

A relação entre a doença periodontal e os portadores de Alzheimer

The relationship between periodontal disease and Alzheimer

Carina Jhane Soares Conceição¹, Caroline Guedes Hartuwig¹, Caroline Viana Fauconnet¹, Arlinda Lúcia Zocatelli Calenzani^{2*}

¹Graduação em Odontologia da Escola Superior São Francisco de Assis , Rua Bernardino Monteiro, Dois Pinheiros, Santa Teresa, ES, CEP: 29650-000.

²Docente do Curso de Graduação em Odontologia da Escola Superior São Francisco de Assis , Rua Bernardino Monteiro, Dois Pinheiros, Santa Teresa, ES, CEP: 29650-000.

*Autor para correspondência: luciacalenzani@terra.com.br

Resumo A doença Periodontal (DP) é uma patologia infecto-inflamatória causada por microrganismos presentes no biofilme dental, danificando as estruturas dos tecidos de suporte e as estruturas de sustentação do dente. A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa mais frequentemente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em deficiência progressiva e incapacitação. A influência dos microrganismos patogênicos da doença periodontal é considerada um fator predisponente na progressão da doença de Alzheimer. Acredita-se que a doença periodontal é mais comum em idosos e mais frequente naqueles que possuem a doença de Alzheimer, devido a incapacidade de cuidar da higiene bucal à medida que a doença progride. É importante ressaltar o conhecimento acerca do manejo com os pacientes portadores de Alzheimer, devido a constante evolução da doença, e a necessidade de desenvolver tecnologias mais eficazes, tanto no que diz respeito à prevenção, quanto ao tratamento dessas doenças. Neste contexto, o objetivo foi elucidar a ligação entre DA e DP, mostrando a fisiopatologia e as possíveis implicações da associação entre essas doenças.

Palavras-chave: Doença Periodontal, Doença

de Alzheimer, Relação da Periodontite com o Alzheimer, Neurodegeneração.

Abstract Periodontal disease (PD) is an infectious-inflammatory pathology caused by microorganisms present in the dental biofilm, damaging the structures of the supporting tissues and the structures that support the tooth. Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative pathology most often associated with age, whose cognitive and neuropsychiatric manifestations result in progressive disability and disability. The influence of pathogenic microorganisms in periodontal disease is considered a predisposing factor in the progression of Alzheimer's disease. Periodontal disease is believed to be more common in the elderly and more frequent in those who have Alzheimer's disease, due to the inability to take care of oral hygiene as the disease progresses. It is important to highlight the knowledge about management with Alzheimer's patients, due to the constant evolution of the disease, and the need to develop more effective technologies, both in terms of prevention and treatment of these diseases. In this context, the objective was to elucidate the connection between AD and PD, showing the pathophysiology and the possible implications of the association

between these diseases.

Keywords: Periodontal disease, Alzheimer's disease, Relationship between periodontitis and Alzheimer's, Neurodegeneration.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa que causa danos as células do cérebro, sendo considerada uma das formas mais comuns de demência, acometendo principalmente pessoas acima de 60 anos e do sexo feminino. É caracterizada por um declínio da capacidade cognitiva e perda de memória gradativa podendo levar à morte. (CHEN, WU, CHANG, 2017; ARAGÓN *et al.*, 2018). A etiologia da doença de Alzheimer é complexa, não está relacionada a uma causa específica, mas sim por uma combinação de fatores, desde genéticos a ambientais. Os principais fatores de risco identificados são: baixa escolaridade, tabagismo, sedentarismo, depressão, hipertensão, diabetes mellitus e periodontite (SWALLOOW, 2017; TEIXEIRA *et al.*, 2017).

