

**A importância da Neurociência Odontológica evidenciando a conexão
entre Doença Periodontal e Doença de Alzheimer**

**The importance of Dental Neuroscience highlighting the connection
between Periodontal Disease and Alzheimer's Disease**

**La importancia de la Neurociencia Odontológica al evidenciar la cone-
xión entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer**

Daniel Nuciatelli P. de Mello¹, Gabriela Lourenço Leviski², Claudia Bernhardt de Souza Pacheco³, Beatriz Ortiz Sánchez⁴ and Irineu Gregnanin Pedron⁵

¹Cirurgião-dentista, Especialista em Implantodontia, São Paulo, Brasil; Aluno do Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Neurociências Clínicas, University of Roehampton, Londres, Inglaterra.

²Doutora em Biologia, Professora e Pesquisadora, Faculdade Trilógica Keppe & Pacheco e Faculdade Trilógica Nossa Senhora de Todos os Povos, São Paulo, Brasil.

³Psicanalista, Doutora Honorária, Fundadora e Diretora, Faculdade Trilógica Nossa Senhora de Todos os Povos, São Paulo, Brasil.

⁴Cirurgiã-dentista, Londres, Inglaterra.

⁵Professor, Departamento de Periodontia e Clínica Integrada, Curso de Odontologia, Universidade Braz Cubas, Mogi das Cruzes, Brasil.

Autor e endereço para contato:

Daniel Nuciatelli P. de Mello

16-18 Sunderland Road, flat F SE232PR, London, UK.

Tel.: +44 07904560892

E-mail: daniel.nuciatelli@gmail.com

Resumo

Com a população mundial envelhecendo cada vez mais, e com o avanço da Neurociência, a periodontite vem sendo relacionada a processos neurodegenerativos, em especial à Doença de Alzheimer, o que evidencia a necessidade de uma visão integrada pela Neurociência Odontológica e suas conexões. Patógenos como *Porphyromonas gingivalis* podem atingir o sistema nervoso central por vias sanguíneas ou nervosas, favorecendo a neuroinflamação e estimulando o acúmulo de beta-amiloide e proteína tau alterada. Estudos *post-mortem* confirmam a presença desses microrganismos em cérebros de pacientes, associando-os a marcadores de degeneração neural. Além disso, a disbiose oral e a comunicação eixo intestino-cérebro intensificam respostas inflamatórias sistêmicas, com impacto na plasticidade sináptica e nas funções cognitivas. Estudos populacionais sugerem que casos moderados ou graves de doença periodontal elevam significativamente o risco de Alzheimer, reforçando a importância do diagnóstico precoce e da prevenção. Novas estratégias, como inibidores de gingipains, probióticos e dietas anti-inflamatórias, mostram potencial em reduzir carga bacteriana e neuroinflamação. Nesse cenário, a Neurociência Odontológica consolida-se como campo promissor, ampliando o entendimento da relação entre saúde bucal e neurodegeneração, e oferecendo subsídios para práticas clínicas interdisciplinares voltadas à saúde integral.

Palavras-chave: Doença Periodontal; Doença de Alzheimer; Neurociências; Odontologia; Doenças Neurodegenerativas; Saúde Integral.

Abstract

With the world population ageing and advances in Neuroscience, periodontitis has been linked to neurodegenerative processes, particularly Alzheimer's disease, highlighting the need for an integrated approach by dental neuroscience and its connections. Pathogens such as *Porphyromonas gingivalis* can reach the Central Nervous System through blood or nerve pathways, promoting neuroinflammation and stimulating the accumulation of

protein. *Post-mortem* studies confirm the presence of these microorganisms in patients' brains, associating them with markers of neural degeneration. In addition, oral dysbiosis and gut-brain axis communication intensify systemic inflammatory responses, impacting synaptic plasticity and cognitive functions. Population studies suggest that moderate or severe cases of periodontal disease significantly increase the risk of Alzheimer's, reinforcing the importance of early diagnosis and prevention. New strategies, such as gingipain inhibitors, probiotics, and anti-inflammatory diets, show potential in reducing bacterial load and neuroinflammation. In this scenario, Dental Neuroscience is consolidating itself as a promising field, expanding the understanding of the relationship between oral health and neurodegeneration, and offering support for interdisciplinary clinical practices focused on comprehensive health.

