



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA

INGRID SAYONARA SILVA

RELAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Recife

2024



INGRID SAYONARA SILVA

RELAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho apresentado à Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientador(a): Prof^ª. Dra. Mariana Fampa Fogacci

Recife

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Ingrid Sayonara.

Relação entre a periodontite e a doença de Alzheimer / Ingrid Sayonara Silva. - Recife, 2024.

34p. : il., tab.

Orientador(a): Mariana Fampa Fogacci

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Odontologia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências, anexos.

1. Periodontite. 2. Doença de Alzheimer. 3. Neuroinflamação. 4. Porphyromonas gingivalis. I. Fogacci, Mariana Fampa. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



INGRID SAYONARA SILVA

RELAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho apresentado à Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

**Nome do Primeiro avaliador/
UFPE**

**Nome do segundo avaliador/
UFPE**

**Nome do terceiro avaliador/
UFPE ou de outra instituição**

*Para Maria Benedita da Silva [In Memoriam]
e Mauricea Maria da Silva [In Memoriam].
Independente de onde estejam, sei que estão
celebrando essa conquista. Amarei vocês
eternamente.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, a Deus, por ter me dado a oportunidade de estar vivendo e celebrando este momento ao lado de pessoas que amo. Para muitos, é apenas a conclusão de um ciclo, mas para mim, é a realização do sonho de uma criança de 5 anos de idade.

Ao meu pai, Paulo Roberto da Silva, que, mesmo diante de todas as dificuldades enfrentadas na vida, nunca desistiu. Obrigada, pai, por ter permanecido ao meu lado e por ter feito o possível e o impossível para que eu pudesse concluir esta graduação. Não somos agraciados financeiramente, mas você se desdobrou em vários aspectos para que nada faltasse durante estes anos. À minha mãe, Marli Maria da Silva, que é a minha maior fonte de inspiração feminina. Mãe, esta conquista é nossa. Muito obrigada por cada palavra de incentivo, por cada abraço e por todo o suporte emocional. Sem você, eu não teria conseguido chegar até aqui. Você, assim como pai, aceitou ser a primeira linha de defesa diante de todas as dificuldades, sem nem pensar duas vezes. Minha maior missão em vida é te retribuir por toda abnegação que fizeste por mim. Amo você e pai para todo o sempre.

À Geovanna Victória Silva que, além de minha irmã, é minha melhor amiga. Te agradeço por todos os abraços, gargalhadas, ensinamentos e paciência durante esta jornada. Você é a minha fonte de força. É por você que eu acordo todos os dias e dou o meu melhor. Você será a melhor fisioterapeuta deste país, eu tenho plena certeza disso. Eu te amo com todo meu coração e farei de tudo para conseguir realizar os seus sonhos.

À Marta (tia), Nil (tia), Leu (tia), Lena (tia), Shirley (prima) e Regina (tia), por todo auxílio emocional e financeiro que me proporcionaram durante esta jornada. Vocês são como mães para mim e eu me sinto honrada por ter a oportunidade de compartilhar este momento com vocês. Jamais esquecerei do que fizeram por mim.

Aos meus primos e irmãos mais velhos, Lucas Leon e Guilherme Augusto, agradeço por sempre acreditarem no meu potencial. Sinto orgulho dos homens íntegros, esforçados e inteligentes que vocês se tornaram. Sinto muito por não termos conseguido construir um campinho de futebol na casa de vovó enquanto éramos crianças, mas acho que ainda podemos dar um jeito nisso... Amo vocês! A Witor César que, além de cunhado, tornou-se o irmão mais novo que eu sempre quis. Te agradeço por todos os momentos que partilhamos juntos. Continue no caminho, pois tenho certeza de que você irá alcançar grandes conquistas! À minha prima, Nayla Wirlla, por me ensinar desde religião até carta de vinhos. Você é uma mulher sensacional e eu torço demais pelo seu sucesso!

Aos meus amigos do ensino médio, Patrycks, Giovanne, Cassyo e Berg, vocês foram essenciais nessa jornada! Obrigada por permanecerem em minha vida. Passamos por muitas coisas, amadurecemos muito, mas nada me satisfaz mais do que saber que posso sentar e contar as maiores besteiras do mundo a vocês. Estarei sempre na primeira fileira aplaudindo as conquistas de vocês!

Aos professores da equipe de Periodontia da Universidade Federal de Pernambuco, em especial à minha orientadora, Prof^ª. Dra. Mariana Fogacci, por terem me abraçado em minha primeira monitoria. Agradeço por terem me dado a oportunidade não só de aprender, mas também de perder o medo de errar. É uma honra, para mim, saber que entrarei numa profissão com profissionais tão competentes como vocês. Meu maior desejo é que o *perioteam* continue alçando voos cada vez mais altos, tornando cada vez mais excelente o ensino da Odontologia em nosso país!

Aos professores e monitores da equipe de Cirurgia Bucomaxilofacial da Universidade Federal de Pernambuco, me faltam palavras para agradecer-lhes por tudo que vivemos. Tive, com vocês, a oportunidade de evoluir não só como ser humano, mas também como futura profissional. Jamais esquecerei de nossas jantãs e de nossos sábados de monitoria. A Allan Martins, Alysson Lacerda e Olímpio Costa, vocês foram o meu maior presente durante a monitoria! Muito obrigada por terem tornado tudo mais leve, simples e por terem me ensinado o quão grande é o poder da amizade. Independente do caminho que escolherem, saibam que levarei vocês, para todo sempre, em meu coração.

Aos meus colegas de turma, com quem tive o privilégio de compartilhar esta jornada, agradeço-lhes por tudo! Tenho certeza de que vocês serão excelentes profissionais e desejo-lhes muito sucesso em suas respectivas caminhadas. A Moisés Santos que, além de amigo, tornou-se um pai para mim durante a graduação, saiba que meu coração transborda de alegria em saber que nossos caminhos foram cruzados. Eu tenho certeza de que você se tornará uma grande referência dentro da Odontologia, independentemente da área escolhida. Me sinto honrada por ter compartilhado contigo a experiência de liderar uma Empresa Júnior (Delta Odontologia) e o Diretório Acadêmico (Chapa Singular 2022-2023). A Eliclaudio Alves, meu maior desejo é ver você conquistando os seus sonhos! Obrigada por ter me ensinado sobre bondade e empatia durante esse tempo que passamos juntos. Sei que daqui pra frente as coisas não serão fáceis, mas não desanime, pois eu quero muito comemorar contigo suas próximas aprovações! Saiba que jamais esquecerei de nossas palhaçadas e piadas internas. A Vinícius Bandeira, você foi a pessoa mais criativa que tive a oportunidade de conhecer durante a graduação. O sucesso em sua vida profissional será tão natural quanto

respirar. Te quero para sempre em minha vida e espero que a gente continue compartilhando memes de baixa qualidade e álbuns de rock um com o outro! À Amanda Carolini, que tive o privilégio de me aproximar ainda no cursinho, te desejo todo sucesso do mundo! Você é uma mulher incrível!