A doença Periodontal (DP) é uma patologia infecto-inflamatória causada por microrganismos presentes no biofilme dental, danificando as células e estruturas dos tecidos de suporte, e estruturas de sustentação do dente (WATTS, CRIMMINS e GATZ, 2008). É considerada a doença oral mais comum, possui alta prevalência mundial, sendo uma das principais causas de perda dos dentes em adultos e a principal nos idosos (GURAV, 2014). Sua principal causa é a higiene bucal insuficiente associada à suscetibilidade do sistema imunológico. Sem uma boa rotina de higiene, restos de alimentos e bactérias específicas presentes na cavidade oral, produzem biofilme bacteriano, que inicialmente pode provocar inflamação gengival, e se não tratada evolui para a periodontite (SILVA, GARLET e FUKADA, 2007). Trata-se de uma patologia destrutiva progressiva, caracterizada pelo sangramento e secreção purulenta da gengiva, halitose oral, sulco gengival profundo, espaço entre os dentes e mobilidade dentária em estágio avançado (GURAV, 2014).

Além dos efeitos locais dentro da cavidade, a DP é identificada como uma fonte de mediadores da inflamação, os quais podem ser encontrados na circulação sanguínea. Esses mediadores inflamatórios podem induzir um estado inflamatório sistêmico através de mecanismos, e pelas bactérias presentes via oral para sítios extra orais, contribuindo para o desenvolvimento de diversas doenças (HAJISHENGALLIS, 2015). Sendo assim, a doença periodontal pode estar relacionada à outras condições sistêmicas, podendo agravar o estado inflamatório, principalmente em indivíduos idosos que são mais vulneráveis, e desta maneira, contribuir para o aparecimento e progressão de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (KAMER *et al.*, 2009).

Material e Métodos

Esta revisão foi realizada através de levantamento bibliográfico de artigos científicos e livros relacionados ao tema, utilizando as principais bases de dados: PubMed, Scielo, Elsevier e Google Acadêmico. As palavras-chave utilizadas foram doença periodontal, doença de Alzheimer, relação da periodontite com o Alzheimer e neurodegeneração, bem como seus congêneres em inglês. Foram selecionados trabalhos publicados entre os anos 2000 e 2020. Manuscritos não pertinentes ao assunto, sem informações peculiares e pontuais, foram excluídos.

Revisão de Literatura

Doença Periodontal

A doença periodontal é uma infecção da cavidade oral que acomete o periodonto devido a presença de patógenos nos tecidos periodontais, causando inicialmente sangramentos gengivais, podendo evoluir para a perda dos tecidos de suporte dos dentes. Eram classificados basicamente em duas categorias principais: gengivite e periodontite (MARQUES, 2014), entretanto, segundo STEFFENS & MARCANTONIO, 2018), surgiu uma nova classificação de acordo com Academia Americana de Periodontia e Federação Europeia de Periodontia. Essa nova classificação, além de classificar as

condições e doenças periodontais, também apresenta classificação para as doenças peri-implantares. As condições e doenças periodontais foram divididas em três grandes grupos: saúde periodontal, condições e doenças gengivais, periodontites e outras condições que afetam o periodonto.

O fator etiológico primário da periodontite é o biofilme dental (Figura 1), considerado um mosaico de microambientes e com alta diversidade microbiana, onde aproximadamente mais de 80% das bactérias são gram-negativas. Bactérias tais como, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* e *T. denticola* são capazes de invadir os tecidos, disseminar pela corrente sanguínea, alojar nas válvulas cardíacas comprometendo a circulação do sangue e o funcionamento do coração. Sabe-se também que através da aspiração bacteriana, essas bactérias e os seus produtos podem ser aspirados, causando infecções pulmonares (KAMER, 2009; BANSAL, KHATRI, TANEJA, 2013).



Figura 1. Aspecto clínico da Periodontite.

Em relação ao mecanismo da inflamação, as bactérias periodontais e os seus produtos podem induzir a produção de citocinas inflamatórias, como o IL-1, IL-6 e TNF- α . Estes mediadores inflamatórios geralmente são degradados no local, porém, devido a um estímulo patogênico podem ser exacerbados, fazendo com que seus receptores citoquinários sejam saturados não conseguindo equilibrar os níveis de inflamação, e assim, estes componentes entram na circulação causando efeitos sistêmicos adversos (RETHMAN, 2010).