Keywords: Periodontal Disease; Alzheimer's Disease; Neuroscience; Dentistry; Neurodegenerative Diseases; Comprehensive Health.

Resumen

Con el envejecimiento progresivo de la población mundial y los avances en Neurociencia, la periodontitis se ha relacionado con procesos neurodegenerativos, en especial con la enfermedad de Alzheimer, lo que pone de manifiesto la necesidad de una visión integrada por parte de la neurociencia odontológica y sus conexiones. Los patógenos como *Porphyromonas gingivalis* pueden alcanzar el sistema nervioso central a través de las vías sanguíneas o nerviosas, favoreciendo la neuroinflamación y estimulando la acumulación de beta-amiloide y proteína tau alterada. Estudios *post mortem* confirman la presencia de estos microorganismos en los cerebros de los pacientes, asociándolos con marcadores de degeneración neural. Además, la disbiosis oral y la comunicación entre el intestino y el cerebro intensifican las respuestas inflamatorias sistémicas, lo que repercute en la plasticidad sináptica y las funciones cognitivas. Estudios poblacionales sugieren que los casos moderados o graves de enfermedad periodontal aumentan significativamente el riesgo de Alzheimer, lo que refuerza la importancia del diagnóstico precoz y la prevención. Nuevas

estrategias, como los inhibidores de gingipainas, los probióticos y las dietas antiinflamatorias, muestran potencial para reducir la carga bacteriana y la neuroinflamación. En este contexto, la neurociencia odontológica se consolida como un campo prometedor, ampliando la comprensión de la relación entre la salud bucal y la neurodegeneración, y ofreciendo subsidios para prácticas clínicas interdisciplinarias orientadas a la salud integral.

Palabras clave: Enfermedad periodontal; Enfermedad de Alzheimer; Neurociencias; Odontología; Enfermedades neurodegenerativas; Salud integral.

Introdução

Este artigo tem como objetivo investigar os mecanismos fisiopatológicos que vinculam a doença periodontal à doença de Alzheimer. A Neurociência Odontológica apresenta a relação entre as doenças neurodegenerativas e saúde bucal, com ênfase no eixo inflamatório gengiva-cérebro.

Evidências robustas e recentes demonstram que a inflamação crônica induzida por patógenos periodontais, em especial pelo microrganismo *Porphyromonas gingivalis*, desencadeia neuroinflamação, compromete a barreira hematoencefálica e estimula o acúmulo de beta-amiloide e proteína tau hiperfosforilada [1]. A transição desses microrganismos para o Sistema Nervoso Central via nervos cranianos (trigêmeo) ou circulação sistêmica [2] e a disbiose oral como moduladora do eixo intestino-cérebro [3] configuram vias críticas nesta associação.

Apoiando-se na perspectiva de uma abordagem integrativa [4,5], esta revisão propõe que a doença periodontal e a doença de Alzheimer compartilham uma etiologia multifatorial interdependente, onde desequilíbrios físicos (inflamação crônica, disbiose), psíquicos (estresse oxidativo, declínio cognitivo) e emocionais (perda de propósito, isolamento social) retroalimentam-se patogenicamente. Neste modelo, a inflamação gengival não é meramente um fator de risco local, mas também um componente ativo da desarmonia sistêmica que acelera a neurodegeneração.

Dados epidemiológicos demonstram essa sinergia: a doença periodontal moderada/grave eleva em 53% o risco de doença de Alzheimer, destacando a urgência de abordagens multidisciplinares [6]. A doença de Alzheimer afeta cerca de 55 milhões de pessoas globalmente, com projeção de triplicar até 2050 [7]. Paralelamente, a doença periodontal apresenta alta prevalência, atingindo 45 a 50% dos adultos [8], configurando-se como um fator frequentemente subestimado na gênese de comorbidades neurodegenerativas, cuja relevância se torna cada vez mais evidente à medida que novos dados científicos emergem. O denominador comum é a inflamação persistente: citocinas

pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-1 β) e patógenos periodontais induzem respostas imunes sistêmicas que exacerbam a perda neuronal [9]. A bactéria anaeróbia Gram-negativa *Porphyromonas gingivalis*, associada à periodontite, merece destaque pela capacidade de colonizar o tecido cerebral, onde suas gingipains (proteases) catalisam a agregação de beta-amiloide (A β) e proteína Tau, além de ativar a via NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3-inflamassoma), amplificando a neuroinflamação [1,10].

