

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Nathália Alves Gusmão

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS: *ESTUDO CASO-CONTROLE, REVISAO*
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Belo Horizonte
2025

Nathália Alves Gusmão

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS: *ESTUDO CASO-CONTROLE, REVISAO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE***

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia - área de concentração em Epidemiologia e Controle da Saúde Bucal.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Oliveira Costa

Belo Horizonte
2025

Ficha Catalográfica

G982a Gusmão, Nathália Alves.
2025 Associação entre periodontite e doenças
T neurodegenerativas: estudo caso-controle, revisão
sistemática e meta-análise / Nathália Alves Gusmão. -- 2025.

140 f. : il.

Orientador: Fernando de Oliveira Costa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Doenças neurodegenerativas. 2. Periodontite. 3. Estudos de casos e controles. 4. Revisão sistemática. 5. Metanálise. I. Costa, Fernando de Oliveira. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E DOENÇAS NEUDEGENERATIVAS: ESTUDO CASO-CONTROLE E REVISAO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

NATHÁLIA ALVES GUSMÃO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA, área de concentração PERIODONTIA.

Aprovada em 18 de julho de 2025, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Fernando de Oliveira Costa - Orientador
Faculdade de odontologia da UFMG

Profa. Raphaella Coelho Michel
UNIBH

Prof. Rafael Paschoal Esteves Lima
Faculdade de Odontologia da UFMG

Belo Horizonte, 18 de julho de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Paschoal Esteves Lima, Professor do Magistério Superior**, em 18/07/2025, às 18:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernando de Oliveira Costa, Professor do Magistério Superior**, em 20/07/2025, às 12:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Raphaella Coelho Michel, Usuária Externa**, em 22/07/2025, às 10:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4344220** e o código CRC **F7FEE40D**.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, que durante toda a minha vida, e até o presente momento, tem me abençoado com vitórias, força e coragem para alcançar este momento.

Aos meus pais, Jakelline e Adriano, meu eterno agradecimento por serem meu suporte, meu porto seguro e minha inspiração.

Aos meus irmãos, Rafaela e Filipe, que tanto amo e admiro, agradeço por terem me acompanhado e apoiado em todas as etapas da minha vida.

Aos meus amigos, que também são como família, obrigada por acompanharem e vibrarem comigo em cada conquista. Em especial, agradeço ao Victor, um amigo querido que conheci durante o mestrado e que me ajudou de forma imensurável nesta etapa da minha trajetória.

Sou grata por ter conhecido pessoas incríveis no departamento de Periodontia e em outros setores da universidade. Sinto-me honrada por ter aprendido com professores excepcionais. Em especial, ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando de Oliveira Costa, expresso minha profunda gratidão pela orientação competente, pelo incentivo constante e pela confiança depositada em meu trabalho.

Agradeço imensamente ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia, que forneceu uma estrutura acadêmica exemplar, essencial para a minha formação como mestre em Periodontia e para o desenvolvimento desta dissertação.

Registro, ainda, meu reconhecimento à CAPES, pelo apoio financeiro por meio da concessão de bolsa de estudos, e ao CNPq, pelo incentivo à pesquisa científica no país.

Por fim, agradeço com carinho a cada paciente que participou desta pesquisa, pela disponibilidade de tempo, atenção e dedicação.

RESUMO

A periodontite (PE) é uma condição inflamatória crônica que pode exercer efeitos sistêmicos significativos, sendo cada vez mais investigada a sua possível associação com doenças neurodegenerativas. A inflamação sistêmica crônica induzida pela periodontite pode levar à disfunção da barreira hematoencefálica e à neuroinflamação, fatores que contribuem para a patogênese dessas condições. Além disso, patógenos orais e seus produtos podem migrar para o cérebro, ativando respostas imunes e acelerando o processo neurodegenerativo. Esta pesquisa teve como objetivo explorar a associação entre a PE e duas das principais doenças neurodegenerativas: a Doença de Parkinson (DPK) e a Doença de Alzheimer (DA). Para isso, foram desenvolvidos dois estudos distintos. O primeiro, um estudo observacional caso-controle, envolvendo 84 indivíduos com DPK (casos) e 80 indivíduos sem nenhuma doença neurodegenerativa (controles). Os participantes foram submetidos a um exame periodontal completo, e foram realizados índices de placa, profundidade de sondagem e coleta de fluido crevicular para quantificar as contagens de *Porphyromonas gingivalis*. A associação entre Doença Periodontal (DP) e PE foi avaliada por meio de análises de regressão logística univariada e binária. Observou-se uma forte associação de risco entre DPK e PE [OR=3.99 (2.00-7.59); $p<0.001$], com um aumento paralelo no risco de acordo com uma maior gravidade da PE. Adicionalmente, indivíduos com DPK apresentaram significativamente maiores níveis de *Porphyromonas gingivalis* em comparação ao grupo controle, sugerindo um potencial papel em promover uma disbiose oral e da influência da inflamação sistêmica na fisiopatologia da DPK. O segundo estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura e meta-análise entre PE e DA, incluindo 280 pacientes (141 com DA e 139 sem DA) e foram meta-analisados 5 estudos. A prevalência de PE em indivíduos com DA foi de 63,1% e sem DA de 43,1, sem diferenças entre os grupos. Apesar de os dados indicarem uma alta prevalência de PE em indivíduos com DA e uma maior gravidade de parâmetros clínicos periodontais, a heterogeneidade dos estudos, o risco de viés e a baixa qualidade metodológica limitaram a certeza da evidência. Os achados destes estudos reforçam a hipótese de que a saúde periodontal pode influenciar processos neurodegenerativos. Destaca-se, contudo, a necessidade de mais estudos clínicos robustos e bem controlados metodologicamente para esclarecer os mecanismos dessa associação e seu possível impacto na prevenção e manejo das doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: neurodegeneração; doença de Alzheimer; doença de Parkinson; periodontite; inflamação sistêmica; *Porphyromonas gingivalis*; estudo caso-controle; revisão sistemática; meta-análise.

ABSTRACT

Association between Periodontitis and Neurodegenerative diseases: case-control study, systematic review and meta-analysis

Periodontitis (PE) is a chronic inflammatory condition that can exert significant systemic effects, with its potential association with neurodegenerative diseases being increasingly investigated. Chronic systemic inflammation induced by periodontitis can lead to blood-brain barrier dysfunction and neuroinflammation, factors that contribute to the pathogenesis of these conditions. Furthermore, oral pathogens and their products can migrate to the brain, activating immune responses and accelerating the neurodegenerative process. This research aimed to explore the association between PE and two major neurodegenerative diseases: Parkinson's Disease (PD) and Alzheimer's Disease (AD). To achieve this, two distinct studies were developed. The first, an observational case-control study, involved 84 individuals with PD (cases) and 80 individuals without any neurodegenerative disease (controls). Participants underwent a complete periodontal examination, including plaque indices, probing depth, and crevicular fluid collection to quantify *Porphyromonas gingivalis* counts. The association between Periodontal Disease (PD) and PE was evaluated through univariate and binary logistic regression analyses. A strong risk association was observed between PD and PE [OR=3.99 (2.00-7.59); $p < 0.001$], with a parallel increase in risk correlating with greater PE severity. Additionally, individuals with PD showed significantly higher levels of *Porphyromonas gingivalis* compared to the control group, suggesting a potential role in promoting oral dysbiosis and the influence of systemic inflammation on PD pathophysiology. The second study consisted of a systematic literature review and meta-analysis on PE and AD, including 280 patients (141 with AD and 139 without AD) from 5 meta-analyzed studies. The prevalence of PE in individuals with AD was 63.1% and 43.1% in those without AD, with no significant differences between the groups. Although the data indicated a high prevalence of PE in individuals with AD and a greater severity of clinical periodontal parameters, the heterogeneity of the studies, risk of bias, and low methodological quality limited the certainty of the evidence. These findings support the hypothesis that periodontal health may influence neurodegenerative processes. However, further well-designed and methodologically rigorous clinical studies are needed to clarify the mechanisms underlying this association and to assess its potential impact on the prevention and management of neurodegenerative diseases.

Keywords: neurodegeneration; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; periodontitis; systemic inflammation; *Porphyromonas gingivalis*; case-control study; systematic review; meta-analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Desenho esquemático apresentando a diferenciação das células T, em estado de quiescência (em repouso), mediada pela ação de Interleucinas, diferenciando-as em subgrupos de linfócitos TH.....	15
Figura 2 — Desenho esquemático apresentando a hipótese da cascata amiloide. Inicia-se o processo pelo estresse oxidativo de células do sistema neural (Micróglia e Astrócito) que reagem liberando citocinas pró inflamatórias que resultará no processo de neurodegeneração em específicas áreas cerebrais, e manifestando fisicamente com sinais e sintomas da doença de Alzheimer.....	17
[Artigo I] Figura 1 — Fluxograma da estratégia de amostragem.....	57
[Artigo II] Figura 1 — Study selection flowchart.....	79
[Artigo II] Figura 2 — Meta-analysis.....	79

LISTA DE TABELAS

[Artigo I] Tabela 1 — Caracterização dos grupos de estudo.....	52
[Artigo I] Tabela 2 — Ocorrência, gravidade e extensão da periodontite entre os grupos do estudo.....	54
[Artigo I] Tabela 3 — Status periodontal e médias das contagens de <i>P. gingivalis</i> nos grupos do estudo.....	55
[Artigo I] Tabela 4 — Correlação entre a contagem de <i>P. gingivalis</i> e parâmetros periodontais nos grupos caso e controle.....	56
[Artigo II] Tabela I — General characteristics of the included studies regarding the characteristics of the sample.....	77
[Artigo II] Tabela 2 — General characteristics of the included studies regarding the characteristics of the sample.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CXCL-1	Growth-Regulated Oncogene-Alpha
CXCL-2	Growth-Regulated Protein-Beta
DA	Doença de Alzheimer
DN	Doença Neurodegenerativa
DPK	Doença de Parkinson
GWAS	Estudo de Associação Genômica Ampla
HLA-DOA	Major Histocompatibility Complex, Class II, DO Alpha
HuR	Núcleo Antígeno Humano
HY	Escala de Hoen & Yahr
IGRF2R	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 2
IL	Interleucina
INF γ	Interferon-Gama
IPL	Índice de Placa
LPS	Lipopolissacarídeo
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MWM	Labirinto Aquático de Morris
NIC	Nível de Inserção Clínica
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
OMS	Organização Mundial da Saúde
PE	Periodontite

PPI	Rede Proteína-Proteína
PS	Profundidade de Sondagem
RNA	Ácido Ribonucleico
SS	Sangramento à Sondagem
STRING	Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF β	Fator de Crescimento Transformador Beta
TH	Células T Auxiliares
TLR	Toll-Like
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNF α	Fator de Necrose Tumoral α
TSDH4	Thrombospondin Type-1 Domain-Containing Protein 4

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 LITERATURA CONSULTADA	14
2.1 Fisiopatologia da periodontite	14
2.2 Fisiopatologia do Alzheimer	15
2.3 Mediadores inflamatórios comuns a periodontite e Alzheimer	17
2.4 Perspectiva clínica da associação entre o Alzheimer e problemas na saúde bucal	19
2.5 Fisiopatologia da doença de Parkinson	21
2.6 Associação da doença de Parkinson e periodontite	22
3 JUSTIFICATIVA	25
4 OBJETIVOS	26
4.1 Estudo caso controle	26
4.2 Revisão sistemática	26
5 HIPÓTESES	27
5.1 Estudo caso controle	27
5.2 Revisão sistemática	27
6 METODOLOGIA EXPANDIDA	28
6.1 Estudo caso controle	28
6.1.1 Caracterização da amostra	29
6.1.2 Coleta de dados dos exames clínicos periodontais	29
6.1.3 Coleta, Transporte e Processamento de Fluido Crevicular Gengival	30
6.1.4 Análise estatística	31
6.2 Revisão sistemática	32
6.2.1 Protocolo e registro	32
6.2.2 Critérios de elegibilidade	32
6.2.3 Fontes de informações e estratégias de busca	33
6.2.4 Extração de Dados	34
6.2.5 Avaliação da Qualidade Metodológica	34
6.2.6 Avaliação do Risco de Viés	35
6.2.7 Desfechos	35
6.2.8 Síntese e Análise de Dados (Meta-análise)	36
6.2.9 Análise da Certeza da Evidência	36
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
7.1 Artigo I	37

7.2 Artigo II	58
8 CONCLUSÃO	95
REFERÊNCIAS	96
ANEXO 1 — Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	107
ANEXO 2 — Carta convite a ser enviada para possíveis colaboradores	109
ANEXO 3 — MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE).	110
ANEXO 4 — Association between periodontitis, Parkinson’s disease, and Porphyromonas gingivalis levels: A case-control study	112
ANEXO 5 — Prevalence and Severity of Periodontitis clinically diagnosed in patients with Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis	127

1 INTRODUÇÃO

O termo doença periodontal define-se por processo imuno inflamatório que acomete o tecido gengival e/ou tecido ósseo. Quando há o comprometimento apenas do tecido gengival, estas doenças são caracterizadas como gengivite, e quando há envolvimento ósseo, no processo, são caracterizadas como periodontite (PE) (ABN, 2022; Barbosa, 2012; Cekici *et al.*, 2014; Darveu, 2010). Determinam-se como causas para o aparecimento desta condição na cavidade bucal a alteração da microbiota bucal, na formação de um biofilme patogênico, associada normalmente a uma redução da resposta imunológica, e uma alteração do meio bucal. O biofilme em desenvolvimento vai progressivamente afetando os tecidos de suporte dos elementos dentários iniciando por um processo de inflamação e danos ao tecido gengival, com ou sem envolvimento de tecido ósseo (Antonini *et al.*, 2013; Hajishengallis, 2015; Tonetti; Greenwell; Kornman, 2018).

A PE é uma doença multifatorial que estende desde a causas locais como sistêmica para surgimento e progressão. É evidenciado pela literatura que fatores de risco como tabagismo e diabete influenciam diretamente na progressão da doença, bem como resultados na remissão ou controle de paciente submetidos a tratamento periodontal. A recente classificação das doenças periodontais trouxe ênfase à forte influência sistêmica na manifestação e curso da doença periodontal, reforçando a importância da multidisciplinariedade em tratamentos de pacientes acometidos por PE e que apresentem hábitos nocivos, síndromes metabólicas, doenças inflamatórias ou imuno inflamatórias (Antonini *et al.*, 2013; Barbosa, 2012; Tonetti; Greenwell; Kornman, 2018).

Investigam-se outras doenças sistêmicas que se associam à PE, dentre elas as doenças neurodegenerativas. Aponta-se que mediadores inflamatórios associados a PE, bem como a microbiota disbiótica presente nas bolsas periodontais, podem migrar via corrente sanguínea, através do epitélio ulcerado, para outros sistemas do organismo, provocando danos (Antonini *et al.*, 2013; Barbosa, 2012; Hajishengallis, 2015; Holmer *et al.*, 2018; Jeffcoat, 2014; Lievksi *et al.*, 2018).

Dentre as condições neurodegenerativas, a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DPK) têm sido amplamente estudadas quanto a possível

influência da inflamação sistêmica crônica proveniente da PE (Chen *et al.*, 2017; Dominy *et al.*, 2019; Ide *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2020). A DA caracteriza-se pela perda progressiva da memória e das funções cognitivas, associada a deposição extracelular de placas beta amiloide e à formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares (Ge *et al.*, 2024). Já a DPK é caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, levando a sintomas motores e cognitivos (Cabreira; Massano, 2019). Ambas as doenças compartilham características comuns com envolvimento de processos neuro inflamatórios, estresse oxidativo, e disfunções imunológicas que podem ser exacerbados por inflamações crônicas periféricas, com a PE (Heneka *et al.*, 2015; Tansey; Goldberg, 2010).

A hipótese é que a PE pode atuar como fator de risco modificável para essas doenças neurodegenerativas, assim é de grande relevância, principalmente quando se avalia o cenário de envelhecimento populacional crescente e aumento da incidência de demências. A inflamação crônica de baixo grau, induzida por doenças periodontais, pode representar uma via patológica comum para aceleração de processos de neurodegeneração, impactando negativamente na qualidade de vida de pacientes com DA ou DPK (Chen *et al.*, 2017; Holmes *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2018).

Diante desse cenário, é fundamental aprofundar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da PE, DA, e DPK, especialmente no que se refere aos marcadores inflamatórios passíveis de intervenção precoce. Além disso, torna-se essencial analisar as evidências epidemiológicas, os processos biológicos envolvidos e as implicações clínicas da associação entre a PE e as doenças neurodegenerativas. Portanto este estudo propõe apresentar uma revisão sistemática e meta-análise da associação entre em PE e DA, e um estudo caso controle sobre a associação entre PE e a DPK.

2 LITERATURA CONSULTADA

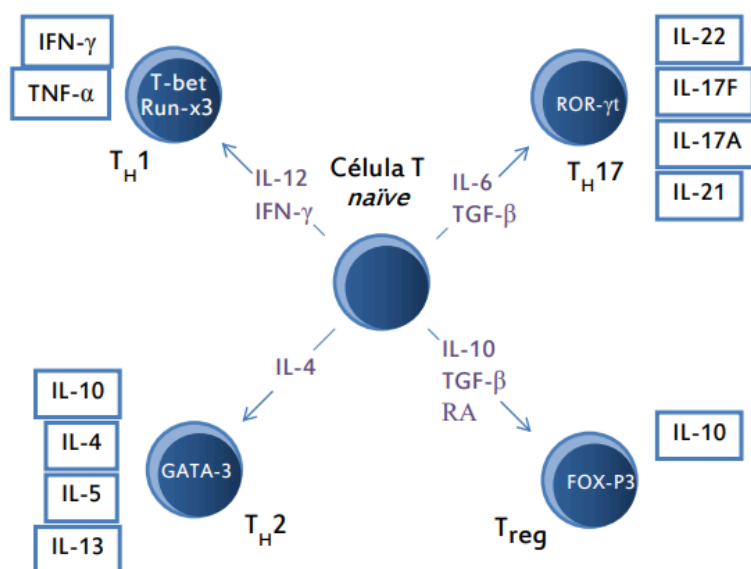
2.1 Fisiopatologia da periodontite

A PE está relacionada a uma perturbação da homeostase da microbiota residente associada a resposta imunológica do hospedeiro, ou seja, não há uma participação única e independente da microbiota bucal no estabelecimento e progressão da doença, sem que haja estímulo de mediadores inflamatórios que alteram suas características, provocando uma disbiose (Tonetti; Greenwell; Kornman, 2018). Neste caso o biofilme altera sua organização desencadeando crescimentos e reduções de bactérias que vão estimulando reações do sistema imune que tentam reestabelecer o equilíbrio, contudo as presenças dos mediadores inflamatórios nos tecidos periodontais vão causando destruição (Antonini *et al.*, 2013; Barbosa, 2012; Hajishengallis, 2015).

Na placa bacteriana que estende-se na superfície dentária, e alojam nas bolsas periodontais, destacam-se bactérias gram negativos anaeróbios, dentre elas conhecida como periodontopatógeno, a *Porphyromonas gingivalis* apresenta alto grau de virulência, liberando toxinas que destroem os tecidos de suporte e induzem a liberação de mediadores inflamatórios que tenderão a destruir estas bactérias, contudo os metabolitos do processo produzem danos ao ligamento periodontal e osso alveolar (Antonini *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2025; Villar; Paladin; Cossatis, 2024). Frente a disbiose, há a resposta inata do sistema imune do hospedeiro, iniciando-se pela ativação dos receptores tipo Toll-Like (TLR), encontradas na membrana plasmática de células de defesa, como neutrófilos e monócitos (Silva *et al.*, 2025). A ligação desses receptores a componentes microbianos, como o lipopolissacarídeo (LPS), desencadeiam series de reações a fim de recrutar células de defesa como neutrófilos, leucócitos, macrófagos polimorfos nucleares. O reconhecimento destes patógenos e suas toxinas pode ativar a resposta imune adquirida, provocando a diferenciação de células T (Barbosa, 2012; Silva *et al.*, 2025).

A ativação da resposta imune adquirida dá-se pela ação de citocinas pró inflamatórias como a interleucinas (IL): IL-12, IL-4, IL-6 associadas ao IFN- γ e TGF- β , diferenciado em células T respectivamente em: Th1, Th2, Th17 ou células T-reguladoras (Barbosa, 2012; Cekici *et al.*, 2014).

Figura 1 — Desenho esquemático apresentando a diferenciação das células T, em estado de quiescência (em repouso), mediada pela ação de Interleucinas, diferenciando-as em subgrupos de linfócitos T_H.



Fonte: Almeida, 2013 (adaptado).

As interleucinas como mediadores inflamatórios, assim como células de defesa, e bactérias presentes no biofilme disbiótico não ficam estritamente alojadas nos sítios afetados pela PE. Podem facilmente migrar pelos vasos sanguíneos, dilatados por ação de aminas-vasodilatadoras, liberadas por mastócitos. Conhecendo este sistema fundamenta o surgimento de hipóteses e busca por correlação destes mediadores, células e bactérias com danos a outros sistemas, além do estomatognático (Barbosa, 2023; Cekici *et al.*, 2014).

2.2 Fisiopatologia do Alzheimer

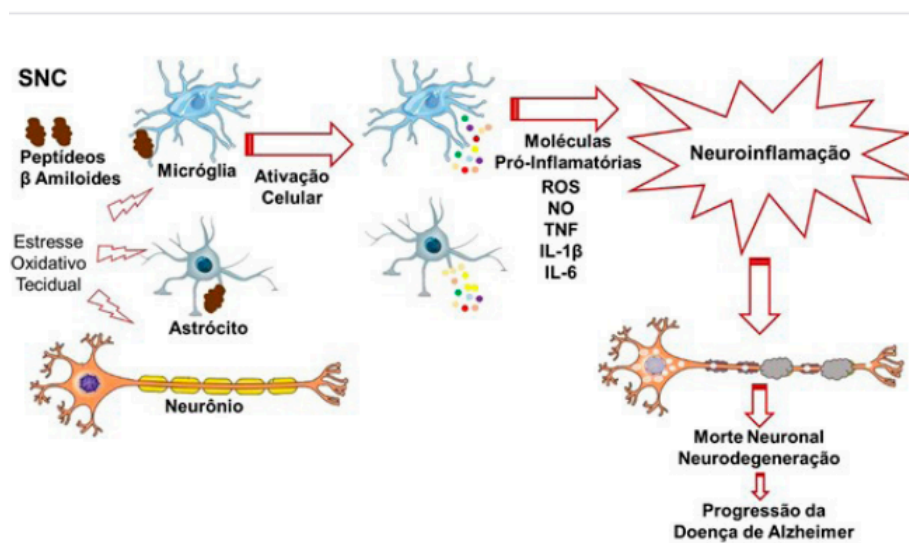
Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que mais 55 milhões de pessoas no mundo apresentam quadro de demência, e cerca de 60-80 % destes casos a DA é o diagnóstico. No Brasil prevê-se que esta doença acomete cerca de 1,2 milhões de pessoas, contudo não excluem deste valor pacientes ainda não diagnosticados, mas que apresentam quadro de demência, e sem intervenção médica no curso da progressão (Araújo, 2023; Machado; Carvalho; Sobrinho, 2020; Sereniki; Vital, 2008).

O avanço da idade, predisposição genética, presença de hábitos nocivos, como tabagismo, e doenças cognitivas são considerados fatores de risco para a DA. O conhecimento destes fatores favorece a iniciativa de cuidados preventivos e nortear diagnóstico, bem como propostas de tratamento. Bem como o conhecimento da fisiopatologia da doença contribuem para compreender o surgimento e progressão da doença (Araújo, 2023; Machado; Carvalho; Sobrinho, 2020; Silva *et al.*, 2025). O processo de neurodegeneração da DA pode ser explicado por duas teorias: a hipótese da cascata amilóide e a hipótese colinérgica.

No envolvimento da cascata amilóide, há um processo degenerativo dos neurônios em regiões do cérebro que são responsáveis pela parte cognitiva, motora, sensoriais. Uma avaliação histológica da massa cerebral degenerada, pela progressão de uma doença neurodegenerativa, apresenta altos níveis de depósito de proteínas α -sinucleína, tau e β -amilóide. Esses peptídeos alteram estruturalmente outras proteínas tornando-as patológicas (Ge *et al.*, 2024; Machado; Carvalho; Sobrinho, 2020; Sereniki; Vital, 2008).

Correlacionam o processo neurodegenerativos da doença com a atividade proteolítica aumentada, em que as clivagens de precursores específicos contribuem para o depósito de β -amilóides, e formação da placa senil, um agregado de fragmentos desta proteína. Concomitante, desencadeia a formação de novos fibrilares intracelulares com envolvimento do peptídeo Tau hiperfosforilado, ativando uma reação inflamatória que consequentemente afeta células neurais como astrócitos e micróglia. Estas células desempenham um papel de defesa cerebral, que quando ativadas secretam mediadores pró inflamatórios, citocinas e quimiocinas, desencadeando uma neuroinflamação. As citocinas e quimiocinas relacionadas à ativação de células glia são respectivamente IL-1 β , IL-6, TNF- α , e CXCL-1 e CCL2. Entende-se que as células glia quando ativadas secretam do interior de seu núcleo antígeno humano R (HuR) que quando liberados no citoplasma celular estimula o aumento na produção de mediadores pró inflamatórios, e a sinalização para células do sistema imune inato migrarem para a região (Ge *et al.*, 2024; Machado; Carvalho; Sobrinho, 2020; Sereniki; Vital, 2008).

Figura 2 — Desenho esquemático apresentando a hipótese da cascata amiloide. Inicia-se o processo pelo estresse oxidativo de células do sistema neural (Micróglia e Astrócito) que reagem liberando citocinas pró inflamatórias que resultará no processo de neurodegeneração em específicas áreas cerebrais, e manifestando fisicamente com sinais e sintomas da doença de Alzheimer.



Fonte: Machado; Carvalho; Sobrinho, 2020 (adaptado).

2.3 Mediadores inflamatórios comuns a periodontite e Alzheimer

A PE é uma doença que associa uma disbiose com a resposta imune do hospedeiro. Nesta resposta, inicia-se com a operação do sistema imune inato, que desencadeia processos de sinalização para recrutamento de células mais específicas na tentativa de conter a progressão da doença, por meio da liberação de citocinas pró inflamatórias. Uma das mais relevantes citocinas são liberadas pelos mastócitos, a TNF- α que atua no estímulo das células endoteliais para expressar molécula de adesão em sua superfície, e permitir a migração leucocitária e neutrófilos (Barbosa, 2012).

Por meio das células apresentadoras de antígeno é desencadeada a resposta imune inata com a diferenciação do grupo de células Th naive em linfócitos Th1, Th2, principalmente. Estas células são responsáveis pela liberação de citocinas dentre elas interleucinas: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, INF γ , IL-12 (Barbosa, 2012; Cekici *et al.*, 2014; Darveau, 2010).

Sabe-se que a resposta imune do hospedeiro não fica restrita a um local, as células de defesa, mediadores inflamatórios e até mesmo antígenos migram pelo

sistema circulatório interagindo com outros tecidos (Fadzli *et al.*, 2024). A *P. gingivalis* é um patobionte capaz de migrar tanto pela permeabilidade vascular no epitélio da bolsa, quanto por via do nervo trigêmeo, que permite sua translocação ao cérebro (Dioguardi *et al.*, 2020; Hajishengallis, 2015; Villar; Paladini; Cossatis, 2024). A literatura sustenta que a correlação da doença periodontal e a DA está na resposta imune do hospedeiro, principalmente por mediadores pró inflamatórios em comum na cascata de inflamação nos tecidos periodontais, e neurais (Dhingra *et al.*, 2021; Dioguardi *et al.*, 2020).

Notam-se citocinas comuns à neuroinflamação na DA e resposta imune na PE. A IL-6, IL-1 β e TNF- α , por exemplo são encontradas em altos níveis na corrente sanguínea na presença de ambas as doenças, e provocam reações hepáticas como elevação da proteína C reativa, principal responsável pela sinalização inflamatória sistêmica. Ou seja, o impacto destes mediadores pode desencadear danos simultâneos as estruturas do periodonto bem como nas células neurais do sistema nervoso central (Dhingra *et al.*, 2021; Holmer *et al.*, 2018; Kaur; Uppor; Naik, 2016; Machado; Carvalho; Sobrinho, 2020; Sadrameli; Bathini; Alberi, 2020; Sensever *et al.*, 2018).

Zhang *et al.* (2020) conduziram um estudo experimental caso-controle em camundongos. Foram selecionados 60 camundongos, sendo 30 jovens e 30 camundongos de meia idade. Nos grupos caso e controle 15 eram jovens e 15 de meia idade, totalizando 30 em cada grupo. Aos camundongos do grupo controle foi inoculada a bactéria *P. gingivalis*, e no grupo controle apenas a microbiota residente.