Além dos microrganismos patogênicos do biofilme dental, outros indicadores de risco também apresentam associação com a doença periodontal.

Entre eles podemos citar: idade, gênero, raça, gravidez, tabagismo, indivíduos infectados por HIV, osteoporose, fatores genéticos, condições sistêmicas e desordens imunológicas. Vale ressaltar, que o processo inflamatório apresenta diferenças de indivíduo para indivíduo, pois o sistema de defesa em resposta à inflamação é individualizado (SOUZA *et al.* 2013).

O tratamento inicia-se através da raspagem, removendo a placa bacteriana e o cálculo, tendo assim resolução da inflamação, diminuição da concentração de produtos bacterianos e profundidade da bolsa periodontal. Após a avaliação dos resultados dessa terapia inicial, pode-se optar pela terapia periodontal cirúrgica, que em alguns casos, serve como adjuvante no tratamento (LINDHE; LANG; KARRING; 2010). Uma vez restaurada a saúde periodontal, a manutenção é um fator de grande importância. Para o sucesso do tratamento é necessário que haja motivação do paciente á uma excelente higiene oral, bem como incentivo de comportamentos adequados.

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA), é uma patologia neurodegenerativa, manifestada principalmente após os 60 anos, responsável pela degeneração primária da função cognitiva, gera completa incapacidade motora, intelectual e funcional do indivíduo, conduzindo-o ao óbito (UPPOOR *et al.*, 2013). Descrita pela primeira vez pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer em 1906, esta doença se instala de modo lento e progressivo, caracterizando-se pelo declínio da memória. A memória a curto prazo é o primeiro ponto afetado, e ao longo do período de evolução da doença, com média de 8 a 10 anos, é verificado um quadro de exacerbação dos sintomas, ocorrendo à perda gradual de autonomia e independência (LOPEZ *et al.*, 2003; MARQUES, 2014).

Sabe-se que a proteína tau é o principal componente dos emaranhados neurofibrilares. Esta proteína é responsável por assegurar a estabilidade dos microtúbulos e o transporte vesicular. Porém, quando ocorre a hiper fosforilação, torna-se insolúvel, perdendo a sua afinidade para os microtúbulos, desestabilizando-os e causando estado de demência. Algumas moléculas, como o

peptídeo β -amilóide, estimulam a hiper fosforilação da proteína tau, aumentando a sua neurotoxicidade. Essas lesões nos microtúbulos (Figura 2) costumam aparecer primordialmente na face medial do lobo temporal e no hipocampo, mas com a evolução da doença acabam acometendo todo o córtex cerebral (QUERFURTH *et al.*, 2010; SCHOTT; REVESSZ, 2013).

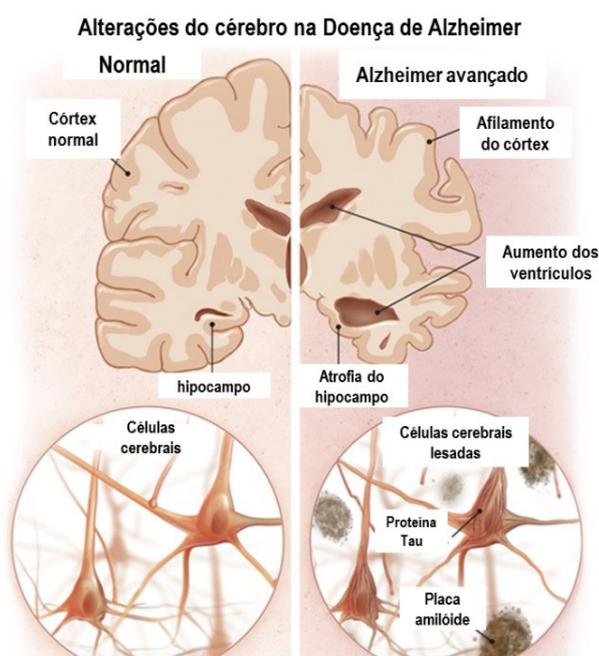


Figura 2. Imagem ilustrativa comparando cérebro saudável e cérebro com DA.