Para além dos mecanismos infecciosos e inflamatórios, uma abordagem de base psiconeuroimunológica permite compreender esses fatores. O estresse crônico, a ansiedade e a depressão podem modular negativamente a resposta imunitária, agravando tanto a disbiose periodontal quanto a neuroinflamação [9]. Essa perspectiva é sustentada por evidências que demonstram que desequilíbrios emocionais estão associados a níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral alfa, e a maior susceptibilidade às infecções orais, criando assim um ciclo vicioso que pode acelerar a neurodegeneração [9].

Mecanismos Biológicos da Conexão entre Doença Periodontal e Doença de Alzheimer.

Mecanismos de translocação e Neuroinflamação desencadeados por patógenos periodontais.

Patógenos periodontais podem alcançar o sistema nervoso central por meio dos nervos trigêmeo e olfatório, ou via circulação sistêmica [2]. *Porphyromonas gingivalis* é frequentemente detectada em cérebros de pacientes com doença de Alzheimer, onde suas gingipains degradam proteínas neuronais, induzem hiperfosforilação da proteína tau e promovem a agregação de beta-amiloide [1].

Diante do estudo de *post-mortem* de Singhrao, revelaram uma correlação significativa entre os níveis dessas proteases e os biomarcadores da proteína tau, sugerindo um papel direto na patogênese da doença de Alzheimer. Outras bactérias periodontais, como *Fusobacterium nucleatum* e *Treponema denticola*, também foram

associadas à ativação de microglia via Toll-like receptor 2 (TLR-2) e Toll-like receptor 4 (TLR-4), amplificando a neuroinflamação [11].

Além disso, interações entre diferentes patógenos orais podem modular de forma sinérgica a ativação de microglia e a produção de citocinas, sugerindo que a composição do microbioma oral influencia a magnitude da neuroinflamação [12].

Modelos experimentais em camundongos demonstram que a infecção por *Porphyromonas gingivalis* aumenta os depósitos de peptídeo beta-amiloide no hipocampo em até 300%, além de reduzir a memória espacial em aproximadamente 40% [13].

A inflamação crônica do periodonto desempenha um papel central na disrupção da barreira hematoencefálica e na ativação de cascatas neuroinflamatórias. Citocinas pró-inflamatórias (Interleucina-1 β , Interleucina-6, Fator de necrose tumoral-alfa) produzidas no periodonto aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica [10], facilitando a entrada de lipopolissacarídeo e outros mediadores inflamatórios no Sistema Nervoso Central.

A exposição crônica ao lipopolissacarídeo de *Porphyromonas gingivalis* induziu a ativação do inflamassoma NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 (NLRP3) e a produção de peptídeo beta-amiloide 42, em modelos murinos [11,14]. Estudos recentes demonstram que *Porphyromonas gingivalis* ativou diretamente o inflamassoma NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 em células da microglia, promovendo a liberação sustentada de interleucinas pró-inflamatórias, como Interleucina-1 β e Interleucina-18, contribuindo significativamente para a neurodegeneração [14].

Além dessa via, o patógeno emprega sofisticados mecanismos de evasão imunológica. Evidências indicam que *Porphyromonas gingivalis* pode interferir seletivamente na rota endocítica de ativação do inflamassoma NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, suprimindo a ativação induzida por outros patógenos periodontais como *Fusobacterium nucleatum* e até por *Escherichia coli*, sem afetar

clássicos [13]. Essa modulação ocorre por meio da redução da captação de partículas via endocitose, um novo mecanismo de interferência microbiana na sinalização inflamatória [1].

Dessa forma, a inflamação periodontal não se limita ao tecido gengival, mas atua como um gatilho sistêmico, modulando respostas imunes centrais que aceleram a agregação proteica e a degeneração neuronal observada na doença de Alzheimer [10,14].