Utilizaram o teste comportamental Labirinto Aquático de Morris (LAM) para avaliar a capacidade de aprendizagem espacial e de memória. Após seis semanas os camundongos foram sacrificados e análises laboratoriais foram realizadas. Teste imunohistoquímico, com marcadores para citocinas pró inflamatórias: IL-6, TNF α e IL-1 β . Bem como o teste Elisa para contagem dos níveis das citocinas. Observou-se neste estudo que camundongos de meia idade infectados com o periodontopatógeno apresentaram alterações relevantes a capacidade cognitiva em relação aos do grupo controle, assim como níveis elevados dos mediadores pró inflamatórios marcados. Em relação ao grupo jovem, tanto no grupo caso como controle não observaram alterações significantes. Conclui-se neste estudo que a infecção pela *P. gingivalis* desencadeou processo neuroinflamatório, induzido pela idade, já que a modulação da liberação de mediadores pró inflamatórios foi maior

em camundongos de meia idade. Este estudo não conseguiu relacionar a doença periodontal como fator de risco para a DA, porém sua causalidade no surgimento de quadro de demência foi comprovada, permitindo sugerir a hipótese de a PE desempenhar um papel no surgimento, e ou progressão da DA.

2.4 Perspectiva clínica da associação entre o Alzheimer e problemas na saúde bucal

Estudos também trazem uma perspectiva clínica de causalidade entre doenças bucais e DA. A redução da capacidade cognitiva dos pacientes com doenças neurodegenerativas contribui para que haja nesta população uma alta incidência de problemas na saúde bucal. Com o avanço da DA, estes pacientes vão apresentando um declínio nos cuidados básicos de higiene bucal, tornando a cavidade bucal susceptível a desenvolver patologias relacionadas ao acúmulo de biofilme e resposta inflamatória que podem trazer danos aos tecidos periodontais (Fadzli *et al.*, 2024; Holmer *et al.*, 2018, Sadrameli; Bathini; Alberi, 2020; Siqueira; Vincis; Guimarães, 2021; Sochocka, 2017; Telle; Silva; Vidal, 2020; Villar; Paladini; Cossatis, 2024).

Warmiling, Santos e Mello (2016) realizaram um estudo exploratório, descritivo para verificar a atenção a saúde bucal de idosos com a DA. Neste estudo realizou-se entrevista com 30 cuidadores para compreender como atuavam no cuidado e higiene oral da cavidade bucal dos pacientes com DA. Através de questionários que posteriormente foram submetidos à técnica de Análise de Conteúdo, identificou-se a dificuldade do cuidador em conseguir orientar ou até mesmo realizar a higiene bucal de idosos com DA. Observou-se situações em que o próprio idoso realiza a higienização, sendo apenas conduzido como um exercício cognitivo para lembra-se de realizar e ser direcionado ao local apropriado. Em outros casos, alguns cuidadores realizam a higienização, enfrentado constantemente a recusa no auxílio, além de gerar um episódio de estresse que perturba o estado mental do idoso, portanto realizam uma higienização precária diante das limitações. Este mesmo estudo trouxe ênfase nos possíveis efeitos sistêmicos que uma má saúde bucal pode desencadear no quadro de saúde do idoso com DA.

Entende-se que indivíduos com DA apresentam progressão da PE com graves danos ao periodonto. Os parâmetros clínicos utilizados na avaliação da

doença apresentam índices maiores e mais graves quando comparados a grupos controle, i.e. sem a doença neurodegenerativa associada (Zhang *et al.*, 2020).

Chen e colaboradores, em 2017 na cidade de Taiwan, desenvolveram uma coorte retrospectiva utilizando dados do National Health Insurance Research Database (NHIRD) para compreender a relação entre PE crônica (PC) e o risco de desenvolver DA. A coorte exposta incluiu 9.291 indivíduos com diagnóstico de PC entre 1997 e 2004, enquanto a não exposta foi composta por 18.672 indivíduos. Como resultado, pacientes expostos a PC apresentaram um risco 1,70 vezes maior de desenvolverem DA do que indivíduos não expostos (HR ajustado: 1,707; IC 95%: 1,152–2,528; $p = 0,0077$). Parte da conclusão desse estudo foi considerar as estratégias de prevenção e tratamento de PC como possíveis estratégias para reduzir o risco de DA.

Outro aspecto importante a ser considerado na relação entre PE e DA, é a participação da PE na progressão de doenças neurodegenerativas (Dominy *et al.*, 2019). O estudo de Ide *et al.* (2016) foi uma coorte de duração de 6 meses, que acompanhou 60 indivíduos com DA leve a moderada, observando o estado cognitivo. Os participantes receberam avaliação clínica bucal completa, diagnosticando doenças, entre elas a PE. A presença de PE inicialmente não estava relacionada ao estado cognitivo basal, mas foi associado a um aumento seis vezes na taxa de declínio cognitivo ao longo dos seis meses.

Outro estudo que se assemelha a metodologia de Ide *et al.* (2016), foi desenvolvido por Holmer *et al.*, em 2018. O estudo de coorte prospectivo recrutou 60 pacientes com DA leve a moderada, de clínicas especializada no Reino Unido. Foram realizados exames cognitivos, bem como exame bucal completo, diagnosticando 30 casos de PE, grave a moderada, entre o grupo. O estado cognitivo foi avaliado inicialmente, e após 6 meses de acompanhamento, destacando que indivíduos com diagnóstico de PE apresentaram maior declínio cognitivo frente aos indivíduos que não apresentavam esta condição periodontal. Os parâmetros clínicos nível de inserção clínica (NIC) e profundidade de sondagem (PS) foram correlacionados positivamente com a magnitude do declínio cognitivo. Os resultados desse estudo corroboram com o de Ide *et al.* (2016), sobre a necessidade de um manejo multidisciplinar, incluindo a atenção a saúde bucal, de indivíduos diagnosticados com DA.

2.5 Fisiopatologia da doença de Parkinson

DPK é uma doença neurodegenerativa que afeta o sistema nervoso central, desencadeando a disfunção dos sistemas dopaminérgicos, noradrenérgico, serotoninérgico e colinérgico. Apresenta sinais e sintomas motores e cognitivos, sendo os mais clássicos: os tremores, rigidez, alterações na fala, perda de memória, distúrbios do sono (ABN, 2022; Cabreira; Massano, 2019; Di Monte, 2003; Einarsdóttir *et al.*, 2009).

A DPK que tem alta incidência correlacionada com os fatores de risco: idade, comum em indivíduos com idade entre 65-70 anos; sexo, maior incidência entre homens; e fatores ambientais, como a ocupação e a exposição a pesticidas, e metais pesados, ao longo da vida. Segundo a OMS, cerca de 1% da população mundial com faixa etária acima de 65 anos possuem a doença. A maioria dos casos possuem uma etiologia multifatorial com envolvimento de fatores externos associados a mutação poligênicas (ABN, 2022; Cabreira; Massano, 2019; Di Monte, 2003).

A fisiopatologia da doença caracteriza-se como complexa, e entende-se que está relacionada a degeneração de neurônios na área compacta da substância negra e acúmulo de α -sinucleína na região do córtex cerebral, popularmente conhecido como massa cinzenta, tronco cerebral e medula espinhal (Hoehn; Yahr, 1967; Lyra *et al.*, 2020; Werneck, 2010).

A DPK faz parte do grupo de sinucleinopatias, doenças que apresentam alteração funcional da proteína α -sinucleína. O depósito desta proteína nos tecidos neurais forma o chamado corpos de Lewy nas células nervosas, que desencadeia um processo de neurodegeneração e perda funcional do tecido. É um fenômeno que se estende a uma região do cérebro, a substância negra pars compacta, na qual concentra-se grande número de neurônios dopaminérgicos, responsáveis pela produção da dopamina (Hoehn; Yahr, 1967; Lyra *et al.*, 2020; Werneck, 2010; Wen *et al.*, 2023).

Classifica-se a progressão da doença em cinco estágios, que se baseiam nas manifestações clínicas da doença, associado ao avanço da degeneração cerebral (ABN, 2022; Werneck, 2010). São 5 estágios:

- Estágio 1: presença de alterações unilateral do corpo, sem comprometimento funcional considerável;
- Estágio 2: a um avanço do comprometimento corporal, apresentando alterações bilaterais, sem atingir o equilíbrio;
- Estágio 3: comprometimento bilateral avançando, considerado de leve a moderado, com interferência no equilíbrio corporal, mas o indivíduo apresenta independência funcional;
- Estágio 4: o indivíduo apresenta incapacitação nas atividades motoras graves, contudo ainda consegue realizar movimentos como se levantar e se manter em pé sem auxílio;
- Estágio 5: O indivíduo já não apresenta capacidade motora, normalmente está completamente dependente de manobras de transferência para sentar-se ou deitar-se.

2.6 Associação da doença de Parkinson e periodontite

Entende-se que na DPK o comprometimento motor está associado a redução progressiva do indivíduo a realizar práticas diárias de cuidado e higiene pessoal de forma autônoma. A maioria dos estudos que correlacionam problemas na saúde bucal do indivíduo com DPK associam o comprometimento motor do paciente com a redução no cuidado com a higiene bucal (Einarsdóttir *et al.*, 2009; Hanaoka; Kashihara, 2009; Kaur; Uppor; Naik, 2016; Lyra *et al.*, 2020; Pardo *et al.*, 2024; Samot *et al.*, 2025). A maioria destes são estudos transversais que apresentam resultados que sustentam a correlação da alta incidência de doenças periodontais com a diminuição da atividade motora dos indivíduos com DPK. A hipótese que exista uma interação da fisiopatologia PE e DPK é sustentada, contudo com escassos estudos que investigam esta possibilidade (Hanaoka; Kashihara, 2009; Kaur; Uppoor; Naik, 2016; Lyra *et al.*, 2020; Rozas; Tribble; Jeter, 2021; Samot *et al.*, 2025).

Lyra *et al.* (2020) realizaram um estudo transversal que reuniu pacientes da Associação Portuguesa de Doentes com DPK que apresentassem PE e variações. A amostra, n=28, foi submetida a uma avaliação motora e cognitiva para definir o estágio da DPK de cada indivíduo. Em seguida foram submetidos a uma sondagem

periodontal de boca toda, coletadas informações de autopercepção de qualidade de vida, impactos na saúde bucal, e por fim presença ou ausência do sinal clínico xerostomia. A prevalência da PE foi alta, cerca de 75% dos participantes apresentaram comprometimento dos tecidos periodontais, e 46,4% dos casos foram considerados graves. O estudo ainda sugeriu que considerassem a possibilidade do impacto da carga inflamatória da PE na fisiopatologia da DPK.

González-Piñeiro *et al.* (2022) conduziram um estudo transversal na Espanha para investigar a associação entre a PDK e a saúde periodontal. A pesquisa envolveu pacientes diagnosticados com Parkinson e um grupo controle saudável, submetidos a exames clínicos periodontais completos que avaliaram parâmetros como PS, IP, NIC. Os resultados revelaram que os indivíduos com DPK apresentaram maior prevalência e gravidade de PE, piores indicadores clínicos em comparação ao grupo controle. Mesmo após ajustes para possíveis fatores de confusão, a presença de DPK permaneceu significativamente associada a uma pior condição periodontal. Os autores concluíram que as limitações motoras características da DPK podem comprometer a higiene bucal, e conseqüentemente, aumentar o risco de doença periodontal, ressaltando a importância de estratégias preventivas e de manejo odontológico voltado para essa população.

Jeong *et al.* (2021) conduziram uma coorte retrospectiva para avaliar a associação da PE com o risco de desenvolvimento da DPK. O estudo reuniu dados de 6.285.684 participantes, sem diagnóstico prévio de DP, acompanhados entre os anos de 2009 e 2017. Os dados indicaram que a presença de PE esteve associada a um aumento significativo no risco de DP, especialmente em indivíduos que necessitavam atendimento odontológicos adicionais. A análise mostrou que a combinação entre a PE e síndrome metabólica aumentou ainda mais esse risco. Além disso, a gravidade da PE influenciou a magnitude da associação. Os autores concluem que a manutenção da saúde bucal, e o tratamento adequado da PE podem ser estratégias importantes para prevenção de DPK, destacando a importância do atendimento multidisciplinar desta população.

Botelho *et al.* (2020) exploraram a relação dos mecanismos biológicos da PE e a DPK, realizando um estudo que analisou a relação da rede proteína-proteína marcando genes que transcrevem proteínas comuns a estas duas doenças. Utilizaram o catálogo dos Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) do Instituto Europeu de Bioinformática que reúne informações sobre expressões

fenotípicas e suas variações de genes que as correspondem. Do catálogo, extraiu-se dados estatísticos que correspondentes ao GWAS de PE relacionado a uma amostra de 100.903 indivíduos com diferentes ascendências. A mesma triagem foi realizada no catálogo para DPK, obtendo uma amostra de 1.640.901 indivíduos de distintas ascendências. Contudo não se obteve dados, dentro do catálogo GWAS, que apresentassem mapeamento entre genoma e fenótipo associando as duas doenças.

Para analisar a rede proteína-proteína (PPI) tanto da DPK quanto da PE utilizaram o programa STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins), uma ferramenta utilizada para realizar a análise funcional de genes com a qual identificam-se possíveis interações físicas entre proteínas. Conhecendo estas interações é possível identificar fatores moleculares comuns a diferentes patologias, e sugerir a manifestação de doenças secundárias ao surgimento de uma doença base, ou a forma de progressão de uma doença estar relacionada à uma pré-existente.

A análise da permeabilidade da barreira hematoencefálica foi realizada através do banco de dados Protein Atlas, considerando-se a expressão do RNA e aspectos bioquímicos da proteína, para determinar a previsibilidade de transpassá-la. O resultado apresentou uma importante ligação entre a rede de proteína-proteína da DPK e da PE. Apontou proteínas não estudadas no âmbito da odontologia que possivelmente podem estar ligadas ao curso da PE, a IGF2R e HLA-DOA, respectivamente desempenhando papéis de transportadora e moduladora. Estas proteínas são recentes alvos de estudos sobre fatores que corroboram para a manifestação e progressão de doenças neurodegenerativas, principalmente a DPK. Outro aspecto importante neste estudo, foi a considerar uma possível relação entre a proteína TSDH4, constituinte de microfibrilas do ligamento periodontal adulto, e a proteínas da barreira hematoencefálica. A avaliação do nível de TSDH4 em pacientes com DPK apresentou-se elevada em áreas do cérebro associadas a doença. O estudo apontou possíveis interações de rede de proteínas da PE e da DPK como forma de corroborar com linhas de pesquisas propondo pontos de partidas para investigações em busca de vínculo entre as patologias dessas doenças.

3 JUSTIFICATIVA

As doenças neurodegenerativas têm sido alvo de estudos no âmbito odontológico, nos quais buscam associar a fisiopatologia destas doenças com a PE. Nestas pesquisas, patógenos periodontais, bem como mediadores inflamatórios estão sendo investigados como possíveis fatores em comum com o surgimento e progressão de doenças neurodegenerativas. A maioria destes estudos sugerem em suas conclusões a condução de mais pesquisas que corroborem para a continuidade destas investigações e reforcem a existência da associação entre estas doenças (Botelho *et al.*, 2020; Cébrian *et al.*, 2014; Dhingra *et al.*, 2021; Di Monte, 2003; Dioguardi *et al.*, 2020; Einarsdóttir *et al.*, 2009; Ge *et al.*, 2024; Flores; Rossi; Schmidt, 2011; Wen *et al.*, 2023)

Uma das principais hipóteses levantadas sobre esta questão é que a presença da PE, e a fisiopatologia desta doença, apresente um efeito sistêmico capaz de atingir áreas do cérebro que são relacionadas principalmente a DA e a DPK (Botelho *et al.*, 2020; Cébrian *et al.*, 2014; Cekici *et al.* 2014; Dioguardi *et al.*, 2020; Hajishengallis, 2015; Lievksi *et al.*, 2018; Pardo *et al.*, 2024). Essas doenças afetam partes do córtex cerebral com degradação progressiva do tecido neural, sem possibilidade de reversibilidade dos danos (ABN, 2022; Perry, 2010). O tratamento consiste em retardar essa progressão por meio de fármacos e terapias comportamentais, e investigar e tratar possíveis fatores que interfiram no curso do tratamento. A diabetes, obesidade e hábitos nocivos como, tabagismo e consumo de bebida alcoólica, são fatores que merecem atenção no tratamento e controle, pois há fortes indícios na literatura que contribuem para avanços nos estágios de uma doença neurodegenerativa (ABN, 2022; Chen et a., 2005; Hoen; Yahr, 1967; Sereniki; Vital, 2008).

Almeja-se que este conhecimento possa gerar estratégias preventivas direcionadas a saúde bucal destes indivíduos, e redução da gravidade de comorbidades associadas a condição periodontal, minimizando assim complicações debilitantes na evolução clínica do paciente com DA e DPK. Este conhecimento multidisciplinar pode produzir impacto na promoção da saúde bucal e sistêmica visando melhor qualidade de vida para indivíduos com DA e DPK.

4 OBJETIVOS

4.1 Estudo caso controle

Objetivo geral: Avaliar aspectos clínicos, epidemiológicos e associações de risco entre PE e DPK em relação a indivíduos sem doenças neurodegenerativas por meio de um estudo caso-controle.

Objetivos específicos:

- Determinar o índice de placa, a condição periodontal [através dos parâmetros clínicos periodontais de sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NIC) e a prevalência de PE em indivíduos com a DPK em relação a indivíduos sem estas doenças (controles).
- Descrever as variáveis de risco associadas à presença de PE em indivíduos com a DPK em relação a indivíduos controles.
- Quantificar a contagem de *P. gingivalis* entre indivíduos com DPK e controles com e sem PE.

4.2 Revisão sistemática

Objetivo geral: Sumarizar sistematicamente e meta-analisar as informações da literatura científica sobre a prevalência de PE clinicamente diagnosticada em pacientes com DA.

5 HIPÓTESES

5.1 Estudo caso controle

- Indivíduos com DPK possuem maior prevalência e gravidade de PE quando comparados aos controles.
- Indivíduos com DPK possuem piores parâmetros clínicos periodontais, expressos em IPL, PS, SS, NIC e maiores contagens de *P. gingivalis* quando comparados aos controles.

5.2 Revisão sistemática

- A literatura aponta que pacientes diagnosticados com a DA apresentam alta prevalência de PE, sugerindo uma possível associação entre este comprometimento cognitivo e a PE.

6 METODOLOGIA EXPANDIDA

6.1 Estudo caso controle

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), conforme a Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 (CAAE: 48798321.0.0000.5149) (Anexo 1). Os indivíduos concordaram e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1), em alguns casos por indivíduos tutelados, ou responsáveis.

Este estudo seguiu o check list da ferramenta STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) que propõe 22 itens de verificação para a estruturação de um relatório.

O perfil da amostra foi de indivíduos com PE com ou sem DPK, homens ou mulheres, com idade ≥ 55 anos que não apresentaram alterações sistêmicas graves (ASA IV), tinham no mínimo 10 elementos dentários em boca, não tinham realizado tratamento periodontal nos últimos 6 meses, ou tinham utilizado antimicrobianos ou anti-inflamatórios, nos últimos 3 meses.

Os participantes foram triados em consultórios particulares, lares de longa permanência em Belo Horizonte, programas de apoio às pessoas com doenças neurodegenerativas que permitiram a entrada dos pesquisadores aos locais, e que concederam formalmente a permissão, através da carta convite (Anexo 2). A busca por estes lugares foi inicialmente realizada por um mapeamento das regiões próximas a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), e caso fosse necessário, para atingir o número determinado da amostra desta pesquisa, a expansão regional em buscas de outras instituições. O contato foi realizado previamente com os responsáveis pelo local através de telefone, ou mensagens, que caso aceitassem participar, eram realizados os agendamentos. Nestes contatos foram enviadas as cartas convite com apresentação prévia dos pesquisadores envolvidos, bem como a proposta deste projeto.

Os critérios de exclusão foram: pacientes fumantes, diabéticos, com terceiros molares (exceto totalmente eruidos e na posição do segundo molar), dentes com impossibilidade de determinar a junção cimento-esmalte, graves alterações

morfológicas gengivais, lesões cariosas extensas, procedimentos restauradores iatrogênicos, a presença excessiva de cálculo impedindo a sondagem periodontal.

Foi realizado um cálculo amostral, assumindo uma prevalência esperada de PE de 60% entre indivíduos com, em comparação com 30% entre os controles (Botelho *et al.*, 2020). O cálculo foi realizado utilizando o método Fleiss com correção de continuidade, utilizando o software OpenEpi (Open Epidemiologic Statistics for Public Health, versão 3.01, Boston, MA, EUA). Com base em um nível de significância de 0,05, um poder do estudo de 80% e uma razão caso-controle de 1:1, foi determinado que 84 casos e 84 controles seriam necessários.

6.1.1 Caracterização da amostra

Foram coletadas informações para compreender o histórico odontológico, farmacológico e presença de hábitos nocivos como por exemplo tabagismo, e etilismo.

Para caracterização dos participantes com DPK, além da confirmação do diagnóstico clínico baseado em sua história médica progressa, foi realizado o teste cognitivo o Mini-exame do Estado Mental [Mini Mental State Examination (MMSE)] (Anexo 3). Neste teste foi observado o estado cognitivo do participante, avaliando de forma rápida e padronizada as seguintes funções cognitivas: memória; orientação; atenção; linguagem; cálculo; coordenação viso-espacial. O escore total varia de 0-30 pontos, com a seguinte interpretação: 27–30 pontos (Função cognitiva normal); 21–26 pontos (Comprometimento cognitivo leve); 10–20 pontos (Comprometimento cognitivo moderado) e <10 pontos (Comprometimento cognitivo grave). Enquanto o grupo controle foi posteriormente constituído de cuidadores, membros da família, funcionários dos locais de recrutamento, todos sem qualquer doença neurodegenerativa determinados pelos mesmos critérios de inclusão dos casos.

6.1.2 Coleta de dados dos exames clínicos periodontais

Foi realizado um exame clínico em cada participante utilizando métodos de avaliação para índice de placa visível (IP), sangramento gengival à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS), e nível de inserção clínica (NIC).

O sangramento a sondagem foi analisado, após a inserção da sonda periodontal UNC-15 (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA), no sulco ou bolsa. Aguarda-se 30-60 segundos, para observar se os sítios que foram sondados apresentaram sangramento. Em relação a profundidade de sondagem foi registrado valor correspondente em milímetros da distância entre a margem gengival até o fundo do sulco/bolsa. Enquanto a profundidade de sondagem foi a distância entre a margem gengival até o fundo do sulco/bolsa.

Os examinadores (APMM, AAC, FOC, NAG e VBO) realizaram um estudo piloto para calibração intra e inter-examinadores em 12 pacientes registrando os parâmetros clínicos de SS, PF e NIC, após 15 dias estes exames foram repetidos. Os resultados mostraram valores para o teste Kappa e correlação intra-classe superior a 0,90.

Nesse estudo usamos a classificações propostas pelo American Academy of Periodontology (AAP) e pela European Federation of Periodontology (EFP) (2017) para caracterizar e estadiar os casos de PE. A classificação de 2017, permitiu a estratificação da PE em estágios (I à IV), considerando principalmente nível de inserção clínica interproximal (NIC): Estágio I: ≥ 2 sítios interproximais com NIC de 1 a 2mm e PS ≤ 4 mm e sem perda dentária pela PE Estágio II: ≥ 2 sítios interproximais com NIC de 3 a 4mm e PS ≤ 5 mm; Estágio III e IV foram agrupados em: ≥ 2 sítios interproximais com NIC de ≥ 5 mm e PS ≥ 6 mm. Os casos que não se enquadraram nas definições acima foram considerados no grupo “sem PE”.

Além disso, a extensão da PE foi determinada segundo os critérios estabelecidos pela AAP/EFP, sendo caracterizada como localizada (quando $\leq 30\%$ dos dentes examinados forem afetados) ou generalizada (quando $> 30\%$ dos dentes estiverem acometidos).

6.1.3 Coleta, Transporte e Processamento de Fluido Crevicular Gengival

Para cada participante, foram coletadas amostras de fluido crevicular gengival nos seis sítios dentais não adjacentes com maior PS encontrada associada ao SS. Após a limpeza supragengival do sítio de coleta com gaze estéril, isolamento relativo com roletes de algodão e secagem delicada com jatos de ar, um cone de papel absorvente estéril (#30, Dentsply®) foi introduzido em cada bolsa periodontal e

mantido em posição por 60 segundos. Os cones foram depositados em um único frasco do tipo eppendorf estéril, mantidos em uma caixa térmica a 4°C para transporte e, posteriormente, congelados a -80°C.

As amostras foram re-suspendidas em tampão TE. A extração do DNA genômico das amostras foi realizada através do kit Purelink genomic DNA Purification Kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) de acordo com as instruções do fabricante. A quantificação de *Porphyromonas gingivalis* foi realizada utilizando-se a reação de cadeia de polimerase em tempo real (qPCR) com primers especificamente desenhados (NCBI Nucleotide Search – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>; software Primer3 – <http://frodo.wi.mit.edu/>) e testados quanto à especificidade (NBCI BLAST – <http://last.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) e sistema de detecção Taq Man.

A quantificação absoluta foi realizada através da comparação do Ct [ciclo no qual a fluorescência se torna detectável acima da fluorescência de fundo (background), o qual é inversamente proporcional ao logaritmo do número de moléculas iniciais alvo] obtido das amostras com os valores de Ct (log10) determinados de uma curva padrão [10¹ – 10⁸ UFC/ml, a partir de cepas ATCC fornecidas pelo instituto Fio Cruz – RJ (INCQS)]. Em adição, controles positivos e negativos foram empregados na análise.

6.1.4 Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os grupos caso e controle foram comparados em relação às seguintes variáveis: idade, sexo, tempo de doença, renda familiar, índice de massa corporal, nível educacional, consumo de álcool, frequência de escovação dentária, uso de fio dental, número de dentes e contagem de *P. gingivalis*. Em relação aos parâmetros periodontais (PS, NIC, SS e IP), os valores por indivíduo foram obtidos pela soma das medidas de todos os sítios periodontais e expressos como média, desvio padrão e/ou porcentagens. As comparações foram realizadas pelos testes qui-quadrado e Mann-Whitney, quando apropriado.

O modelo multivariado final para a ocorrência da DPK foi avaliado por meio de análise de regressão logística binária. As variáveis independentes que apresentaram $p < 0,05$ foram mantidas nos modelos finais. Todas as variáveis incluídas nos

modelos multivariados finais foram consideradas independentes pela avaliação de sua colinearidade.

A correlação entre as contagens de *P. gingivalis* e os parâmetros periodontais nos grupos caso e controle foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R (R Core Team - versão 4.5.0; 2025; Viena, Áustria).

6.2 Revisão sistemática

6.2.1 Protocolo e registro

A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), cumprindo um check list de 27 itens para elaboração e padronização deste modelo de estudo. E o registro deste estudo foi realizado dentro da plataforma Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO) de 2020 correspondendo ao número CRD 42024489237.

6.2.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos baseline do tipo transversal, caso controles, e ensaios clínicos nos quais as coletas de dados foram realizadas com modelo consistente a estudos de prevalência, em que causa e desfecho foram coletados no mesmo momento. Quaisquer outros modelos de estudos foram excluídos, bem como estudos que não mencionaram ou centralizaram sua temática sobre PE e DA. Não houve restrição de ano de publicação ou idiomas.

Os estudos selecionados deveriam responder à pergunta “Indivíduos com Alzheimer apresentam maior prevalência de periodontite clinicamente diagnosticada do que indivíduos sem a doença de Alzheimer?” baseando-se no acrônimo PECOS:

- Population (P) and Exposition (E) = pacientes com DA
- Control/ Comparison (C) = Paciente sem DA
- Outcome (O) = Prevalência de pacientes diagnosticados clinicamente com PE

- Studies (S) = transversais e estudo com dados transversais (caso controle, e baseline de coorte e ensaios clínicos)

Ademais, os artigos selecionados deveriam responder aos seguintes critérios de inclusão: (1) baseline de estudos do tipo coorte, ensaio clínico, estudos do tipo transversal, e caso controle que empregaram método de amostra probabilística de base populacional ou de base hospitalar (conveniência). Foram considerados estudos do tipo transversal aqueles que a partir da amostra de pacientes com DA confirmada exploraram a presença de PE. (2) estudos em humanos de ambos os sexos com 18 anos ou mais; (3) diagnóstico de PE baseado em parâmetros clínicos [ex. Profundidade de sondagem (PS), Nível de inserção clínica (NIC) e Sangramento à sondagem(SS)], associados ou não a parâmetros radiográficos (ex. Perda óssea alveolar ou altura da crista óssea); (4) diagnóstico de DA baseado nos critérios NINCDS-ADRDA (McKhann *et al.*, 1984; McKhann *et al.*, 2011) ou pelos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DMS-5-TR, 2022) ou por testes cognitivos confiáveis, como o Mini-exame do Estado Mental (MEEM - Teste de Folstein *et al.*, 1975).