A Pedro Henrique Lopes Cavalcanti, com quem tive a oportunidade de compartilhar, de forma integral, todas as experiências vividas nesta jornada, muito obrigada. Muito mais do que uma dupla, nos tornamos um ser só; não existe Ingrid sem Pedro, nem Pedro sem Ingrid. Eu não consigo expor em palavras o tanto que aprendi com você durante este tempo. Se me fosse oferecida a oportunidade de reviver todos os nossos momentos juntos, eu aceitaria sem nem pensar duas vezes. Celebramos as conquistas um do outro, choramos, erramos, aprendemos. Nós vivemos. O amor permaneceu sendo o nosso combustível. Apesar de todas as dificuldades, de olhares atravessados em nossa direção, e de comentários de pessoas que duvidavam de nossa capacidade, nós vencemos. Da cadeira odontológica à roda de samba, Pedro permanece sendo gracioso. Você é a minha pessoa. Serei eternamente grata e apaixonada por nossa história. Espero, de todo coração, que este seja apenas o primeiro capítulo de muitos que escreveremos juntos. Estarei aqui para você, por todo sempre. Eu te amo.

À minha avó, Maria Benedita da Silva [*In Memoriam*], à minha tia, Mauricea Maria da Silva [*In Memoriam*] e à minha cachorrinha, Bela [*In Memoriam*], gostaria que vocês estivessem aqui comigo, vendo a conclusão deste ciclo tão importante, mas sei que, onde quer que estejam, estão celebrando essa vitória. Amarei vocês para todo o sempre!

Para Lisa, minha filha vira-latinha, eu te amo, por mais que você passe o dia todo latindo.

Do início até o último porto, só interessa a viagem:
às vezes tem tempestade, ondas enormes cobrem o barco;
depois vem a calmaria e podemos desfrutar de um horizonte claro.
Mas se durante essa travessia a gente prosseguir desejando
o bom, o belo e o verdadeiro, então tudo terá valido a pena.
(LYGIA FAGUNDES TELLES, 2005).



RESUMO

A periodontite é uma condição crônica, inflamatória e multifatorial que afeta as estruturas que suportam os dentes. Em equilíbrio, a microbiota oral humana forma um biofilme dental, predominantemente composto por bactérias aeróbias Gram-positivas. No entanto, fatores como a higiene bucal inadequada podem modificar esse biofilme, aumentando a presença de bactérias anaeróbias Gram-negativas e levando a um desequilíbrio. Algumas dessas bactérias, como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Tannerella forsythia*, não só contribuem para problemas periodontais, mas também podem afetar a resposta imunológica do hospedeiro, potencialmente exacerbando condições sistêmicas como o Alzheimer. A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa caracterizada pela formação de emaranhados neurofibrilares e placas beta-amilóides no cérebro. A hipótese inflamatória sugere que processos inflamatórios, locais ou periféricos, e condições disbióticas podem desempenhar um papel na progressão da doença de Alzheimer. O objetivo desta revisão narrativa da literatura é esclarecer a relação existente entre a doença de Alzheimer e a Periodontite. Para a construção do presente trabalho, foi realizada a pesquisa, a consulta e a seleção dos descritores nos termos constantes no *Medical Subject Headings* (MeSH) e no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde. Posterior à análise, os descritores "Doença de Alzheimer", "Mal de Alzheimer", "*Alzheimer Disease*", "*Alzheimer Syndrome*", "Periodontite", "Doenças Periodontais", "Periodontitis", "*Periodontal Diseases*", "*Porphyromonas gingivalis*", "*Tannerella forsythia*", "*Treponema denticola*" e "*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*" foram organizados com o auxílio dos operadores booleanos "OR" e "AND". A aquisição dos artigos utilizados foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline/PubMed), e também foram realizadas buscas manuais nas referências bibliográficas dos artigos incluídos. O único filtro utilizado nas duas bases de dados foi o referente ao intervalo de ano de publicação, restrito a 10 anos, e os artigos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. A literatura revisada destacou que os fatores de virulência das bactérias periodontopatogênicas, especialmente da *Porphyromonas gingivalis*, foram capazes de promover a remoção das proteínas Tau de seu local de origem, o aumento nos níveis séricos de peptídeos beta-amilóide e a indução da neuroinflamação da microglia residente no cérebro. Além disso, estudos evidenciaram que a

perda de elementos dentários, além de diminuir o aporte nutricional do indivíduo, promove também diminuição no fluxo sanguíneo cerebral, comprometendo assim a memória e o processamento cognitivo. Dada a alta prevalência tanto da periodontite quanto da doença de Alzheimer, é importante que os cirurgiões-dentistas estejam cientes das conexões complexas entre essas condições e considerem essa relação ao tratar pacientes que apresentam ambas as comorbidades. A compreensão dessas interações pode ser crucial para o sucesso do tratamento e, conseqüentemente, para a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Periodontite; Doença de Alzheimer; Neuroinflamação; *Porphyromonas gingivalis*.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic, inflammatory, and multifactorial condition that affects the structures supporting the teeth. In balance, the human oral microbiota forms a dental biofilm, predominantly composed of Gram-positive aerobic bacteria. However, factors such as inadequate oral hygiene can modify this biofilm, increasing the presence of Gram-negative anaerobic bacteria and leading to an imbalance. Some of these bacteria, such as *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Tannerella forsythia*, not only contribute to periodontal problems but can also affect the host's immune response, potentially exacerbating systemic conditions such as Alzheimer's disease. Alzheimer's disease is a neurodegenerative condition characterized by the formation of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brain. The inflammatory hypothesis suggests that inflammatory processes, both local and peripheral, and dysbiotic conditions may play a role in the progression of Alzheimer's disease. The aim of this narrative literature review is to clarify the relationship between Alzheimer's disease and periodontitis. For the construction of this work, research, consultation, and selection of descriptors were carried out using terms from the Medical Subject Headings (MeSH) and the Health Sciences Descriptors (DeCS) of the Virtual Health Library. After analysis, the descriptors "Alzheimer's Disease," "Alzheimer's Syndrome," "Periodontitis," "*Porphyromonas gingivalis*," "*Tannerella forsythia*," "*Treponema denticola*," and "*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*" were organized using the boolean operators "OR" and "AND." The acquisition of the articles used was carried out in the "*Biblioteca Virtual em Saude*" (BVS) and in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed), and manual searches were also carried out in the bibliographic references of the included articles. The only filter used in both databases was the publication year interval, restricted to 10 years, and the articles were selected according to pre-established inclusion and exclusion criteria. The reviewed literature highlighted that the virulence factors of periodontopathogenic bacteria, especially *Porphyromonas gingivalis*, were able to promote the removal of Tau proteins from their site of origin, increase serum levels of beta-amyloid peptides, and induce neuroinflammation of the resident microglia in the brain. Furthermore, studies have shown that tooth loss, in addition to reducing the nutritional intake of the individual, also promotes a decrease in cerebral blood flow, thus compromising memory and cognitive processing. Given the high prevalence of both periodontitis and Alzheimer's disease, it is important for dentists to be aware of the complex connections between these conditions and to consider this relationship when treating

patients with both comorbidities. Understanding these interactions may be crucial for treatment success and, consequently, for the quality of life of these patients.

