de confiança de 95% 1,152–2,528,  $p = 0,0077$ ). Esses resultados indicam que a periodontite crônica pode ser um fator de risco significativo para o desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Em contraponto, Naorungroj *et al.* (2015) não encontraram uma associação significativa entre a doença periodontal e a função cognitiva. Os pesquisadores examinaram a relação entre perda dentária, doença periodontal e função cognitiva utilizando dados do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) nos Estados Unidos. Com uma amostra de 911 indivíduos de meia-idade, 13,8% eram desdentados e cerca de 13% dos participantes examinados dentariamente apresentaram bolsas periodontais ( $\geq 4$  mm) com sangramento severo. Os resultados mostraram que a perda dentária completa, embora não a doença periodontal e o número de dentes, estava associada a baixo desempenho em dois testes cognitivos

a linha de base. No entanto, não encontraram que a perda dentária completa, doença periodontal e poucos dentes na linha de base previram um maior declínio cognitivo ao longo do tempo. Também observaram um menor declínio na função de memória entre participantes edêntulos em comparação com os dentados.

Nilsson; Berglund; Renvert (2018) exploraram a relação entre a perda óssea alveolar, presença de bolsas periodontais e número de dentes com o declínio cognitivo entre 775 idosos na Suécia. A análise de regressão logística multivariada demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre a prevalência de perda óssea, o número de dentes e o resultado no teste Mini-Exame do Estado Mental. A perda dentária também foi associada a um menor resultado no Teste do Relógio. Entretanto, a presença de bolsas periodontais  $\geq 5$  mm não foi associada ao resultado dos testes cognitivos.

O estudo de Holmer *et al.* (2022), por sua vez, não encontrou uma diferença significativa na incidência de demência entre indivíduos com profundidades de sondagem periodontal profundas e aqueles sem profundidades de sondagem profundas.

Apesar desses dados conflitantes, a gravidade da doença periodontal que é estabelecida por parâmetros como profundidades de sondagem, perda de inserção clínica, extensão com número de dentes afetados, dentes perdidos e colapso da mordida, foi sugerida em muitos outros estudos como uma peça chave no comprometimento cognitivo.

No estudo de Saji *et al.* (2023) foi conduzida uma análise transversal com 183 participantes em uma clínica de memória no Japão. Esse estudo revelou que a função cognitiva prejudicada foi significativamente associada a um grau crescente de doença periodontal. Em análises de regressão logística multivariada, a função visuoespacial e a atenção prejudicadas estavam associadas ao dobro do risco de doença periodontal moderada ou severa em comparação com indivíduos com função visuoespacial e atenção preservadas (razão de chances: 2,11, intervalo de confiança de 95%: 1,04–4,29,  $p=0,037$ ). Além disso, o comprometimento na recordação e reconhecimento de palavras e na execução de comandos estava associado ao

aumento do risco de doença periodontal (razão de chances: 2,80, intervalo de confiança de 95%: 1,41–5,32,  $p=0,003$ ).

Em semelhança, Marruganti *et al.* (2023), em um estudo transversal nos Estados Unidos utilizando dados do NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) 2011-2014, examinaram 2.086 participantes com 60 anos ou mais. Esse estudo encontrou que a periodontite moderada e severa foram significativamente associadas a um desempenho baixo no Teste de Substituição de Símbolos por Dígitos (razão de chances = 1,66 e razão de chances = 2,97, respectivamente). Além disso, cada aumento de milímetro na média de perda de inserção clínica foi associado a um desempenho mais baixo no Teste de Fluência Verbal (categoria animais) (razão de chances = 1,44), no Teste de Substituição de Símbolos por Dígitos (razão de chances = 1,86) e na Cognição Global (razão de chances = 1,50).

Fortalecendo esses achados, no estudo transversal de Hategan *et al.* (2021) no oeste da Romênia, com uma amostra de 40 indivíduos com idade média de 35 anos, foi encontrado que os escores de recordação tardia do Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey e do Teste de Avaliação Cognitiva de Montreal foram mais baixos no grupo com periodontite agressiva em comparação com o grupo sem periodontite e com periodontite crônica leve a moderada. A curva de aprendizado também foi diferente, com indivíduos com periodontite agressiva mostrando desempenho de aprendizado reduzido.