6.2.3 Fontes de informações e estratégias de busca

Uma busca preliminar foi realizada com o objetivo de conhecer a literatura e testar algoritmos de busca. Chaves de busca foram construídas através da combinação de termos e sinônimos, e foram individualizadas para cada uma das bases de dados. A sensibilidade do algoritmo de busca foi avaliada no PubMed, sendo que pelo menos nove de dez artigos sentinela selecionados previamente deveriam ser recuperados pelo algoritmo final.

Dez bases de dados foram acessadas sem restrição ao tempo para coletar as informações primárias na literatura científica [Medline (via Pubmed), Scopus, Embase, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LIVIVO, DOSS e CINAHL (via EBSCO host), Cochrane Library e Opengrey].

A busca nas bases de dados foi realizada por um único revisor. As referências obtidas foram importadas para o Endnote X9 e as referências duplicatas foram excluídas. Os artigos para conferência da elegibilidade foram inseridos em uma

planilha Excel. A seleção dos artigos foi realizada de forma independente por dois pesquisadores (NAG e VBO), previamente calibrados com taxa de concordância (ICC) mínima de 85%. Inicialmente foram lidos títulos e resumos e aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, foram selecionados os artigos para leitura do texto completo. Os estudos só foram considerados incluídos na revisão se fossem aprovados por ambos os pesquisadores. Eventuais discrepâncias foram discutidas e resolvidas em consenso com a avaliação de um terceiro pesquisador.

6.2.4 Extração de Dados

Uma planilha piloto foi construída e um treinamento com três artigos realizado entre os pesquisadores com o objetivo de apontar discrepâncias e realizar modificações necessárias antes da extração final dos dados.

Os dados referentes às seguintes categorias foram extraídos: (1) Descrição do estudo: tamanho e características da amostra, local de pesquisa; (2) Diagnóstico de PE: tipo de exame realizado, parâmetros clínicos avaliados, critérios de diagnóstico e classificação; (3) Diagnóstico de DAR: ferramenta utilizada e parâmetros clínicos avaliados; (4) Prevalência: dados foram coletados ou calculados quando possível e necessário.

6.2.5 Avaliação da Qualidade Metodológica

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada de forma independente por dois pesquisadores (NAG e VBO). Utilizou-se a Ferramenta de avaliação crítica de estudos com dados de prevalência do Instituto Joanna Briggs (JBI) (Souza; Silva; CARVALHO,2018). A ferramenta contém nove itens para avaliação crítica, sendo que para cada item, as respostas possíveis são: “Sim”, “Não”, “Incerto” ou “Não Aplicável”. Foi realizado um treinamento prévio entre os pesquisadores com o objetivo de uniformizar os parâmetros de avaliação. As discrepâncias levantadas durante o processo foram discutidas em consenso na presença de um terceiro pesquisador (FOC ou LGA). Os dados foram apresentados através da representação esquemática de gráfico de semáforo e gráfico de barras ponderadas.

O Coeficiente Kappa (k) foi calculado para quantificar a concordância inter-examinadores.

6.2.6 Avaliação do Risco de Viés

A avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por dois pesquisadores após um treinamento prévio para uniformizar os parâmetros de avaliação. Foi utilizada a ferramenta de avaliação do risco de viés em estudos de prevalência proposto por Hoy *et al.* (2012). A ferramenta consiste em 10 itens que abordam quatro domínios de viés sobre validade interna e externa, além de uma avaliação sumarizada do risco de viés. Os itens 1 a 4 avaliam a validade externa do estudo (os domínios são viés de seleção e de não resposta), e os itens 5 a 10 avaliam a validade interna (os itens 5 a 9 avaliam o domínio do viés de mensuração e o item 10 avalia o viés relacionado à análise).

As opções de resposta para a avaliação sumarizada de cada artigo foram categorizadas em baixo, moderado ou alto risco de viés, sendo decidida com base na concordância dos pesquisadores. Para a avaliação sumarizada, os critérios propostos por Trindade *et al.* (2023) foram seguidos: Alto” (se apenas 0 a 3 itens foram respondidos com “baixo”, tendo um impacto importante na nossa confiança na estimativa e provavelmente alterando a estimativa), “Moderado” (se 4 a 8 itens foram respondidos com “baixo”) e “Baixo” (se 9 ou mais itens foram respondidos com “baixo”, indicando que é muito improvável que pesquisas futuras mudem nossa confiança na estimativa).

As discrepâncias levantadas durante o processo foram discutidas em consenso na presença de um terceiro pesquisador. Os dados foram apresentados através da representação esquemática de gráfico de semáforo e gráfico de barras ponderadas. O Coeficiente Kappa (k) foi calculado para quantificar a concordância inter-examinadores.

6.2.7 Desfechos

O desfecho primário dessa revisão sistemática sintetizou informações sobre a prevalência de pacientes com DA entre os pacientes clinicamente diagnosticados

com PE. Os desfechos secundários foram a prevalência de DA na amostra total do estudo incluído e a prevalência entre aqueles pacientes sem PE, bem como a prevalência de PE na amostra total.

6.2.8 Síntese e Análise de Dados (Meta-análise)

Dados de estudos homogêneos foram incorporados em meta-análises. As meta-análises foram conduzidas com o software Reviewer Manager (RevMan) versão 5.4. The Cochrane. Collaboration, 2020. Os resultados da meta-análise de dados dicotômicos foram relatados em odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC). Os resultados da meta-análise de dados contínuos foram relatados em diferença média (DM) e IC de 95%. A heterogeneidade estatística foi avaliada com I². Se possível, o viés de publicação teria sido avaliado com gráficos de funil.

6.2.9 Análise da Certeza da Evidência

A qualidade da evidência para estimativas diretas foi avaliada com base na ferramenta Guidance Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), seguindo cinco critérios de avaliação para estudos observacionais (risco de viés, imprecisão, evidência indireta, inconsistência e viés de publicação), disponível em <http://gdt.guidelinedevelopment.org>.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Serão apresentados no formato de artigos científicos intitulados:

Artigo I: Associação entre periodontite, doença de Parkinson e níveis de *Porphyromonas gingivalis*: Um estudo caso-controle

Artigo II: Prevalência e Severidade de Periodontite diagnosticada clinicamente em pacientes com doença de Alzheimer: revisão sistemática e meta-análise

A versão em inglês dos artigos está disponível nos anexos 4 e 5.

7.1 Artigo I

Associação entre periodontite, doença de Parkinson e níveis de *Porphyromonas gingivalis*: Um estudo caso-controle

Título resumido: Doença de Parkinson e periodontite

Contagem de palavras: 3.561; 5 tabelas; 1 figura; 42 referências.

Resumo

Introdução: Doenças neurodegenerativas têm sido associadas com doenças periodontais. O objetivo deste estudo foi avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos da associação entre doença de Parkinson (DPK) e periodontite (PE), incluindo a quantificação de *Porphyromonas gingivalis* em pacientes com e sem doença neurodegenerativa de Parkinson, bem como a influência de diferentes variáveis de risco nesta associação.

Métodos: Este estudo caso-controle incluiu 172 indivíduos, 86 casos (DPK) e 86 controles (sem nenhuma doença neurodegenerativa). Os participantes foram submetidos a exame periodontal completo e índice de placa, profundidade de sondagem, clínico - amostragem subgingival foi conduzida para quantificar contagens de *Porphyromonas gingivalis*. A associação entre DPK e PE foi avaliada através de análises univariadas e de regressão logística binária.

Resultados: Uma alta prevalência de PE foi observada entre indivíduos com DPK, 73,2% [OR=3,99 (2,00-7,59); p<0,001]. Variáveis que foram significativamente

retidas no modelo final de regressão logística binária para a ocorrência de DPK foram: PE (OR=3,23; p=0,003); contagens médias de *P. gingivalis* (OR= 3,39; p=0,036), menor número de dentes (OR= 2,21, p<0,001), baixa frequência de escovação dentária/dia (OR=1,95; p=0,006), e sangramento à sondagem (OR=2,45; p<0,001). As correlações positivas significativas observadas entre contagens de *P. gingivalis* e parâmetros clínicos periodontais foram consideradas moderadas a fortes em indivíduos com DPK.

Conclusões: Uma forte associação entre DPK e PE foi demonstrada, com o risco aumentando em paralelo com a severidade do envolvimento periodontal. Além disso, indivíduos com DPK exibiram níveis significativamente maiores de *P. gingivalis* comparados aos controles.

Palavras-chave: estudo caso-controle, neurodegeneração, doença de Parkinson, periodontite, inflamação sistêmica, *Porphyromonas gingivalis*.

7.1.1 Introdução

A periodontite (PE) é uma das doenças infecciosas orais mais comuns e está associada à formação de um biofilme altamente patogênico.¹ O desenvolvimento deste biofilme bacteriano pode iniciar a inflamação gengival, mas o início e progressão da PE dependem de mudanças ecológicas disbióticas no microbioma oral, que são moduladas pela resposta imune do hospedeiro e influenciadas por fatores ambientais.² A PE é uma condição inflamatória identificada como fonte de numerosos mediadores inflamatórios na corrente sanguínea que podem exacerbar várias condições sistêmicas. Nas últimas duas décadas, fortes evidências surgiram apoiando a ideia de que a PE pode afetar negativamente órgãos e tecidos distantes.³

A doença de Parkinson (DPK) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que afeta o sistema nervoso central, causando disfunção nos sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos. Clinicamente, manifesta-se com sinais e sintomas motores e cognitivos alterados, sendo os mais clássicos tremores, rigidez, alterações na fala, perda de memória e distúrbios do sono.⁴⁻⁸

Características sociodemográficas (como sexo e idade), bem como fatores sistêmicos como doenças cardiovasculares, distúrbios hormonais e hábitos nocivos como o tabagismo, são considerados fatores de risco comuns predispondo

indivíduos ao início e progressão tanto da PE quanto da DPK.⁸ A pesquisa em periodontologia busca identificar outros fatores de risco potenciais contribuindo para o desenvolvimento desta doença oral e também investiga como a PE pode influenciar o início e progressão de outras doenças. Estudos sugeriram uma possível ligação entre DPK e PE, também relacionada à inflamação crônica e disbiose.^{5, 8-12}

A maioria dos estudos correlacionando problemas de saúde oral com DPK liga o comprometimento cognitivo e motor do paciente a dificuldades em manter higiene oral adequada.^{8, 9, 11, 13}

Por outro lado, algumas linhas de pesquisa sugerem que proteínas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , que fazem parte da fisiopatologia da PE, podem migrar através da corrente sanguínea para tecidos neurais, causando ou piorando a neurodegeneração. Além disso, lipopolissacarídeos de bactérias periodontopatogênicas como *Porphyromonas gingivalis* foram detectados em tecidos cerebrais, sugerindo possível disseminação sistêmica originária da cavidade oral. Esses achados apoiam a hipótese de que a PE pode ser um fator contribuinte para doenças neurodegenerativas como a DPK.¹³⁻¹⁵

Assim, hipotetizamos que indivíduos com DPK têm maior prevalência e severidade de PE comparados aos controles, bem como maiores contagens de *P. gingivalis*. Neste contexto, o objetivo deste estudo é avaliar os aspectos clínicos, epidemiológicos, microbiológicos (especificamente contagens de *P. gingivalis*), e potenciais associações de risco entre PE e DPK através de um estudo caso-controle.

7.1.2 Metodologia

Este estudo caso-controle foi conduzido no Brasil na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) de 2021 a 2025. A triagem e recrutamento de pacientes ocorreram no Serviço de Geriatria e Gerontologia e ambulatório de Neurologia do Instituto Jenny de Andrade Faria para Saúde do Idoso e da Mulher, localizado no Hospital das Clínicas da UFMG. Adicionalmente, o recrutamento foi realizado em casas de repouso, consultórios odontológicos privados em Belo Horizonte, e dentro da própria instituição UFMG. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (CAAE: 48798321.0.0000.5149) e seguiu a Declaração de Helsinque de 1975 conforme revisada em 2013.

Todos os participantes e/ou seus representantes legais foram informados sobre os procedimentos do estudo e assinaram um termo de consentimento antes de participar do estudo. A lista de verificação STROBE (Fortalecendo o Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia) foi seguida para padronizar e controlar o relatório.

O grupo caso consistiu de indivíduos diagnosticados com DPK, confirmados por neurologistas experientes seguindo diretrizes diagnósticas propostas por Póstuma *et al.*¹⁶ Além disso, o Mini Exame do Estado Mental (MEEM)¹⁷ foi conduzido em 65 pacientes para avaliar rápida e sistematicamente funções cognitivas como memória, orientação, atenção, linguagem, cálculo e coordenação visuoespacial. A pontuação total do MEEM varia de 0 a 30, com as seguintes interpretações: 27-30 pontos (função cognitiva normal); 21-26 (comprometimento cognitivo leve); 10-20 (comprometimento cognitivo moderado); e <10 (comprometimento cognitivo severo). O grupo controle foi composto por cuidadores, membros da família e funcionários dos locais de recrutamento, todos sem nenhuma doença neurodegenerativa conforme determinado pelos mesmos critérios de inclusão aplicados aos casos.

Os critérios de elegibilidade para a amostra total incluíram indivíduos com ou sem DPK que eram não fumantes¹⁸ e não diabéticos¹⁹, masculino ou feminino, com 55 anos ou mais, sem condições sistêmicas graves (ASA IV), com pelo menos 10 dentes, que não haviam passado por tratamento periodontal nos últimos 6 meses ou usado antimicrobianos ou drogas anti-inflamatórias nos últimos 3 meses.

Os dados foram coletados via anamnese, incluindo histórico médico para entender a saúde sistêmica, histórico odontológico, histórico farmacológico, índice de massa corporal (IMC), presença de hábitos nocivos como tabagismo e uso de álcool, e condições sistêmicas como doença cardiovascular e diabetes.

Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado assumindo uma prevalência esperada de periodontite de 60% em indivíduos com DPK comparado a 30% nos controles.¹⁰ O método Fleiss com correção de continuidade foi usado via OpenEpi software.¹ Baseado em um nível de significância de 0,05, poder do estudo de 80%, e uma razão caso-controle de 1:1, 84 casos e 84 controles foram considerados

¹ OpenEpi, versão 3.01, Boston, MA, USA.

necessários.

Calibração do examinador

Testes de concordância Kappa inter e intra-examinador (APMM, AAC, FOC, NAG, e VBO) foram realizados em um estudo piloto com 12 indivíduos para medidas de profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, mostrando valores acima de 0,93. Os coeficientes de correlação intraclasse foram maiores que 0,90.

Exame periodontal

Exames orais foram conduzidos em cadeiras odontológicas ou leitos usando instrumentos odontológicos, lanternas com foco ajustável, espelhos clínicos e sondas milimétricas UNC-15.² Cada participante passou por um exame periodontal de boca toda, com parâmetros medidos circunferencialmente em seis sítios por dente. O valor mais alto foi registrado para sítios mesial, distal, vestibular e lingual/palatino. Os parâmetros incluíram profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), sangramento à sondagem (SS) e índice de placa visível (IPV).

Coleta de amostra de fluído crevicular

A análise microbiológica incluiu 50% da amostra de cada grupo (limitada devido ao custo), então 43 indivíduos por grupo foram selecionados aleatoriamente (amostragem aleatória simples por sorteio). Quatro amostras foram coletadas de sítios periodontais com a maior profundidade de sondagem, seguindo as recomendações de Cortelli *et al.*²⁰

A extração de DNA genômico de todas as amostras foi realizada usando o Kit de Purificação de DNA Genomic DNA Purification Kit³, de acordo com as instruções do fabricante. A quantificação de *P. gingivalis* foi realizada usando reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qPCR) com primers especificamente desenhados e testados para especificidade. Controles positivos e negativos foram incluídos na análise.

Diagnóstico de periodontite

² Hu-Friedy, Chicago, IL, USA.

³ Invitrogen, Carlsbad, CA, USA.

Este estudo usou a classificação de 2017 proposta pela Academia Americana de Periodontologia (AAP) e Federação Europeia de Periodontologia (EFP) para caracterizar e estadiar a periodontite.² Os critérios foram aplicados como segue: Estágio I: ≥ 2 sítios interproximais com NIC de 1 a 2 mm e PS ≤ 4 mm, sem perda dentária devido à periodontite; Estágio II: ≥ 2 sítios interproximais com NIC de 3 a 4 mm e PS ≤ 5 mm e Estágios III e IV (agrupados): ≥ 2 sítios interproximais com NIC ≥ 5 mm e PS ≥ 6 mm.

A extensão da periodontite foi classificada como localizada ($\leq 30\%$ dos dentes afetados) ou generalizada ($>30\%$ dos dentes afetados).² Um fluxograma do estudo é mostrado na Figura 1.

Análises estatísticas

A normalidade dos dados foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Grupos caso e controle foram comparados para idade, sexo, duração da doença, renda familiar, índice de massa corporal, nível educacional, consumo de álcool, frequência de escovação dentária, uso de fio dental, número de dentes e contagens de *P. gingivalis* (n=43 por grupo). Parâmetros periodontais (IPV, PS, NIC e SS) foram somados em todos os sítios por indivíduo e expressos como médias, desvios-padrão e/ou porcentagens. As comparações usaram testes qui-quadrado e Mann-Whitney conforme apropriado.

O modelo multivariado final para ocorrência de DPK foi avaliado usando regressão logística binária. Variáveis independentes com $p < 0,05$ foram retidas nos modelos finais. Variáveis incluídas nos modelos multivariados foram verificadas quanto à independência avaliando colinearidade.

A correlação entre contagens de *P. gingivalis* e parâmetros periodontais nos grupos caso e controle foi avaliada usando o coeficiente de correlação de Spearman. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software R.⁴

7.1.3 Resultados

A amostra compreendeu 172 indivíduos, incluindo 122 homens e 50 mulheres. Pacientes com DPK tiveram duração média da doença de 9,4 anos ($\pm 3,9$)

⁴ R Core Team - version 4.5.0; 2025; Vienna, Austria.

e escore médio do MEEM de 14,2 ($\pm 2,9$), indicando comprometimento cognitivo moderado a severo. O uso de antidepressivos e ansiolíticos entre pacientes com DPK foi notável, em 59,3% (n=51) e 41,8% (n=36), respectivamente. Apesar da falta de pareamento, os grupos foram considerados homogêneos em variáveis importantes como sexo, idade, consumo de álcool, uso de fio dental, nível educacional e renda familiar, com diferenças significativas encontradas em menor IMC ($p=0,008$) e menor frequência de escovação dentária diária ($p<0,014$) no grupo caso comparado aos controles (Tabela 1).

A ocorrência, severidade e extensão da periodontite entre os grupos de estudo são mostradas na Tabela 2. Uma alta prevalência de periodontite (estágios II + III + IV) foi observada no grupo DPK (73,2%), comparada ao grupo controle (40,7%). Na análise univariada, o grupo caso teve aproximadamente quatro vezes maior chance de ocorrência de periodontite [OR= 3,99 (2,00-7,59; $p<0,001$)] comparado aos controles. Além disso, indivíduos no grupo caso mostraram ocorrência significativamente maior de periodontite moderada [estágio II; OR= 2,41 (1,13-5,17); $p=0,012$] e periodontite severa-avançada [estágios III e IV; OR=6,65 (2,99-14,77); $p<0,001$] comparados aos controles. Com relação à extensão da PE, a forma localizada foi observada em 60,0% dos casos e 44,4% dos controles ($p=0,002$), enquanto a forma generalizada foi encontrada em 55,6% dos casos e 40,0% dos controles ($p<0,001$).

Em relação ao status periodontal, indivíduos no grupo caso apresentaram parâmetros clínicos periodontais significativamente piores do que aqueles no grupo controle: menor número de dentes, maior IP, maior porcentagem de sítios com SS, maior PS de 4-6 mm e ≥ 6 mm, e maior NIC de 3-5 mm e >5 mm (Tabela 3).

Em termos da presença de *P. gingivalis*, pacientes com DPK mostraram contagens médias significativamente maiores, tanto no subgrupo com periodontite quanto sem [$3,9 \pm 1,7$ e $2,4 \pm 0,8 \log_{10}$, respectivamente (total: $5,3 \pm 2,5$)], comparados aos controles com e sem periodontite [$2,5 \pm 1,3 \log_{10}$ e $1,6 \pm 0,6 \log_{10}$; respectivamente (total: $3,9 \pm 1,9$)] (Tabela 3).

Os modelos finais de regressão logística binária para ocorrência de DPK são mostrados na Tabela 4. Variáveis que foram significativamente retidas no modelo final para ocorrência de DPK foram: periodontite (OR=3,23; $p=0,003$), sangramento à sondagem (OR=2,45; $p<0,001$), menor número de dentes (OR=2,21; $p<0,001$), contagens médias de *P. gingivalis* (OR=3,39; $p=0,036$), e baixa frequência de

escovação dentária/dia (OR=1,95; p=0,006). O modelo manteve boa capacidade discriminatória geral (sensibilidade e especificidade).

No grupo controle, correlações moderadas foram observadas entre *P. gingivalis* e PS > 4 mm (r=0,43; p=0,023). A correlação entre *P. gingivalis* e SS foi fraca (r=0,16), mas significativa (p=0,001). No grupo caso, todas as correlações significativas observadas entre contagens de *P. gingivalis* e parâmetros clínicos periodontais foram consideradas moderadas a fortes (Tabela 5).

7.1.4 Discussão

A periodontite ocupa o 11º lugar entre as doenças mais prevalentes globalmente.²¹ Esta preocupação global deve aumentar no futuro próximo, levando a uma necessidade de melhor compreensão de seus desfechos relacionados à saúde sistêmica.²² A DPK é uma doença neurodegenerativa avançada caracterizada por demência e declínio/comprometimento cognitivo, frequentemente resultando em morbidade e mortalidade entre os idosos.^{7,21} Essas doenças também provavelmente se tornarão mais prevalentes devido ao aumento da longevidade e exposição contínua a fatores de risco deletérios na população global de hoje.²³

Este estudo mostrou maior prevalência de periodontite entre indivíduos com DPK (73,2%) comparados aos controles (40,7%). Além disso, estágios avançados de periodontite (III e IV) foram significativamente mais frequentes no grupo DPK (62,0%) do que no grupo controle (37,1%). Esses achados são muito similares aos relatados por Lyra *et al.* (2020), que encontraram prevalência de periodontite de 75% em pacientes com DPK, com 46,4% nos estágios mais avançados.

No geral, apoiando esses achados, a maioria dos estudos observacionais demonstrou forte associação entre doenças neurodegenerativas e periodontite, com incidência muito maior de periodontite em indivíduos com doenças neurodegenerativas comparados àqueles sem.^{5,8-11,13,24,25} No entanto, alguns estudos falharam em demonstrar uma possível ligação entre as duas condições^{9,26-28} ou mostraram apenas uma associação modesta.²⁹

Indivíduos com DPK tiveram IP significativamente maior que os controles (56,7 ± 12,2 vs. 35,7 ± 10,9; p<0,001), similar aos achados de outros estudos.^{5,8,11,29} Podemos hipotetizar que, dados os escores do MEEM indicando comprometimento cognitivo moderado a severo (escore médio de 14,9 ± 2,9), esta condição pode ter impactado a eficácia das práticas de higiene oral. Adicionalmente, nossos resultados

mostraram forte correlação positiva entre IP e contagens de *P. gingivalis*, que também pode estar ligada à função motora reduzida em indivíduos com DPK.

Além disso, a literatura destaca desafios em manter higiene oral em pacientes com DPK. Além de limitações devido ao declínio cognitivo e motor, fatores socioeconômicos e emocionais também podem dificultar o acesso a cuidados dentários adequados.^{5,8,11,30-32} No entanto, um estudo recente não relatou associação significativa entre saúde oral deficiente e risco de DPK em homens ou mulheres.⁸ Neste estudo, pacientes com DPK relataram menor frequência de escovação dentária diária, fator que pode contribuir para saúde oral deficiente. A regressão logística multivariada identificou baixa frequência de escovação diária (OR=1,95; p=0,0006) como fatores associados com DPK. É importante notar que indivíduos com doenças neurodegenerativas mostraram IP significativamente maior e que SS foi fortemente associado com DPK.

Nos últimos anos, o interesse na relação entre DPK e periodontite aumentou significativamente. A plausibilidade biológica desta associação pode ser baseada em: (1) características compartilhadas como fenótipo hiperinflamatório e similaridades patogênicas em fatores de risco, imunogenética e vias de destruição tecidual; (2) infecções sistêmicas gerando estado pró-inflamatório que pode levar à ruptura da barreira hematoencefálica e permitir que células inflamatórias penetrem no sistema nervoso central e ativem a micróglia²⁵; (3) neuroinflamação compatível com infecção, incluindo ativação do inflamassoma, ativação do sistema complemento e mudanças no perfil de citocinas em pacientes neurodegenerativos, potencialmente exacerbadas por infecções polimicrobianas;³³ e (4) periodontite agravando doenças sistêmicas como diabetes e condições cardiovasculares através da liberação de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio do tecido periodontal inflamado, afetando outros órgãos e sistemas. A inflamação sistêmica crônica também pode levar à resistência à insulina, que pode acelerar a aterosclerose e contribuir para demência.³³

A análise microbiológica revelou níveis significativamente maiores de *P. gingivalis* no grupo DPK ($5,3 \pm 2,5 \log^{10}$) comparado aos controles ($3,9 \pm 1,9 \log^{10}$; p=0,012). Correlações positivas moderadas a fortes foram observadas entre níveis de *P. gingivalis* e parâmetros clínicos periodontais como IP, PS e SS, especialmente no grupo DPK. Ermini *et al.*³⁴ conduziram análise post-mortem de tecido neuronal de indivíduos com DPK usando imunohistoquímica e microscopia de fluorescência e

detectaram gingipains, enzimas proteolíticas secretadas por *P. gingivalis*, localizadas em agregados de α -sinucleína em neurônios dopaminérgicos da substância negra, uma região chave na patologia da DPK. Isso fornece evidência experimental direta do envolvimento de *P. gingivalis* na fisiopatologia da DPK.

Outro resultado relevante foi que pacientes com DPK mostraram contagens médias de *P. gingivalis* significativamente maiores, tanto no subgrupo com PE quanto sem [respectivamente, $3,9 \pm 1,7$ e $2,4 \pm 0,8 \log_{10}$; (total: $5,3 \pm 2,5$)], comparados aos controles com e sem PE [respectivamente, $2,5 \pm 1,3 \log_{10}$ e $1,6 \pm 0,6 \log_{10}$; (total: $3,9 \pm 1,9$)], sugerindo uma disbiose para *P. gingivalis* em indivíduos com DPK independente da condição periodontal.

Li *et al.*³⁵ conduziram um estudo observacional transversal comparando indivíduos com DPK com comprometimento cognitivo leve, indivíduos com DPK sem comprometimento cognitivo e controles saudáveis pareados para status periodontal. Eles analisaram fluido crevicular gengival para contagens de *P. gingivalis* e o genótipo KGP II (uma protease específica de lisina ligada à inflamação e neurodegeneração). As contagens de *P. gingivalis* e presença de KGP II foram maiores em indivíduos com DPK e comprometimento cognitivo leve. Os autores sugeriram uma associação direta entre esta carga bacteriana e declínio cognitivo, afetando a higiene oral.

Um estudo recente revelou que certas características da microbiota da placa subgengival (por exemplo, as abundâncias relativas de *P. gingivalis*, *Actinomyces*, etc.) e periodontite foram associadas com volume reduzido de massa cinzenta e declínio cognitivo.³⁶

Vale também notar a forte presença de variáveis de risco como uso frequente de antidepressivos e ansiolíticos, que podem causar xerostomia e afetar hábitos de higiene oral.³¹ Um estudo recente mostrou que pacientes com DPK relatam maior prevalência de xerostomia ou sialorreia do que controles.³⁷

Poucos estudos relatam não haver diferenças nas condições de saúde oral entre pacientes com DPK e indivíduos sem doenças neurodegenerativas.^{9,29,38} Por outro lado, vários estudos relataram menor número de dentes em indivíduos com DPK atribuído a habilidades cognitivas e motoras reduzidas, hábitos de higiene oral mais pobres e maior prevalência de cáries dentárias e doença periodontal.^{3,5,15,25,27,39} No entanto, uma explicação interessante foi proposta por Thomson e Barak⁴⁰, que aplicaram uma abordagem de curso de vida para oferecer uma justificativa plausível

e empiricamente apoiada para a associação entre perda dentária e função cognitiva mais pobre em adultos mais velhos. Evidências de estudos de coorte de longo prazo sugerem que esta associação se origina na infância, particularmente no desenvolvimento cognitivo precoce. Indivíduos com maior funcionamento cognitivo na infância são mais propensos a manter melhor saúde oral e acessar cuidados dentários de rotina ao longo da vida, levando a menos dentes perdidos ao longo do tempo. Eles também são significativamente mais propensos a reter melhor função cognitiva na idade avançada. Em contraste, aqueles com habilidades cognitivas mais baixas na infância tendem a experimentar maior carga de doença e acesso limitado aos cuidados, resultando em aumento progressivo na perda dentária.