Keywords: Periodontitis; Alzheimer's Disease; Neuroinflammation; Porphyromonas gingivalis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aa	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
A β	Beta-amilóide
Ach	Acetilcolina
APOE ϵ 4	Alelo 4 da Apolipoproteína E
BACE1	Beta-secretase 1
BHE	Barreira Hematoencefálica
C4BP	Proteína Ligadora de C4
CORE	Oligossacarídeo Central
DA	Doença de Alzheimer
GSK-3	Glicogênio Sintase Quinase 3
IL-1 β	Interleucina 1-beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
JAM-1 epitelial	Moléculas de Adesão Juncional 1
Kgp	Lisina-gingipaína
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LPS	Lipopolissacarídeo
Nf-k β	Fator Nuclear Kappa Beta
NFTs	Emaranhados neurofibrilares
OMS	Organização Mundial da Saúde
OMVs	Vesículas de Membrana Externa
PAR2	Receptor 2 Ativado por Protease
Pg	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
RgpA/RgpB	Arginina-gingipaína
SNC	Sistema Nervoso Central
SEN	Sociedade Espanhola de Neurologia
SEPA	Sociedade Espanhola de Periodontia
Td	<i>Treponema denticola</i>
Tf	<i>Tannerella forsythia</i>
TLR4	Receptor Toll-like 4
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	GERAL.....	17
3	METODOLOGIA.....	18
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	20
5	DISCUSSÃO.....	25
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
7	REFERÊNCIAS.....	29
	ANEXO A - NORMAS DA REVISTA.....	31

1 INTRODUÇÃO

Com uma prevalência mundial considerável, que chega a acometer entre 20 a 50% da população, a periodontite é uma condição inflamatória, crônica e multifatorial, que afeta as estruturas responsáveis por envolver e promover o suporte dos elementos dentários (cimento, ligamento periodontal e osso alveolar) (LEIRA *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2023). Em condições de saúde e equilíbrio, a microbiota oral humana, que possui cerca de 770 microrganismos, forma um biofilme, composto majoritariamente por bactérias aeróbias Gram-positivas, na superfície dental (BORSA *et al.*, 2021).

Entretanto, devido a diversos fatores como, por exemplo, a dieta e a higiene bucal inadequada, a composição do biofilme pode sofrer alterações e, com isso, passar a apresentar uma quantidade maior de bactérias anaeróbias Gram-negativas (FU *et al.*, 2023). Quando o cenário disbiótico é concretizado, bactérias, como a *Porphyromonas gingivalis* (Pg), podem subverter a resposta imune do hospedeiro, causando, assim, dano tecidual (ELWISHAHY *et al.*, 2021).

Como consequência do acometimento tecidual, as bactérias periodontopatogênicas -além da *Porphyromonas gingivalis*- como a *Treponema denticola* (Td), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) e *Tannerella forsythia* (Tf), promovem a formação de bolsas periodontais, reabsorções alveolares, recessões gengivais, perda de elementos dentários e liberação de citocinas pró-inflamatórias e toxinas na corrente sanguínea (LEIRA *et al.*, 2017). Esses produtos, por sua vez, participam da inflamação sistêmica e, consequentemente, auxiliam no desenvolvimento e/ou agravamento de outras doenças como, por exemplo, o Alzheimer (BORSA *et al.*, 2021).

Descrita pela primeira vez em 1907 por Alois Alzheimer, a doença de Alzheimer (DA) é uma encefalopatia progressiva crônica inflamatória que resulta na atrofia de tecidos cerebrais e é caracterizada pela deposição de emaranhados neurofibrilares (NFTs) e acumulação de placas beta-amilóides ($A\beta$) no cérebro humano (KANAGASINGAM *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2023). As interações decorrentes das placas beta-amilóides e dos emaranhados neurofibrilares são capazes de levar à neurodegeneração, culminando assim, em problemas de linguagem, declínio cognitivo e, consequentemente, na diminuição da qualidade de vida (KANAGASINGAM *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020; HATEGAN *et al.*, 2021; LAMPHERE *et al.*, 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em escala global, mais de 40 milhões de indivíduos vivem com demência e, dentre esses, 50-60% foram diagnosticados

com DA (HATEGAN *et al.*, 2021). Estima-se, portanto, que esses números irão triplicar até 2050, visto que a expectativa média de vida aumentou e, um dos fatores de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, além da genética, do estilo de vida e da presença de outras comorbidades, é a idade (principalmente após os 65 anos) (DIOGUARDI *et al.*, 2020; HATEGAN *et al.*, 2021; LAMPHERE *et al.*, 2021; PRITCHARD *et al.*, 2022).

Apesar do primeiro estudo envolvendo a doença ter sido publicado há mais de um século, ainda não existe um consenso geral no que diz respeito à etiopatogenia dessa condição (LIU *et al.*, 2023). Além das chamadas “teorias clássicas”, que compreendem a “hipótese da lesão colinérgica” (postula que a memória e a disfunção cognitiva estão relacionadas a redução dos níveis de Acetilcolina (Ach)), “hipótese da cascata amilóide” (propõe que o acúmulo dessa substância na região cerebral é o principal fator etiológico responsável pela destruição do tecido cerebral) e a “hipótese da proteína Tau” (sugere que a hiperfosforilação dessa proteína é o que precede a formação das placas beta-amilóides o que, eventualmente, levará a neuroinflamação), a “hipótese inflamatória” vem ganhando muito destaque (LAMPHERE *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2023). Essa hipótese postula que a precipitação de placas $A\beta$ pode ser causada por processos inflamatórios (locais ou periféricos) e condições disbióticas, inclusive quando há o envolvimento de bactérias Gram-negativas, como as presentes na Periodontite (DIOGUARDI *et al.*, 2020; HATEGAN *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2023).

Levando em consideração o fato de que a doença de Alzheimer é a principal causa das desordens neurocognitivas na população adulta, e a periodontite é altamente prevalente em humanos, recentemente, uma série de estudos tem sido realizada para investigar a possível ligação entre ambas condições (DESTA, 2021).

O cirurgião-dentista poderá encontrar, no exercício de sua prática clínica, um paciente que tenha alguma das comorbidades ou ambas e, para garantir o sucesso no tratamento, é imprescindível que o profissional esteja a par das associações existentes entre as duas condições. Com base nessa premissa, a presente revisão narrativa da literatura busca esclarecer a relação existente entre a periodontite e a doença de Alzheimer.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

A presente revisão narrativa da literatura possui, como objetivo geral, explicar a relação existente entre a Periodontite e a doença de Alzheimer.

3 METODOLOGIA

Inicialmente, para a elaboração da presente revisão narrativa da literatura, foi realizada a pesquisa, a consulta e a seleção dos descritores nos termos constantes no *Medical Subject Headings* (MeSH) e no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde. Posterior à análise criteriosa, os descritores escolhidos foram: “Doença de Alzheimer”, “Mal de Alzheimer”, “*Alzheimer Disease*”, “*Alzheimer Syndrome*”, “Periodontite”, “Doenças Periodontais”, “*Periodontitis*”, “*Periodontal Diseases*”, “*Porphyromonas gingivalis*”, “*Tannerella forsythia*”, “*Treponema denticola*” e “*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*”.