Disbiose Oral e Eixo Intestino-Cérebro

A disbiose oral altera o microbioma intestinal, elevando Interleucina-17 sérica e comprometendo a barreira epitelial [3], ampliando a liberação de mediadores inflamatórios como lipopolissacarídeo e interleucina-1 beta, que atingem o Sistema Nervoso Central via nervo vago [3]. Em modelos murinos, metabólitos como ácido butírico modulam neurogênese hipocampal, enquanto lipopolissacarídeo reduz o *Brain-Derived Neurotrophic Factor* em 50%, afetando plasticidade sináptica [12]. A redução de bactérias comensais (por ex.: *Rothia*) agrava a vasodilatação cerebral, contribuindo para isquemia, necrose e declínio cognitivo [12].

Evidências Pré-Clínicas e Clínicas

Estudos em Modelos Animais e Neuropatologia

Modelos experimentais em camundongos demonstram que a infecção por *Porphyromonas gingivalis* aumenta significativamente os depósitos de peptídeo beta-amiloide 42 no hipocampo e córtex, além de comprometer a memória espacial [11,13]. Esses achados são corroborados por análises post-mortem em cérebros humanos, onde se detectaram gingipains em 96% das amostras de pacientes com doença de Alzheimer, mesmo em estágios pré-clínicos [1]. A ativação microglial persistente e a elevação de fator de necrose tumoral alfa observadas nesses modelos reforçam o papel da neuroinflamação na patogênese [11].



Estudos de metagenômica identificaram um perfil disbiótico na saliva de pacientes com doença de Alzheimer, caracterizado pelo enriquecimento de *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedia*, e pela redução de comensais como *Rothia mucilaginosa* [12,19]. Essas alterações correlacionam-se com biomarcadores séricos da doença, incluindo a proteína tau fosforilada na treonina 181 e o peptídeo beta-amiloide 42 [9].

Estudos Epidemiológicos

Uma meta-análise envolvendo mais de 120.000 participantes demonstrou que a doença periodontal moderada ou grave aumenta em aproximadamente 53% o risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer, independentemente de fatores como diabetes e tabagismo [6]. Outro estudo longitudinal conduzido por Holmer et al. (2021) [18] mostrou que indivíduos com histórico prolongado de periodontite (>10 anos) apresentam um declínio cognitivo cerca de 30% mais acelerado. Além disso, revisões sistemáticas recentes [16,17] corroboram a elucidação dessa associação, enfatizando que a saúde periodontal deve ser considerada um componente relevante na prevenção da demência.

Perspectivas Terapêuticas

Dentre as estratégias emergentes, destaca-se o desenvolvimento de inibidores específicos para gingipains, como o composto COR388. Em modelos animais, essa abordagem mostrou-se superior ao uso de antibióticos de amplo espectro (ex.: moxifloxacina), reduzindo a carga bacteriana cerebral e a formação de placas amiloides, sem induzir resistência bacteriana [1].

Além dos mecanismos biológicos e farmacológicos, uma compreensão mais ampla desta conexão requer uma visão multifatorial do paciente. Neste sentido, Keppe (2003) [4] propõe uma abordagem psicossomática para esta associação. Embora não faça parte da literatura biomédica convencional, essa perspectiva oferece uma visão complementar sobre os fatores psicossociais envolvidos [20]. Além dos mecanismos

Psicopatológicos descri-

tos, é fundamental considerar a dimensão psicológica no entendimento da doença periodontal e sua interface com a doença de Alzheimer. Evidências apontam que fatores emocionais e psicossociais, como estresse crônico, depressão e ansiedade, influenciam diretamente na progressão da doença periodontal ao comprometer a resposta imune, elevar níveis de cortisol e impactar negativamente na adesão ao tratamento [4,20]. Esse estado de vulnerabilidade psicológica favorece processos inflamatórios sistêmicos que, por sua vez, retroalimentam a neurodegeneração na doença de Alzheimer [4,20].

Diante disso, a interação entre doença periodontal e doença de Alzheimer pode ser compreendida em três dimensões interdependentes:

- Física: inflamação gengival crônica induzida por *Porphyromonas gingivalis*, estresse oxidativo e resposta imune exacerbada [1,10];
- Psicológica: ansiedade, depressão e declínio cognitivo, que reduzem a adesão terapêutica e desregulam o eixo neuroimune [9];
- Psicossocial: isolamento social, perda da autoestima e impacto negativo na qualidade de vida decorrentes da perda dentária e da dor orofacial [6].