Comparações entre esses grupos desde os meados dos 20 anos já revelam mais dentes ausentes entre aqueles com menor desempenho cognitivo na infância, diferenças que se tornam cada vez mais pronunciadas na vida posterior.⁴⁰

Algumas limitações deste estudo incluem a amostra de conveniência, que pode afetar a validade externa, e o desenho caso-controle, que não permite inferência temporal entre DPK e PE. Estudos observacionais não podem estabelecer definitivamente a direção da associação. No entanto, minimizamos esses efeitos garantindo que a amostra total tivesse variáveis de risco geralmente homogêneas.

No entanto, algumas vantagens também devem ser notadas, tais como: a) o número de participantes foi consistente com o cálculo do tamanho amostral, aumentando o poder estatístico do estudo. É importante enfatizar a dificuldade encontrada por pacientes, familiares e cuidadores em permitir que exames periodontais fossem realizados; b) o diagnóstico de DPK foi feito por médicos especialistas; c) o uso de exame periodontal de boca toda, critérios diagnósticos atuais para PE, e a exclusão de periodontite estágio I para evitar superestimação da prevalência da doença — reconhecendo que a qualidade dos dados periodontais e definições de caso influenciam significativamente os desfechos de estudos de associação⁴¹; d) exclusão de indivíduos com diabetes e fumantes, eliminando os fortes efeitos de confusão dessas variáveis; e finalmente e) a avaliação microbiológica das contagens de *P. gingivalis*.

Uma revisão sistemática recente⁴² apoiando uma associação disbiótica entre o microbioma oral e DPK destaca a evidente desvalorização da saúde oral no contexto de distúrbios neurodegenerativos. Os achados destacam a necessidade de

futuros estudos longitudinais para investigar mudanças na microbiota oral durante os estágios iniciais da DPK e monitorar sua progressão ao longo do tempo.

Cuidados dentários preventivos direcionados à modulação da microbiota podem servir como estratégia complementar para indivíduos em risco de desenvolver doenças neurodegenerativas.

Nossos achados sugerem que familiares, médicos, cuidadores e fisioterapeutas devem incentivar visitas odontológicas, medidas preventivas de saúde oral e práticas de higiene melhoradas para esses indivíduos vulneráveis. Uma abordagem mais multidisciplinar para gerenciar tanto a periodontite quanto a DPK é necessária para melhorar a qualidade de vida do paciente.⁶ Esses achados podem servir como um importante ponto de partida para novos estudos confirmatórios, preferencialmente prospectivos e intervencionais em desenho com alto rigor metodológico, para que a relação causal desta associação possa ser bem estabelecida.

Finalmente, este estudo apoia a inclusão da periodontite como uma comorbidade associada à DPK, levantando questões importantes sobre estilo de vida, suscetibilidade microbiológica e genética, e fenótipos em pacientes com ambas as condições, merecendo investigação adicional. A PE pode se tornar mais comum em pessoas idosas com doenças neurodegenerativas devido a dificuldades crescentes em manter a higiene oral.

7.1.5 Conclusão

Uma forte associação entre DPK e PE foi demonstrada, com o risco aumentando em paralelo com a severidade do envolvimento periodontal. Além disso, indivíduos com DPK exibiram níveis significativamente maiores de *P. gingivalis* comparados aos controles. Esses achados reforçam o papel potencial da inflamação periodontal e disbiose microbiana na fisiopatologia da DPK.

7.1.6 Agradecimentos

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), apoiando o projeto #APQ-01189-17, e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico [(CNPq) #303665/2025-4].

Referências

1. Colombo APV, Magalhães CB, Hartenbach FARR, Souto RM, Boghossian CMS. Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance. *Microb Pathog.* 2016; 94(5):27-34. doi: 10.1016/j.micpath.2015.09.009.
2. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018; 89(S1):159-S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006
3. Beck JC, Kasten M, Marsiske M, Atri A, Blennow K, Zetterberg H, *et al.* Cognitive decline in Parkinson's disease: a longitudinal study using video assessments. *Mov Disord.* 2016; 31(5):658–665. doi:10.1002/mds.26498.
4. Di Monte DA. The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? *Lancet Neurol.* 2003; 2(9):531-538. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00501-5.
5. Einarsdóttir ER, Gunnsteinsdóttir H, Hallsdóttir MH, Jónsdóttir SR, Olafsson VG, Arnadóttir IB. Dental health of patients with Parkinson's disease in Iceland. *Spec Care Dentist.* 2009; 29(3):123-117. doi: 10.1111/j.1754-4505.2009.00075.x.
6. El Choueiri E, El Choueiri J, El Choueiri A. Oral health as a modifiable risk factor for neurodegeneration: Prudent optimism and interdisciplinary action. *J Clin Neurosci.* 2025 ; 29;138:111354. doi: 10.1016/j.jocn.2025.111354.
7. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *European J Neurol.* 2020; 227(1):27-42. doi: 10.1111/ene.14108. doi: 10.1111/ene.14108.
8. Lee NE, Yoo DM, Han KM, *et al.* Investigating the connection between chronic periodontitis and Parkinson's disease: Findings from a Korean National cohort study. *Biomedicines.* 2024;3;12(4):792. doi: 10.3390/biomedicines12040792.
9. Hanaoka A, Kashihara K. Increased frequencies of caries, periodontal disease and tooth loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2009;16(10):1279-82. doi: 10.1016/j.jocn.2008.12.027.
10. Botelho J, Lyra P, Proença L, Godinho C, Mendes JJ, Machado V. Relationship between blood and standard biochemistry levels with periodontitis in Parkinson's disease patients: Data from the NHANES 2011-2012. *J Pers Med.* 2020; 25(3):69. doi: 10.3390/jpm10030069.
11. Lyra P, Botelho J, Machado V, *et al.* Self-reported periodontitis and C-reactive protein in Parkinson's disease: a cross-sectional study of two American cohorts. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022;13;8(1):40. doi: 10.1038/s41531-022-00302-1.
12. Visentin D., Gobin I., Maglica Z. Periodontal Pathogens and Their Links to Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Microorganisms.* 2023; 11:1832. doi: 10.3390/microorganisms11071832

13. Rozas NS, Tribble GD, Jeter CB. Oral factors that impact the oral microbiota in Parkinson's disease. *Microorganisms*. 2021; 9(8):1616. doi:10.3390/microorganisms9081616
14. Tribble GD, Kerr JE, Wang BY. Genetic diversity in the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*: molecular mechanisms and biological consequences. *Future Microbiol*. 2013; 8(5):607-20. doi: 10.2217/fmb.13.30.
15. Zhang S, Li X, Li Y, *et al*. Poor oral health conditions and cognitive decline: studies in humans and rats. *PLoS One*. 2020; 15(7):e0234659. doi:10.1371/journal.pone.0234659.
16. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, *et al*. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30(12):1591–1601. doi:10.1002/mds.26424.
17. Folstein, M F, Folstein, S.E, McHugh, PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res*, 1975 ; 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
18. Tomar SL, Asma S. Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. *J Periodontol*. 2000; 71(5):743-751. doi: 10.1902/jop.2000.71.5.743.
19. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2015; 38: S8-S16. doi:10.2337/dc15-S005.
20. Cortelli SC, Costa FO, Rodrigues E, Cota LOM, Cortelli JR. Periodontal therapy effects on nitrite related to oral bacteria: a 6-month randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2015; 86(8):984-94. doi:10.1902/jop.2015.140678.
21. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World Journal*. 2020; 2146160. doi: 10.1155/2020/2146160
22. Listl S, Galloway J, Mossey PA, Marcenes W. Global Economic Impact of Dental Diseases. *J Dent Res*. 2015; 94(10):1355-136. doi: 10.1177/0022034515602879.
23. Kaliamoorthy S, Nagarajan M, Sethuraman V, Jayavel K, Lakshmanan V, Palla S. Association of Alzheimer's disease and periodontitis - a systematic review and meta-analysis of evidence from observational studies. *Med Pharm Rep*. 2022; 95(2):144-151. doi: 10.15386/mpr-2278.
24. Gil-Montoya JA, Barrios R, Santana S, *et al*. Association between periodontitis and amyloid β peptide in elderly people with and without cognitive impairment. *J Periodontol*, 2017; 88(10):1051-1058. doi: 10.1902/jop.2017.170071.
25. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Periodontal inflammatory disease is associated with the risk of Parkinson's disease: a population-based retrospective matched-cohort study. *Peer J*. 2017;10(5):e3647. doi: 10.7717/peerj.3647.

26. Holmer J, Eriksdotter M, Häbel H, *et al.* Periodontal conditions and incident dementia: A nationwide Swedish cohort study. *J Periodontol.* 2022;93(9):1378-1386. doi: 10.1002/JPER.21-0518.
27. Syrjälä AM, Ylöstalo P, Ruoppi P, *et al.* Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology.* 2012; 29(1):36-42. doi: 10.1111/j.1741-2358.2010.00396.x.
28. García-de-la-Fuente AM, Fernández-Jiménez A, Lafuente-Ibáñez-de-Mendoza I, Lartitegui-Sebastián MJ, Marichalar-Mendia X, Aguirre-Urizar JM. Periodontal health in a population with Parkinson's disease in Spain: a cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020; 25(1):e1-e7. doi:10.4317/medoral.25540.
29. Demmer RT, Norby FL, Lakshminarayanan K, *et al.* Periodontal disease and incident dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *Neurology.* 2020;9 5(12):e1660-e1671. doi: 10.1212/WNL.0000000000010312.
30. Pardo A, Barilli A, Signoriello A, *et al.* Oral health conditions and hygiene procedures in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Explor Med.* 2024; 5(6):852–869. doi:10.37349/emed.2024.00260.
31. Qiu X, Zhang R, Cheng Y, Jin C, Zhang Y, Zhang Z. Oral health implications in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Dis.* 2025; 11(1):1–9. doi:10.1038/s41531-025-00927-y.
32. Samot J, Courtin E, Guehl D, Damon-Perrière N, *et al.* Periodontal health status in people with Parkinson's disease: a French cohort study. *Microorganisms.* 2021; 9(8):1616. doi:10.3390/microorganisms9081616.
33. Carrasco L, Pisa D, Alonso R. Polymicrobial Infections and Neurodegenerative Diseases. *Curr Clin Micro Rept.* 2020; 7:20–30. doi: 10.1007/s40588-020-00139-3.
34. Ermini F, Low VF, Song JJ, *et al.* Ultrastructural localization of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in the substantia nigra of Parkinson's disease brains. *NPJ Parkinsons Dis.* 2024 ; 25;10(1):90. doi: 10.1038/s41531-024-00705-2
35. Li D, Ren T, Li H, Liu H, Xu R, Huang M, Zhang X. Oral microbiota and *Porphyromonas gingivalis* Kgp genotypes altered in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Front Neurol.* 2022; 26; 13:945523. doi: 10.1007/s12035-024-04119-2.
36. Wang W, Tao Y, Zhu W, Gao Z, Li Y, Ye W, Lu Y, Chen X, Ma J, Zhou S, Li X, Yu Y, Li X. Periodontitis and Subgingival Plaque Microbiota Associated With Brain Grey Matter Volume and Cognitive Impairment. *J Clin Periodontol.* 2025 Jun 18. doi: 10.1111/jcpe.14196.
37. Verhoeff MC, Koutris M, Vries RD, Berendse HW, Dijk KDV, Lobbezoo F. Salivation in Parkinson's disease: A scoping review. *Gerodontology.* 2023; 40(1):26– 38. doi:10.1111/ger.12628

38. Liu Z, Roosaar A, Axéll T, Ye W. Tobacco Use, Oral Health, and Risk of Parkinson's Disease. *Am J Epidemiol.* 2017; 185(7):538-545. doi: 10.1093/aje/kww146.
39. Bakke M, Larsen SL, Lautrup C, Karlsborg M. Orofacial function and oral health in patients with Parkinson's disease. *Eur J Oral Sci.* 2011; 119(1):27-32. doi: 10.1111/j.1600-0722.2010.00802.x.
40. Thomson WM, Barak Y. Tooth loss and dementia: a critical examination. *J Dent Res.* 2021; 100(3):226-231. doi: 10.1177/0022034520957233.
41. Herrera D, Sanz M, Shapira L, *et al.* Periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes, and respiratory diseases: Summary of the consensus report by the European Federation of Periodontology and WONCA Europe. *Eur J Gen Pract.* 2024; 30(1):2320120. doi:10.1080/13814788.2024.2320120.
42. Murcia-Flores L, Sánchez-García A, Pecci-Lloret MP, Rodríguez-Lozano FJ. Association between oral dysbiosis and Parkinson's disease: a systematic review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025; 15:1564362. doi: 10.3389/fcimb.2025.1564362.

[Artigo I] Tabela 1 — Caracterização dos grupos de estudo

Variáveis	Controles (n=86)	PKD (n=86)
Idade (anos) (p=0.117)*	61.9± 4.3	63.2 ± 5.1
Período da doença (anos)	NA	9.4 ±3.9
MMSE[‡]	NA	14.2 ± 2.9
Índice de massa corporal (p=0.008)*	26.2 ± 2.4	25.3 ±1.8
Sexo[†]		
Masculino	60 (69.7%)	62 (72.1%)
Feminino	26 (30.3%)	24 (27.9%)
	-	OR= 1.34 (0.68-2.65) p=0.201
Consumo de álcool[†]		
Não	41 (48.0%)	63 (73.2%)
Sim	45 (52.0%)	23 (26.8%)
	-	OR=1.4 (0.91-2.03) p<0.042

Uso de fio dental[†]

Não	36 (41.8%)	57 (66.3%)
Sim	50 (68.2%)	29 (33.7%)
	-	OR=1.2 (0.72–2.10)
		p=0.194

Frequencia de escovação / dia[†]

1 a 2 vezes	47 (55.0%)	61 (70.9%)
≥3 vezes	39 (45.0%)	25 (29.1%)
	-	OR= 2.02 (1.07-3.80)
		p<0.014

Renda familiar[†]

<3 Salário Mínimo Brasileiro (SMB)	35 (40.7%)	49 (56.9%)
≥ 3 SMB	51 (59.3%)	37 (43.1%)
	-	OR=0.95 (0.52–1.74)
		p=0.439

Nível educacional[†]

<8 anos	59 (69.1%)	54 (62.6%)
≥8 anos	27 (30.9%)	32 (37.4%)
	-	OR= 0.54 (0.41–1.45)
		p=0.214

* Teste Mann-Whitney; [†] Teste Chi-squared; [‡]MMSE= Mini-Mental State Examination (Dados de 65 participants); PKD = Doença de Parkinson; NA = Não se aplica; SMB = Salário mínimo brasileiro (equivalent to ~250 US\$); OR= Odds ratio 95%CI

[Artigo I] Tabela 2 — Ocorrência, gravidade e extensão da periodontite entre os grupos do estudo.

Variáveis	Controles (n=86)	PKD (n=86)
Periodontite		
(estágio II + III + IV)		
Não	51 (59.3%)	23 (26.7%)
Sim	35 (40.7%)	63 (73.2%)
	-	OR= 3.99 (2.00–7.59) p<0.001*
Severidade de Periodontite		
	/	
Estágio II (moderado)	22 (62.9%)	24 (38.0%)
	-	OR= 2.41 (1.13-5.17) p=0.012*
Estágios III and IV (severo e avançado)	13 (37.1%)	39 (62.0%)
	-	OR=6.65 (2.99-14.77) p<0.001*
Extensão de Periodontite		
Localizada	21 (60.0%)	28 (44.4%)
	-	OR= 2.95 (1.39-6,25) p=0.002*
Generalizada	14 (40.0%)	35 (55.6%)
	-	OR= 5.54 (2.5-12.2) p<0.001*

* Testes Chi-squared . OR = odds ratio; 95%CI = interval de confiança; Valores de p significativos estão destacados em negrito.

[Artigo I] Tabela 3 — Status periodontal e médias das contagens de *P. gingivalis* nos grupos do estudo.

Variáveis	Control3s (n=86)	PKD (n=86)	p	PKD = doença de Parkinson; *Média ± desvio padrão. IP = Índice de Placa; PS = profundidade de sondagem; NIC = nível de inserção clínica; SS = sangramento à sondagem; Teste do qui-quadrado; †Teste de Mann-Whitney. Valores de p significativos estão destacados em negrito.
Número de dentes[†]	22.8 ± 2.7	18.2 ± 4.9	<0.001	
IP[†]	35.7 ± 10.9	56.7 ± 12.2	<0.001	
SS[†]	33.1 ± 14.9	46.4 ± 17.2	<0.001	
Número de sítios com PS*	7,843	6,260		
≤ 3mm	4,800 (61.2%)	3,142 (50.2%)		
4–6 mm	2,847 (36.3%)	2,767 (44.2%)	<0.001	
> 6mm	196 (2.5%)	351 (5.6%)		
Média PS (mm)[†]	1.8 ± 0.75	3.5 ± 0.67	<0.001	
Número de sítios com NIC*	7,710	6,194		
≤ 3 mm	3,230 (41.9%)	2,273 (36.7%)		
4–5 mm	4,079 (52.9%)	3,444 (55.6%)	0.012	
> 5mm	401 (5.2%)	477 (7.7%)		
Média de NIC (mm)[†]	2.7 ± 0.7	3.8 ± 1.3	<0.001	
	N=43	N=43		Tabela 4. Regressão logística binária multivariada final para a ocorrência da Doença de Parkinson
Média das contagens de <i>P. gingivalis</i> (média log¹⁰ ± s.d.)[†]	3.9 ± 1.9	5.3 ± 2.5	0.012	
Periodontite[†]				
Sim	2.5 ± 1.3	3.9 ± 1.7	<0.001	
Não	1.4 ± 0,6	2.4 ± 0.8	<0.001	

Variáveis	Coeficiente	OR (95% CI)	p
Final model			
Baixa frequência de escovação dentária/dia	0.723	1.95 (1.39 – 2.96)	0.006

Menor número de dentes	1.837	2.21 (2.01 – 2.15)	<0.001
Sangramento à sondagem	0.956	2.45 (1.62 – 2.45)	<0.001
Média das contagens de <i>P. gingivalis</i>	1.230	3.39 (1.13 – 1.92)	0.036
Periodontite	0.587	3.23 (1.92 – 5.90)	0.003
Constante	-2.72	-	<0.001

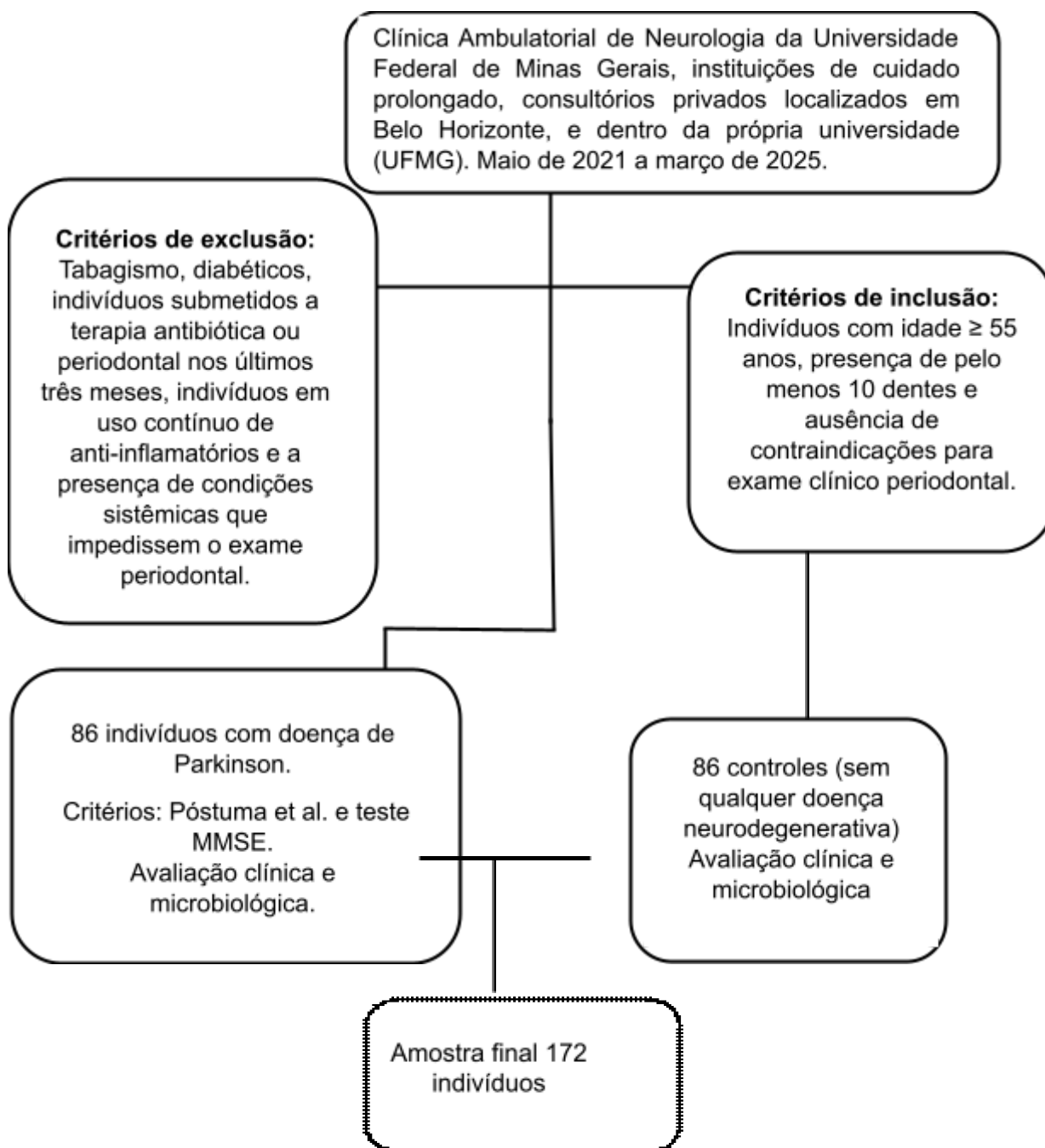
OR = razão de chances; IC95% = intervalo de confiança. Modelo final: Pseudo R² = 0,269; sensibilidade = 74,81%; especificidade = 85,34%; área sob a curva ROC = 0,761; valores de p significativos estão destacados em negrito.

[Artigo I] Tabela 4 — Correlação entre a contagem de *P. gingivalis* e parâmetros periodontais nos grupos caso e controle

Grupos	†Parâmetros Periodontais	r*		
		r*	p	
Caso (PKD) (n=43)	IP	0.75	0.80	<0.001
	PS > 4 mm	0.72	0.82	<0.001
	NIC > 3 mm	0.43	0.73	<0.001
	SS	0.72	0.80	<0.001
Controle (n=43)	IP	0.52	0.48	0.012
	PS > 4 mm	0.43	0.64	0.023
	NIC > 3 mm	0.22	0.52	0.062
	SS	0.16	0.42	0.001

Coefficiente de correlação de Spearman; † Média do número de sítios.

[Artigo I] Figura 1 — Fluxograma da estratégia de amostragem



7.2 Artigo II

PREVALÊNCIA E SEVERIDADE DE PERIODONTITE DIAGNOSTICADA CLINICAMENTE EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

RESUMO

Introdução: Periodontite (PE) e doença de Alzheimer (DA) compartilham fatores de risco comuns e exibem prevalência global crescente.

Objetivo: Resumir as evidências sobre a prevalência e severidade de PE entre indivíduos com DA.

Métodos: Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises) e a lista de verificação de relatórios MOOSE (Meta-análise de Estudos Observacionais em Epidemiologia). Estratégias de busca personalizadas foram aplicadas em nove bases de dados, incluindo PubMed, e na literatura cinzenta em 28 de janeiro de 2025. Um total de 1.768 registros foram triados, e 45 artigos de texto completo foram avaliados quanto à elegibilidade. Os estudos foram obrigados a relatar os dados de prevalência de PE baseados em parâmetros clínicos em pacientes diagnosticados com DA usando critérios aceitos internacionalmente. Cinco estudos clínicos humanos foram incluídos, envolvendo participantes com 18 anos ou mais, sem restrições de ano de publicação ou idioma. Meta-análises de efeitos aleatórios foram conduzidas. A ferramenta do Instituto Joanna Briggs foi usada para avaliação crítica metodológica. O risco de viés foi avaliado por uma ferramenta modificada e a certeza da evidência pelo GRADE (Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação).

Resultados: O diagnóstico de DA nos estudos incluídos seguiu os critérios estabelecidos pela Associação Psiquiátrica Americana e pelos Institutos Nacionais de Saúde. O diagnóstico de periodontite foi baseado na Academia Americana de Periodontologia (AAP, 1999) em dois estudos, e no consenso AAP/Federação Europeia de Periodontologia (AAP/EFP, 2017) nos outros. A meta-análise incluiu dados de 280 pacientes (141 com DA e 139 sem DA). A prevalência de PE foi de 63,1% entre pacientes com DA e 43,1% nos controles, sem diferença estatística

entre os grupos (OR=2,65; IC 95%=0,57-12,18; p=0,21). Indivíduos com DA exibiram uma média maior para sangramento à sondagem (DM=24,65; IC 95%=1,05-48,26; p=0,04), profundidade de sondagem (DM=1,00; IC 95%=0,94-1,06; p<0,01), e nível de inserção clínica (DM=1,70; IC95%=0,35-3,04; p=0,01). A certeza no corpo de evidência foi classificada como muito baixa para o desfecho primário.

Conclusões: Indivíduos com DA exibem alta prevalência de PE e maior severidade dos parâmetros clínicos periodontais (número de registro PROSPERO CRD42024526714).

Keywords: Palavras-chave: neurodegeneração, doença de Alzheimer, periodontite, inflamação sistêmica, revisão sistemática, meta-análise.

7.2.1 INTRODUÇÃO

A associação entre periodontite (PE) e doença de Alzheimer (DA) tem sido extensivamente estudada nos últimos anos, dado que ambas as condições compartilham fatores de risco comuns e exibem prevalência global crescente. Estudos estimam que aproximadamente 62% dos adultos dentados têm PE¹, e que cerca de 57,4 milhões de pessoas estão vivendo com demência, a maioria das quais são afetadas pela DA.² Entende-se que a DA tem um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados, pois prejudica a função cognitiva e reduz a expectativa de vida. Um impacto similar é esperado da PE, pois pode levar à perda dentária, causar mudanças nos hábitos alimentares e aumentar o risco de desenvolvimento de doenças crônicas.³

Estudos prospectivos e meta-análises demonstraram um risco aumentado para a incidência de DA e comprometimento cognitivo em pacientes com PE e higiene oral deficiente.^{4,5} A PE foi proposta como um fator componente na etiologia da DA, baseada na hipótese envolvendo o papel de patógenos presentes no biofilme subgingival. A incidência aumentada de DA tem sido positivamente associada com a carga bacteriana de *Fusobacterium nucleatum*⁶ e com níveis elevados de anticorpos séricos contra *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus* e *Actinomyces naeslundii*.^{7,8}

Evidências recentes destacam a capacidade de *P. gingivalis* de invadir tecidos cerebrais disseminando-se via corrente sanguínea e empregando mecanismos que a permitem atravessar a barreira hematoencefálica.⁹ Esta espécie bacteriana possui fatores de virulência, incluindo a produção da enzima gingipaina e

lipopolissacarídeos, que induzem atividade proteolítica e uma resposta ativa das células microgлияis, desencadeando um processo inflamatório seguido de morte neuronal— características que se assemelham à fisiopatologia da DA.^{10–13}

Pacientes que desenvolvem demência relacionada à DA são mais suscetíveis a patologias orais, como cáries dentárias, doença periodontal e perda dentária.^{14–17} Esta suscetibilidade aumentada pode ser atribuída tanto aos efeitos da terapia farmacológica usada no tratamento da condição neurodegenerativa quanto aos sintomas diretamente associados ao comprometimento cognitivo— como função neuromotora reduzida—que comprometem a capacidade de manter higiene oral diária adequada.¹⁴ Essas mudanças contribuem para uma carga bacteriana aumentada e alterações no microbioma oral, um fator chave no início e progressão da periodontite.¹⁸ Portanto, o objetivo desta revisão sistemática foi investigar a prevalência de PE em indivíduos com DA.

7.2.2 METODOLOGIA

Padrões de Relatório e Registro Esta revisão sistemática foi prospectivamente registrada no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número de registro CRD42024526714. O manuscrito foi preparado de acordo com as diretrizes dos Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA) 2020¹⁹ (Apêndice 1) e a lista de verificação de relatórios MOOSE (Meta análise de Estudos Observacionais em Epidemiologia)²⁰ (Apêndice 2). Quaisquer discrepâncias em qualquer estágio do estudo foram discutidas e resolvidas por consenso, com o envolvimento de um terceiro revisor (F.O.C ou L.G.A.).