Por sua vez, Nilsson; Berglund; Renvert (2018), em seu estudo de coorte prospectiva com 1.402 adultos idosos com acompanhamento de 6 anos, mostraram que a perda óssea  $\geq 4$  mm em  $\geq 30\%$  dos sítios dentários foi associada a uma razão de chances ajustada de 2,2 para o declínio cognitivo.

No estudo conduzido por Kim; Jeong; Lee (2020) foi analisada a relação entre periodontite grave com perda de dentes e demência utilizando dados da Coorte Nacional de Triagem de Saúde do Serviço Nacional de Seguro de Saúde da Coreia do Sul. A pesquisa, que acompanhou 10.115 participantes com periodontite grave e 10.115 participantes saudáveis de 2004 a 2015, descobriu que os riscos de Alzheimer (razão de risco = 1,08), demência vascular (razão de risco = 1,24) e demência mista

(razão de risco = 1,16) foram significativamente maiores em pacientes com periodontite severa com 1–9 dentes remanescentes após ajuste para fatores sociodemográficos, medidas antropométricas, fatores de estilo de vida e comorbidades. Isso sugere que a periodontite severa e a perda dentária são fatores de risco modificáveis para demências.

Kaye *et al.* (2010) analisaram a relação entre perda dentária, doença periodontal e função cognitiva em uma coorte de 597 homens com idades entre 28 e 70 anos nos Estados Unidos ao longo de até 32 anos de acompanhamento. Os pesquisadores encontraram que cada dente perdido por década desde o exame dental inicial aumentou os riscos de baixa pontuação no Mini-Exame do Estado Mental (razão de risco = 1,09, intervalo de confiança de 95% = 1,01, 1,18) e baixa pontuação na tarefa de cópia espacial (razão de risco = 1,12, intervalo de confiança = 1,05, 1,18). Os riscos foram elevados por cada dente adicional com progressão da perda óssea alveolar (Cópia Espacial: razão de risco = 1,03, intervalo de confiança = 1,01, 1,06) e profundidade de sondagem (Mini-Exame do Estado Mental: razão de risco = 1,04, intervalo de confiança = 1,01, 1,09; Cópia Espacial: razão de risco = 1,04, intervalo de confiança = 1,01, 1,06).

Tais estudos indicam que quanto maior a gravidade da doença periodontal maior é o risco para um desempenho cognitivo prejudicado. Isso pode ser explicado pelo fato de a periodontite ser uma condição inflamatória crônica com gravidade diretamente associada ao aumento da inflamação sistêmica que pode contribuir para neuroinflamação e surgimento de acometimentos cognitivos.

Há evidências significativas de que o epitélio inflamado e ulcerado das bolsas periodontais permite a entrada de microrganismos orais na corrente sanguínea, resultando em episódios de bacteremia que podem ocorrer várias vezes ao dia. A endotoxina bacteriana (LPS) e outros antígenos microbianos também podem se espalhar pelo corpo a partir das lesões periodontais. Além disso, é esperado que os mediadores inflamatórios produzidos localmente, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), sejam liberados na circulação sistêmica, podendo, conseqüentemente, afetar órgãos distantes (Loos, 2005). Com base nisso, é plausível dizer que a periodontite pode

contribuir com a inflamação sistêmica a partir de uma inflamação local e pela disseminação de microrganismos ou produtos bacterianos na circulação sanguínea.

Para reforçar essa ideia, no estudo de D'aiuto *et al.* (2004) com 94 indivíduos sistemicamente saudáveis com periodontite generalizada severa participaram de um estudo prospectivo de intervenção cega de seis meses. Parâmetros periodontais e marcadores inflamatórios [Proteína C-Reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6)] foram avaliados antes e 2 e 6 meses após a realização da terapia periodontal não cirúrgica. Seis meses após o tratamento, foram observadas reduções significativas no IL-6 sérico. Essa redução indica que a periodontite está associada a níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios.

Nesse contexto, acredita-se que a inflamação desempenhe um papel fundamental na fisiopatologia da neurodegeneração da doença de Alzheimer. Em estudo, Tan *et al.* (2007), encontraram que a produção mais alta de IL-1 ou TNF- $\alpha$  por células mononucleares de sangue periférico pode ser um marcador de risco futuro de doença de Alzheimer em indivíduos mais velhos. Sendo assim, é muito razoável considerar que marcadores inflamatórios na corrente sanguínea (que podem estar aumentados em indivíduos com periodontite severa) pode influenciar em processos neurodegenerativos.