Nesta visão, intervenções devem ter, como enfoque simultaneamente, os três desequilíbrios: físico (terapia periodontal), psíquico (suporte cognitivo e terapêutico) e emocional (redes de apoio social).

Implicações Clínicas e Terapêuticas

Prevenção e Diagnóstico Precoce:

- Rastreamento: pacientes com doença periodontal devem ser submetidos a avaliação cognitiva anual [18];
- Biomarcadores: saliva e fluido gengival podem ser usados para detecção precoce de *Porphyromonas gingivalis* e citocinas pró-inflamatórias [19];

- Abordagem psicológica: o reconhecimento da influência de fatores psicológicos, como estresse, ansiedade e depressão, sobre a progressão da doença periodontal é fundamental para sua prevenção e manejo clínico integrado [4,20].

Inibidores de Gingipains

Em estudos de modelos animais, o COR388 (um inibidor seletivo das gingipains enzimas proteolíticas produzidas pela *Porphyromonas gingivalis*), demonstrou reduzir em até 90% a carga cerebral desse patógeno e diminuir a formação de peptídeo beta-amiloide em 50% [1]. Os resultados sugerem que o bloqueio específico das gingipains pode interromper a neurotoxicidade direta e a agregação proteica característica da doença de Alzheimer [1].

Probióticos Oraais

Lactobacillus reuteri e *Bifidobacterium* spp. têm sido estudados por sua capacidade de modular a microbiota oral e intestinal, reduzindo a inflamação gengival e os níveis sistêmicos de interleucina-6 [21]. Esses probióticos podem restabelecer o equilíbrio microbiano, inibir a colonização por patógenos periodontais e atenuar a resposta imune inflamatória, com potencial impacto neuroprotetor via eixo intestino-cérebro.

Nutrição Anti-inflamatória

Dietas ricas em ácidos graxos ômega-3 e polifenóis (como a curcumina) modulam positivamente a microbiota oral e intestinal, reduzem a inflamação sistêmica e demonstraram capacidade de diminuir a carga de peptídeo beta-amiloide em modelos experimentais [3]. Esses compostos atuam inibindo vias pró-inflamatórias (como NF- κ B e NLRP3), fortalecendo a barreira epitelial e reduzindo a translocação bacteriana, o que pode contribuir para a neuroproteção e retardar a progressão de doenças neurodegenerativas [3].

142

Abordagem Multidisciplinar

Diante das evidências, torna-se imperativa a adoção de protocolos clínicos integrados que simultaneamente abordem a infecção oral, as comorbidades sistêmicas e os aspectos psicossociais. Essa abordagem multidisciplinar deve incluir:

1. O controle da infecção peri-

odontal por meio de terapia não cirúrgica (raspagem e alisamento radicular) [19];

2. O suporte psicológico para melhorar a adesão ao tratamento e modular fatores de estresse que agravam a inflamação [4,20];

3. O manejo rigoroso de comorbidades, como diabetes, que constituem um fator de risco comum e exacerbador para ambas as condições [21].

Essa estratégia tripartida visa não apenas interromper a via de neuroinflamação de origem oral, mas também promover um impacto positivo na qualidade de vida e no ritmo de declínio cognitivo dos pacientes [21].

Considerações Finais

Em síntese, esta revisão consolida evidências robustas que posicionam a doença periodontal como um fator de risco modificável e clinicamente relevante para a doença de Alzheimer, mediada por um eixo gengiva-cérebro multifacetado. Os mecanismos fisiopatológicos elucidados, incluindo a translocação de *Porphyromonas gingivalis* para o Sistema Nervoso Central, a ativação de cascatas neuroinflamatórias via receptor da família NOD (NLRP3-inflamassoma) e a modulação do eixo intestino-cérebro pela disbiose oral, estabelecem uma relação causal plausível entre infecção oral crônica e neurodegeneração [1–3,10]. Dados epidemiológicos de largo alcance corroboram essa associação, revelando que a doença periodontal moderada ou grave eleva significativamente o risco de doença de Alzheimer [6], enquanto análises *post-mortem* detectam gingipains em 96% dos cérebros de pacientes com a doença [1].