Questão da Revisão

Esta revisão teve como objetivo responder à seguinte questão de pesquisa baseada na estrutura PECOS: Qual é a prevalência de periodontite diagnosticada clinicamente em indivíduos com doença de Alzheimer? *Population*: Pacientes diagnosticados com DA.

Exposure: Doença de Alzheimer.

Comparator: Pacientes sem doença de Alzheimer.

Outcome: Prevalência de periodontite diagnosticada clinicamente.

Study Design: Estudos clínicos com dados de prevalência transversal.

Crêterios de Sele o

Os seguintes cr terios de inclusão foram estabelecidos: estudos conduzidos em humanos de ambos os sexos com 18 anos ou mais; estudos clínicos apresentando dados transversais adequados para estimar a prevalência de PE em indivíduos com DA, derivados de amostragem probabilística baseada em popula o ou amostragem de conveniência baseada em hospital; diagnóstico de PE baseado em parâmetros clínicos, isolados ou em combina o [por exemplo, Profundidade de Sondagem (PS), Nível de Inser o Clínica (NIC) e Sangramento   Sondagem (SS)], com ou sem parâmetros radiográficos [por exemplo, Perda  ssea Alveolar ou Altura  ssea Crestal]; diagnóstico de DA baseado em cr terios aceitos internacionalmente, como o NINCDS-ADRDA^{21,22} ou Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associa o Psiquiátrica Americana.²³

Estudos foram excluídos se os dados originaram de grupos de pacientes com doenças neurodegenerativas mistas além da DA. Nenhuma restri o foi aplicada em rela o ao idioma ou ano de publica o.

Fonte de Informa o e Estratégia de Busca

Nove bases de dados foram pesquisadas para coletar informa es primárias da literatura científica [Medline (via PubMed), Scopus, Embase, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LIVIVO, DOSS, CINAHL (via EBSCOhost) e Biblioteca Cochrane]. A literatura cinzenta disponível no Google Scholar também foi acessada (Apêndice 3).

Uma busca preliminar foi conduzida para explorar a literatura e testar algoritmos de busca. Estratégias de busca foram construídas combinando termos indexados para acomodar os requisitos individuais de cada base de dados (Apêndice 3). A sensibilidade do algoritmo de busca foi avaliada no PubMed, onde pelo menos oito de dez artigos sentinela selecionados pelos autores deveriam ser recuperados pelo algoritmo de busca final. A estratégia testada recuperou todos os dez artigos sentinela, resultando em uma sensibilidade de 100%.

Sele o de Estudos

A busca na base de dados foi conduzida por um único revisor (V.B.O). Referências recuperadas foram importadas para o EndNote 20, e registros duplicados foram removidos. Artigos elegíveis para triagem foram compilados em

uma planilha Excel. O processo de seleção foi realizado independentemente por dois pesquisadores (N.A.G e V.B.O), que foram previamente calibrados com uma confiabilidade interavaliadores mínima (ICC) de 85%. Inicialmente, títulos e resumos foram triados aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Subsequentemente, artigos de texto completo foram selecionados para avaliação detalhada. Os estudos foram incluídos na revisão apenas se aprovados por ambos os pesquisadores.

Extração de Dados

Uma planilha piloto foi desenvolvida, e treinamento envolvendo três artigos foi conduzido entre os pesquisadores (N.A.G e V.B.O) para identificar discrepâncias e implementar modificações necessárias antes da extração final de dados.

Dados foram extraídos em relação às seguintes categorias: descrição do estudo (tamanho e características da amostra, cenário de pesquisa); diagnóstico de PE (exame periodontal, parâmetros clínicos avaliados, critérios diagnósticos e classificação de PE); diagnóstico de DA (tempo de diagnóstico, critérios de diagnóstico, testes cognitivos, exames laboratoriais); dados de prevalência de PE.

Avaliação da Qualidade Metodológica

A avaliação da qualidade metodológica foi conduzida independentemente por dois pesquisadores (V.O.B e N.A.G). A Ferramenta de Avaliação Crítica do Instituto Joanna Briggs (JBI) para Estudos Relatando Dados de Prevalência foi usada.^{24, 25} Esta ferramenta consiste em nove itens de avaliação crítica, cada um com possíveis respostas de "Sim", "Não", "Incerto" ou "Não Aplicável". Uma sessão de treinamento prévia foi realizada entre os pesquisadores (V.O.B, N.A.G e L.G.A) para padronizar os critérios de avaliação. Os resultados foram apresentados em uma tabela (Apêndice 5). O coeficiente Kappa (k) calculado para quantificar a concordância interexaminadores foi $>0,80$.

Avaliação do Risco de Viés

A avaliação do risco de viés foi conduzida independentemente por dois pesquisadores (V.O.B e N.A.G) seguindo treinamento prévio para padronizar critérios de avaliação, supervisionado por L.G.A. A ferramenta de risco de viés para estudos de prevalência proposta por Hoy *et al.* (2012) foi realizada.²⁶ Esta ferramenta compreende 10 itens abordando quatro domínios de viés relacionados à

validade interna e externa, juntamente com uma avaliação resumida geral do risco de viés. Itens 1 a 4 avaliam a validade externa do estudo (cobrindo viés de seleção e viés de não resposta), enquanto itens 5 a 10 avaliam validade interna (itens 5 a 9 abordam viés de medição, e item 10 avalia viés relacionado à análise). As opções de resposta para cada item foram risco "baixo" ou "alto" de viés. Se houvesse informação insuficiente no artigo para permitir julgamento sobre um item específico, esse item foi considerado de alto risco de viés.

A avaliação resumida do risco de viés para cada estudo foi categorizada como baixo, moderado ou alto risco de viés, baseada em consenso entre os revisores. Para a avaliação resumida, os critérios propostos por Trindade *et al.* (2023)¹ foram seguidos: risco "Alto" se apenas 0 a 3 itens foram classificados como "baixo", impactando significativamente a confiança na estimativa e provavelmente alterando-a; risco "Moderado" se 4 a 8 itens foram classificados como "baixo"; e risco "Baixo" se 9 ou mais itens foram classificados como "baixo", indicando que é altamente improvável que pesquisas futuras mudem a confiança na estimativa. Os dados foram apresentados em uma tabela (Apêndice 4). O coeficiente Kappa (k) calculado para quantificar a concordância interexaminadores foi >0,80.

Desfechos

O desfecho primário foi sintetizar informações sobre a prevalência de PE em pacientes com DA. Desfechos secundários incluíram a prevalência de PE na amostra total dos estudos incluídos e entre pacientes sem DA, e parâmetros clínicos periodontais, como média de biofilme, SS, PS e NIC. Medidas de Efeito e Métodos de Síntese Dados de estudos homogêneos foram incorporados em meta-análises. As meta-análises foram conduzidas com o software Reviewer Manager (RevMan) [Programa de computador]. Versão 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020. Resultados de meta-análise de dados dicotômicos foram relatados em razão de chances (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Resultados de meta-análise de dados contínuos foram relatados em diferença média (DM) e IC de 95%. A heterogeneidade estatística foi avaliada com I^2 . Se possível, o viés de publicação teria sido avaliado com gráficos de funil.

Avaliação da Certeza

A orientação da Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE)²⁷ foi seguida para obter o nível de certeza no corpo de evidência para estimativas diretas. Cinco critérios de avaliação foram seguidos: risco de viés, imprecisão, evidência indireta, inconsistência e viés de publicação. Um resumo dos perfis de evidência foi fornecido usando o software GRADEpro Guideline Development Tool (disponível em <http://gdt.guidelinedevelopment.org>) (Apêndice 6).

7.2.3 RESULTADOS

Seleção de Estudos A busca na base de dados identificou 1.768 registros, dos quais 867 duplicatas foram removidas. Os 901 registros restantes foram organizados em uma planilha e 855 registros foram excluídos após triagem de título e resumo. Subsequentemente, 46 artigos de texto completo foram avaliados quanto à elegibilidade, e finalmente, 5 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos na revisão sistemática (Figura 1).

Características Metodológicas

Dos cinco estudos incluídos, três foram conduzidos no Brasil,²⁸⁻³⁰ um no México³¹ e um na Tunísia.³² Todos os estudos foram realizados em um único centro, com períodos de coleta de dados variando de 7 a 12 meses entre 2007 e 2019. Os participantes foram divididos em um grupo caso de indivíduos diagnosticados com DA e em um grupo controle, consistindo de indivíduos sem condições neurodegenerativas. Apenas um estudo relatou um cálculo de tamanho amostral.²⁹

Diagnóstico da Doença de Alzheimer

Os estudos incluídos empregaram estruturas diagnósticas variadas para DA, baseando-se em atualizações sucessivas de sistemas de classificação de doenças neurodegenerativas estabelecidos pela Associação Psiquiátrica Americana e pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH).

Os estudos de Cestari *et al.*²⁸ e Rolim *et al.*³⁰ empregaram os critérios de consenso de 1984 do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Acidente Vascular Cerebral (NINCDS) e da Associação de Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados (ADRDA).³³ O estudo de Sansores España *et al.*³¹ utilizou

os critérios de consenso de 2011 do Instituto Nacional sobre Envelhecimento (NIA) e da Associação de Alzheimer (AA).²¹ Os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM)³⁴ foram aplicados nos estudos de Hamdi *et al.*³² e Araújo *et al.*²⁹

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) foi usado como teste de função cognitiva em três estudos.^{29, 30, 32}

Diagnóstico de Periodontite

Dois sistemas de classificação distintos para PE foram empregados entre os estudos incluídos. Rolim *et al.*³⁰ e Cestari *et al.*²⁸ aplicaram os critérios de 1999 da Academia Americana de Periodontologia (AAP).³⁵ Araújo *et al.*,²⁹ Sansores-España *et al.*³¹ e Hamdi *et al.*³² adotaram os critérios de consenso de 2017 estabelecidos conjuntamente pela AAP e pela Federação Europeia de Periodontologia (EFP).³⁶

Dois estudos realizaram exame periodontal de boca toda (seis sítios por dente).^{29, 31} Os estudos restantes não forneceram informações detalhadas sobre os protocolos de exame periodontal. Apenas Araújo *et al.*²⁹ especificaram a sonda periodontal usada para exame clínico (UNC-15 – Hu-Friedy, Chicago, IL, EUA).

Hamdi *et al.*³² não relataram quais parâmetros clínicos foram avaliados. Todos os outros estudos relataram coleta de PS e NIC. SS foi avaliado em três estudos.^{28, 29, 31} A presença de biofilme foi avaliada nos estudos de Sansores-España³¹ e Araújo *et al.*,²⁹ sendo o último também o único estudo a avaliar a presença de cálculo dental (Tabela principal 2).

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) foi usado como critério de inclusão em dois estudos, que incluíram indivíduos com escores >13 em Araújo *et al.*²⁶ e escores entre 18-26 em Rolim *et al.*²⁷ Dois estudos relataram escores médios do MEEM entre pacientes com DA: $13,88 \pm 8,919$ no estudo de Hamdi *et al.*²⁹ e $20,86 \pm 2,86$ no estudo de Rolim *et al.*²⁷

Características dos Participantes

A idade média dos participantes variou de $69,8 \pm 1$ a $77,68 \pm 6,03$ anos (Tabela principal 1). Os cinco estudos incluídos forneceram dados de 280 participantes no total com 60 anos ou mais, compreendendo 141 indivíduos diagnosticados com DA (79 mulheres e 77 homens) e 139 sem doença neurodegenerativa (96 mulheres e 43 homens). Informações sobre status de

diabetes foram relatadas apenas no estudo de Rolim *et al.*³⁰ Dados sobre status de tabagismo estavam disponíveis apenas no estudo de Araújo *et al.*²⁹

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) foi usado como critério de inclusão por Araújo *et al.*²⁹ e por Rolim *et al.*³⁰ que incluíram indivíduos com escores >13 e entre 18-26, respectivamente. Dois estudos relataram escores médios do MEEM entre pacientes com DA: $13,88 \pm 8,919$ no estudo de Hamdi *et al.*³² e $20,86 \pm 2,86$ no estudo de Rolim *et al.*³⁰

Meta-análise e Prevalência de Periodontite

A meta-análise reuniu dados de um total de 280 indivíduos (141 com DA e 139 sem DA). A prevalência de PE foi de 53,2% (149/280) entre a amostra total, 63,1% (89/141) entre pacientes com DA e 43,1% (60/139) entre aqueles sem condições neurodegenerativas.

Uma meta-análise de dados dicotômicos e quatro de dados contínuos foram viáveis. Embora indivíduos com DA fossem 2,65 vezes mais propensos a apresentar PE do que aqueles sem DA, nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi observada (OR=2,65; IC 95%=0,57-12,18). Indivíduos com DA exibiram uma média maior de biofilme (DM=28,07; IC 95%=-5,82-61,97; I²=99%), SS (DM=24,65; IC 95%=1,05-48,26; I²=98%), PS (DM=1,00; IC 95%=0,94-1,06; I²=0%) e NIC (DM=1,70; IC 95%=0,35-3,04; I²=75%) do que aqueles sem DA (Figura 2).

Risco de Viés

Detalhes da avaliação do risco de viés, usando os critérios de Hoy *et al.*,²⁶ são apresentados no suplemento (Apêndice 4). Em resumo, todos os estudos incluídos foram classificados como tendo risco moderado de viés. Um alto risco de viés foi identificado em todos os itens relacionados à validade externa (itens 1-4), já que os estudos foram conduzidos em ambientes ambulatoriais baseados em hospital usando amostras de conveniência que não foram sistematicamente nem aleatoriamente selecionadas. Além disso, em quatro dos cinco estudos, não houve relato de atrito amostral (por exemplo, devido a não resposta ou recusa em participar). Como tal, as amostras não foram consideradas representativas de uma população-alvo mais ampla (ou da população nacional), comprometendo assim a validade externa.

Em relação à validade interna, quatro dos cinco estudos foram classificados como tendo alto risco de viés para o item 7, que diz respeito à validade e confiabilidade dos instrumentos de medição. Além do estudo de Araújo *et al.*,²⁹ os estudos restantes falharam em relatar adequadamente aspectos metodológicos chave, como o tipo de sonda periodontal usada,^{28, 30-32} a adoção de protocolos de coleta de dados validados^{30, 32} e o treinamento ou calibração de examinadores.^{28, 30-32} Essas omissões aumentam a probabilidade de erro sistemático e variabilidade interexaminadores.

Pontos fortes identificados em todos os estudos incluídos foram: (1) a coleta de dados presencial e direta dos participantes, que reduz o risco de viés de informação; (2) o uso de critérios diagnósticos bem definidos para PE, baseados em padrões validados internacionalmente e amplamente aceitos;^{35, 36} e (3) o relatório abrangente do número de casos de periodontite diagnosticados em relação à amostra total do estudo.

Qualidade Metodológica

No geral, os estudos demonstraram qualidade metodológica baixa a moderada, de acordo com a ferramenta de avaliação crítica do JBI (Apêndice 5). Todos os estudos incluídos mostraram baixa qualidade metodológica em relação à validade externa (itens 1, 2 e 3), limitando a generalização dos achados para a população mais ampla devido à ausência de amostragem probabilística, má representatividade da população-alvo e dados coletados em ambientes ambulatoriais baseados em hospital. Em contraste, o contexto populacional, cenário do estudo e características dos participantes (item 4) foram claramente descritos em todos os estudos, permitindo a avaliação da aplicabilidade dos achados.

Embora Araújo *et al.*²⁹ tenha sido o único estudo a relatar um cálculo de tamanho amostral e fornecer razões para atrito amostral ou não resposta (item 5), o tamanho final da amostra ainda foi considerado insuficiente para representar uma população-alvo mais ampla ou nacional. A validade interna de quatro estudos^{28, 30-32} foi comprometida devido ao relatório insuficiente dos métodos usados para avaliar a presença de PE, resultando em baixa qualidade metodológica dado o alto potencial de viés de medição (itens 6 e 7). A análise estatística apropriada (item 8) para o desfecho da prevalência de PE foi considerada incerta em todos os estudos. Apenas

Araújo *et al.*²⁹ relataram identificação e controle de fatores de confusão (item 9), bem como análises de subgrupo (item 10).

Certeza do Corpo de Evidência

A certeza do corpo de evidência, avaliada de acordo com os critérios GRADE, foi classificada como muito baixa e de importância crítica (Apêndice 6). Portanto, há muito pouca confiança de que o desfecho observado reflita com precisão a verdadeira prevalência. A prevalência de PE em pacientes com DA pode diferir substancialmente da estimativa derivada dos dados agrupados dos estudos incluídos na meta-análise.

A inclusão de estudos observacionais transversais e caso-controle inicia a classificação de certeza da evidência em um nível baixo. A certeza da evidência foi rebaixada em todos os domínios GRADE: (1) risco de viés foi considerado sério, pois nenhum dos estudos incluídos foi classificado como baixo risco de viés; (2) inconsistência foi considerada séria devido à meta-análise demonstrar heterogeneidade substancial ($I^2 = 82\%$, $p = 0,04$) e falta de sobreposição nos intervalos de confiança entre os estudos conforme observado no gráfico de floresta; (3) preocupações críticas em relação à evidência indireta surgiram do uso de critérios diagnósticos variados para DA e PE, bem como o fato de que três dos cinco estudos foram conduzidos no mesmo país (Brasil);²⁸⁻³⁰ (4) imprecisão foi identificada devido à falha em atingir um tamanho amostral ótimo, apenas um estudo relatando cálculo de tamanho amostral, e o amplo intervalo de confiança estimado na meta-análise (IC 95%=0,52 12,18); (5) considerações adicionais, incluindo alta suspeita de viés de publicação e ausência de controle de confundidores na maioria dos estudos, contribuíram ainda mais para diminuir a certeza da evidência incluída.

7.2.4 DISCUSSÃO

A análise ampla e interpretação de estudos primários, como aqueles incluídos nesta revisão, são essenciais para entender com precisão a extensão em que pacientes com DA são afetados pela PE. Esta síntese de evidências fornece uma base para abordar heterogeneidade metodológica e inconsistências entre estudos, ao mesmo tempo em que apoia a tomada de decisão clínica baseada em evidências. Nesta revisão sistemática e meta-análise, indivíduos com DA exibiram maior prevalência de PE e pior severidade dos parâmetros clínicos periodontais.

Do ponto de vista comportamental, estudos relataram que o comprometimento cognitivo associado à DA, juntamente com distúrbios comportamentais, dificulta a manutenção de higiene oral adequada.³⁷⁻³⁹ A escovação dentária diária torna-se uma fonte de estresse para os pacientes e é frequentemente negligenciada ou mal executada seja pelos próprios indivíduos ou por seus cuidadores.³⁸ Além da recusa do paciente e da perda progressiva de autonomia sobre as práticas de higiene oral, a ausência de instrução e treinamento adequados para o cuidador, tanto no reconhecimento da importância da higiene oral quanto na realização dela de maneira centrada no paciente, também foi identificada como um fator significativo na literatura.^{37, 39}

Os dados da meta-análise mostraram que indivíduos com DA apresentam um número médio maior de sítios com acúmulo de biofilme e uma média maior de SS. Também foi observado que pacientes com DA apresentam uma PS média maior e um NIC médio maior. A progressão da PE é entendida como resultado de uma interação entre biofilme disbiótico e resposta imune do hospedeiro. A carga aumentada de biofilme, combinada com um sistema imunológico deficiente, contribui para a exacerbação da inflamação gengival, que é clinicamente refletida como sangramento.⁴⁰ Indivíduos idosos exibem, como característica biológica, uma resposta inflamatória sistêmica prolongada, com neutrófilos mostrando atividade apoptótica aumentada e função fagocítica reduzida, levando a uma resposta prejudicada ao desafio microbiano representado pelo biofilme periodontal. Isso aumenta a suscetibilidade à colonização por patógenos diretamente associados à inflamação e destruição tecidual.^{41, 42}

O uso de diferentes definições de caso tem um impacto significativo nas taxas de prevalência e extensão da PE⁴³ e deve ser criticamente considerado, pois representa uma fonte importante de heterogeneidade entre estudos, dificultando a comparabilidade.⁴⁴ Para o diagnóstico de PE, é essencial que uma classificação reflita as características clínicas dos pacientes e identifique indivíduos em risco dentro da população, além de capturar a severidade, extensão e progressão da doença, prever sequelas (por exemplo, perda dentária), avaliar a eficácia das terapias e avaliar a interação com doenças sistêmicas e o impacto na qualidade de vida.^{45, 46}

O método pelo qual a PE é definida e diagnosticada em estudos epidemiológicos tem um impacto direto nas estimativas de prevalência. Em relação à

confiabilidade de uma classificação, Trindade *et al.*¹ demonstraram em uma meta-análise abrangente que definições com critérios mais robustos (baseadas em exame periodontal completo e consenso) relataram quase o dobro da prevalência de PE comparado a definições com critérios menos robustos (exames parciais e parâmetros isolados).

Os estudos incluídos nesta revisão usaram duas classificações distintas de PE, a classificação AAP de 1999³⁵ e a classificação AAP/EFP de 2017.³⁶ Ambas requerem um exame periodontal completo através de sondagem e são baseadas na perda de inserção clínica como critério central para diagnóstico. Diferenças significativas já foram identificadas ao comparar essas duas classificações, particularmente em relação ao subdiagnóstico de casos menos severos, a medição da severidade da doença e a influência de fatores de risco.⁴⁵ A classificação AAP/EFP de 2017³⁶ é mais robusta (estrita) e clinicamente preditiva, mas tem potencial para subdiagnosticar casos menos severos (doença em estágio inicial) quando comparada à classificação AAP de 1999.³⁵

Idade e sexo são características sociodemográficas relevantes na prevalência de PE¹ e são considerados fatores de confusão importantes na associação entre DA e PE.⁴⁷ Todos os participantes nos estudos incluídos nesta revisão eram indivíduos idosos com 60 anos ou mais. Selecionar pacientes com demência de início tardio parece ser a abordagem mais apropriada para estudar a associação entre DA e PE, uma vez que a prevalência de PE atinge o pico entre 55 e 59 anos de idade,⁴⁸ enquanto a prevalência de DA aumenta a partir dos 60 anos.² Sexo é um fator de risco não modificável que deve ser fortemente considerado em pesquisa, pois influencia diretamente as estratégias de prevenção e tratamento.⁴⁷ Aproximadamente 62% (175/280) da amostra incluída na meta-análise deste estudo eram mulheres. A literatura estima que a extensão e severidade da PE são maiores em homens,⁴⁹ enquanto as mulheres são mais afetadas e têm maior risco de DA.⁵

Hábitos adversos e condições sistêmicas como tabagismo e diabetes estão diretamente relacionados ao início e progressão da PE e devem ser considerados ao identificar pacientes em risco.³⁶ Relatar dados sobre exposição a fatores de risco clássicos para PE, como diabetes e tabagismo, foi escassamente explorado entre os estudos incluídos, limitando a compreensão da influência desses fatores de confusão. Apenas um estudo²⁹ coletou dados sobre hábitos de tabagismo, reconhecendo o impacto desse fator de risco comum tanto para PE quanto para DA

nos resultados observados, particularmente em relação à severidade dos parâmetros periodontais entre grupos com e sem doença neurodegenerativa.

O tipo de sonda periodontal usada para medir parâmetros clínicos não foi mencionado na maioria dos estudos. A falta de relatório sobre o instrumento usado para exame periodontal constitui um viés de medição, considerando que sondas periodontais podem ter variações dimensionais em suas pontas ativas, que podem influenciar a medição de um sítio normal ou patologicamente alterado.⁵¹ A ausência de clareza em relação ao treinamento e calibração do examinador impacta a confiabilidade dos resultados, pois os dados coletados podem ser suscetíveis a viés de calibração.

Algumas limitações podem ser identificadas nesta revisão ao determinar a prevalência de PE em indivíduos com DA. Inicialmente, o pequeno número de estudos incluídos na meta-análise. Embora uma estratégia de busca abrangente tenha sido empregada em nove bases de dados e literatura cinzenta, não pode ser garantido que todos os estudos disponíveis na literatura foram recuperados. A diversidade regional limitada entre os estudos incluídos impede a generalização da prevalência estimada para uma população mais ampla (global). Outra limitação importante diz respeito à multiplicidade de critérios diagnósticos para doença de Alzheimer usados nos estudos incluídos, bem como a aplicação de várias versões modificadas desenvolvidas ao longo dos anos. Essa diversidade pode dificultar a comparabilidade entre estudos, dada a existência de múltiplas estruturas diagnósticas aceitas internacionalmente que são similares, mas não intercambiáveis, e o grau substancial de desacordo diagnóstico observado entre elas, particularmente ao comparar versões anteriores e mais recentes dos mesmos critérios.⁵²

Neste contexto, a revisão fornece insights críticos para pesquisas futuras ao identificar desafios metodológicos chave que devem ser sistematicamente abordados, particularmente com relação ao controle de variáveis de confusão e ao relatório rigoroso de dados para garantir validade interna e externa. Além disso, a revisão destaca a importância de integrar a saúde oral na estrutura mais ampla de cuidados de saúde sistêmicos para pacientes idosos, com ênfase particular na provisão de cuidados periodontais apropriados.

7.2.5 CONCLUSÃO

Pacientes com DA exibem alta prevalência de PE diagnosticada clinicamente e mostram maior severidade dos parâmetros clínicos periodontais comparados a indivíduos sem DA. Apesar da forte associação entre DA e PE (OR = 2,5), nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos (IC 95%=0,57-12,18; p=0,21). A alta heterogeneidade, alto risco de viés e baixa qualidade metodológica dos estudos incluídos tornam a certeza da evidência muito baixa e dificultam a generalização dos resultados. Estudos futuros sobre este tópico devem adotar metodologias mais robustas, particularmente no controle de fatores de confusão e riscos de viés.