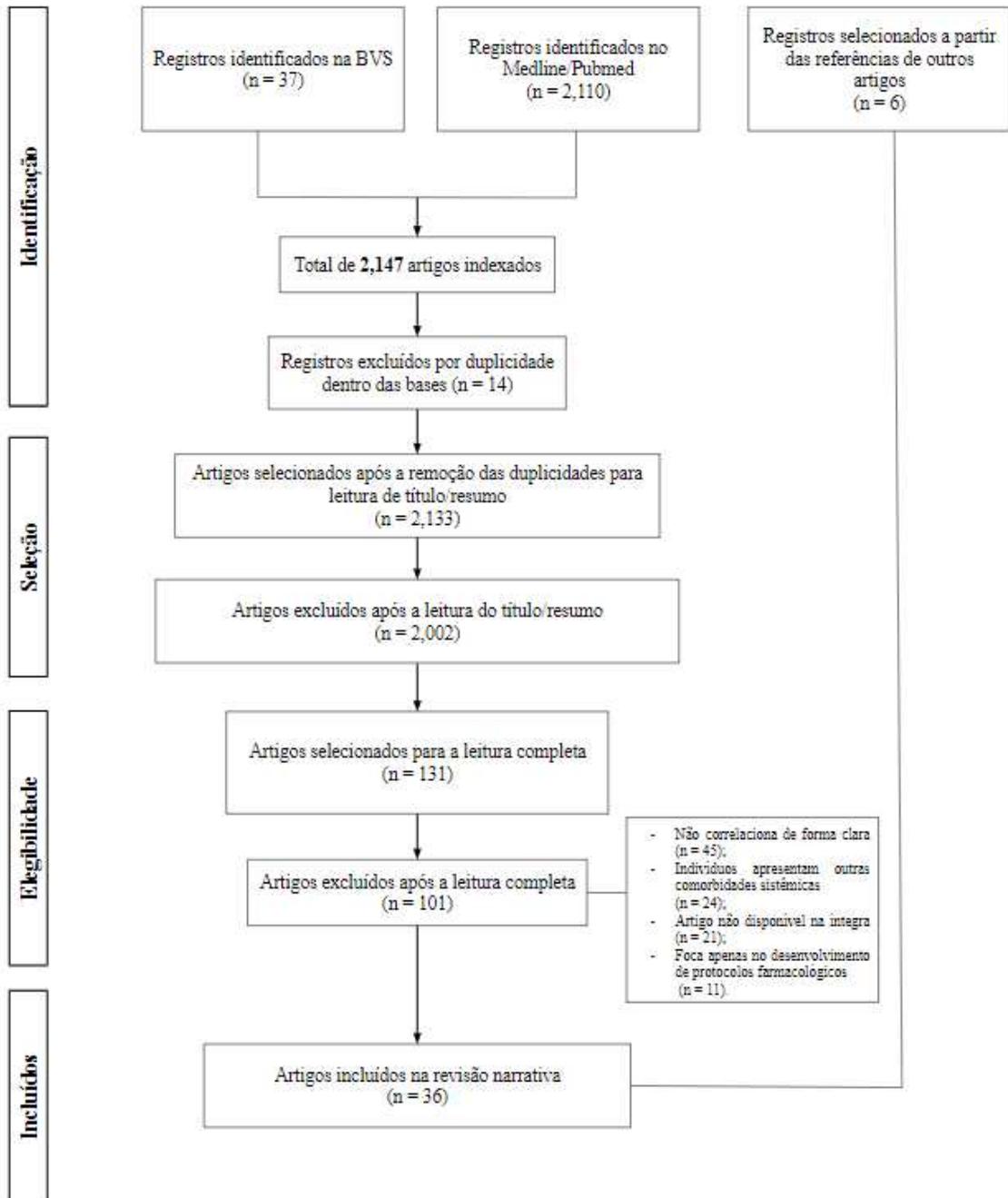
Em seguida, esses descritores foram organizados com o auxílio dos operadores booleanos “OR” e “AND”, para a construção de duas estratégias de busca, sendo a primeira: (periodontite) OR (doenças periodontais) AND (doença de alzheimer) OR (mal de alzheimer) AND porphyromonas gingivalis) OR (tannerella forsythia) OR (treponema denticola) OR (aggregatibacter actinomycetemcomitans); e, a segunda, ((((((Periodontitis) OR (Periodontal Diseases)) AND (Alzheimer Disease)) OR (Alzheimer Syndrome)) AND (Porphyromonas gingivalis)) OR (tannerella forsythia)) OR (Treponema denticola)) OR (Aggregatibacter actinomycetemcomitans).

Para a aquisição dos artigos, as bases de dados consultadas foram a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline/PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e, além disso, foram realizadas buscas manuais nas referências bibliográficas dos artigos incluídos. Na base de dados Medline/PubMed, a estratégia de busca utilizada foi a segunda e, na BVS, a estratégia utilizada foi a primeira.

Em relação a seleção dos artigos, o único filtro utilizado nas duas bases de dados foi o referente ao intervalo de ano de publicação - restrito a 10 anos-. Sobre os critérios de inclusão, foram selecionados estudos *in vitro*, pesquisas em animais, estudos de caso controle, estudos de coorte, ensaios clínicos não-randomizados, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas/meta análise. Foram excluídos estudos não disponíveis na íntegra, que não correlacionam a Periodontite com a doença de Alzheimer (ou que não explicam de forma clara a relação existente), estudos em que os indivíduos analisados, além da doença de Alzheimer, apresentam também outras comorbidades sistêmicas, duplicatas, e estudos que focam apenas no desenvolvimento de novos protocolos farmacológicos para o tratamento da doença de Alzheimer, sem levar em consideração a interação entre os fatores de virulência das bactérias periodontopatogênicas e o Alzheimer.

As informações citadas acima foram incluídas e organizadas num fluxograma (figura 1) que segue a metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015).

Figura 1. Fluxograma PRISMA referente à metodologia



Fonte: Autoria própria (2024)

4 REVISÃO DE LITERATURA

A “hipótese inflamatória” propõe que o declínio cognitivo, decorrente da neurodegeneração, presente na DA, por mais que esteja localizado ao nível do sistema nervoso central (SNC), pode ter origem e/ou ser exacerbado por infecções periféricas, como é o caso da periodontite (LAMPHERE *et al.*, 2021). Portanto, a periodontite, dentro desse contexto, vem ganhando muito destaque, visto que, por meio de seus patógenos, promove um estado de inflamação crônica de baixo grau, comprometendo assim, a saúde sistêmica do indivíduo (VISENTIN; GOBIN; MAGLICA, 2023).

Grande parte dos microrganismos Gram-negativos (como os periodontopatogênicos, por exemplo), possuem a capacidade de subverter a resposta imune do hospedeiro (PRITCHARD *et al.*, 2022). Isso ocorre porque tais bactérias são dotadas da capacidade de produzir as vesículas de membrana externa (OMVs), que são responsáveis por abrigar vários fatores de virulência (FU *et al.*, 2023). Esses fatores, além de não proporcionarem interações benéficas com as células nervosas e proteínas, são extremamente importantes para a promoção da colonização e adesão de outros microrganismos, bem como para a persistência e cronificação do estado inflamatório (VISENTIN; GOBIN; MAGLICA, 2023).

Dentre esses fatores de virulência, especificamente os presentes nas OMVs da Pg, que é classificado como um “patógeno fundamental” na dinâmica da periodontite, já que é capaz de promover o sinergismo bacteriano, destacam-se as gingipaínas (como a arginina-gingipaína (RgpA/RgpB) e lisina-gingipaína (Kgp)) e o lipopolissacarídeo (LPS) (VISENTIN; GOBIN; MAGLICA, 2023).