Para além dos mecanismos biológicos, uma perspectiva psiconeuroimunológica amplia este entendimento, demonstrando como desequilíbrios físicos, psicológicos e psicossociais interagem sinergicamente para acelerar a deterioração cognitiva [4,6,9,20]. Nesse modelo integrativo, a colonização cerebral por *Porphyromonas gingivalis* não representa um evento isolado, mas parte de uma crise sistêmica na qual disfunções imu-

fragilidade psicossocial convergem para comprometer a homeostase neural.

A consolidação da Neurociência Odontológica como campo integrativo oferece um modelo inovador para o enfrentamento de doenças neurodegenerativas, reforçando a saúde bucal como pilar indispensável da saúde global. Estudos futuros, particularmente ensaios clínicos randomizados e longitudinais, são necessários para validar a eficácia de intervenções combinadas e traduzir essas evidências em protocolos clínicos tangíveis.

Referências

1. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019;5(1):eaau3333.
2. Sureda A, Daglia M, Nabavi SF, Braidy N, Xu S, Tewari D, et al. Oral-gut-brain axis in neurodegenerative diseases: Role of periodontal pathogens. *Front Neurosci.* 2023;17:1198089.
3. Chen CZ, Dodson M, Hu T, Engel JD, Zhang DD. Periodontal dysbiosis alters gut-brain axis signaling in mouse models of Alzheimer's disease. *Sci Adv.* 2021;7(20):eabf7194.
4. Keppe NR. *A Medicina da Alma*. 2ª ed. São Paulo: Proton Editora; 2003. 182 p.
5. Pacheco CBS. *A Cura Pela Consciência: Teomania e Stress*. 5ª ed. São Paulo: Proton Editora; 2016. 192 p.

6. Zheng C, Chen T, Hu Y, Zhang W, Wang J, Yang J, et al. Periodontitis and risk of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2024;51(3):321-35.
7. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement.* 2023;19(4):1598-1695.

8. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* 2012;91(10):914-20.
9. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al. Periodontal dysbiosis associates with CSF biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2021;96(15):e1236-47.
10. Ismail OZ, Acharya A, Gopalakrishnan R, Chidambaram H, Attardo-Parrinello G, D'Amico A, et al. Porphyromonas gingivalis LPS amplifies NLRP3 inflammasome activation in microglia. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):13.
11. Singhrao SK, Chukkapalli S, Poole S, Velsko IM, Crean S, Kesavalu L. Porphyromonas gingivalis infection induces amyloid- β accumulation in monocytes/macrophages. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(1):1-15.
12. Velsko IM, Chukkapalli SS, Rivera MF, Lee JY, Chen H, Zheng D, et al. Oral microbial shifts and cognitive decline: The role of nitrate-reducing bacteria. *Microbiome.* 2020;8(1):64.
13. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, et al. Infection of microglia with Porphyromonas gingivalis promotes cell migration and an inflammatory response through gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep.* 2017;7:11759.

14. Ishir R, Kimura Y, Park J, Tanaka M, Nakamura H, et al. Porphyromonas gingivalis activates NLRP3 inflammasome in microglia: Implications for Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2021;158(3):311-25.
15. Carello-Collar G, Mendes AT, Rangel M, Dias P, Barbosa IG, Teixeira AL. Neuroinflammatory pathways linking oral pathogens and CNS degeneration: A translational perspective. *J Neuroinflammation Res.* 2022;11(3):134-46.

16. Bouziane A, El Ghoul W, Bouchoucha A, Abouqal R. Effect of Periodontal Disease on Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Periodontal Res.* 2023;58(4):553-62.
17. Blaschke K, Jensen PM, Riedel-Heller SG, et al. Oral health and Alzheimer's disease: A review of the literature. *Gerodontology.* 2021;38(1):1-8.
18. Holmer J, Eriksdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and long-term risk of dementia: A longitudinal cohort study. *Alzheimers Dement.* 2021;17(12):1918-29.
19. Li X, Zhou Y, Zhang X, Zhang H, Zhao X, et al. Salivary microbiome signatures in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2023;92(1):1-15.
20. SgrinHELLi MRF, Coelho H. *Odontologia do 3º Milênio (Trilógica).* Vol. II. São Paulo: Proton Editora; 2005. 110 p.
21. Olsen I, Singhrao SK, Potempa J. Can oral bacteria affect the microbiome of the brain? *Periodontol 2000.* 2023;91(1):1-20.