REFERÊNCIAS

1. Trindade D, Carvalho R, Machado V, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Clin Periodontol*. May 2023;50(5):604-626. doi:10.1111/jcpe.13769
2. Collaborators GBDDF. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. Feb 2022;7(2):e105-e125. doi:10.1016/S2468-2667(21)00249-8
3. Mendonca DD, Furtado MV, Sarmiento RA, *et al*. Periodontitis and tooth loss have negative impact on dietary intake: A cross-sectional study with stable coronary artery disease patients. *J Periodontol*. Oct 2019;90(10):1096-1105. doi:10.1002/JPER.19-0036
4. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. Sep 3 2021;18(17)doi:10.3390/ijerph18179312
5. Kulkarni MS, Miller BC, Mahani M, *et al*. Poor Oral Health Linked with Higher Risk of Alzheimer's Disease. *Brain Sci*. Nov 7 2023;13(11)doi:10.3390/brainsci13111555
6. Panzarella V, Mauceri R, Baschi R, Maniscalco L, Campisi G, Monastero R. Oral Health Status in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Data from the Zabut Aging Project. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(1):173-183. doi:10.3233/JAD-200385
7. Ide M, Harris M, Stevens A, *et al*. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151081. doi:10.1371/journal.pone.0151081

8. Noble JM, Scarneas N, Celenti RS, *et al.* Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e114959. doi:10.1371/journal.pone.0114959
9. 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. doi:10.3233/JAD-121918
10. Ding Y, Ren J, Yu H, Yu W, Zhou Y. Porphyromonas gingivalis, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing*. 2018;15:6. doi:10.1186/s12979-017-0110-7
11. Olsen I. Porphyromonas gingivalis-Induced Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2021;15:691016. doi:10.3389/fnins.2021.691016
12. Wu Z, Ni J, Liu Y, *et al.* Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis in mice. *Brain Behav Immun*. Oct 2017;65:350-361. doi:10.1016/j.bbi.2017.06.002
13. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, *et al.* Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. Jan 2019;5(1):eaau3333. doi:10.1126/sciadv.aau3333
14. Friedlander AH, Norman DC, Mahler ME, Norman KM, Yagiela JA. Alzheimer's disease: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc*. Sep 2006;137(9):1240-51. doi:10.14219/jada.archive.2006.0381
15. Kumar S, Jha PC, Negi BS, *et al.* Oral Health Status and Treatment Need in Geriatric Patients with Different Degrees of Cognitive Impairment and Dementia: A Cross-Sectional Study. *J Family Med Prim Care*. Jun 2021;10(6):2171-2176. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_2481_20
16. Aragon F, Zea-Sevilla MA, Montero J, *et al.* Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Investig*. Dec 2018;22(9):3061-3070. doi:10.1007/s00784-018-2396-z
17. Asher S, Stephen R, Mantyla P, Suominen AL, Solomon A. Periodontal health, cognitive decline, and dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc*. Sep 2022;70(9):2695-2709. doi:10.1111/jgs.17978
18. Akinkugbe AA, Papapanou PN. The "sufficient cause" model framework applied to the periodontitis-systemic diseases link. *J Periodontol*. Mar 2021;92(3):343-347. doi:10.1002/JPER.20-0148
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. Mar 29 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71

20. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. Apr 19 2000;283(15):2008-12. doi:10.1001/jama.283.15.2008
21. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. May 2011;7(3):263-9. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
22. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, *et al.* Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. Jul-Sep 2011;5(3):146-152. doi:10.1590/S1980-57642011DN05030002
23. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* 5th ed. American Psychiatric Association; 2014.
24. Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Health Policy Manag*. Aug 2014;3(3):123-8. doi:10.15171/ijhpm.2014.71
25. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. Sep 2015;13(3):147-53. doi:10.1097/XEB.0000000000000054
26. Hoy D, Brooks P, Woolf A, *et al.* Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol*. Sep 2012;65(9):934-9. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.11.014
27. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. Apr 2011;64(4):383-94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
28. Cestari JA, Fabri GM, Kalil J, *et al.* Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *J Alzheimers Dis*. Apr 19 2016;52(4):1479-85. doi:10.3233/JAD-160212
29. de Oliveira Araujo R, Villoria GEM, Luiz RR, Esteves JC, Leao ATT, Feres-Filho EJ. Association between periodontitis and Alzheimer's disease and its impact on the self-perceived oral health status: a case-control study. *Clin Oral Investig*. Feb 2021;25(2):555-562. doi:10.1007/s00784-020-03489-w
30. de Souza Rolim T, Fabri GM, Nitrini R, *et al.* Oral infections and orofacial pain in Alzheimer's disease: a case-control study. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(4):823-9. doi:10.3233/JAD-131283
31. Sansores-España LD, Morales F, Arriola-Pacheco F, *et al.* Gingival Crevicular Fluid as Biomarker's Source for Alzheimer's Disease. *Odovtos - International*

- Journal of Dental Sciences.* 2022 2022;24(1):156-176.
doi:10.15517/ijds.v24i1.46482
32. Hamdi A, Baroudi S, Gharbi A, *et al.* Dysregulation of Porphyromonas gingivalis Arginine Deiminase Expression in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2024;21(4):232-241.
doi:10.2174/0115672050327009240808103542
 33. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* Jul 1984;34(7):939-44.
doi:10.1212/wnl.34.7.939
 34. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.* 5th ed. ed. American Psychiatric Association; 2013.
 35. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* Dec 1999;4(1):1-6.
doi:10.1902/annals.1999.4.1.1
 36. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* Jun 2018;45 Suppl 20:S149-S161. doi:10.1111/jcpe.12945
 37. Zuluaga DJ, Ferreira J, Montoya JA, Willumsen T. Oral health in institutionalised elderly people in Oslo, Norway and its relationship with dependence and cognitive impairment. *Gerodontology.* Jun 2012;29(2):e420-6. doi:10.1111/j.1741-2358.2011.00490.x
 38. Chen X, Clark JJ, Chen H, Naorungroj S. Cognitive impairment, oral self-care function and dental caries severity in community-dwelling older adults. *Gerodontology.* Mar 2015;32(1):53-61. doi:10.1111/ger.12061
 39. Lauritano D, Moreo G, Della Vella F, *et al.* Oral Health Status and Need for Oral Care in an Aging Population: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* Nov 18 2019;16(22)doi:10.3390/ijerph16224558
 40. Ebersole JL, Graves CL, Gonzalez OA, *et al.* Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol 2000.* Oct 2016;72(1):54-75.
doi:10.1111/prd.12135
 41. Mege JL, Capo C, Michel B, Gastaut JL, Bongrand P. Phagocytic cell function in aged subjects. *Neurobiol Aging.* Mar-Apr 1988;9(2):217-20.
doi:10.1016/s0197-4580(88)80054-x
 42. Wensich C, Patruta S, Daxbock F, Krause R, Horl W. Effect of age on human neutrophil function. *J Leukoc Biol.* Jan 2000;67(1):40-5.
doi:10.1002/jlb.67.1.40
 43. Costa FO, Guimaraes AN, Cota LO, *et al.* Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research. *J Oral Sci.* Jun 2009;51(2):199-206.
doi:10.2334/josnusd.51.199

44. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, Lopez R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol.* Jul 2018;55(7):653-667. doi:10.1007/s00592-018-1120-4
45. Graetz C, Mann L, Krois J, *et al.* Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification. *J Clin Periodontol.* Sep 2019;46(9):908-917. doi:10.1111/jcpe.13157
46. Leroy R, Eaton KA, Savage A. Methodological issues in epidemiological studies of periodontitis--how can it be improved? *BMC Oral Health.* Apr 21 2010;10:8. doi:10.1186/1472-6831-10-8
47. Nascimento GG, Leite FRM, Mesquita CM, Vidigal MTC, Borges GH, Paranhos LR. Confounding in observational studies evaluating the association between Alzheimer's disease and periodontal disease: A systematic review. *Heliyon.* Apr 2023;9(4):e15402. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e15402
48. Wu L, Zhang SQ, Zhao L, Ren ZH, Hu CY. Global, regional, and national burden of periodontitis from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease study 2019. *J Periodontol.* Oct 2022;93(10):1445-1454. doi:10.1002/JPER.21-0469
49. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ, Cdc Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck GDRP. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res.* Oct 2012;91(10):914-20. doi:10.1177/0022034512457373
50. Gong J, Harris K, Lipnicki DM, *et al.* Sex differences in dementia risk and risk factors: Individual-participant data analysis using 21 cohorts across six continents from the COSMIC consortium. *Alzheimers Dement.* Aug 2023;19(8):3365-3378. doi:10.1002/alz.12962
51. Garnick JJ, Silverstein L. Periodontal probing: probe tip diameter. *J Periodontol.* Jan 2000;71(1):96-103. doi:10.1902/jop.2000.71.1.96
52. Villalpando JM, Leclerc BS, Le MT, *et al.* A Comparison of Clinical Diagnostic Classification Criteria Used in Longitudinal Cohort Studies of the Alzheimer's Disease Continuum: A Systematic Review. *Neuropsychol Rev.* May 9 2025;doi:10.1007/s11065-025-09663-9

[Artigo II] Tabela I — General characteristics of the included studies regarding the characteristics of the sample.

Study (Country)	SAMPLE WITH ALZHEIMER'S DISEASE					SAMPLE WITHOUT ALZHEIMER'S DISEASE					
	Total (n) (Female /Male)	With PE n(%)	Age Mean(S D)	Smoker s n(%)	Diabete s n(%)	Total (n) (Female/M ale)	With PE n(%)	Age Mean(SD)	Smokers (%)	Diabetes n(%)	
Cestari et al. 2016 (Brazil)	25 (15/10)	10 (40)	77,68 (6,03)	N.I	N.I	21 (14/7)	9 (42,8)	75,33(5,75)	N.I	N.I	
Sansores-España et al. 2022 (Mexico)	10 (5/5)	10 (100)	71 (4,8)	N.I	N.I	10 (6/4)	10 (100)	69,1(4,72)	N.I	N.I	
Araújo et al. 2021 (Brazil)	50 (19/31)	34 (68)	72,6 (1,1)	5 (10)	N.I	52 (41/11)	9 (17,3)	69,8(1)	7 (13,5)	N.I	
Rolim et al. 2014 (Brazil)	29 (16/13)	8 (27,6)	61,17 (11,2)	N.I	N.I	29 (16/13)	5 (16,7)	75,17(6,7)	N.I	N.I	
Hamdi et al. 2024 (Tunisia)	27 (19/8)	27 (100)	73,44 (9,83)	N.I	N.I	27 (19/8)	27 (100)	73,63(7,42)	N.I	N.I	

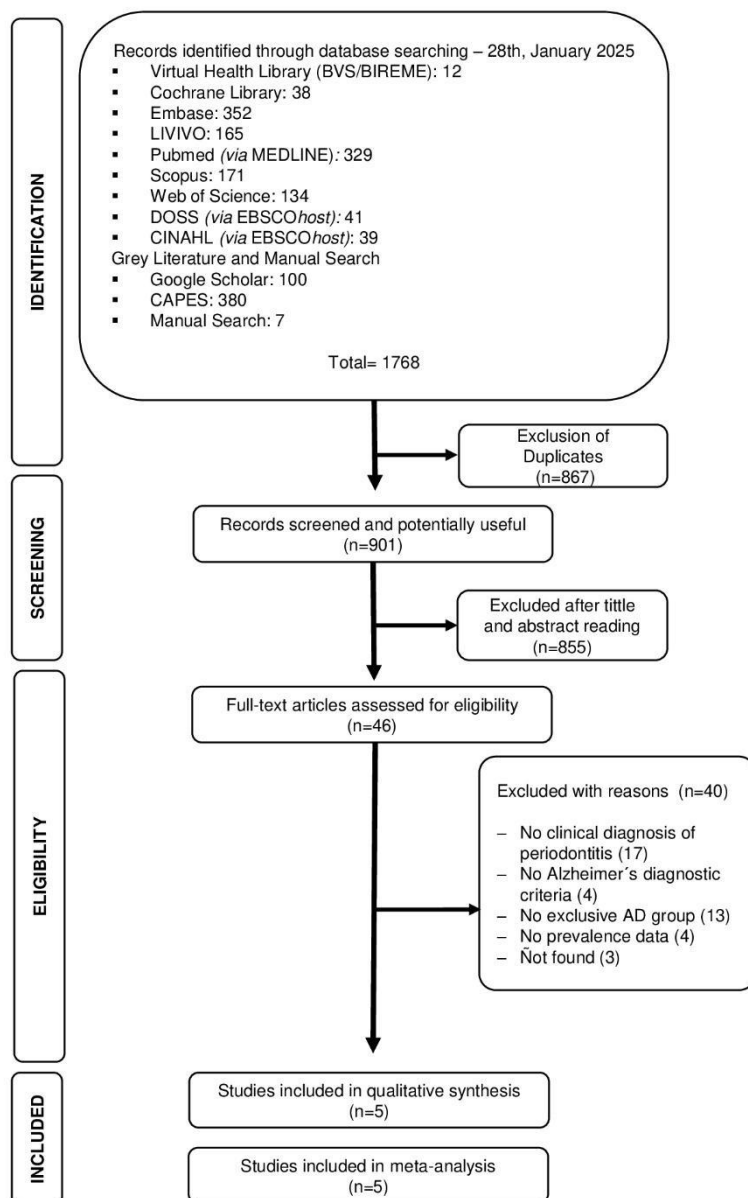
LEGEND: NI=Not Informed. BOP= Bleeding on Probing; PPD= Probing Pocket Depth; CAL= Clinical Attachment Level

[Artigo II] Tabela 2 — General characteristics of the included studies regarding the characteristics of the sample.

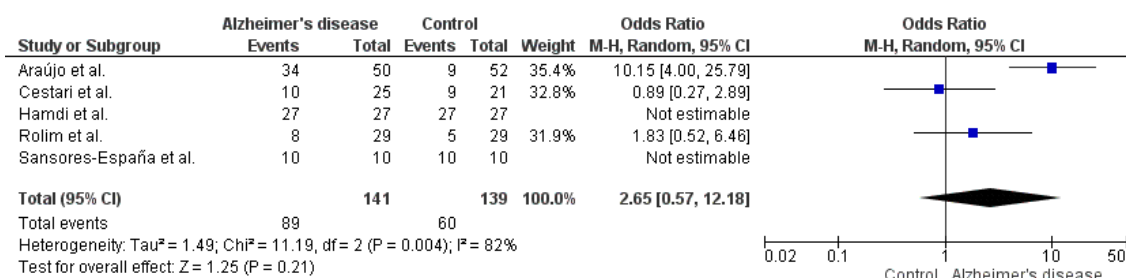
Study (Country)	SAMPLE WITH ALZHEIMER'S DISEASE					SAMPLE WITHOUT ALZHEIMER'S DISEASE				
	%Plaque Mean (SD)	%BOP Mean (SD)	PPD Mean (SD)	CAL Mean (SD)	Remaining Teeth	%Plaque Mean (SD)	%BOP Mean (SD)	PPD Mean (SD)	CAL Mean (SD)	Remaining Teeth
Cestari et al. 2016 (Brazil)	71.87 (26.58)	46 (33,32)	2,82 (1,68)	4,15 (3,9)	N. I	58.47 (26.52)	29.17 (26,58)	2,63 (3,25)	3,92 (1,44)	N. I
Sansores-España et al. 2022 (México)	45.50 (7.09)	41,9 (10,23)	7,2 (2,04)	6,8 (1,97)	N. I	31.70 (7.273)	28.80 (5.78)	6.70 (1.25)	3.35 (1.65)	N. I
Araújo et al. 2021 (Brazil)	72.6 (3.8)	57,9 (4,5)	3,4 (0,2)	4,6 (0.3)	11.5 (6.2)	16.7 (2.9)	15.4 (2.0)	2.4 (0.1)	3.1 (0.2)	20.8 (6.1)
Rolim et al. 2014 (Brazil)	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I
Hamdi et al. 2024 (Tunisia)	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I	N. I

LEGEND: NI=Not Informed. BOP= Bleeding on Probing; PPD= Probing Pocket Depth; CAL= Clinical Attachment Level

[Artigo II] Figura 1 — Study selection flowchart



[Artigo II] Figura 2 — Meta-analysis.



SUPPLEMENTARY MATERIAL

PRISMA 2020 CHECKLIST (APPENDIX 1)

Pag. 1					
Section and Topic	Item #	Checklist item	Information Reported		Location where item is reported
			Yes	No	
TITLE					
Title	1	Identify the report as a systematic review.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 1
ABSTRACT					
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 3
INTRODUCTION					
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 4
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 4
METHODS					
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 5
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 6
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 6
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 6
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 6
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 6, 8

Pag. 1					
Section and Topic	Item #	Checklist item	Information Reported		Location where item is reported
			Yes	No	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 8
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 7
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 8,10
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 8,10
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 8,10
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 8,10
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 8,10
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 10
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 11,12
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 11,12
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 11,12
RESULTS					
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 8
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 8

Pag. 1					
Section and Topic	Item #	Checklist item	Information Reported		Location where item is reported
			Yes	No	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 8,9
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 10,11
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 10,11,12
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 10,11
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 11
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 11
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 11,12
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 10,11
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 11,12
DISCUSSION					
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 12,13,14
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 14
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 14
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 15
OTHER INFORMATION					

Pag. 1					
Section and Topic	Item #	Checklist item	Information Reported		Location where item is reported
			Yes	No	
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 3,5
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 3,5
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.			N/A
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 2
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	<input checked="" type="checkbox"/>		Pag. 2
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.			N/A
TITLE					
Title	1	Identify the report as a systematic review.	<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	Pag. 1
BACKGROUND					
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	Pag. 1
METHODS					
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	Pag. 1
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	Pag. 2-3
Risk of Bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	Pag. 3
Synthesis methods	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	Pag. 4
RESULTS					
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	Pag. 1

Pag. 1					
Section and Topic	Item #	Checklist item	Information Reported		Location where item is reported
			Yes	No	
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	Pag. 4
DISCUSSION					
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	Pag. 4
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	Pag. 1
OTHER INFORMATION					
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.		Yes	Pag. 5
Registration	12	Provide the register name and registration number.	<input checked="" type="checkbox"/>	Yes	Pag. 5

MOOSE CHECKLIST (APPENDIX 2).

Item N°.	Domain	Recommendation	Yes / No / N/A	Page N°.
1	Background	Problem definition	Yes	3
2		Hypothesis statement	Yes	3
3		Description of study outcome(s)	Yes	3
4		Type of exposure or intervention	Yes (Exposure: Alzheimer / Outcome: Periodontitis)	3
5		Type of study design(s)	Yes (Cross-sectional, case-control, cohort)	3
6		Study population	Yes (Patients with and without AD)	3
7	Search Strategy	Qualifications of searchers (e.g., librarians)	Yes (Two trained reviewers + librarian consultation)	6
8		Search strategy (time period & keywords)	Yes (Databases, dates, MeSH terms)	6
9		Effort to include all studies (author contact)	Yes (Authors contacted for missing data)	
10		Databases and registries searched	Yes (PubMed, Scopus, Web of Science, etc)	6
11		Search software name/version/features	Yes (Rayyan used for screening)	6
12		Use of hand-searching (e.g., reference lists)	Yes (Manual search in references)	6

13		List of citations located/excluded w/ justification	Yes (PRISMA Flow Diagram)	6
14		Handling of non-English articles	Yes (No language restriction)	6
15		Handling of abstracts/unpublished studies	Yes (Grey literature: OpenGrey, Google Scholar)	6
16		Contact with authors described	Yes (Authors contacted)	6
17	Methods	Relevance/appropriateness of included studies	Yes (Relevance assessed by inclusion criteria)	5
18		Rationale for data selection and coding	Yes (Defined inclusion/exclusion criteria)	5
19		Data classification and coding process	Yes (Two reviewers, consensus process)	5
20		Assessment of confounding	Yes (Confounding considered in risk of bias and discussion)	7
21		Assessment of study quality	Yes (JBI Critical Appraisal Tool)	7
22		Assessment of heterogeneity	Yes (I ² statistic, Q-test)	8
23		Statistical methods sufficiently described	Yes (Statistical models, OR, CI 95%, subgroup analysis)	8
24		Tables and graphics provided	Yes (Tables, forest plots, funnel plots)	21-24

25	Results	Graphic summarizing individual and overall estimates	Yes (Forest plot)	23
26		Table with descriptive info for each study	Yes (Characteristics summary table)	21-22
27		Sensitivity analyses (e.g., subgroup)	Yes (Subgroup and sensitivity analyses)	12
28		Statistical uncertainty reported	Yes (Confidence intervals)	10-11
29	Discussion	Quantitative assessment of bias (e.g. publication bias)	Yes (Egger's test, Funnel plot)	61
30		Justification for exclusions (e.g., language)	Yes (Described in PRISMA flow chart)	12-13
31		Assessment of quality of included studies	Yes (Risk of bias table)	11
32	Conclusions	Alternative explanations considered	Yes (Alternative explanations discussed)	15
33		Generalization of conclusions appropriate	Yes (Generalisability discussed)	15
34		Suggestions for future research	Yes (Recommendations for future research)	15
35		Disclosure of funding sources	Yes (Funding disclosed in Acknowledgments)	2

INDIVIDUALIZED SEARCH ALGORITHMS PER DATABASE (APPENDIX 3)

PUBMED

#1 AND #2 AND #3 = 289 (Record dated June 23, 2025).

((("Periodontal Diseases"[MeSH Terms] OR "Periodontal Diseases"[All Fields] OR "periodontitis"[MeSH Terms] OR periodont*[All Fields] OR "Periodontal Pathology"[All Fields]) AND (prevalence [All Fields] OR epidemiology [All Fields])) AND ("Alzheimer Disease" [Mesh Terms] OR "Alzheimer's Disease" [All Fields] OR "Disease, Alzheimer" [All Fields] OR "Alzheimer Dementia" [All Fields] OR "Alzheimer Type Dementia" [All Fields] OR "Cognitive Decline" [All Fields] OR "Cognitive Impairment" [All Fields] OR "Cognitive Loss" [All Fields] OR "Neurodegenerative Diseases" [Mesh Terms] OR "Neurodegenerative Diseases" [All Fields] OR "Neurodegenerative Disorders" [All Fields]))

#KEY 1 – PERIODONTITIS

"Periodontal Diseases" [MeSH Terms] OR "Periodontal Diseases" [All Fields] OR periodontitis [MeSH Terms] OR periodont* [All Fields] OR "Periodontal Pathology" [All Fields]

#KEY 2 - ALZHEIMER DISEASE

"Alzheimer Disease" [Mesh Terms] OR "Alzheimer's Disease" [All Fields] OR "Disease, Alzheimer" [All Fields] OR "Alzheimer Dementia" [All Fields] OR "Alzheimer Type Dementia" [All Fields] OR "Cognitive Decline" [All Fields] OR "Cognitive Impairment" [All Fields] OR "Cognitive Loss" [All Fields] OR "Neurodegenerative Diseases" [Mesh Terms] OR "Neurodegenerative Diseases" [All Fields] OR "Neurodegenerative Disorders" [All Fields]

#KEY 3 – PREVALENCE

Prevalence [All Fields] OR Epidemiology [All Fields]

EMBASE = 307 (Record dated June 23, 2025)

('periodontal diseases' OR 'periodontitis' OR periodont* OR 'periodontal pathology') AND (prevalence OR epidemiology) AND ('alzheimer disease' OR cognition OR 'mental performance' OR 'cognitive defect' OR 'degenerative disease').

WEB OF SCIENCE = 123 (Record dated June 23, 2025).

((ALL=("Periodontal Diseases" OR "Periodontal Diseases" OR "periodontitis" OR periodont* OR "Periodontal Pathology"))) AND ALL=(prevalence OR epidemiology)) AND ALL=("Alzheimer Disease" OR "Alzheimer's Disease" OR "Disease, Alzheimer" OR "Alzheimer Dementia" OR "Alzheimer Type Dementia" OR "Cognitive Decline" OR "Cognitive Impairment" OR "Cognitive Loss" OR "Neurodegenerative Diseases" OR "Neurodegenerative Diseases" OR "Neurodegenerative Disorders").

SCOPUS= 143 (Record dated June 23, 2025).

TITLE-ABS-KEY ("Periodontal Diseases" OR "Periodontal Diseases" OR "periodontitis" OR periodont* OR "Periodontal Pathology") AND TITLE-ABS-KEY (prevalence OR epidemiology) AND TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer Disease" OR "Alzheimer's Disease" OR "Disease, Alzheimer" OR "Alzheimer Dementia" OR "Alzheimer Type Dementia" OR "Cognitive Decline" OR "Cognitive Impairment" OR "Cognitive Loss" OR "Neurodegenerative Diseases" OR "Neurodegenerative Diseases" OR "Neurodegenerative Disorders").

BVS= 183 (Record dated June 23, 2025).

Note: Filter AND NOT (db:("MEDLINE")) = 12 references

("Periodontal Diseases" OR "Periodontal Diseases" OR "periodontitis" OR periodont* OR "Periodontal Pathology") AND (prevalence OR epidemiology) AND ("Alzheimer Disease" OR "Alzheimer's Disease" OR "Disease, Alzheimer" OR "Alzheimer Dementia" OR "Alzheimer Type Dementia" OR "Cognitive Decline" OR "Cognitive Impairment" OR "Cognitive Loss" OR "Neurodegenerative Diseases" OR "Neurodegenerative Diseases" OR "Neurodegenerative Disorders") AND NOT (db:("MEDLINE"))

COCHRANE LIBRARY= 30 (Record dated June 23, 2025).

('periodontal diseases' OR 'periodontitis' OR periodont* OR 'periodontal pathology') AND (prevalence OR epidemiology) AND ('alzheimer disease' OR cognition OR 'mental performance' OR 'cognitive defect' OR 'degenerative disease')

DOSS and CINAHL via EBSCO= 49 (Record dated June 23, 2025).

Note: 59- 10 (duplicate entries were automatically deleted by the database).

("periodontal diseases" OR "periodontitis" OR periodont* OR "periodontal pathology") AND (prevalence OR epidemiology) AND ("alzheimer disease" OR cognition OR "mental performance" OR "cognitive defect" OR "degenerative disease")

LIVIVO= 6 (Record dated June 23, 2025).

Note: 147 without filter

Filters: No Medline

('Periodontal Diseases' OR 'Periodontal Diseases' OR 'periodontitis' OR periodont* OR 'Periodontal Pathology') AND (prevalence OR epidemiology) AND ('Alzheimer Disease' OR 'Alzheimer's Disease' OR 'Disease, Alzheimer' OR 'Alzheimer Dementia' OR 'Alzheimer Type Dementia' OR 'Cognitive Decline' OR 'Cognitive Impairment' OR 'Cognitive Loss' OR 'Neurodegenerative Diseases' OR 'Neurodegenerative Diseases' OR 'Neurodegenerative Disorders')

GOOGLE SCHOLAR = 100 (Record dated June 23, 2025).

("periodontal diseases" OR "periodontitis" OR periodont* OR "periodontal pathology") AND (prevalence OR epidemiology) AND ("alzheimer's disease" OR "alzheimer disease" OR cognition OR "mental performance" OR "cognitive defect" OR "degenerative disease")

Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) = 380 (Record dated June 23, 2025).

('periodontal diseases' OR 'periodontitis' OR periodont* OR 'periodontal pathology') AND (prevalence OR epidemiology) AND ('alzheimer's disease' OR 'alzheimer disease' OR cognition OR 'mental performance' OR 'cognitive defect' OR 'degenerative disease')

Risk of Bias Assessment by Hoy *et al.* 2012 tool (**APPENDIX 4**).

Item	Study				
	Cestari et al. 2016	Sansores-E spaña et al. 2022	Araújo et al. 2021	Rolim et al. 2014	Hamdi et al. 2024
External Validity					
1. Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables?	High ^a	High ^a	High ^a	High ^a	High ^a
2. Was the sampling frame a true or close representation of the target population?	High ^b	High ^b	High ^b	High ^b	High ^a
3. Was some form of random selection used to select the sample, OR was a census undertaken?	High ^c	High ^c	High ^c	High ^c	High ^b
4. Was the likelihood of nonresponse bias minimal?	High ^d	High ^d	High ^d	High ^d	High ^d
Internal Validity					
5. Were data collected directly from the subjects (as opposed to a proxy)?	Low	Low	Low	Low	Low
6. Was an acceptable case definition used in the study?	Low	Low	Low	Low	Low
7. Was the study instrument that measured the parameter of interest shown to have validity and reliability?	High ^e	High ^e	Low	High ^e	High ^e
8. Was the same mode of data collection used for all subjects?	Low	Low	Low	Low	Low
9. Was the length of the shortest prevalence period for the parameter of interest appropriate?	Low	Low	Low	Low	Low
10. Were the numerator(s) and denominator(s) for the parameter of interest appropriate?	Low	Low	Low	Low	Low
Overall Risk of Bias	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate

Explanations: A – Only institutionalized elderly people were included, which does not cover the entire range of the national population with the condition; B – The selection was made based on ease of access, without guaranteeing randomness or broad coverage; C – Participants were included based on ease of access, rather than by random selection or probabilistic method; D - The study does not report how many people were invited or how many refused or dropped out, which makes it impossible to assess the risk of bias.; E- The study did not indicate the instrument used to measure clinical parameters.

Methodological quality by: Joanna Briggs (**APPENDIX 5**).

Item	Study				
	Cestari et al., 2016	Sansores-España et al., 2022	Araujo et al., 2021	Rolim et al. 2014	Hamdi et al., 2024
1. Was the sample representative of the target population?	No	No	No	No	No
2. Were participants recruited appropriately?	No	No	No	No	No
3. Was the sample size adequate?	No	No	unsure	No	No
4. Were the study subjects and location described in detail?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
5. Were the data analyzed with sufficient coverage of the identified sample?	No	No	Yes	No	No
6. Was the condition measured in a reliable and standardized way?	No	No	Yes	No	No
7. Is the measured condition reproducible?	No	No	Yes	No	No
8. Was the statistical analysis appropriate?	unsure	unsure	unsure	unsure	unsure
9. Were confounding factors identified and considered?	No	No	Yes	No	No
10. Have any important subpopulations been identified?	No	No	Yes	No	No
Overall methodological quality	Low	Low	Moderate	Low	Low

Certainty in the body of the evidence by GRADE tool (**APPENDIX 6**).

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Com Alzheimer	Sem Alzheimer	Relativo (95% CI)		

Prevalência (avaliado com: Exame clínico periodontal)

5	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	grave ^c	muito grave ^d	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^e	149/280 (53,2%)		OR 2.65 (0.52 - 12.18)	⊕○○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d,e}	CRÍTICO
						89/141 (63,1%)	60/139 (43,1%)				

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

Explanations:

- All studies were classified as having a moderate risk of bias, following the criteria of the Hoys et al. tool.
- (1) $I^2=82\%$; $p=0.04$; (2) No overlapping confidence intervals in the meta-analysis.
- Two classifications of periodontitis were used among the 5 studies: AAP/EFP 2017 (3/5) and AAP 1999 (2/5).
- (1) Wide confidence interval $95\%CI=0.52-12.18$. (2) Only one study performed sample calculation. An optimal sample size was not reached in the combined analysis, considering that approximately 57.4 million people live with dementia globally, mostly related to Alzheimer's disease.
- It was not possible to calculate publication bias, but three studies are from the same country. Main confounding factors (diabetes and smoking) were controlled in only one study.

8 CONCLUSÃO

A presente dissertação abordou, por meio de dois estudos complementares a associação entre a PE e as doenças neurodegenerativas, DA e DPK. No estudo caso controle foi demonstrado uma forte associação entre DPK e PE, com o risco aumentando proporcionalmente à gravidade da condição periodontal. Além disso, observou-se que indivíduos com DPK apresentaram níveis significativamente mais elevados de *P. gengivais*, sugerindo um possível envolvimento da inflamação periodontal e de um biofilme disbiótico na fisiopatologia desta doença neurodegenerativa.

Já a revisão sistemática mostrou que entre indivíduos com DA a prevalência de periodontite foi maior, com parâmetros clínicos periodontais mais graves quando comparados com indivíduos saudáveis. No entanto, apesar da força da associação observada (OR=2.65; 95%IC=0.57-12.18), a elevada heterogeneidade entre os estudos, o risco de viés e a baixa qualidade metodológica limitaram a certeza da evidência, dificultando a generalização dos resultados.