Portanto, pode-se concluir que a gravidade da periodontite está associada a um aumento na inflamação sistêmica, que pode afetar o cérebro e contribuir para o desenvolvimento e progressão da doença de Alzheimer e ainda outros processos de comprometimento cognitivo. Isso destaca a importância de intervenções eficazes para controlar a inflamação periodontal e potencialmente reduzir o risco de doenças neurodegenerativas. Sendo assim, os resultados que não mostraram associação entre a presença de doença periodontal, bolsas periodontais e medidas de profundidade de sondagem profundas com desfechos cognitivos, podem ser questionados e indicar a necessidade de mais estudos.

Esta revisão de literatura apresenta algumas limitações importantes. Primeiramente, a seleção dos estudos foi realizada sem avaliação dupla cega independente, contando com uma única pesquisadora, o que pode introduzir vies. Além disso, apenas estudos em inglês foram incluídos, excluindo potencialmente

pesquisas relevantes em outras línguas. A revisão também foi limitada por excluir estudos com acesso pago, o que restringiu a abrangência dos trabalhos analisados.

Além disso, a diversidade de métodos entre os estudos incluídos dificultou a comparação direta dos resultados. Diferenças nos critérios para diagnosticar a doença periodontal e alterações cognitivas, variações nos desenhos dos estudos e no tamanho das amostras populacionais complicaram a comparação, síntese dos achados e generalização das conclusões. Isso destaca a necessidade de estudos futuros mais padronizados para avaliar de forma mais precisa a relação entre doenças periodontais e a doença de Alzheimer/declínio cognitivo. Uma abordagem uniforme ajudaria a consolidar as evidências e fortalecer as conclusões sobre essa associação.

## **5. CONCLUSÃO**

Por meio desta revisão integrativa da literatura pode-se concluir que a maioria dos estudos revisados encontrou uma associação significativa entre a doença periodontal e o declínio cognitivo ou a doença de Alzheimer. Ademais, evidências indicam que a gravidade da doença periodontal, medida por nível de profundidade de sondagem, de perda óssea e número de dentes, está associada ao desempenho cognitivo reduzido, sugerindo que a severidade da periodontite pode ser um indicador importante de risco para declínio cognitivo. Dada a associação entre doença periodontal e Alzheimer, intervenções precoces na saúde bucal podem ser benéficas para prevenir ou retardar o declínio cognitivo, especialmente em populações idosas.

## REFERÊNCIAS

- CHARCHAT-FICHMAN, Helenice *et al.* Decline of cognitive capacity during aging. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 1, p. 79–82, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/WBDkkGMcjf9Jcpcn3HfhmjQ/>. Acesso em: 01 de ago. de 2024.
- CHEN, Chang; WU, Yung; CHANG, Yu. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer’s disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. **Alzheimer’s Research and Therapy**, v. 9, n. 1, p. 1–7, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28784164/>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.
- D’AIUTO, F. *et al.* Periodontitis and Systemic Inflammation: Control of the Local Infection is Associated with a Reduction in Serum Inflammatory Markers. **Journal of Dental Research**, v. 83, n. 2, p. 156–160, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14742655/>. Acesso em: 02 de ago. de 2024.
- GRAVES, D. T.; COCHRAN, D. The Contribution of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor to Periodontal Tissue Destruction. **Journal of Periodontology**, v. 74, n. 3, p. 391–401, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12710761/>. Acesso em: 02 de ago. de 2024.
- HATEGAN, Simona *et al.* Cognitive dysfunction in young subjects with periodontal disease. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 11, p. 4511–4519, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606127/>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.
- HOLMER, Jacob *et al.* Periodontal conditions and incident dementia: A nationwide Swedish cohort study. **Journal of Periodontology**, v. 93, n. 9, p. 1378–1386, 2022. Disponível em: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/JPER.21-0518>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.
- JANSEN, Willemijn *et al.* Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: A meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 19, p. 1924–1938, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25988462/>. Acesso em: 03 de ago. de 2024.
- KANTARCI, Alpdogan *et al.* Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer’s disease. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75517-4>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.
- KAPILA, Yvonne. Oral health’s inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. **Periodontology 2000**, v. 87, n. 1, p. 11–16, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463994/>. Acesso em: 01 de ago. de 2024.
- KAYE, Elizabeth *et al.* Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. **J Am Geriatr Soc.**, v. 58, n. 4, p. 713–718, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398152/>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.
- KHAN, Sahil; BARVE, Kalyani; KUMAR, Maushmi. Recent Advancements in

Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 11, p. 1106–1125, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32484110/>. Acesso em: 02 de ago. de 2024.