Segundo McGeer & McGeer (2013), a doença de Alzheimer não tem tratamento, por ser uma degeneração irreversível do sistema nervoso central. Neste contexto, a terapêutica farmacológica embora não seja preventiva, têm a vantagem de poder inibir as consequências da agregação das proteínas Abeta e tau, e parece exercer um papel importante no controle das alterações comportamentais e no declínio cognitivo. Todavia, os medicamentos mais prescritos pertencem à classe dos antipsicóticos, antidepressivos e anticonvulsivantes, que podem causar vários efeitos colaterais devido à ação anticolinérgica, sendo a xerostomia a de principal relevância na cavidade oral.

Associação entre a Doença Periodontal e Doença de Alzheimer

Atualmente, a maioria dos estudos científicos sugerem a neuroinflamação como principal fator

modificável na patogênese da doença de Alzheimer. Ainda não está evidente a sequência exata de eventos que ligam a acumulação do peptídeo β -amilóide à deposição da proteína tau. Diante deste contexto, estudos vêm sendo feitos para descortinar as principais bactérias da microbiota oral responsáveis pelo aumento da produção de proteínas amiloides que causam a degradação neuronal e disfunção sináptica, acarretando a demência (SUREDA *et al.*, 2020).

De acordo com os estudos de Barrientos *et al.* (2010), a PCR é uma proteína plasmática, reagente, de fase aguda, produzida no fígado pelos hepatócitos na resposta sistêmica para a inflamação, é regulado por citocinas, como a IL-6, IL-1 e TNF- α , também conhecida como um marcador sensível da inflamação sistêmica. Além disso, níveis aumentados de TNF- α na circulação sistêmica de pacientes com DA, tem sido relacionada com a presença de microrganismos periodontopatogênicos (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *forsythia Tannerella* e *Porphyromonas gingivalis*) e os anticorpos contra agentes patogênicos.

Stein *et al.* (2012), examinou os níveis séricos de anticorpos contra bactérias da doença periodontal em participantes portadores de Alzheimer, em comparação com os níveis de anticorpos em indivíduos controle. Este estudo demonstrou anticorpos elevados para bactérias da doença periodontal em indivíduos com comprometimento cognitivo, e relata que a doença periodontal pode contribuir potencialmente para o risco de início e progressão da doença de Alzheimer.

O estudo de Farhad *et al.* (2014), avaliou o efeito da periodontite crônica nos níveis séricos do fator de necrose tumoral- α na doença de Alzheimer. O resultado obtido, revelou que a média do fator de necrose tumoral- α em pacientes com Alzheimer e periodontite foi aproximadamente três vezes maior que os pacientes apenas com Alzheimer.

É importante salientar que a periodontite é considerada um fator ambiental modificável para a doença de Alzheimer. O tratamento e a prevenção da doença periodontal representam uma estratégia terapêutica valiosa para retardar o desenvolvimento da doença de Alzheimer, bem como neutralizar sua progressão (GAO *et al.*, 2020).

Discussão

A periodontite é uma infecção crônica associada a bactérias gram-negativas e a outras bactérias periodonto-patogênicas próprias da cavidade bucal que podem se disseminar através da corrente sanguínea para outras áreas do corpo, podendo provocar uma inflamação sistêmica, lesando órgãos vitais como o coração e o pulmão, podendo chegar ao cérebro através do epitélio. (BANSAL, KHATRI, TANEJA, 2013; FARHAD, 2014).

Estudos demonstraram associação positiva entre a doença periodontal e o nível de acumulação da proteína β -amilóide cerebral e a disfunção cognitiva (FALCO, 2016; OLSEN, TAUBMAN, 2016). Estes achados são consistentes com outros estudos mostrando que a inflamação periférica é suficiente para induzir acumulação de proteína β -amilóide, e que a saúde periodontal está intimamente relacionada com a progressão da doença de Alzheimer (UPPOOR *et al.*, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2017; SUREDA *et al.* 2020).