As gingipaínas são enzimas proteolíticas, semelhantes à tripsina, secretadas por todas as cepas de *Porphyromonas gingivalis* (independente ou não de serem capsuladas) (SINGHRAO *et al.*, 2015). Essas enzimas são classificadas como cisteínas proteinase, pois são capazes de quebrar as ligações peptídicas dos sítios protéicos que utilizam, em seu mecanismo catalítico, resíduos de cisteína (HADITSCH *et al.*, 2020). Além disso, as gingipaínas podem ser subdivididas de acordo com suas proteinases específicas em arginina-gingipaína (RgpA e RgpB) e lisina-gingipaína (Kgp) (HADITSCH *et al.*, 2020). As RgpA/RgpB são capazes de clivar proteínas após resíduos de arginina, enquanto as Kgp são específicas para a clivagem de proteínas após o resíduos de lisina (FU *et al.*, 2023).

Essas enzimas, além de atuarem como potentes fatores pró-inflamatórios, visto que desencadeiam a liberação de interleucina 1-beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), auxiliam também na resistência da Pg a destruição pelo sistema complemento, pois

promovem a degradação dos fragmentos C3 e C5, evitando, conseqüentemente, a deposição do fragmento C3b na parede celular bacteriana (SINGHRAO *et al.*, 2015). Ademais, essas substâncias também são capazes de recrutar proteínas reguladoras do próprio hospedeiro (como o fator H e a proteína ligadora de C4 (C4BP)), impedindo, assim, a ativação do sistema complemento (SINGHRAO *et al.*, 2015)

O LPS é um componente molecular, encontrado na membrana externa das bactérias gram-negativas, formado por três regiões distintas: o lipídio A, o oligossacarídeo central (CORE) e o oligossacarídeo O (SINGHRAO *et al.*, 2015). No espectro desse grupo seletivo de bactérias, o lipopolissacarídeo apresenta uma heterogeneidade considerável na região do núcleo do lipídio A, o que dificulta a resposta imune do hospedeiro ao ataque bacteriano, pois o padrão de apresentação presente nas cepas da mesma espécie é bastante variável (SINGHRAO *et al.*, 2015).

Além disso, o lipopolissacarídeo desempenha um papel crucial na resposta pró-inflamatória, pois é capaz de se ligar aos receptores Toll-like 4 (TLR4) ativando, conseqüentemente, várias vias de sinalização (VISENTIN; GOBIN; MAGLICA, 2023). Isso resulta na ativação de fatores importantes, como o fator nuclear kappa β (Nf- κ), que, por sua vez, auxilia na liberação de moléculas ligadas à resposta inflamatória como interleucina 1-beta, interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) (SINGHRAO *et al.*, 2015; VISENTIN; GOBIN; MAGLICA, 2023).

Baseando-se na premissa de que a periodontite é associada a bactérias Gram-negativas específicas que têm a capacidade de afetar sistemas distantes e provocar o desequilíbrio a nível sistêmico na resposta do hospedeiro, hoje, após numerosos relatórios sobre o tema, é possível compreender que a relação entre a cavidade oral e o sistema nervoso central pode ocorrer de forma direta ou indireta (OLSEN, 2021; LIU *et al.*, 2023).

No mecanismo direto, as bactérias presentes no biofilme dentário, por meio da descontinuação presente nas bolsas periodontais inflamadas ou, até mesmo, por meio de ações cotidianas, como escovar os dentes e uso do fio dental, conseguem acessar rotas que levam aos nervos aferentes adjacentes e vasos sanguíneos, culminando, conseqüentemente, na dispersão desses microrganismos da região bucal para a cerebral (NASCIMENTO *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2023).

No que se refere ao mecanismo indireto, ocorre a disseminação, através da corrente sanguínea, de mediadores pró-inflamatórios e produtos tóxicos das bactérias periodontopatogênicas (GOYAL; GUPTA; PERAMBUDHURU, 2023). Com a instauração de um prolongado estado de inflamação sistêmica proveniente da secreção de altas concentrações

de fatores pró-inflamatórios, moléculas como TNF- α e IL-1 β , conseguem chegar ao sistema nervoso central (TANG *et al.*, 2023).

Entretanto, além desse cenário indireto de inflamação sistêmica, por meio de mediadores químicos, estudos recentes indicam que subprodutos bacterianos podem penetrar nos vasos capilares após promoverem a quebra no eixo microbiota-intestino-cérebro, por meio da aumento da permeabilidade da barreira intestinal (XUE *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2023). Como consequência dessa modificação, uma inflamação sistêmica crônica pode ser desencadeada e, posteriormente, poderá se estender ao nível do sistema nervoso central (LIU *et al.*, 2023).

Ao chegar no SNC, os patógenos entram em contato com a barreira hematoencefálica (BHE), a principal linha de defesa cerebral (NASCIMENTO *et al.*, 2019; PRITCHARD *et al.*, 2022). A BHE é composta por astrócitos, pericitos e células endoteliais, sendo esse último grupo um dos principais responsáveis pela integridade da estrutura, visto que são unidas por “*tight junctions*” (“junções estreitas”), impedindo assim, a passagem livre de quaisquer substâncias (PRITCHARD *et al.*, 2022).

Contudo, em situações de múltiplas condições neurológicas instauradas, idade avançada (principalmente quando atrelada ao fato do indivíduo apresentar o gene da susceptibilidade do alelo 4 da apolipoproteína E (APOE ϵ 4), responsável por aumentar a propensão de se desenvolver a DA) e/ou presença de elevado nível sistêmico de citocinas pró-inflamatórias, a BHE tem a sua integridade reduzida, proporcionando assim, a entrada desses microrganismos na região cerebral, implicando na quebra da homeostase desse sistema (PRITCHARD *et al.*, 2022).

Além disso, fatores de virulência, como as gingipaínas, da *Porphyromonas gingivalis*, são capazes de promover a abertura de fenestrações na BHE (PRITCHARD *et al.*, 2022). Essas descontinuidades se desenvolvem porque as gingipaínas têm a capacidade de degradar a proteína JAM-1 epitelial (“*Junctional Adhesion Molecule-1*”), promovendo, com isso, a ruptura das junções celulares e, conseqüentemente, a disfunção na permeabilidade da estrutura (PRITCHARD *et al.*, 2022).

Independentemente do mecanismo utilizado para instaurar a relação entre a cavidade oral e o SNC, é fato que a presença de bactérias periodontopatogênicas e/ou seus subprodutos, interferem na harmonia do sistema em questão, visto que, a relação não é benéfica para os componentes do sistema nervoso central (OLSEN, 2021). Dentro dessas conexões nocivas, pode-se citar, a interação da Pg com a proteína Tau, com a microglia e com a beta-amilóide (OLSEN, 2021; TANG *et al.*, 2023).

Num estado de homeostase, as proteínas Tau são responsáveis por promover a estabilização dos microtúbulos presentes no citoesqueleto das células (TANG *et al.*, 2023). Contudo, quando essas proteínas são submetidas a modificações como, por exemplo, a hiperfosforilação, suas funções são perdidas (OLSEN, 2021; TANG *et al.*, 2023). Nesse contexto, os NFTs, característicos na DA, são formados quando a proteína Tau é removida dos microtúbulos, interrompendo assim, o tráfego de proteínas e, conseqüentemente, promovendo alterações na morfologia celular (OLSEN, 2021; TANG *et al.*, 2023).

