



RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER – REVISÃO DA LITERATURA

Relationship between periodontal disease and Alzheimer disease – literature review

Access this article online	
Quick Response Code:	Website: https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/59526
	DOI: 10.22409/ijosd.v2i64.59526

Autores:

Aline Lage Santoro Soares de Figueiredo

Especialista em Prótese Dentária – ABO Niterói

Especialista em Odontogeriatría – UFF

Aluna do Curso de Habilitação em Odontologia Hospitalar – CEMOI

Carla Almeida Machado

Aluna do Curso de Habilitação em Odontologia Hospitalar – CEMOI

Gabriel Pereira Rosalem

Especialista em Implantodontia – UFF

Patrícia Arriaga Carvalho

Especialista em Periodontia – UNIG

Mestre em Clínica Odontológica – UFF

Doutora em Odontologia – UFF

Pós- doutoranda em Odontologia – UFF

Professora do Curso de Habilitação em Odontologia Hospitalar – CEMOI

Endereço para correspondência: R. Marquês do Paraná 191/602, Centro, Niterói/RJ, CEP: 24030-215.

Tel: (21)982326582

E-mail para correspondência: [:patiarriaga@hotmail.com](mailto:patiarriaga@hotmail.com)

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura para buscar evidências na associação entre a doença de Alzheimer e a Periodontite. A metodologia usada resultou numa busca às bases de dados PubMed/MEDLINE, Cochrane Library e Web of Science, através dos artigos publicados entre o período de maio de



2000 a maio de 2022. A doença de Alzheimer (DA) é classificada como uma condição neurodegenerativa, um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela perda lenta e progressiva de uma ou mais funções do sistema nervoso. A doença periodontal (DP) é uma doença infecciosa e inflamatória que causa principalmente destruição óssea alveolar e perda dentária e estima-se que entre 20 e 50% da população geral possa sofrer de DP, dos quais 15-20% apresentam formas graves. A inflamação desempenha um papel crítico no aparecimento e progressão de ambas as doenças. A conclusão desta revisão é que a literatura estudada mostra que os patógenos periodontais e as citocinas pró-inflamatórias contribuíram para a progressão do processo neurodegenerativo da doença de Alzheimer. Porém, são necessários mais estudos clínicos controlados randomizados para a confirmação da relação causal desta associação.

Palavras-chave: Doença Periodontal, Doença de Alzheimer, Biofilme Dental, Biomarcadores Inflamatórios.

ABSTRACT

The aim of this study was to review the literature to look for evidence in the association between Alzheimer's disease and Periodontitis. The methodology used resulted in a search of the PubMed/MEDLINE, Cochrane Library and Web of Science databases, through the articles published between May 2000 and May 2022. Alzheimer's disease (AD) is classified as a neurodegenerative condition, a heterogeneous group of diseases characterized by the slow and progressive loss of one or more functions of the nervous system. Periodontal disease (PD) is an infectious and inflammatory disease that mainly causes alveolar bone destruction and tooth loss and it is estimated that between 20 and 50% of the general population may suffer from PD, of which 15-20% present severe forms. Inflammation plays a critical role in the onset and progression of both diseases. The conclusion of this review is that the literature studied shows that periodontal pathogens and pro-inflammatory cytokines contributed to the progression of the neurodegenerative process of Alzheimer's disease. However, more randomized controlled clinical trials are needed to confirm the causal relationship of this association.

Keywords: Periodontal Disease, Alzheimer's Disease, Dental Biofilm, Inflammatory Biomarkers.



INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa caracterizada pelo comprometimento cognitivo, perda de memória, distúrbios de linguagem e psico-comportamentais, resultando em deficiência progressiva e incapacitação. A DA é responsável por 50% a 60% do total de casos de demência e é a forma mais comum. No período compreendido entre 2015-2030, estima-se que haverá um aumento de mais 40% no número de mortes causadas pela DA no mundo.

O envelhecimento é o fator de risco preponderante no desenvolvimento da DA, fatores genéticos e adquiridos também contribuem para o aparecimento desta patologia. A etiologia e o mecanismo fisiopatológico da DA são desconhecidos, contudo, sabe-se que a inflamação desempenha um papel fundamental na patogênese da doença (POOLE *et al.*, 2013).

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial associada ao biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental. O seu início e sua progressão são dependentes da presença do biofilme bacteriano supra e subgengival. As bactérias colonizadoras do biofilme liberam metabólitos e toxinas que induzem às reações inflamatórias dos tecidos periodontais. E a resposta do hospedeiro ao processo infeccioso representa um papel importante na patogênese da doença, pela produção de enzimas e outros mediadores endógenos da inflamação, responsáveis por grande parte da destruição tecidual observada por parâmetros clínicos e histopatológicos (NOBLE *et al.*, 2014).