Em conjunto, os estudos apresentados reforçam a hipótese de que a PE pode desempenhar um papel relevante na fisiopatologia das doenças neurodegenerativas, possivelmente por meio de mecanismos inflamatórios sistêmicos e da translocação bacteriana. No entanto, também evidenciam a necessidade urgente de estudos futuros bem delineados, com maior controle de fatores de confusão e melhor qualidade metodológica, a fim de esclarecer as relações causais envolvidas e o real impacto do tratamento periodontal na progressão de DPK e DA.

Os achados nestes dois estudos enfatizam que a saúde bucal deve ser considerada com parte importante da atenção multidisciplinar para indivíduos com doenças neurodegenerativas, bem como promover estratégias de prevenção e tratamento conjunto para DA, DPK e PE.

REFERÊNCIAS

ABN. ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA. Consequências de fatores genéticos e ambientais na doença de Parkinson. In: Consequências de fatores genéticos e ambientais na doença de Parkinson, 13 jan. 2022.

AKINKUGBE, A. A.; PAPAPANOU, P. N. The “sufficient cause” model framework applied to the periodontitis-systemic diseases link. **J Periodontol.**, v. 92, n. 3, p. 343-347, mar. 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 38, supl. 1, p. S8-S16, 2015.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5-TR: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – texto revisado**. 5. ed. rev. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2022.

ANTONINI, R. *et al.* Fisiopatologia da doença periodontal. **Rev Inova Saúde**, Criciúma, v. 2, n. 2, p. 90-107, nov. 2013.

ARAGON, F.; ZEA-SEVILLA, M. A.; MONTERO, J.; *et al.* Oral health in Alzheimer’s disease: a multicenter case-control study. **Clin Oral Investig.**, v. 22, n. 9, p. 3061-3070, dez. 2018.

ARAGON, F.; ZEA-SEVILLA, M. A.; MONTERO, J.; *et al.* Oral health in Alzheimer’s disease: a multicenter case-control study. **Clin Oral Investig.**, v. 22, n. 9, p. 3061-3070, dez. 2018.

ARAÚJO, S. R. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, 14 fev. 2023.

ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol.**, v. 4, n. 1, p. 1-6, dez. 1999. DOI: 10.1902/annals.1999.4.1.1.

ASHER, S.; STEPHEN, R.; MANTYLA, P.; SUOMINEN, A. L.; SOLOMON, A. Periodontal health, cognitive decline, and dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **J Am Geriatr Soc.**, v. 70, n. 9, p. 2695-2709, set. 2022.

ASSOCIATION, A. P. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. 5. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

BAKKE, M.; LARSEN, S. L.; LAUTRUP, C.; KARLSBORG, M. Orofacial function and oral health in patients with Parkinson’s disease. **Eur J Oral Sci.**, v. 119, n. 1, p. 27-32, 2011.

BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **Eur J Neurol.**, v. 27, n. 1, p. 27-42, 2020.

BARBOSA, K. G. N. A participação das respostas imunológicas nas doenças periodontais. **Odontol. Clín.-Cient.**, Recife, v. 11, n. 1, p. 7-12, jan./mar. 2012.

BECK, J. C.; KASTEN, M.; MARSIKE, M.; ATRI, A.; BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H.; *et al.* Cognitive decline in Parkinson's disease: a longitudinal study using video assessments. **Mov Disord.**, v. 31, n. 5, p. 658–665, 2016.

BORSA, L.; DUBOIS, M.; SACCO, G.; LUPI, L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: a systematic review. **Int J Environ Res Public Health**, v. 18, n. 17, 2021.

BOTELHO, J. *et al.* Network protein interaction in Parkinson's disease and periodontitis interplay: a preliminary bioinformatic analysis. **Genes**, v. 11, n. 11, p. 1-15, nov. 2020.

BOTELHO, J.; LYRA, P.; PROENÇA, L.; GODINHO, C.; MENDES, J. J.; MACHADO, V. Relationship between blood and standard biochemistry levels with periodontitis in Parkinson's disease patients: data from the NHANES 2011-2012. **J Pers Med.**, v. 10, n. 3, p. 69, 2020.

CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson: revisão clínica e atualização. **Rev Científica Ordem Médicos**, Portugal, v. 32, n. 10, p. 661-670, out. 2019.

CARRASCO, L.; PISA, D.; ALONSO, R. Polymicrobial infections and neurodegenerative diseases. **Curr Clin Microbiol Rep.**, v. 7, p. 20–30, 2020.

CATON, J. G. *et al.* A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – introduction and key changes from the 1999 classification. **J Periodontol.**, v. 89, suppl. 1, p. S1–S8, 2018. DOI: 10.1002/JPER.18-0157.

CEBRIÁN, C. *et al.* MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration. **Nat Commun.**, v. 5, n. 1, p. 3633, 16 abr. 2014.

CEKICI, A. *et al.* Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. **Periodontol 2000**, v. 64, n. 1, p. 57–80, fev. 2014.

CESTARI, J. A. *et al.* Oral infections and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls. **J Alzheimers Dis.**, v. 52, n. 4, p. 1479-1485, 19 abr. 2016. DOI: 10.3233/JAD-160212.

CHEN, C. K. *et al.* Periodontal inflammatory disease is associated with the risk of Parkinson's disease: a population-based retrospective matched-cohort study. **PeerJ**, v. 5, p. e3647, 2017.

CHEN, H. *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. **Ann Neurol.**, v. 58, n. 6, p. 963–967, dez. 2005.

CHEN, X. *et al.* Cognitive impairment, oral self-care function and dental caries severity in community-dwelling older adults. **Gerodontology**, v. 32, n. 1, p. 53-61, mar. 2015. DOI: 10.1111/ger.12061.

COLLABORATORS, G. B. D. D. F. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet Public Health**, v. 7, n. 2, p. e105-e125, fev. 2022.

COLOMBO, A. P. V.; MAGALHÃES, C. B.; HARTENBACH, F. A. R. R.; SOUTO, R. M.; BOGHOSSIAN, C. M. S. Periodontal-disease-associated biofilm: a reservoir for pathogens of medical importance. **Microb Pathog.**, v. 94, n. 5, p. 27-34, 2016.

CORTELLI, S. C.; COSTA, F. O.; RODRIGUES, E.; COTA, L. O. M.; CORTELLI, J. R. Periodontal therapy effects on nitrite related to oral bacteria: a 6-month randomized clinical trial. **J Periodontol.**, v. 86, n. 8, p. 984-994, 2015.

COSTA, F. O. *et al.* Impact of different periodontitis case definitions on periodontal research. **J Oral Sci.**, v. 51, n. 2, p. 199-206, jun. 2009. DOI: 10.2334/josnusd.51.199.

DARVEAU, R. P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. **Nat Rev Microbiol.**, v. 8, n. 7, p. 481-490, 1 jul. 2010.

DE OLIVEIRA ARAÚJO, R. *et al.* Association between periodontitis and Alzheimer's disease and its impact on the self-perceived oral health status: a case-control study. **Clin Oral Investig.**, v. 25, n. 2, p. 555-562, fev. 2021. DOI: 10.1007/s00784-020-03489-w.

DE SOUZA ROLIM, T. *et al.* Oral infections and orofacial pain in Alzheimer's disease: a case-control study. **J Alzheimers Dis.**, v. 38, n. 4, p. 823-829, 2014. DOI: 10.3233/JAD-131283.

DEMMER, R. T.; NORBY, F. L.; LAKSHMINARAYAN, K.; *et al.* Periodontal disease and incident dementia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). **Neurology**, v. 95, n. 12, p. e1660-e1671, 2020.

DHINGRA, K. *et al.* Does periodontal disease elevate the risk of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? **Evid Based Dent.**, v. 22, n. 4, p. 123-125, dez. 2021. DOI: 10.1038/s41432-021-0214-y.

DI MONTE, D. A. The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? **Lancet Neurol.**, v. 2, n. 9, p. 531-538, 2003.

DING, Y.; REN, J.; YU, H.; YU, W.; ZHOU, Y. *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. **Immun Ageing**, v. 15, p. 6, 2018.

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, p. 495, 11 fev. 2020.

DOMINY, S. S. *et al.* *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. **Sci Adv.**, v. 5, n. 1, p. eaau3333, 2019.

EBERSOLE, J. L. *et al.* Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. **Periodontol 2000**, v. 72, n. 1, p. 54-75, out. 2016. DOI: 10.1111/prd.12135.

EINARSDÓTTIR, E. R. *et al.* Dental health of patients with Parkinson's disease in Iceland. **Spec Care Dentist.**, v. 29, n. 3, p. 123–127, maio 2009.

EKE, P. I. *et al.* Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. **J Dent Res.**, v. 91, n. 10, p. 914-920, out. 2012. DOI: 10.1177/0022034512457373.

EL CHOUEIRI, E.; EL CHOUEIRI, J.; EL CHOUEIRI, A. Oral health as a modifiable risk factor for neurodegeneration: prudent optimism and interdisciplinary action. **J Clin Neurosci.**, v. 138, p. 111354, 2025.

ERMINI, F.; LOW, V. F.; SONG, J. J.; *et al.* Ultrastructural localization of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in the substantia nigra of Parkinson's disease brains. **NPJ Parkinsons Dis.**, v. 10, n. 1, p. 90, 2024.

FADZLI, S. N. M.; DHALIWAL, J.; ALAM, F. The link between periodontitis and Alzheimer's disease – Brunei context. **Arch Gerontol Geriatr Plus**, v. 1, n. 6, p. 100097, nov. 2024. DOI: 10.1016/j.aggp.2024.100097.

FLORES, F.; ROSSI, A.; SCHMIDT, P. Avaliação do equilíbrio corporal na doença de Parkinson. **Arq Int Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 142-150, abr./mai./jun. 2011. DOI: 10.1590/S1809-48722011000200004.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res.**, New York, v. 12, n. 3, p. 189–198, nov. 1975. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

FRIEDLANDER, A. H.; NORMAN, D. C.; MAHLER, M. E.; NORMAN, K. M.; YAGIELA, J. A. Alzheimer's disease: psychopathology, medical management and dental implications. **J Am Dent Assoc.**, v. 137, n. 9, p. 1240-1251, set. 2006.

FROTA, N. A. F.; NITRINI, R.; DAMASCENO, B. P.; *et al.* Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dement Neuropsychol.**, v. 5, n. 3, p. 146-152, jul./set. 2011.

GARCÍA-DE-LA-FUENTE, A. M.; FERNÁNDEZ-JIMÉNEZ, A.; LAFUENTE-IBÁÑEZ-DE-MENDOZA, I.; LARTITEGUI-SEBASTIÁN, M. J.; MARICHALAR-MENDIA, X.; AGUIRRE-URIZAR, J. M. Periodontal health in a population with Parkinson's disease in Spain: a cross-sectional study. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 25, n. 1, p. e1-e7, 2020.

GARNICK, J. J.; SILVERSTEIN, L. Periodontal probing: probe tip diameter. **J Periodontol.**, v. 71, n. 1, p. 96-103, jan. 2000. DOI: 10.1902/jop.2000.71.1.96.

GE, F. *et al.* Discovering common pathogenetic processes between periodontitis and Alzheimer's disease by bioinformatics and system biology approach. **BMC Oral Health**, v. 24, art. 1074, 12 set. 2024. DOI: 10.1186/s12903-024-04775-9.

GIL-MONTOYA, J. A.; BARRIOS, R.; SANTANA, S.; *et al.* Association between periodontitis and amyloid β peptide in elderly people with and without cognitive impairment. **J Periodontol.**, v. 88, n. 10, p. 1051-1058, 2017.

GONG, J. *et al.* Sex differences in dementia risk and risk factors: individual-participant data analysis using 21 cohorts across six continents from the COSMIC consortium. **Alzheimers Dement.**, v. 19, n. 8, p. 3365-3378, ago. 2023. DOI: 10.1002/alz.12962.

GONZÁLEZ-PIÑEIRO, A. M.; GONZÁLEZ-PIÑEIRO, J. L.; GONZÁLEZ-PIÑEIRO, M.; GONZÁLEZ-PIÑEIRO, J. A. Periodontal health in a population with Parkinson's disease in Spain: a cross-sectional study. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 27, n. 5, p. e478–e484, 2022. DOI: 10.4317/medoral.25214.

GRAETZ, C. *et al.* Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification. **J Clin Periodontol.**, v. 46, n. 9, p. 908-917, set. 2019. DOI: 10.1111/jcpe.13157.

GUYATT, G.; OXMAN, A. D.; AKL, E. A.; *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. **J Clin Epidemiol.**, v. 64, n. 4, p. 383-394, abr. 2011.

HAJISHENGALLIS, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. **Nat Rev Immunol.**, v. 15, p. 30–44, 2015. DOI: 10.1038/nri3785.

HAMDI, A. *et al.* Dysregulation of *Porphyromonas gingivalis* agmatine deiminase expression in Alzheimer's disease. **Curr Alzheimer Res.**, v. 21, n. 4, p. 232-241, 2024.

HANAOKA, A.; KASHIHARA, K. Increased frequencies of caries, periodontal disease and tooth loss in patients with Parkinson's disease. **J Clin Neurosci.**, v. 16, n. 10, p. 1279–1282, out. 2009.

HENEKA, M. T. *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Lancet Neurol.**, v. 14, n. 4, p. 388–405, 2015. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.

HERRERA, D.; SANZ, M.; SHAPIRA, L.; *et al.* Periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes, and respiratory diseases: summary of the consensus report by the European Federation of Periodontology and WONCA Europe. **Eur J Gen Pract.**, v. 30, n. 1, p. 2320120, 2024.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 5, p. 427-442, 1967.

HOLMER, J. *et al.* Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: a case–control study. **J Clin Periodontol.**, v. 45, n. 11, p. 1287–1298, 1 nov. 2018.

- HOLMER, J.; ERIKSDOTTER, M.; HÄBEL, H.; *et al.* Periodontal conditions and incident dementia: a nationwide Swedish cohort study. **J Periodontol.**, v. 93, n. 9, p. 1378-1386, 2022.
- HOLMES, C. *et al.* Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. **Neurology**, v. 77, n. 10, p. 768–774, 2011. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822d908d.
- HOY, D.; BROOKS, P.; WOOLF, A.; *et al.* Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. **J Clin Epidemiol.**, v. 65, n. 9, p. 934-939, set. 2012.
- IDE, M. *et al.* Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer’s disease. **PLoS One**, v. 11, n. 3, p. e0151081, 2016.
- JEFFCOAT, M. K. *et al.* Impact of periodontal therapy on general health: evidence from insurance data for five systemic conditions. **Am J Prev Med.**, v. 47, n. 2, p. 166–174, 2014.
- JEONG, E.; PARK, J.; PARK, Y. Evaluation of the association between periodontitis and risk of Parkinson’s disease: findings from a Korean National cohort study. **Sci Rep.**, v. 11, n. 1, p. 16594, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-96147-4.
- KALIAMOORTHY, S.; NAGARAJAN, M.; SETHURAMAN, V.; JAYAVEL, K.; LAKSHMANAN, V.; PALLA, S. Association of Alzheimer’s disease and periodontitis—a systematic review and meta-analysis of evidence from observational studies. **Med Pharm Rep.**, v. 95, n. 2, p. 144-151, 2022.
- KAUR, T.; UPPOOR, A.; NAIK, D. Parkinson’s disease and periodontitis—the missing link? A review. **Gerodontology**, v. 33, n. 4, p. 434-438, 2016. DOI: 10.1111/ger.12188.
- KULKARNI, M. S.; MILLER, B. C.; MAHANI, M.; *et al.* Poor oral health linked with higher risk of Alzheimer’s disease. **Brain Sci.**, v. 13, n. 11, 2023.
- KUMAR, S.; JHA, P. C.; NEGI, B. S.; *et al.* Oral health status and treatment need in geriatric patients with different degrees of cognitive impairment and dementia: a cross-sectional study. **J Family Med Prim Care**, v. 10, n. 6, p. 2171-2176, jun. 2021.
- LAURITANO, D. *et al.* Oral health status and need for oral care in an aging population: a systematic review. **Int J Environ Res Public Health**, v. 16, n. 22, 18 nov. 2019. DOI: 10.3390/ijerph16224558.
- LEE, N. E.; YOO, D. M.; HAN, K. M.; *et al.* Investigating the connection between chronic periodontitis and Parkinson’s disease: findings from a Korean National cohort study. **Biomedicines**, v. 12, n. 4, p. 792, 2024.
- LEROY, R.; EATON, K. A.; SAVAGE, A. Methodological issues in epidemiological studies of periodontitis—how can it be improved? **BMC Oral Health**, v. 10, p. 8, 21 abr. 2010. DOI: 10.1186/1472-6831-10-8.

LI, D.; REN, T.; LI, H.; LIU, H.; XU, R.; HUANG, M.; ZHANG, X. Oral microbiota and *Porphyromonas gingivalis* Kgp genotypes altered in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. **Front Neurol.**, v. 13, p. 945523, 2022.

LIEVSKI, V. *et al.* Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. **PLoS One**, v. 13, n. 10, 1 out. 2018.

LISTL, S.; GALLOWAY, J.; MOSSEY, P. A.; MARCENES, W. Global economic impact of dental diseases. **J Dent Res.**, v. 94, n. 10, p. 1355-1361, 2015.

LIU, Z.; ROOSAAR, A.; AXÉLL, T.; YE, W. Tobacco use, oral health, and risk of Parkinson's disease. **Am J Epidemiol.**, v. 185, n. 7, p. 538-545, 2017.

LYRA, P. *et al.* Parkinson's disease, periodontitis and patient-related outcomes: a cross-sectional study. **Medicina**, v. 56, n. 8, p. 383, jul. 2020. DOI: 10.3390/medicina56080383.

LYRA, P.; BOTELHO, J.; MACHADO, V.; *et al.* Self-reported periodontitis and C-reactive protein in Parkinson's disease: a cross-sectional study of two American cohorts. **NPJ Parkinsons Dis.**, v. 8, n. 1, p. 40, 2022.

MACHADO, A.; CARVALHO, I.; SOBRINHO, H. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Rev Bras Militar Ciênc.**, v. 6, n. 14, p. 30-38, 2020. DOI: 10.36414/rbmc.v6i14.33.

McKHANN, G. *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology**, v. 34, n. 7, p. 939-944, 1984. DOI: 10.1212/WNL.34.7.939.

McKHANN, G. *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement.**, v. 7, n. 3, p. 263-269, 2011. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.

MEGE, J. L. *et al.* Phagocytic cell function in aged subjects. **Neurobiol Aging**, v. 9, n. 2, p. 217-220, mar./abr. 1988. DOI: 10.1016/S0197-4580(88)80054-X.

MENDONCA, D. D.; FURTADO, M. V.; SARMENTO, R. A.; *et al.* Periodontitis and tooth loss have negative impact on dietary intake: a cross-sectional study with stable coronary artery disease patients. **J Periodontol.**, v. 90, n. 10, p. 1096-1105, out. 2019.

MUNN, Z.; MOOLA, S.; LISY, K.; RIITANO, D.; TUFANARU, C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. **Int J Evid Based Healthc.**, v. 13, n. 3, p. 147-153, set. 2015.

MUNN, Z.; MOOLA, S.; RIITANO, D.; LISY, K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. **Int J Health Policy Manag.**, v. 3, n. 3, p. 123-128, ago. 2014.

MURCIA-FLORES, L.; SÁNCHEZ-GARCÍA, A.; PECCI-LLORET, M. P.; RODRÍGUEZ-LOZANO, F. J. Association between oral dysbiosis and Parkinson's disease: a systematic review. **Front Cell Infect Microbiol.**, v. 15, p. 1564362, 2025.

NASCIMENTO, G. G. *et al.* Confounding in observational studies evaluating the association between Alzheimer's disease and periodontal disease: a systematic review. **Heliyon**, v. 9, n. 4, e15402, abr. 2023. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15402.

NASCIMENTO, G. G. *et al.* Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. **Acta Diabetol.**, v. 55, n. 7, p. 653-667, jul. 2018. DOI: 10.1007/s00592-018-1120-4.

NAZIR, M.; AL-ANSARI, A.; AL-KHALIFA, K.; ALHAREKY, M.; GAFFAR, B.; ALMAS, K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. **Sci World J.**, p. 2146160, 2020.

NOBLE, J. M.; SCARMEAS, N.; CELENTI, R. S.; *et al.* Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. **PLoS One**, v. 9, n. 12, p. e114959, 2014.

OLSEN, I. *Porphyromonas gingivalis*-induced neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Front Neurosci.**, v. 15, p. 691016, 2021.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, mar. 2021.

PANZARELLA, V.; MAUCERI, R.; BASCHI, R.; MANISCALCO, L.; CAMPISI, G.; MONASTERO, R. Oral health status in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: data from the Zabut Aging Project. **J Alzheimers Dis.**, v. 87, n. 1, p. 173-183, 2022.

PARDO, A.; BARILLI, A.; SIGNORIELLO, A.; *et al.* Oral health conditions and hygiene procedures in patients with Parkinson's disease: a systematic review. **Exploration Med.**, v. 5, n. 6, p. 852-869, 2024.

PERRY, V. H. Contribution of systemic inflammation to chronic neurodegeneration. **Acta Neuropathol.**, v. 120, n. 3, p. 277-286, set. 2010.

POCKPA, A. *et al.* Twenty years of full-mouth disinfection: the past, the present and the future. **Open Dent J.**, v. 12, p. 435-442, 2018. DOI: 10.2174/1874210601812010435.

POOLE, S.; SINGHRAO, S. K.; KESAVALU, L.; CURTIS, M. A.; CREAN, S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. **J Alzheimers Dis.**, v. 36, n. 4, p. 665-677, 2013.

POSTUMA, R. B.; BERG, D.; STERN, M.; POEWE, W.; OLANOW, C. W.; OERTEL, W.; *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015.

QIU, X.; ZHANG, R.; CHENG, Y.; JIN, C.; ZHANG, Y.; ZHANG, Z. Oral health implications in Parkinson's disease. **NPJ Parkinsons Dis.**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2025.

QUIRYNEN, M. *et al.* The role of chlorhexidine in the treatment of patients with advanced adult periodontitis. **J Clin Periodontol.**, v. 27, n. 7, p. 578–589, 2000.

ROZAS, N. S.; TRIBBLE, G. D.; JETER, C. B. Oral factors that impact the oral microbiota in Parkinson's disease. **Microorganisms**, v. 9, n. 8, p. 1616, 2021.

SADRAMELI, M.; BATHINI, P.; ALBERI, L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. **Curr Opin Neurol.**, v. 33, n. 2, p. 230–238, 2020.

SAMOT, J.; COURTIN, E.; GUEHL, D.; DAMON-PERRIÈRE, N.; *et al.* Periodontal health status in people with Parkinson's disease: a French cohort study. **Microorganisms**, v. 9, n. 8, p. 1616, 2021.

SANSORES-ESPAÑA, L. D. *et al.* Gingival crevicular fluid as biomarker's source for Alzheimer's disease. **Odovtos – Int J Dent Sci.**, v. 24, n. 1, p. 156-176, 2022. DOI: 10.15517/ijds.v24i1.46482.

SENSEVER, F. *et al.* Associação da doença periodontal e doença de Alzheimer. **Disciplinarum Scientia – Ciênc. Saúde**, Santa Maria, v. 19, n. 1, p. 113-124, 2018.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Rev Psiquiatr RS**, v. 30, n. 1, 2008.

SILVA, A. *et al.* Exploring the link between periodontitis and Alzheimer's disease—Could a nanoparticulate vaccine break it? **Pharmaceutics**, v. 17, n. 2, p. 141, 2025. doi:10.3390/pharmaceutics17020141.

SIQUEIRA, I.; VINCIS, K.; GUIMARÃES, L. Relação entre a periodontite e doença de Alzheimer: uma revisão integrativa de literatura. **Braz J Health Rev**, Curitiba, v. 4, n. 6, p. 26740-26752, nov./dez. 2021. doi:10.34119/bjhrv4n6-248.

SOCHOCKA, M. *et al.* Association between periodontal health status and cognitive abilities: the role of cytokine profile and systemic inflammation. **Curr Alzheimer Res**, v. 14, n. 9, p. 978-990, 2017.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. The Joanna Briggs Institute approach for systematic reviews. **Rev Latino-Am Enfermagem**, v. 26, e3074, 2018. doi:10.1590/1518-8345.2885.3074.

STROUP, D. F.; BERLIN, J. A.; MORTON, S. C. *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008-2012, abr. 2000.

SYRJÄLÄ, A. M.; YLÖSTALO, P.; RUOPPI, P. *et al.* Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. **Gerodontology**, v. 29, n. 1, p. 36-42, 2012.

TANSEY, M. G.; GOLDBERG, M. S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. **Neurobiol Dis**, v. 37, n. 3, p. 510–518, 2010. doi:10.1016/j.nbd.2009.11.004.

THOMSON, W. M.; BARAK, Y. Tooth loss and dementia: a critical examination. **J Dent Res**, v. 100, n. 3, p. 226-231, 2021.

TOMAR, S. L.; ASMA, S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. **J Periodontol**, v. 71, n. 5, p. 743-751, 2000.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. **J Clin Periodontol**, v. 45, supl. 20, p. S149-S161, jun. 2018. doi:10.1111/jcpe.12945.

TRIBBLE, G. D.; KERR, J. E.; WANG, B. Y. Genetic diversity in the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*: molecular mechanisms and biological consequences. **Future Microbiol**, v. 8, n. 5, p. 607-620, 2013.

TRINDADE, D. *et al.* Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. **J Clin Periodontol**, Hoboken, v. 50, n. 5, p. 604–626, maio 2023. doi:10.1111/jcpe.13769.

VERHOEFF, M. C.; KOUTRIS, M.; VRIES, R. D.; BERENDSE, H. W.; DIJK, K. D. V.; LOBBEZOO, F. Salivation in Parkinson's disease: a scoping review. **Gerodontology**, v. 40, n. 1, p. 26–38, 2023.

VILLALPANDO, J. M. *et al.* A comparison of clinical diagnostic classification criteria used in longitudinal cohort studies of the Alzheimer's disease continuum: a systematic review. **Neuropsychol Rev**, maio 2025. doi:10.1007/s11065-025-09663-9.

VILLAR, A.; PALADINI, S.; COSSATIS, J. Periodontal disease and Alzheimer's: insights from a systematic literature network analysis. **J Prev Alzheimers Dis**, v. 11, n. 4, p. 1148–1165, 2024. doi:10.14283/jpad.2024.79.

VISENTIN, D.; GOBIN, I.; MAGLICA, Z. Periodontal pathogens and their links to neuroinflammation and neurodegeneration. **Microorganisms**, v. 11, p. 1832, 2023.

WANG, R. *et al.* Association between periodontitis and the risk of Alzheimer's disease and related dementias: a meta-analysis. **J Alzheimers Dis**, v. 75, n. 2, p. 493–501, 2020.

WANG, W. *et al.* Periodontitis and subgingival plaque microbiota associated with brain grey volume and cognitive impairment. **J Clin Periodontol**, 18 jun. 2025. .

WARMLING, A. M.; SANTOS, S. M.; MELLO, A. L. F. Estratégias de cuidado bucal para idosos com doença de Alzheimer no domicílio. **Rev Bras Geriatr Gerontol**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p. 851-860, 2016.

WEN, Z. *et al.* Elucidation of common molecular diagnostic biomarkers between chronic periodontitis and Parkinson's disease via bioinformatics analyses. **J Periodontal Res**, v. 58, n. 6, p. 1212–1222, dez. 2023. doi:10.1111/jre.13177.

WENISCH, C. *et al.* Effect of age on human neutrophil function. **J Leukoc Biol**, v. 67, n. 1, p. 40-45, jan. 2000. doi:10.1002/jlb.67.1.40.

WERNECK, A. L. S. Doença de Parkinson: etiopatogenia, clínica e terapêutica. **Rev Hosp Univ Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 1, p. 10-19, jan./jun. 2010.

WU, L. *et al.* Global, regional, and national burden of periodontitis from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease study 2019. **J Periodontol**, v. 93, n. 10, p. 1445-1454, out. 2022. doi:10.1002/JPER.21-0469.

WU, Z.; NI, J.; LIU, Y. *et al.* Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. **Brain Behav Immun**, v. 65, p. 350-361, out. 2017.

ZHANG, S. *et al.* Poor oral health conditions and cognitive decline: studies in humans and rats. **PLoS One**, v. 15, n. 7, jul. 2020. doi:10.1371/journal.pone.0234659.

ZULUAGA, D. J. *et al.* Oral health in institutionalised elderly people in Oslo, Norway and its relationship with dependence and cognitive impairment. **Gerodontology**, v. 29, n. 2, p. e420-e426, jun. 2012. doi:10.1111/j.1741-2358.2011.00490.x.