Dentre os mecanismos responsáveis por explicar como se dá a remoção dessas proteínas de seu local de origem, pode-se citar a capacidade que as gingipaínas e o LPS possuem de promover a proteólise e a fosforilação da Tau (OLSEN, 2021; SAJI *et al.*, 2023). As gingipaínas conseguem, por meio da clivagem da procaspase-3 e ativação da caspase-3, que são mecanismos ligados à apoptose, promover a formação de fragmentos proteicos truncados (OLSEN, 2021). O LPS, no entanto, ao atuar nos receptores TLR4, ativa a enzima Glicogênio Sintase Quinase 3 (GSK-3), que é uma das responsáveis por promover a hiperfosforilação da proteína em questão (SAJI *et al.*, 2023).

Ainda dentro desse espectro de interações, o intercâmbio entre o beta-amilóide, a microglia, as gingipaínas e o LPS, vem ganhando destaque no meio científico. O LPS é conhecido por promover o aumento dos níveis séricos de peptídeos $A\beta$, que são conhecidos por serem um dos ativadores da microglia (OLSEN, 2021). Esse aumento é oriundo da interação desse fator de virulência com os receptores TLR4, presentes nas leptomeninges (OLSEN, 2021; SAJI *et al.*, 2023).

Quando em equilíbrio, a microglia é capaz de promover a geração de anticorpos anti- $A\beta$ o que, conseqüentemente, levará a eliminação dessas placas $A\beta$ do SNC (OLSEN, 2021). Entretanto, quando o LPS atua nos receptores descritos acima (TLR4), a sinalização do Nf- κ B é ativada e isso faz com que a microglia libere IL-1 β (OLSEN, 2021; SAJI *et al.*, 2023). Com a liberação desse fator pró-inflamatório, os neurônios aumentam sua atividade e expressão do BACE1 (Beta-secretase 1), uma enzima que está diretamente ligada a produção de beta-amilóide, exacerbando assim, a deposição dessa proteína e aumentando seus níveis séricos (SAJI *et al.*, 2023).

Em sinergia com o LPS, as gingipaínas também têm efeito sobre a microglia, pois são capazes, por meio da ativação do “receptor 2 ativado por protease (PAR2)”, promover a migração celular e a indução da neuroinflamação da microglia residente no cérebro (OLSEN, 2021).

Partindo disso, inicia-se um ciclo vicioso de inflamação proveniente tanto do acúmulo de $A\beta$ decorrente do LPS quanto dos mediadores inflamatórios liberados pela microglia afetada pelas gingipainas, resultando na deposição de placas $A\beta$ e, posterior, neuroinflamação (OLSEN, 2021; SAJI *et al.*, 2023).

Apesar de todo conhecimento científico adquirido ao longo dos anos, até o momento, não há uma cura definitiva para a doença de Alzheimer (SILVESTRE *et al.*, 2017). Contudo, nos últimos anos, avanços significativos no que diz respeito ao diagnóstico precoce da doença (como, por exemplo, a utilização de biomarcadores específicos no líquido cefalorraquidiano (LCR)), foram realizados (SILVESTRE *et al.*, 2017).

Além disso, o controle de fatores modificáveis também ganhou um destaque nas linhas de pesquisa, visto que a maioria dos fatores de risco relacionados à doença não são passíveis de modificações (idade e fatores genéticos) (ISHIDA *et al.*, 2017). Nesse contexto, aspectos relacionados à inflamação, como a periodontite, poderiam ser controlados por meio de medidas preventivas e/ou realização de terapia periodontal, com a finalidade de promover um retardo na progressão da DA (SILVESTRE *et al.*, 2017).

O paciente que apresenta um quadro de periodontite, além de contar com níveis altos de citocinas pró-inflamatórias, que induz a um estado de inflamação crônica de baixo grau, está sujeito, também, a perdas dentárias (ISHIDA *et al.*, 2017). Dependendo da quantidade de elementos dentários perdidos, a eficiência mastigatória será consideravelmente reduzida (SILVESTRE *et al.*, 2017; SAJI *et al.*, 2023).

A mastigação vigorosa é capaz de fornecer não só um adequado aporte nutricional ao indivíduo, mas também desempenha um papel importante nos processos de regulação relacionados ao fluxo sanguíneo cerebral, na memória e no processamento cognitivo (ISHIDA *et al.*, 2017; SILVESTRE *et al.*, 2017; SAJI *et al.*, 2023). Durante o ato, estímulos neurais são acionados em áreas ligadas ao processamento cognitivo, fazendo com que o suprimento de oxigênio ao cérebro seja realizado e, também, ocorra a manutenção das funções cerebrais (SILVESTRE *et al.*, 2017).

5 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão narrativa da literatura deixaram claro que as conexões existentes entre a periodontite e a doença de Alzheimer merecem atenção especial. Estudos epidemiológicos exploraram que as bactérias periodontopatogênicas, assim como seus fatores de virulência, são capazes de interferir diretamente na homeostase do sistema nervoso central, o que pode resultar em comprometimento cognitivo. Portanto, considerando o fato de que a prevalência de ambas condições é alta, compreender as relações existentes é crucial para a promoção de um estado de saúde em equilíbrio como um todo.

Em 2017, Ishida e colaboradores conduziram um estudo experimental em camundongos APP-Tg, inoculando-os com Pg ATCC 33.277, com a finalidade de analisar os níveis de $A\beta$ e citocinas inflamatórias no cérebro. Os resultados mostraram maior deposição de $A\beta$ e aumento de citocinas inflamatórias nos camundongos inoculados, comparados ao grupo controle. O aumento na concentração de citocinas inflamatórias e na produção de $A\beta$ em resposta à infecção por Pg também foi evidenciado numa revisão sistemática de estudos em animais conduzida por Costa *et al.* (2021).

Huang *et al.* (2021) descobriram em um estudo com ratos que a infecção por *P. gingivalis* pode acelerar a progressão da DA. Zhang *et al.* (2020), induzindo periodontite em ratos Sprague-Dawley, observaram maior comprometimento cognitivo e menor quantidade de neurônios no hipocampo nos animais que haviam sido inoculados com a condição, quando comparados ao grupo controle.

Em estudos clínicos, tanto Kamer *et al.* (2009) quanto Ide *et al.* (2016) encontraram, em seus resultados, níveis mais altos de TNF- α nos pacientes que apresentavam a *P. gingivalis* quando comparados ao grupo controle.

Guo *et al.* (2023), obteve, como resultado de sua pesquisa clínica, que pacientes com DA possuíam, como segunda bactéria mais predominante na saliva, a *P. gingivalis* (quando comparada a pessoas cognitivamente intactas).

Taati Moghadam *et al.* (2022), em seu estudo caso-controle, percebeu, também, uma maior carga de *P. gingivalis* em pacientes com DA quando comparados ao controle.

Num estudo-piloto quantitativo realizado por Franciotti *et al.* (2021), constatou-se que presença de Pg na cavidade oral foi maior em pacientes com doenças neurodegenerativas quando comparados aos pacientes neurológicos sem doenças neurodegenerativas e grupo controle.

Kami *et al.* (2015) observou em seu estudo que a quantidade de $A\beta$ na região cerebral era muito maior nos idosos cognitivamente normais com doença periodontal quando comparados aos idosos cognitivamente normais sem doença periodontal.

Fu *et al.*, em 2023b, num estudo caso-controle, com 20 indivíduos, descobriu que os níveis séricos de proteína pTau e de anticorpos anti-Pg LPS estavam significativamente mais elevados nos pacientes que apresentavam DA com classificação clínica de demência mais elevada do que os pacientes que possuíam uma classificação inferior de demência. Tal fato pode ser justificado pelo fato de que quanto maior o comprometimento cognitivo, maior será a dependência do indivíduo para a realização de atividades diárias básicas como, por exemplo, a escovação dentária.