A literatura tem demonstrado que a doença periodontal está relacionada a várias doenças sistêmicas, como, por exemplo, o Diabetes Mellitus, doenças cardiovasculares, doenças renais, doenças respiratórias e na última década, a doenças associadas com o estado inflamatório do sistema nervoso central, como a DA.

As infecções periodontais podem estar envolvidas no aparecimento da demência por diversas formas. Os mecanismos de plausibilidade biológica propostos podem consistir em três vias possíveis: (i) as citocinas pró-inflamatórias periféricas, incluindo PCR, IL-1, IL-6 e TNF- α geradas na inflamação sistêmica induzida pela DP podem atingir o cérebro por vias neurais, humorais e celulares; (ii) bactérias periodontais ou moléculas bacterianas podem invadir diretamente o cérebro pela corrente sanguínea ou via nervos cranianos; e (iii) as leptomeninges podem ser um local de comunicação entre bactérias periodontais e a microglia residente no cérebro (GAUR *et al.*, 2015 ; ARAGON *et al.*, 2018).



O objetivo da presente revisão de literatura foi avaliar a associação entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer.

MATERIAL E MÉTODO

Na pesquisa bibliográfica, foi realizada uma busca de artigos científicos publicados que avaliaram a associação da doença periodontal com a doença de Alzheimer. As bases de dados PubMed/MEDLINE, Cochrane Library e Web of Science foram analisadas em busca de referências relevantes até maio de 2022. Os artigos científicos foram pesquisados com a associação dos seguintes descritores: “periodontite”, “doença periodontal”, “doença de Alzheimer”, “demência”, “biofilme oral”, “biomarcadores inflamatórios” e seus correspondentes em inglês: “periodontitis”, “periodontal disease”, “alzheimer’s disease”, “dementia”, “oral biofilm”, e “inflammatory biomarkers”.

REVISÃO DE LITERATURA

Microbiota envolvida

O microbioma oral de pacientes portadores da doença de Alzheimer parece ser sensível e associado às alterações cognitivas. A presença da *P. gingivalis*, patógeno periodontal, encontrada no fluido gengival destes pacientes pode explicar uma possível associação das bactérias periodontais com a doença de Alzheimer (GUO *et al.*, 2021).

Níveis expressivos de anticorpos para patógenos periodontais foram detectados em pacientes com a doença de Alzheimer. A presença de anticorpos contra *A. actinomycetemcomitans* (*Aa*), *P. gingivalis*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* e *P. intermedia* em pacientes com ou sem DA foi observada em diferentes estudos, evidenciando um aumento destes anticorpos nos pacientes que apresentam DA e periodontite (KAMER *et al.*, 2009; LAUGISCH *et al.*, 2018; NOBLE *et al.*, 2014; SPARKS STEIN *et al.*, 2012). Além disso, a maior carga de *P. gingivalis* foi associada ao comprometimento cognitivo em pacientes com DA e DP e o comprometimento cognitivo foi seis vezes maior nestes pacientes, comparados a pacientes com DA sem periodontite (IDE *et al.*, 2016).

Considerando o perfil do complexo vermelho de Sokransky (SOKRANSKY *et al.*, 1998) é importante ressaltar que outros achados clínicos sugerem também a possibilidade de haver níveis elevados de anticorpos para *T. denticola*, *P. gingivalis* e *T. Forsythia* nestes pacientes com esta doença neurodegenerativa (KAMER *et al.*, 2009; NOBLE *et al.*, 2014).



De acordo com BEYDOUN *et al.*, 2020, *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *F. nucleatum*, podem estar relacionados ao aumento do risco de mortalidade por DA acima de 65 anos de idade, enquanto o inverso pode ser verdadeiro para *Aa*.

A presença do lipopolissacarídeo de membrana (LPS) da *P. gingivalis* tem papel relevante como fator de virulência a ser considerado no contexto da resposta inflamatória do hospedeiro pois são iniciadores de sinalização inflamatória periférica e intracerebral, desencadeando alterações na memória e no desenvolvimento das lesões degenerativas dos tecidos neurais (GUO *et al.*, 2021; OLSEN *et al.*, 2020).