A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa progressiva irreversível, um distúrbio complexo associado à idade com múltiplas etiologias para iniciação e progressão, considerada a causa mais comum de demência (LOPEZ *et al.*, 2003; UPPOOR *et al.*, 2013; MARQUES, 2014). Assim como outras doenças crônicas se desenvolvem como resultado de vários fatores e não apenas de uma única causa específica. Sabe-se que um dos fatores de risco da doença de Alzheimer são os patógenos da doença periodontal (RIVIERE, 2002, BARRIENTOS, 2010).

Sendo assim o papel da DP como fator de risco para múltiplas doenças sistêmicas é amplamente aceito e há evidências crescentes da associação entre DPeDA. Pesquisas epidemiológicas, microbiológicas e inflamatórias fortalecem essa associação, indicando que patógenos periodontais são possíveis contribuintes para a inflamação neural e para a progressão da doença de Alzheimer (BARRIENTOS *et al.* 2010; STEIN *et al.* 2012; UPPOOR *et al.* 2013; TEIXEIRA *et al.* 2017; GAO *et al.* 2020).

Nesse sentido, torna-se importante o desenvolvimento de estratégias voltadas para prevenção, diagnóstico precoce e terapêutico, buscando reduzir os problemas periodontais. Tais estratégias devem ser estruturadas com

uma visão mais ampla, voltadas não só para a redução de perdas dentárias, mas também para fatores que possam contribuir para o controle da doença sistêmica destes indivíduos.

Conclusão

A influência dos microrganismos patogênicos da doença periodontal é considerada um fator predisponente na progressão da doença de Alzheimer. Embora vários mecanismos biologicamente tenham sido propostos para a associação entre essas duas doenças, um mecanismo por si só não é puramente causal, pois a etiologia da doença de Alzheimer é complexa e multifatorial. Assim sendo, vale ressaltar a importância da atuação do cirurgião dentista frente a prevenção, tratamento e controle da doença periodontal, podendo desta maneira, auxiliar no controle da doença de Alzheimer.

Referências Bibliográficas

ARAGÓN, F.; ZEA-SEVILLA, M. A.; MONTERO, J. *et al.* Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. **Clin Oral Investig.** v. 22, n.9, p.3061-3070, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2396-z>.

BANSAL, M.; KHATRI, M.; TANEJA, V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases - a review. **Journal of medicine and life**, v. 6, n. 3, p. 244–248, 2013.

BARRIENTOS, R. M., *et al.* Memory impairments in healthy aging: Role of aging-induced microglial sensitization. **Aging and Disease**, v. 1, n. 3, p. 212–231, 2010.

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.56, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6>.