Numa análise transversal feita tanto por Zhang *et al.* (2020) quanto por Saji *et al.* (2023), descobriu-se que os participantes com demência eram menos propensos a realizar visitas periódicas ao dentista e tinham menos dentes e, como consequência, a função cognitiva era prejudicada.

Em um grande estudo de coorte retrospectivo feito por Beydoun *et al.* (2020), constatou-se que os participantes com sinais clínicos da periodontite (aumento da profundidade de sondagem), apresentavam um risco significativamente maior de desenvolver quadros de demência, inclusive Alzheimer, em comparação aos participantes que não apresentava tal sintomatologia clínica.

Em 2017, Leira *et al.*, reuniu os achados de estudos epidemiológicos em uma meta-análise e demonstrou que os pacientes portadores de periodontite possuíam um risco de 1,7x maior de desenvolver demência do que os pacientes que não eram portadores da comorbidade.

Com a finalidade de testar mecanismos associados a terapias preventivas para a reduzir a progressão da DA, Hategan *et al.* (2021), por meio de um estudo transversal, avaliou se a presença ou não de doença periodontal influenciaria na cognição. Como resultado, sujeitos com periodontite agressiva apresentaram desempenho de aprendizagem reduzido. Contudo, é válido ressaltar que, até o momento, não existem estudos que avaliam o efeito da terapia periodontal como uma forma de prevenção primária à DA.

Estudos realizados por Poole *et al.* (2013), quatro das dez amostras com diagnóstico de DA testaram positivo para a presença de LPS proveniente do *P. gingivalis*, enquanto todos os indivíduos participantes do grupo controle testaram negativo para tal. Contudo, uma revisão sistemática realizada por Elwishahy *et al.* (2021), sintetizou evidências sobre a relação de causalidade entre a presença de *P. gingivalis* e DA e descobriu que a presença de fatores de

virulência da *P. gingivalis*, como as gingipaínas e LPS, não tem associação direta comprovada com a DA. Essa falta de correlação pode ser explicada porque na análise que os autores fizeram, alguns estudos consideraram diversas outras características (escolaridade, raça) que podem desempenhar um papel na relação entre a periodontite e a DA.

Em 2023, foi publicado um consenso entre a Sociedade Espanhola de Neurologia (SEN) e a Sociedade Espanhola de Periodontia (SEPA), com o objetivo de disseminar informações relacionadas à associação entre a periodontite e doenças cerebrovasculares (incluindo a doença de Alzheimer) aos profissionais de saúde, principalmente neurologistas e periodontistas. Além de elencar os mecanismos de plausibilidade biológica entre as duas condições, o documento também apresenta condutas que o profissional deve seguir em seu atendimento clínico ao paciente com DA. Entre essas recomendações, pode-se citar a importância manter bons hábitos de higiene oral e a realização do tratamento da dor em todos os pacientes com declínio cognitivo e problemas dentários.

Em suma, as evidências incluídas e revisadas nesta discussão sugerem que existe uma associação promissora entre a periodontite e a DA. No entanto, são necessários mais estudos, especialmente clínicos e, se possível, utilizando mecanismos de avaliação parecidos, para elucidar os mecanismos complexos que estão envoltos na inter-relação entre as duas condições.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A periodontite não só desencadeia um estado crônico de inflamação de baixo grau, mas também perturba a homeostase do sistema nervoso central, contribuindo assim para o desenvolvimento de condições neuroinflamatórias, como a doença de Alzheimer. As bactérias periodontopatogênicas e seus fatores de virulência têm o poder de modificar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, remover as proteínas Tau de seus locais de origem, elevar os níveis séricos de peptídeos beta-amilóide e desencadear a neuroinflamação na microglia cerebral.

Apesar das crescentes evidências sobre o assunto, a quantidade de ensaios clínicos ainda é insuficiente, considerando a complexidade da relação entre periodontite e doença de Alzheimer.

Dado o impacto significativo da doença de Alzheimer na vida dos pacientes e de seus familiares, é crucial que os cirurgiões-dentistas, independentemente de sua experiência clínica, se atualizem sobre o tema abordado nesta revisão, visando melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

7 REFERÊNCIAS

1. BEYDOUN, MA *et al.* Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. **J Alzheimer's Dis.**, v. 75, n. 1, p. 157-172, 2020.
2. BORSA, L *et al.* Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Diseases: A Systematic Review. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 18, n. 9312, p. 1-14, 2021.
3. COSTA, MJF *et al.* Relationship of Porphyromonas gingivalis and Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. **Clin. Oral Investig.**, v. 25, p. 797-806, 2021.
4. DESTA, NT. Pathophysiological associated between periodontal disease and Alzheimer's disease: Importance of periodontal health in the elderly. **J. Oral Biosci.**, v. 63, n. 4, p. 351-359, 2021.
5. DIOGUARDI, M *et al.* The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. **J. Clin. Med.**, v. 9, n. 2, 2020.
6. ELWISHAHY, A *et al.* Porphyromonas Gingivalis as a Risk Factor to Alzheimer's Disease: A Systematic Review. **J. Alzheimers Dis. Rep.**, v. 5, n. 1. p. 721-732, 2021.
7. FRANCIOTTI, R *et al.* Exploring the Connection between Porphyromonas gingivalis and Neurodegenerative Diseases: A Pilot Quantitative Study on the Bacterium Abundance in Oral Cavity and the Amount of Antibodies in Serum. **Biomol.**, v. 11, n. 6, 2021.
8. FU, KL *et al.* Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer's disease and periodontitis. **Oral Dis.**, v. 29, n. 8, p. 3677-3687, 2023b.
9. FU, Yuwen *et al.* Oral Phorphyromonas gingivalis Infections Increase the Risk of Alzheimer's Disease: A Review. **Oral Health Prev. Dent.**, v. 21, n. 1, p. 7-16, 2023.
10. GALVÃO, TF; PANSANI, T de SA; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 24, n. 2, p. 335-342, 2015.
11. GOYAL, L; GUPTA, S; PERAMBUDHURU Y. Association between periodontitis and cognitive impairment in adults. **Evid.-Based Dentistry**, v. 24, n. 3, p. 123-124, 2023.
12. GUO, H *et al.* Profiling the oral microbiomes in patients with Alzheimer's disease. **Oral Dis.**, v. 29, n. 3, p. 1341-1355, 2023.
13. HADITSCH, U *et al.* Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in Porphyromonas gingivalis Infected Neurons with Persistent Expression of Active Gingipains. **J. Alzheimer's Dis.**, v. 75, n. 4, p. 1361-1376, 2020.
14. HATEGAN, SI *et al.* Cognitive dysfunction in young subjects with periodontal disease. **Neurol. Sci.**, v. 42, n. 11, p. 4511-4519, 2021.
15. HUANG, W *et al.* Porphyromonas Gingivalis Infection Induces Synaptic Failure via Increased IL-1 β Production In Leptomeningeal Cells. **J. Alzheimer's Dis.**, v. 83, n. 2, p. 665-681, 2021.
16. IDE, M *et al.* Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. **PloS One**, v. 11, n. 3, e0151081, 2016.
17. ISHIDA, N *et al.* Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. **NPJ Aging Mech. Dis.**, v. 3, p. 15, 2017.
18. KAMER, AR *et al.* Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. **Neurobiol. Aging**, v. 36, n. 2, p. 627-633, 2015.