O papel da *P. gingivalis* na etiopatogenia da DA também foi destacado por POOLE *et al.*, 2013. Os autores encontram a presença de anticorpos anti – *P. gingivalis* e de lipopolissacarídeos no cérebro e no líquido cefalorraquidiano de pacientes com DA. Evidenciando assim, a capacidade deste patógeno (*P. gingivalis*) de contornar o sistema imunológico, atingir o cérebro e atravessar a barreira cerebral.

O estudo de DOMINY *et al.*, 2019, relatou que a gingipain, uma toxina produzida pela bactéria *P. gingivalis*, foi frequentemente detectada no cérebro de pacientes com DA, e foi demonstrado que esta toxina pode estar envolvida na patogênese da DA.

Da mesma forma, mais recentemente, o estudo de SIDDIQUI *et al.*, 2019 confirmou a presença e identificação de patógenos próprios da doença periodontal em tecido cerebral autopsiado de paciente diagnosticado com DA. Neste contexto, tais resultados estreitam o elo de relação entre o entendimento de que a presença de *Actinobacteria* e de LPS de *P. gingivalis* têm papel relevante na fisiopatogenia da doença neurológica em questão, notabilizando que o risco da bacteremia proveniente da microbiota oral deve ser fator modificador da Doença de Alzheimer, muito embora não seja possível afirmar que este perfil microbiano, isoladamente, seja o fator causal primário do desenvolvimento deste tipo de demência.

Um estudo com foco em patógenos periodontais relatou que os níveis de *P. gingivalis* estão relacionados a escores mais baixos do MMSE (Mini-Mental State Examination), e que os níveis de *T. denticola* e *T. forsythia* estão relacionados à concentração de biomarcadores imunológicos. Esses achados sugerem a possibilidade de efeitos sinérgicos de diferentes microbiomas, os quais podem alterar a resposta imune do hospedeiro (LEBLHUBER *et al.*, 2020).

Outro perfil microbiológico associado a um risco maior de incidência de neurodegeneração foi associado aos níveis consideravelmente mais elevados de *A. naeslundii*. Neste estudo, entretanto, não está clara a relação de virulência e patogenicidade específica desta bactéria com as alterações teciduais da doença periodontal, embora exista uma plausibilidade entre a resposta inflamatória provocada pela participação destes microrganismos na doença periodontal com o agravamento do processo inflamatório neurodegenerativo (NOBLE *et al.*, 2014).

Neste contexto, a literatura evidencia a ideia de que a detecção de anticorpos para patógenos periodontais específicos pode servir como ferramenta auxiliar no diagnóstico clínico da DA (KAMER *et al.*, 2009).

Biomarcadores do processo inflamatório

A inflamação sistêmica também pode causar neuroinflamação e contribuir para a patologia da DA. Estudos têm demonstrado que indivíduos com maior estado inflamatório são mais propensos a desenvolver declínio cognitivo (SPARKS STEIN *et al.*, 2012; LEBLHUBER *et al.*, 2020).

A presença de alelo $\epsilon 4$ do gene APOE, representa um fator genético de risco importante por ser o mais comum e aumenta o risco do indivíduo de desenvolver a DA. Indivíduos com um ou dois alelos $\epsilon 4$ foram considerados portadores positivos para APOE $\epsilon 4$, porém, não é suficiente para causar a DA, o que indica que poderá depender de outros fatores genéticos e ambientais, como a presença da inflamação causada pela doença periodontal (HARDING *et al.*, 2017).

Relatos consistentes na literatura concluíram que algumas interleucinas próprias do processo inflamatório, como a IL- 1, IL- 6 e IL- 8, são induzidas pela presença de biofilme oral de perfil microbiano complexo (NOBLE *et al.*, 2014; OLSEN *et al.*, 2020). Outros marcadores como fator de necrose tumoral alfa e interferon gama são capazes de aumentar a produção de beta amiloide, o que sugere uma possível via pela qual a inflamação sistêmica acelera o desenvolvimento da DA.

Quando os patógenos periodontais estimulam a ativação da resposta imune inata, ocorre um recrutamento sistêmico de células que secretam IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (POOLE *et al.*, 2013; KAMER *et al.*, 2009). Essas citocinas podem atravessar a barreira hematoencefálica e estimular as células gliais do sistema nervoso central (SNC) a sintetizar outras citocinas pró-inflamatórias, dando início à cascata da neuroinflamação, a qual induz a destruição tecidual e acelera o processo de neurodegeneração. (KAMER *et al.*, 2009; SOCHOCKA *et al.*, 2017).