- FALCO, A. D.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; REY, N. A. Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. **Quím. Nova** v.39, n.1, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-0422016000100063.
- FARHAD, Z.S.; AMINI, S.; KHALILIAN, A.; BAREKATAIN, M.; MORVARID, M.; BAREKATAIN, M.; RAFEI, E. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. **Dent Res J (Isfahan)**. v. 11, n.5, p.549–552, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4241606/>.
- GAO, Z.; FENG, Y.; MA, C.; MA, K.; CAI, Q. and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Disrupted Time-Dependent and Functional Connectivity Brain Network in Alzheimer's Disease: A Resting-State Fmri Study Based on Visibility Graph. **Curr Alzheimer's Res**. v. 17, n.1, p.69-79, 2020. Disponível em: <https://doi:10.2174/1567205017666200213100607>.
- GURAV, A. N. Alzheimer's disease and periodontitis - an elusive link. **Rev. Assoc. Med. Bras**. v.60 n.2, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.015>.
- HAJISHENGALLIS, G. (2015) Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation, **Nat. Rev. Immunol**. v.15, n.1, p.30-44. Disponível em: <https://doi:10.1038/nri3785>.
- KAMER, A.R.; CRAIG, R. G.; PIRRAGLIA, E.; DASANAYAKE, A. P.; NORMAN, R. G.; BOYLAN, R. J.; NEHORAYOFF, A.; GLODZIK.; BRYNS, M.; LEON, M. J. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. **Journal of Neuroimmunology**, v.216, p.92-97, 2009.
- LINDHE, J; KARRING, T.; LANG, P. N.; **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 5ª edição. Editora Guanabara Koogan, 2010.
- LOPEZO.L.; BECKER J.T.; SWEET R.A.; KLUNK W.; KAUFER D.I.; SAXTON J.; HABEYCH M.; DEKOSKY S.T. Psychiatric Symptoms Vary With the Severity of Dementia in Probable Alzheimer's Disease. **The journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**. v.15, n.3, p.346-353, 2003. Disponível em: https://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/jnp.15.3.346?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&.
- MARQUES, S. R. **A periodontite como fator de progressão da doença de Alzheimer**. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. 2014
- McGeer, P. L.; McGeer, E. G. The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: implications for therapy. **Acta Neuropathol**. v.126, p.479–497. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00401-013-1177-7>.
- OLSEN, I.; TAUBMAN, M. A.; SINGHRAO, S. K. Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and alzheimer's disease. **Journal of Oral Microbiology**, v. 8, n. 1, p. 33029, 2016.
- QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F.M. Mechanisms of disease – Alzheimer's disease. **N Engl J Med**, v.362, p.329-344, 2010. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0909142?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.
- RETHMAN, M. P. Inflammation in chronic periodontitis and significant systemic diseases. **CDA Journal**, v.38, n.4, p.247-257, 2010.
- RIVIERE, G.R.; RIVIERE, K.H.; SMITH, K. S. Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. **Oral Microbiol Immunol**. v.17, n.2, p.113-118, 2002.
- SCHOTT, J. M.; REVESZ, T. Inflammation in Alzheimer's disease: insights from immunotherapy Neuroinflammation. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, n. OCT, p. 1–9, 2013.

SILVA, T. A.; GARLET, G.P, FUKADA, S. Y.; CUNHA, F. Q. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. **J Dental Res**. v.86, n.4, p.306-319., 2007. Disponível em: <https://doi:10.1177/154405910708600403>.

SOUZA, C. H. C.; DANTAS-NETA, N. B.; LAURENTINO, J. B.; NUNES-DOS-SANTOS, D. L.; PRADO JÚNIOR, R. R.; MENDES, R. F. Fatores de risco relacionados à condição de saúde periodontal em universitários. **Rev Odontol UNESP**. v.42, n.3, p.152-159, 2013.

STEFFENS, J. P.; MARCANTONIO, R. A. C. Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. **Rev. Odontol UNESP**. v.47, n.4, p.189-197, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1807-2577.04704>.

STEIN, P. S.; STEFFEN, M. J.; SMITH, C.; JICHA, G.; EBERSOLE, J. L.; ABNER, E.; DAWSON, D. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. **NIH Public Access. Alzheimers Dement**. v.8, n.3, p.196-203, 2012. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.jalz.2011.04.006>.

SUREDA, A.; DAGLIA, M.; CASTILLA, S. A.; SANADGOL, N.; NABAVI, S. F.; KHAN, H.; BELWAL, T.; JEANDET, P.; MARCHESE, A.; PISTOLLATO, F.; HERNANDEZ, T. F.; BATTINO, M.; NEAGOE, I. B.; D'ONOFRIO, G.; Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome? **Pharmacological Research**. v.151, n.1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104582>.

SWALLOOW, J. Expectant futures and early diagnosis of Alzheimer's disease: Knowing and its consequences. **Soc Sci Med**. v.184, n.1, p.57-64, 2020. Disponível em: <https://10.1016/j.socscimed.2017.05.017>.

TEIXEIRA, F. B., et al. Periodontitis and alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, n.1, p. 1–9, 2017.

UPPOOR AS, LOHI HS, NAYAK D. Periodontitis and Alzheimer's disease: oral systemic link still on the rise? **Gerodontology**. v.30. n.3, p.239-242. 2013. Disponível em> <https://doi:10.1111/j.1741-2358.2012.00660.x>

WATTS, A.; CRIMMINS, E. M.; GATZ, M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. v. 4, n.5, p. 865-876, 2008.