19. KAMER, AR *et al.* TNF- α antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. **J. Neuroimmunol.**, v. 216, n. 1-2, p. 92-97, 2009.
20. KANAGASINGAM, S *et al.* Porphyromonas gingivalis is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. **J. Alzheimers Dis. Rep.**, v. 4, n. 1, p. 501-511, 2020.
21. LAMPHERE, GR *et al.* Potential mechanisms between periodontitis and Alzheimer's disease: a scoping review. **J. Periodontol.**, v. 92, n. 8, p. 1049-1061, 2021.
22. LEIRA, Y *et al.* Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. **Neuroepidemiology.**, v. 48, n. 8, p. 21-31, 2017.
23. LIU, Sixin *et al.* Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Crit. Rev. Microbiol.**, v. 49, p.1-11, 2023.
24. NASCIMENTO, PC *et al.* Association Between Periodontitis and Cognitive Impairment in Adults: A Systematic Review. **Front. Neurol.**, v. 10, 2019.
25. OSLEN, Ingar. Porphyromonas gingivalis-Induced Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. **Front. Neurosci.**, v. 15, n. 691016, p. 1-5, 2021.
26. POOLE, S *et al.* Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. **J. Alzheimer's Dis.**, v. 36, n. 4, p. 665-677, 2013.
27. PRITCHARD, AB *et al.* An Investigation into the Effects of Outer Membrane Vesicles and Lipopolysaccharide of Porphyromonas gingivalis on Blood-Brain Barrier Integrity, Permeability, and Disruption of Scaffolding Proteins in a Human in vitro Model. **J. Alzheimer's Dis.**, v. 86, n. 1, p. 343-364, 2022.
28. SAJI, N *et al.* Cross-Sectional Analysis of Periodontal Disease and Cognitive Impairment Conducted in a Memory Clinic: The Pearl Study. **J. Alzheimers Dis.**, v. 96, n. 1, p. 369-380, 2023.
29. SEPA - Sociedad Española de Periodoncia; SEN - Sociedad Española de Neurología. **Periodontitis y Enfermedades Neurológicas. Asociación entre la periodontitis y la enfermedad cerebrovascular (ECV). Asociación entre la periodontitis y la demencia.** Edición Mayo 2023. Autores: Yago Leira, Miguel Carasol, Pedro Dias (SEPA); José Vivancos, Ana Frank, Ángel Martín (SEN).
30. SILVESTRE, FJ *et al.* Neuroinflammation, Alzheimer's disease and periodontal disease: is there an association between the two process?. **J. Biol. Regul. Homeost. Agents**, v. 31, n. 2, p. 189-196, 2017.
31. SINGHRAO, SK *et al.* Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. **Mediators Inflamm.**, v. 2015, p. 1-10, 2015.
32. TANG, D *et al.* Advances in the Study of the Pathology and Treatment of Alzheimer's Disease and Its Association with Periodontitis. **Life**, v. 13, n. 11, 2023.
33. TAATI MOGHADAM, M *et al.* Associations of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study. **J. Clin. Lab. Anal.**, v. 36, n. 7, p. e24483, 2022.
34. VISENTIN, D.; GOBIN, I.; MAGLICA Z. Periodontal Pathogens and Their Links to Neuroinflammation and Neurodegeneration. **Microorganisms.**, v. 11, n. 7, 2023.
35. XUE, L *et al.* Chronic periodontitis induces microbiota-gut-brain axis disorders and cognitive impairment in mice. **Exp. Neurol.**, v. 326, 2020.
36. ZHANG, S *et al.* Poor oral health conditions and cognitive decline: Studies in humans and rats. **PLoS One**, v. 15, n. 7, p. e0234659-e0234659, 2020.

ANEXO A – NORMAS DA REVISTA

☰


Brazilian Journal of Development
ISSN: 2525-8741

Home / Submissions

Submissions

[Login](#) or [Register](#) to make a submission.

Submission Preparation Checklist

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

<p style="text-align: center;">A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".</p> <p>✓ _____</p> <p style="text-align: center;">The contribution is original and unpublished, and is not being evaluated for publication by another journal; Otherwise, it should be justified in "Comments to the editor".</p>
<p style="text-align: center;">O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF.</p> <p>✓ _____</p> <p style="text-align: center;">The submission file is in Microsoft Word, OpenOffice or RTF format.</p>
<p style="text-align: center;">URLs para as referências foram informadas quando possível.</p> <p>✓ _____</p> <p style="text-align: center;">URLs for referrals were informed when possible.</p>
<p style="text-align: center;">O texto está em espaço simples; usa uma fonte de 12-pontos; emprega itálico em vez de sublinhado (exceto em endereços URL); as figuras e tabelas estão inseridas no texto, não no final do documento na forma de anexos.</p> <p>✓ _____</p> <p style="text-align: center;">The text is in simple space; Uses a 12-point font; Uses italic instead of underlining (except URL addresses); The figures and tables are inserted in the text, not at the end of the document in the form of attachments.</p>

O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#), na página Sobre a Revista.



The text follows the style standards and bibliographic requirements described in Guidelines for Authors, on the About Journal page.

Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em [Assegurando a avaliação pelos pares cega](#) foram seguidas.



In case of submission to a peer-reviewed section (eg articles), the instructions available under Ensuring blind peer evaluation were followed.

Author Guidelines

The BJD accepts only original articles, not published in other journals. Articles presented at events are accepted, provided that this information is made available by the authors.

The rules for formatting and preparing originals are:

- Maximum of 20 pages and 8 authors;
- Font Times New Roman, size 12, line spacing of 1.5;
- Figures, Charts and Tables must appear together with the text, editable, in font 10, both for the content and for the title (which must appear just above the graphic element) and font (which must appear just below the graphic element).
- Title in Portuguese and English, at the beginning of the file, with font 14;
- Summary and abstract, along with keywords and keywords, with single spacing, just below the title;
- The file sent must not contain the identification of the authors.

This journal adopts as an editorial policy the guidelines for good practices in scientific publication of the National Association for Research and Postgraduate Studies in Administration (ANPAD), available at: http://www.anpad.org.br/diversos/boas_praticas.pdf.

Publication model: [BJD template](#)

Publication Fee

- This journal does not charge a submission fee for articles;

- This journal charges a fee for publishing articles, in the amount of:

R\$ 490,00 (reais) per article to be published - for Brazilians.

₹ 1.500,00 (indian rupees) per article to be published - for Indians.

\$ 150.00 (american dollars) per article to be published - for other nationalities.

Privacy Statement

- The content of the articles is the sole responsibility of the authors.
- The total or partial reproduction of the content of the articles is allowed, provided the source is mentioned.
- Articles with plagiarism will be refused, and the author of the plagiarism will lose the right to publish in this magazine.
- The names and addresses informed in this journal will be used exclusively for the services provided by this publication and are not available for other purposes or to third parties.
- Once you submit the articles, the authors give the copyright of their articles to the BJD. If you regret the submission, the author has the right to ask the BJD not to publish his article. However, this request must occur within two months before the release of the number that the article will be published.
- The BJD uses the Creative Commons CC BY license. Information about this license can be found at: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

[Make a Submission](#)