Alguns estudos caso-controle mostraram que, nos pacientes com periodontite grave, há diferenças na expressão de IL-6, IL-7, IL-8, IP-10 e TNF- γ , enquanto, nos pacientes com periodontite leve, ocorre diferença importante apenas em IL-8 e IL-10 (MONTROYA, *et al.* 2020).

A liberação de PCR em presença de doença periodontal ativa, pode desencadear um processo inflamatório à distância através da circulação sistêmica e acelerar a destruição tecidual nos pacientes portadores de ambas as doenças: Doença de Alzheimer e Doença Periodontal. A plausibilidade biológica existente, refere-se ao fato de que a liberação lenta de citocinas pró-inflamatórias e de PCR na periodontite gera um aumento dos níveis séricos destes marcadores e a diminuição de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10, contribuindo assim para o agravamento do declínio cognitivo (CHEN *et al.*, 2017).

O estudo de OLSEN *et al.*, 2020 relatou que, em pessoas com DA, os valores de TNF são aumentados em consonância com os anticorpos IgG positivos contra bactérias periodontais, se comparados com pacientes normais e NOBLE *et al.*, 2014 reforça que a forte expressão deste marcador em células epiteliais orais, denota a interação das periodontopatias com o processo inflamatório sistêmico.

Entretanto, embora a literatura mostre que a progressão da DA pode ser estimulada pela periodontite, uma vez que há exacerbação da inflamação sistêmica por fonte adicional de mediadores inflamatórios, não é possível afirmar que existe uma relação direta de causa-efeito entre essas duas patologias (SOCHOCKA *et al.*, 2017).

DISCUSSÃO

Esta revisão teve como objetivo determinar a relação entre periodontite e a DA. Estudos em larga escala baseados em bancos de dados e pesquisas concordam que a presença de periodontite está ligada ao declínio cognitivo (CHEN *et al.*, 2017; MONTROYA *et al.*, 2020). Isso é consistente com os resultados de estudos clínicos com foco na relação entre DA e parâmetros clínicos periodontais (KAMER *et al.*, 2009; SOCHOCKA *et al.*, 2017). No entanto, embora uma associação entre periodontite e comprometimento cognitivo tenha sido confirmada, se a DA leva à periodontite ou a periodontite é um fator contribuinte da DA, permanece ainda controverso.

Todos os estudos incluídos nesta revisão foram sistemáticos ao definir os critérios de inclusão e exclusão, garantindo que as conclusões finais dos estudos fossem alcançadas.



Os indivíduos com um ou dois alelos $\epsilon 4$ da proteína APOE são considerados portadores positivos para DA. No entanto, esse dado não é fator determinante para o desenvolvimento da doença. Nos estudos de KAMER *et al.*, 2009 e NOBLE *et al.*, 2014, os resultados foram semelhantes para a presença de patógenos periodontais e dos alelos $\epsilon 4$ do gene APOE. Esses estudos relacionaram então a piora do declínio cognitivo em presença da inflamação periodontal (HARDING *et al.*, 2017).

Os níveis séricos dos anticorpos no soro para patógenos periodontais, representam um marcador expressivo para a doença periodontal. A maioria dos estudos presentes concluíram que pacientes com DA e periodontite apresentam níveis mais altos de anticorpos contra patógenos periodontais em comparação com pacientes sem doença de Alzheimer. Porém, o estudo de IDE *et al.*, 2016 não observou nenhuma associação positiva entre os níveis séricos de anticorpos para *P. gingivalis* e as taxas de declínio cognitivo.

A presença de *Actinobacteria* e de LPS da *P. gingivalis* tem papel relevante na fisiopatogenia da doença de Alzheimer. Os estudos de POOLE *et al.*, 2013; DOMINY *et al.*, 2019; KAMER *et al.*, 2009 corroboram com o fato de que *P. gingivalis* possui a capacidade de contornar o sistema imunológico, atravessar a barreira cerebral e penetrar no SNC.

A resposta imune inata, tanto a local como a sistêmica, conduz a uma reunião de células inflamatórias que secretam citocinas do processo inflamatório, IL-1, IL-6 e IL-8, as quais são induzidas pela presença de biofilme oral com microbioma misto. O processo inflamatório é fundamental para o desenvolvimento da doença de Alzheimer e a presença da inflamação sustenta a hipótese de que a periodontite pode acelerar a sua progressão. Os estudos incluídos nesta revisão evidenciaram que um aumento no número dos biomarcadores inflamatórios, IL-1 β , IL-6 e TNF- α liberados pelos tecidos periodontais durante a progressão da doença periodontal, podem desempenhar um papel central na neuroinflamação (OLSEN *et al.*, 2020; SINGHRAO *et al.*, 2019; MONTOYA *et al.*, 2020). Entretanto, NOBLE *et al.*, 2014 e SPARKS STEIN *et al.*, 2012 não associaram a progressão da doença de Alzheimer à presença de marcadores inflamatórios da periodontite.