KIM, Do; JEONG, Seong; LEE, Jae. Severe periodontitis with tooth loss as a modifiable risk factor for the development of Alzheimer, vascular, and mixed dementia: National Health Insurance Service-National Health Screening Retrospective Cohort 2002-2015. **Journal of Periodontal and Implant Science**, v. 50, n. 5, p. 303–312, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33124208/>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.

KIM, Jemin; AMAR, Salomon. Periodontal disease and systemic conditions: A bidirectional relationship. **Odontology**, v. 94, n. 1, p. 10–21, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16998613/>. Acesso em: 02 de ago. de 2024.

LOOS, Bruno. Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 76, n. 11S, p. 2106–2115, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16277583/>. Acesso em: 01 de ago. de 2024.

MARRUGANTI, Crystal *et al.* Periodontitis and low cognitive performance: A population-based study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 50, n. 4, p. 418–429, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36644802/>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.

NAORUNGROJ, S. *et al.* Tooth loss, periodontal disease, and cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **Community Dent Oral Epidemiol.**, v. 43, n. 1, p. 47–57, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cdoe.12128>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.

NILSSON, Helena; BERGLUND, Johan; RENVERT, Stefan. Periodontitis, tooth loss and cognitive functions among older adults. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, n. 5, p. 2103–2109, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29270902/>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.

NILSSON, Helena; BERGLUND, Johan; RENVERT, Stefan. Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 10, p. 1142–1149, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076762/>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.

PAPAPANOU, Panos *et al.* Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of periodontology**, v. 89, p. 173–182, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926951/>. Acesso em: 29 de jul. de 2024.

PETERSEN, R. C. *et al.* Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). **American Academy of Neurology**, 2001. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.56.9.1133>. Acesso em: 01 de ago. de 2024.

POOLE, Sophie *et al.* Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. **Journal of Alzheimer's**

**Disease**, v. 36, n. 4, p. 665–677, 2013. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23666172/>. Acesso em: 28 de jul. de 2024.

SAJI, Naoki *et al.* Cross-Sectional Analysis of Periodontal Disease and Cognitive Impairment Conducted in a Memory Clinic: The Pearl Study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 96, n. 1, p. 369–380, 2023. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37781808/>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.

SPERLING, Reisa; MORMINO, Elizabeth; JOHNSON, Keith. The evolution of preclinical Alzheimer's disease: Implications for prevention trials. **Neuron**, v. 84, n. 3, p. 608–622, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25442939/>. Acesso em: 03 de ago. de 2024.

STÖHR, Julia *et al.* Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93062-6>. Acesso em: 01 de ago. de 2024.

TAN, Z. S. *et al.* Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: The Framingham Study. **Neurology**, v. 68, p. 1902–1908, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17536046/>. Acesso em: 03 de ago. de 2024.

SOUZA, Marcela; SILVA, Michelly; CARVALHO, Rachel. Revisão integrativa: o que é e como fazer? **Einstein**, v. 8(1 Pt 1):102-6, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=pt&%3A~%3Atext=A#>. Acesso em: 25 de maio de 2024.

WHITMORE, Sarah; LAMONT, Richard. Oral Bacteria and Cancer. **PLoS Pathogens**, v. 10, n. 3, p. 1–3, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003933>. Acesso em: 01 de ago. de 2024.

WINBLAD, Bengt *et al.* Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 5, p. 455–532, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26987701/>. Acesso em: 30 de jul. de 2024.

YOO, Jung *et al.* Association between Dental Diseases and Oral Hygiene Care and the Risk of Dementia: A Retrospective Cohort Study. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 24, n. 12, p. 1924- 1930.e3, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2023.08.011>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.

YOSHIDA, Kayo *et al.* Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles in cerebral ventricles activate microglia in mice. **Oral Diseases**, v. 29, n. 8, p. 3688–3697, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36266256/>. Acesso em: 01 de jun. de 2024.