Outro aspecto relevante em relação aos biomarcadores da inflamação é que a IL-6 e a PCR estão diretamente relacionados ao comprometimento cognitivo. No entanto, apenas o estudo de CHEN *et al.*, 2017 analisou a PCR na associação entre periodontite e declínio cognitivo em presença da DA. Os resultados mostraram um aumento relativo nos níveis de PCR ao longo do período de acompanhamento dos participantes.



É importante ressaltar que o comprometimento cognitivo e motor da doença de Alzheimer pode prejudicar o controle efetivo da placa bacteriana, podendo facilitar o aparecimento de doenças periodontais. Portanto, é necessário realizar estudos que objetivam prevenção e tratamento para verificar se existe uma relação de causa e efeito estabelecido entre a doença periodontal e a doença de Alzheimer.

CONCLUSÃO

Indivíduos com periodontite foram mais propensos a desenvolver demência/perda cognitiva relacionada à doença de Alzheimer do que aqueles sem periodontite.

Existe uma associação microbiológica plausível entre periodontite e DA, embora ainda não haja evidências suficientes para estabelecer uma relação causal.

Os mediadores inflamatórios da periodontite podem ser capazes de acelerar o processo de neurodegeneração cerebral na DA.

Além disso, a DA de início precoce e a DA de início tardio devem ser discutidas separadamente porque têm etiologias diferentes.

O tratamento da doença periodontal pode ser uma forma de explorar a prevenção da doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis.* 2013; 36(4):665-77.
2. Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MS, Wright CB, Schupf N, Papapanou PN. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One.* 2014 Dec 18;9(12):e114959.
3. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatr Gerontol Int.* 2015; 15: 391– 404.



4. Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, Frades-Payo B, Paredes-Gallardo V, Albaladejo A. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Investig*. 2018 Dec;22(9):3061-3070.
5. Guo H, Li B, Yao H, Liu D, Chen R, Zhou S, Ji Y, Zeng L, Du M. Profiling the oral microbiomes in patients with Alzheimer's disease. *Oral Dis*. 2021.
6. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, Nehorayoff A, Glodzik L, Brys M, de Leon MJ. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol*. 2009 Nov 30;216(1-2):92-7.
7. Laugisch O, Johnen A, Maldonado A, Ehmke B, Bürgin W, Olsen I, Potempa J, Sculean A, Duning T, Eick S. Periodontal pathogens and associated intrathecal antibodies in early stages of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(1):105-114.
8. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, Dawson D. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012 May;8(3):196-203.
9. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, Fuller J, Ibbett P, Raybould R, Thomas R, Punter U, Teeling J, Perry VH, Holmes C. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2016 Mar 10;11(3):e0151081.
10. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):134-44.
11. Beydoun MA, Beydoun HA, Hossain S, El-Hajj ZW, Weiss J, Zonderman AB. Clinical and bacterial markers of periodontitis and their association with incident all- cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. *J Alzheimers Dis*. 2020;75(1):157-172.
12. Olsen I, Singhrao SK. Interaction between genetic factors, *Porphyromonas gingivalis* and microglia to promote Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol*. 2020 Sep 16;12(1):1820834.



13. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019 Jan 23;5(1):eaau3333.
14. Siddiqui H, Eribe ERK, Singhrao SK, Olsen I. High Throughput sequencing detect gingivitis and periodontal oral bacteria in Alzheimer's disease autopsy brains. *Neuro Research.* 2019 set 10;1(1).
15. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wien Klin Wochenschr.* 2020 Sep;132 (17-18):493-498.
16. Harding A, Robinson S, Crean S, Singhrao SK. Can better of management of periodontal disease delay the onset and progression of Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis.* 2017; 58:337-348
17. Sochocka M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A, Zwolińska K, Błachowicz O, Tomczyk T, Ziętek M, Leszek J. Association between periodontal health status and cognitive abilities. The role of cytokine profile and systemic inflammation. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(9):978-990.
18. Gil Montoya JA, Barrios R, Sanchez-Lara I, Ramos P, Carnero C, Fornieles F, Montes J, Santana S, Luna JD, Gonzalez-Moles MA. Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology.* 2020 Mar; 37(1):11-18.
19. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Ago 8;9(1).
20. Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol.* 2019 Jan 29;11(1):1563405.