ANEXO 1 — Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

N.º Registro COEP: Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais [(COEP-UFMG); CAAE 48798321.0.0000.5149]

Prezado Sr (a),

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que estudará os efeitos periodontite e suas relações com doenças neurodegenerativas, denominado: **DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS E PERIODONTITE: UM ESTUDO CASO-CONTROLE.**

Você foi selecionado (a) porque: está em idade de **≥ 50 anos**, não tomou antibiótico a menos de 3 meses, não usou anti-inflamatório nos últimos dias, não usa aparelho ortodôntico.

A sua participação nesse estudo consiste em ser examinado uma vez no dia no próprio lar de longa permanência, onde serão feitos exames clínicos odontológicos, e quando necessárias amostras biológicas. Essas avaliações duram cerca de 15 minutos. Havendo alguma alteração que precise de intervenção odontológica, **você será informado e orientado** quanto a necessidade de tratamento e possível diagnóstico.

Os riscos (e/ou desconfortos) envolvidos nesse estudo são referentes a coleta de dados e exame clínico periodontal, os quais serão feitos com instrumental devidamente esterilizado nos padrões exigidos: possível constrangimento do participante em relação ao exame clínico será devidamente esclarecido pelo pesquisador, deixando o participante livre para decidir responder ou não às perguntas. A identidade do participante será mantida em sigilo mesmo após a realização da pesquisa. Os riscos relacionados ao exame clínico (avaliação dos dentes, gengiva, mucosa) será o possível constrangimento do participante em relação ao pesquisador e desconforto/ sensibilidade pelo uso de instrumentos na avaliação clínica.

Os benefícios de sua participação são: contribuir para construção do conhecimento em torno do papel da periodontite nos marcadores de neurodegeneração e ajudar na busca de conhecimento científico para estratégias de saúde pública voltada à comunidade.

Sua participação é muito **importante e voluntária** e, conseqüentemente, não haverá pagamento por participar desse estudo. Em contrapartida, você também não terá nenhum gasto.

As informações obtidas nesse estudo serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação em todas as fases da pesquisa. Você poderá se recusar a participar ou a responder algumas das questões a qualquer momento, não havendo nenhum prejuízo pessoal se esta for a sua decisão.

Todo material coletado durante a pesquisa ficará sob a guarda e responsabilidade do pesquisador responsável no Departamento de Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgias Odontológicas da FOUFG de pelo período de 5 (cinco) anos e, após esse período, será destruído.

Os resultados dessa pesquisa servirão para elaborar novos protocolos relacionados a saúde bucal de pacientes com DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS, beneficiando novos usuários.

Contato: (031) 3409-4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br. AV. Presidente Antonio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901. Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005. Contato para esclarecimentos em relação aos aspectos éticos da pesquisa.

.....

Participante e Pesquisador

Para todos os participantes, em caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa, será observada, nos termos da lei, a responsabilidade civil. O Comitê de ética em pesquisa deverá ser contatado em casos de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos da pesquisa.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais

O presente termo será assinado em 02 (duas) vias de igual teor.

Belo Horizonte, data: ____/____/____

Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar deste estudo.

Nome do participante:

RG/CPF: _____

Assinatura do participante ou representante legal:

RG/CPF: _____

Data ____/____/____

Eu, Nathália Alves Gusmão, comprometo-me a cumprir todas as exigências e responsabilidades a mim conferidas neste termo e agradeço pela sua colaboração e sua confiança. E-mail: nathaliagusmao96@gmail.com
Telefone: (31) 993620005

Assinatura do pesquisador (a)

Data: ____/____/____

Eu, Victor Bento Oliveira, comprometo-me a cumprir todas as exigências e responsabilidades a mim conferidas neste termo e agradeço pela sua colaboração e sua confiança. E-mail: victorbentoufmg@gmail.com
Telefone: (88) 9972-6419

Assinatura do pesquisador (a)

Data: ____/____/____

Contato: (031) 3409-4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br. AV. Presidente Antonio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG - CEP 31270-901. Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005. Contato para esclarecimentos em relação aos aspectos éticos da pesquisa.

ANEXO 2 — Carta convite a ser enviada para possíveis colaboradores



CARTA CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO DA PESQUISA DIRECIONADA À COORDENAÇÃO DA INSTITUIÇÃO DE LONGA PERMANÊNCIA

Prezado (a) Coordenador (a),

A equipe da pós-graduação (mestrado e doutorado) da área de Periodontia da UFMG gostaria de convidar a instituição a participar da pesquisa intitulada “ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DE NEURODEGENERAÇÃO E PERIODONTITE EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER E DOENÇA DE PARKINSON”. Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa (número do registro na Plataforma Brasil CAAE 48798321.0.0000.5149) e é direcionada a pacientes que vivem com doença de Parkinson ou doença de Alzheimer.

A periodontite é uma doença crônica de caráter infeccioso e inflamatório que afeta a gengiva e o osso que suporta os dentes, que tem sido correlacionada a diversas doenças sistêmicas de caráter inflamatório, sendo que, um corpo crescente de estudos tem se solidificado para entender a sua relação com o surgimento e evolução de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

A pesquisa apresenta como principal benefício aos pacientes a oferta de **consulta odontológica gratuita** para avaliação da saúde dos dentes e diagnóstico de doenças da gengiva. A realização da consulta e de exames necessários para a pesquisa será feita de forma completa e gratuita na Instituição de Longa Permanência e na Clínica Odontológica da UFMG.

Gostaríamos de contar com a colaboração da instituição no sentido de disponibilizar a oportunidade para convidar cada um dos usuários (e familiares) da instituição a participar da pesquisa. A equipe de pesquisa está disponível para um momento de esclarecimento dos objetivos e metodologia da pesquisa, bem como esclarecer todas as dúvidas pertinentes. O contato pode ser feito pelos telefones abaixo.

<p>Victor Bento Oliveira Cirurgião-Dentista (CRO/MG 68396) Aluno de Doutorado na UFMG Telefone: (88) 9.9972-6419</p>	<p>Nathália Alves Gusmão Cirurgiã-Dentista (CRO/MG 55425) Aluna de Mestrado na UFMG Telefone: (31) 9.9362-0005</p>
--	--

ANEXO 3 — MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE).**1. ORIENTAÇÃO (10 pontos)**

Tempo (5 pontos)

- Que dia é hoje?
- Que mês?
- Que ano?
- Que dia da semana?
- Que estação do ano?

Espaço (5 pontos)

- Em que país estamos?
- Em que estado/cidade?
- Em que hospital/consultório?
- Em que andar/sala?
- Em que bairro/rua?

2. REGISTRO (3 pontos)

Diga 3 palavras simples (ex: "bola, árvore, gato"). Peça para o paciente repetir.

- Palavra 1:
- Palavra 2:
- Palavra 3:

3. ATENÇÃO E CÁLCULO (5 pontos)

- Subtrair 7 sucessivamente a partir de 100 (até 5 vezes):
- OU soletrar a palavra "MUNDO" de trás para frente ("ODNUM"):

4. MEMÓRIA (3 pontos)

Peça para repetir as 3 palavras do item 2:

- Palavra 1:
- Palavra 2:
- Palavra 3:

5. LINGUAGEM (8 pontos)

- Nomear 2 objetos (ex: relógio e lápis):
- Repetir a frase: “Nem aqui, nem ali, nem lá”:

Obedecer a 3 comandos:

- “Pegue este papel com a mão direita, dobre e coloque no chão.”
- Ler e obedecer à frase escrita: “Feche os olhos.”
- Escrever uma frase espontaneamente:
- Copiar o desenho de dois pentágonos sobrepostos:

TOTAL GERAL

Escore total (0–30):

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

- 27–30 pontos: Função cognitiva normal
- 21–26 pontos: Comprometimento cognitivo leve
- 10–20 pontos: Comprometimento cognitivo moderado
- <10 pontos: Comprometimento cognitivo grave

Nota: Ajustes devem ser feitos com base na idade e escolaridade do paciente.

ANEXO 4 — Association between periodontitis, Parkinson's disease, and *Porphyromonas gingivalis* levels: A case-control study

Running title: Parkinson's Disease and periodontitis

Words count: 3,561; 5 tables; 1 figure; 42 references.

Abstract

Introduction: Neurodegenerative diseases have been associated with periodontal diseases. The aim of this study was to evaluate the clinical and epidemiological aspects of the association between Parkinson's disease (PKD) and periodontitis (PE), including the quantification of *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without Parkinson's neurodegenerative disease, as well as the influence of different risk variables on this association.

Methods: This case-control study included 172 individuals, 86 cases (PKD) and 86 controls (without any neurodegenerative disease). Participants underwent a complete periodontal examination and plaque index, probing depth, clinical -subgingival sampling was conducted to quantify *Porphyromonas gingivalis* counts. The association between PKD and PE was evaluated through univariate and binary logistic regression analyses.

Results: A high prevalence of PE was observed among individuals with PKD, 73.2% [OR=3.99 (2.00-7.59); $p<0.001$]. Variables that were significantly retained in the final binary logistic regression model for the occurrence of PKD were: PE (OR=3.23; $p=0.003$); mean *P. gingivalis* counts (OR= 3.39; $p=0.036$), lower number of teeth (OR= 2.21, $p<0.001$), low frequency of toothbrushing/day (OR=1.95; $p=0.006$), and bleeding on probing (OR=2.45; $p<0.001$). The significant positive correlations observed between *P. gingivalis* counts and clinical periodontal parameters were considered moderate to strong in individuals with PKD.

Conclusions: A strong association between PKD and PE was demonstrated, with the risk increasing in parallel with the severity of periodontal involvement. Furthermore, individuals with PKD exhibited significantly higher levels of *P. gingivalis* compared to controls.

Keywords: case-control study, neurodegeneration, Parkinson's disease, periodontitis, systemic inflammation, *Porphyromonas gingivalis*.

Introduction

Periodontitis (PE) is one of the most common oral infectious diseases and is associated with the formation of a highly pathogenic biofilm.¹ The development of this bacterial biofilm can initiate gingival inflammation, but the onset and progression of PE depend on dysbiotic ecological changes in the oral microbiome, which are modulated by the host's immune response and influenced by environmental factors.² PE is an inflammatory condition identified as a source of numerous inflammatory mediators in the bloodstream that can exacerbate several systemic conditions. Over the past two decades, strong evidence has emerged supporting the idea that PE can negatively affect distant organs and tissues.³

Parkinson's disease (PKD) is a progressive neurodegenerative disorder that affects the central nervous system, causing dysfunction in dopaminergic, noradrenergic, serotonergic, and cholinergic systems. Clinically, it manifests with altered motor and cognitive signs and symptoms, the most classic being tremors, rigidity, speech changes, memory loss, and sleep disorders.⁴⁻⁸

Sociodemographic characteristics (such as sex and age), as well as systemic factors like cardiovascular diseases, hormonal disorders, and harmful habits such as smoking, are considered common risk factors predisposing individuals to the onset and progression of both PE and PKD.⁸ Research in periodontology seeks to identify other potential risk factors contributing to the development of this oral disease and also investigates how PE may influence the onset and progression of other diseases.

Studies have suggested a possible link between PKD and PE, also related to chronic inflammation and dysbiosis.^{5,8-12}

Most studies correlating oral health problems with PKD link the patient's cognitive and motor impairment to difficulties in maintaining proper oral hygiene.^{8,9,11,13}

On the other hand, some research lines suggest that pro-inflammatory proteins such as IL-1 β , IL-6, and TNF- α , which are part of PE pathophysiology, may migrate through the bloodstream to neural tissues, causing or worsening neurodegeneration. Furthermore, lipopolysaccharides from periodontopathogenic bacteria such as *Porphyromonas gingivalis* have been detected in brain tissues, suggesting possible systemic dissemination originating from the oral cavity. These findings support the hypothesis that PE may be a contributing factor to neurodegenerative diseases such as PKD.¹³⁻¹⁵

Thus, we hypothesize that individuals with PKD have a higher prevalence and severity of PE compared to controls, as well as higher counts of *P. gingivalis*.

In this context, the aim of this study is to evaluate the clinical, epidemiological, microbiological aspects (specifically *P. gingivalis* counts), and potential risk associations between PE and PKD through a case-control study.

Methodology

This case-control study was conducted in Brazil at the Federal University of Minas Gerais (UFMG) from 2021 to 2025. Patient screening and recruitment took place at the Geriatrics and Gerontology Service and Neurology outpatient clinic of the Jenny de Andrade Faria Institute for Elderly and Women's Health, located at the UFMG Clinical Hospital. Additionally, recruitment was carried out in nursing homes, private dental offices in Belo Horizonte, and within the UFMG institution itself. The study was

approved by the UFMG Research Ethics Committee (CAAE: 48798321.0.0000.5149) and followed the 1975 Declaration of Helsinki as revised in 2013. All participants and/or their legal representatives were informed about the study procedures and signed a consent form before participating in the study. The STROBE checklist (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) was followed to standardize and control the report.

The case group consisted of individuals diagnosed with PKD, confirmed by experienced neurologists following diagnostic guidelines proposed by Póstuma *et al.*¹⁶ In addition, the Mini Mental State Examination (MMSE)¹⁷ was conducted on 65 patients to quickly and systematically assess cognitive functions such as memory, orientation, attention, language, calculation, and visuospatial coordination. The total MMSE score ranges from 0 to 30, with the following interpretations: 27–30 points (normal cognitive function); 21–26 (mild cognitive impairment); 10–20 (moderate cognitive impairment); and <10 (severe cognitive impairment). The control group was composed of caregivers, family members, and staff from recruitment locations, all without any neurodegenerative disease as determined by the same inclusion criteria applied to cases.

Eligibility criteria for the total sample included individuals with or without PKD who were nonsmokers¹⁸ and non-diabetic¹⁹, male or female, aged 55 or older, without severe systemic conditions (ASA IV), with at least 10 teeth, who had not undergone periodontal treatment in the last 6 months or used antimicrobials or anti-inflammatory drugs in the last 3 months.

Data were collected via anamnesis, including medical history to understand systemic health, dental history, pharmacological history, body mass index (BMI) presence of

harmful habits such as smoking and alcohol use, and systemic conditions like cardiovascular disease and diabetes.

Sample Size Calculation

The sample size was calculated assuming an expected periodontitis prevalence of 60% in individuals with PKD compared to 30% in controls.¹⁰ The Fleiss method with continuity correction was used via OpenEpi software.⁵ Based on a 0.05 significance level, 80% study power, and a 1:1 case-control ratio, 84 cases and 84 controls were deemed necessary.

Examiner Calibration

Inter- and intra-examiner Kappa concordance tests (APMM, AAC, FOC, NAG, and VBO) were performed in a pilot study with 12 individuals for probing depth and clinical attachment level measurements, showing values above 0.93. Intraclass correlation coefficients were greater than 0.90.

Periodontal Examination

Oral exams were conducted in dental chairs or beds using dental instruments, headlamps with adjustable focus, clinical mirrors, and UNC-15 millimeter probes.⁶ Each participant underwent a full-mouth periodontal exam, with parameters measured circumferentially at six sites per tooth. The highest value was recorded for mesial, distal, buccal, and lingual/palatal sites. Parameters included probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BOP), and visible plaque index (VPI).

Crevicular Fluid Sample Collection

⁵ OpenEpi, version 3.01, Boston, MA, USA.

⁶ Hu-Friedy, Chicago, IL, USA.

Microbiological analysis included 50% of the sample from each group (limited due to cost), so 43 individuals per group were randomly selected (simple random sampling by draw). Four samples were collected from periodontal sites with the greatest probing depth, following Cortelli *et al.*²⁰ recommendations.

Genomic DNA extraction from all samples was performed using the PureLink Genomic DNA Purification Kit⁷, according to the manufacturer's instructions. Quantification of *P. gingivalis* was carried out using quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) with specifically designed primers tested for specificity. Positive and negative controls were included in the analysis.

Periodontitis Diagnosis

This study used the 2017 classification proposed by the American Academy of Periodontology (AAP) and European Federation of Periodontology (EFP) to characterize and stage periodontitis.² Criteria were applied as follows: Stage I: ≥ 2 interproximal sites with CAL of 1 to 2 mm and PD ≤ 4 mm, with no tooth loss due to periodontitis ; Stage II: ≥ 2 interproximal sites with CAL of 3 to 4 mm and PD ≤ 5 mm and Stages III and IV (grouped): ≥ 2 interproximal sites with CAL ≥ 5 mm and PD ≥ 6 mm

The extent of periodontitis was classified as localized ($\leq 30\%$ of teeth affected) or generalized ($>30\%$ of teeth affected).²

A flowchart of the study is shown in Figure 1.

Statistical Analysis

⁷ Invitrogen, Carlsbad, CA, USA.

Data normality was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. Case and control groups were compared for age, sex, disease duration, family income, body mass index, education level, alcohol consumption, tooth brushing frequency, flossing use, number of teeth, and *P. gingivalis* counts (n=43 per group). Periodontal parameters (VPI, PD, CAL, and BOP) were summed across all sites per individual and expressed as means, standard deviations, and/or percentages. Comparisons used chi-square and Mann-Whitney tests as appropriate.

The final multivariate model for PKD occurrence was assessed using binary logistic regression. Independent variables with $p < 0.05$ were retained in the final models. Variables included in the multivariate models were checked for independence by evaluating collinearity.

Correlation between *P. gingivalis* counts and periodontal parameters in case and control groups was assessed using Spearman's correlation coefficient.

All statistical analyses were performed using R software.⁸

Results

The sample comprised 172 individuals, including 122 men and 50 women. Patients with PKD had a mean disease duration of 9.4 years (± 3.9) and a mean MMSE score of 14.2 (± 2.9), indicating moderate to severe cognitive impairment. The use of antidepressants and anxiolytics among PKD patients was notable, at 59.3% (n=51) and 41.8% (n=36), respectively. Despite the lack of matching, the groups were considered homogeneous in important variables such as sex, age, alcohol consumption, dental floss use, educational level, and family income, with significant

⁸ R Core Team - version 4.5.0; 2025; Vienna, Austria.

differences found in lower BMI ($p=0.008$) and lower frequency of daily toothbrushing ($p<0.014$) in the case group compared to controls (Table 1).

The occurrence, severity, and extent of periodontitis between the study groups are shown in Table 2. A high prevalence of periodontitis (stages II + III + IV) was observed in the PKD group (73.2%), compared to the control group (40.7%). In the univariate analysis, the case group had approximately four times higher odds of periodontitis occurrence [OR= 3.99 (2.00–7.59; $p<0.001$)] compared to controls. Moreover, individuals in the case group showed significantly greater occurrence of moderate periodontitis [stage II; OR= 2.41 (1.13–5.17); $p=0.012$] and severe-advanced periodontitis [stages III and IV; OR=6.65 (2.99–14.77); $p<0.001$] compared to controls. With regard to the extent of PE, the localized form was observed in 60.0% of cases and 44.4% of controls ($p=0.002$), while the generalized form was found in 55.6% of cases and 40.0% of controls ($p<0.001$).

Regarding periodontal status, individuals in the case group presented significantly worse clinical periodontal parameters than those in the control group: lower number of teeth, higher PI, greater percentage of sites with BOP, greater PD of 4–6 mm and ≥ 6 mm, and greater CAL of 3–5 mm and >5 mm (Table 3).

In terms of the presence of *P. gingivalis*, patients with PKD showed significantly higher mean counts, both in the subgroup with periodontitis and without [3.9 ± 1.7 and $2.4 \pm 0.8 \log_{10}$, respectively (total : 5.3 ± 2.5)], compared to controls with and without periodontitis [$2.5 \pm 1.3 \log_{10}$ and $1.6 \pm 0.6 \log_{10}$; respectively (total : 3.9 ± 1.9)] (Table 3).

The final binary logistic regression models for PKD occurrence are shown in Table 4. Variables that were significantly retained in the final model for occurrence of PKD

were: periodontitis (OR=3.23; p=0.003), bleeding on probing (OR=2.45; p<0.001), lower number of teeth (OR=2.21; p<0.001), mean *P. gingivalis* counts (OR=3.39; p=0.036), and low frequency of toothbrushing/day (OR=1.95 ; p=0.006).The model maintained good overall discriminatory ability (sensitivity and specificity).

In the control group, moderate correlations were observed between *P. gingivalis* and PD > 4 mm (r=0.43; p=0.023). The correlation between *P. gingivalis* and BOP was weak (r=0.16), but significant (p=0.001). In the case group, all significant correlations observed between *P. gingivalis* counts and periodontal clinical parameters were considered moderate to strong (Table 5).

Discussion

Periodontitis ranks 11th among the most prevalent diseases globally.²¹ This global concern is expected to increase in the near future, leading to a need for better understanding of its outcomes related to systemic health.²² PKD is an advanced neurodegenerative disease characterized by dementia and cognitive decline/impairment, often resulting in morbidity and mortality among the elderly.^{7,21} These diseases are also likely to become more prevalent due to increased longevity and continued exposure to deleterious risk factors in today's global population.²³

This study showed a higher prevalence of periodontitis among individuals with PKD (73.2%) compared to controls (40.7%). Furthermore, advanced stages of periodontitis (III and IV) were significantly more frequent in the PKD group (62.0%) than in the control group (37.1%). These findings are very similar to those reported by Lyra *et al.* (2020), who found a periodontitis prevalence of 75% in PKD patients, with 46.4% in the most advanced stages.

Overall, supporting these findings, most observational studies have demonstrated a strong association between neurodegenerative diseases and periodontitis, with a much higher incidence of periodontitis in individuals with neurodegenerative diseases compared to those without.^{5,8-11,13,24,25} However, some studies have failed to demonstrate a possible link between the two conditions^{9,26-28} or have shown only a modest association.²⁹

Individuals with PKD had a significantly higher PI than controls (56.7 ± 12.2 vs. 35.7 ± 10.9 ; $p < 0.001$), similar to findings from other studies.^{5,8,11,29} We can hypothesize that, given the MMSE scores indicated moderate to severe cognitive impairment (mean score of 14.9 ± 2.9), this condition may have impacted the effectiveness of oral hygiene practices. Additionally, our results showed a strong positive correlation between PI and *P. gingivalis* counts, which may also be linked to reduced motor function in individuals with PKD.

Furthermore, the literature highlights challenges in maintaining oral hygiene in PKD patients. Besides limitations due to cognitive and motor decline, socioeconomic and emotional factors may also hinder access to proper dental care.^{5,8,11,30-32} However, a recent study reported no significant association between poor oral health and the risk of PKD in men or women.⁸

In this study, PKD patients reported lower frequency of daily toothbrushing, factor that may contribute to poor oral health. Multivariate logistic regression identified low frequency of daily brushing (OR=1.95; $p=0.0006$) as factors associated with PKD. It's important to note that individuals with neurodegenerative diseases showed significantly higher PI and that BOP was strongly associated with PKD.

In recent years, interest in the relationship between PKD and periodontitis has increased significantly. The biological plausibility of this association may be based on: (1) shared features such as a hyper-inflammatory phenotype and pathogenic similarities in risk factors, immunogenetics, and tissue destruction pathways; (2) systemic infections generating a pro-inflammatory state that may lead to blood-brain barrier disruption and allow inflammatory cells to penetrate the central nervous system and activate microglia²⁵; (3) neuroinflammation compatible with infection, including inflammasome activation, complement system activation, and cytokine profile changes in neurodegenerative patients, potentially exacerbated by polymicrobial infections;³³ and (4) periodontitis aggravating systemic diseases like diabetes and cardiovascular conditions through the release of inflammatory cytokines and reactive oxygen species from inflamed periodontal tissue, affecting other organs and systems. Chronic systemic inflammation may also lead to insulin resistance, which can accelerate atherosclerosis and contribute to dementia.³³

Microbiological analysis revealed significantly higher levels of *P. gingivalis* in the PKD group ($5.3 \pm 2.5 \log^{10}$) compared to controls ($3.9 \pm 1.9 \log^{10}$; $p=0.012$). Moderate to strong positive correlations were observed between *P. gingivalis* levels and clinical periodontal parameters such as PI, PD, and BOP, especially in the PKD group. Ermini *et al.*³⁴ conducted post-mortem neuronal tissue analysis of PKD individuals using immunohistochemistry and fluorescence microscopy and detected gingipains, proteolytic enzymes secreted by *P. gingivalis*, located in α -synuclein aggregates in dopaminergic neurons of the substantia nigra, a key region in PKD pathology. This provides direct experimental evidence of *P. gingivalis* involvement in PKD pathophysiology.

Another relevant result was patients with PKD showed significantly higher mean *P. gingivalis* counts, both in the subgroup with PE and without [respectively, 3.9 ± 1.7 and $2.4 \pm 0.8 \log_{10}$; (total : 5.3 ± 2.5)], compared to controls with and without PE [respectively, $2.5 \pm 1.3 \log_{10}$ and $1.6 \pm 0.6 \log_{10}$; (total : 3.9 ± 1.9)], suggesting a dysbiosis for *P. gingivalis* in individuals with PKD independent of periodontal condition.

Li *et al.*³⁵ conducted a cross-sectional observational study comparing PKD individuals with mild cognitive impairment, PKD individuals without cognitive impairment, and healthy controls matched for periodontal status. They analyzed gingival crevicular fluid for *P. gingivalis* counts and the KGP II genotype (a lysine-specific protease linked to inflammation and neurodegeneration). *P. gingivalis* counts and KGP II presence were higher in individuals with PKD and mild cognitive impairment. The authors suggested a direct association between this bacterial load and cognitive decline, affecting oral hygiene.

A recent study revealed that certain characteristics of the subgingival plaque microbiota (e.g., the relative abundances of *P. gingivalis*, *Actinomyces*, etc.) and periodontitis were associated with reduced gray matter volume and cognitive decline.³⁶

It is also worth noting the strong presence of risk variables such as frequent use of antidepressants and anxiolytics, which may cause xerostomia and affect oral hygiene habits.³¹ A recent study showed that PKD patients report a higher prevalence of xerostomia or sialorrhea than controls.³⁷

The final binary logistic regression model for the occurrence of PKD identified, in addition to lower frequency of daily toothbrushing, the following variables as

significant predictors: periodontitis, mean *P. gingivalis* counts, lower number of teeth, and bleeding on probing. The model demonstrated good overall discriminatory capacity, balancing sensitivity and specificity.

Few studies report no differences in oral health conditions between patients with PKD and individuals without neurodegenerative diseases.^{9,29,38} On the other hand, several studies have reported a lower number of teeth in individuals with PKD attributed to reduced cognitive and motor abilities, poorer oral hygiene habits, and higher prevalence of dental caries and periodontal disease.^{3,5,15,25,27,39} However, an interesting explanation was proposed by Thomson and Barak⁴⁰, who applied a life course approach to offer a plausible and empirically supported rationale for the association between tooth loss and poorer cognitive function in older adults. Evidence from long-term cohort studies suggests that this association originates in childhood, particularly in early cognitive development. Individuals with higher cognitive functioning in childhood are more likely to maintain better oral health and to access routine dental care throughout life, leading to fewer lost teeth over time. They are also significantly more likely to retain better cognitive function in older age. In contrast, those with lower cognitive abilities in childhood tend to experience higher disease burden and limited access to care, resulting in a progressive increase in tooth loss. Comparisons between these groups from as early as their mid-20s already reveal more missing teeth among those with lower childhood cognitive performance differences that become increasingly pronounced in later life.⁴⁰

Some limitations of this study include the convenience sample, which may affect external validity, and the case-control design, which does not allow for temporal inference between PKD and PE. Observational studies cannot definitively establish

the direction of the association. However, we minimized these effects by ensuring that the total sample had overall homogeneous risk variables.

Nonetheless, some advantages should also be noted, such as:

- a) the number of participants was consistent with the sample size calculation, increasing the statistical power of the study. It is important to emphasize the difficulty encountered by patients, family members, and caregivers in allowing periodontal examinations to be performed;
- b) the diagnosis of PKD was made by specialist physicians;
- c) the use of full-mouth periodontal examination, current diagnostic criteria for PE, and the exclusion of stage I periodontitis to avoid overestimation of disease prevalence — recognizing that the quality of periodontal data and case definitions significantly influence the outcomes of association studies⁴¹;
- d) exclusion of individuals with diabetes and smokers, eliminating the strong confounding effects of these variables; and finally
- e) the microbiological assessment of *P. gingivalis* counts.

A recent systematic review ⁴² supporting a dysbiotic association between the oral microbiome and PKD underscores the evident underappreciation of oral health in the context of neurodegenerative disorders. The findings highlight the need for future longitudinal studies to investigate changes in the oral microbiota during the early stages of PKD and to monitor its progression over time. Preventive dental care targeting microbiota modulation may serve as a complementary strategy for individuals at risk of developing neurodegenerative diseases.

Our findings suggest that family members, physicians, caregivers, and physical therapists should encourage dental visits, preventive oral health measures, and improved hygiene practices for these vulnerable individuals. A more multidisciplinary approach to managing both periodontitis and PKD is needed to improve patient

quality of life.⁶ These findings may serve as an important starting point for new confirmatory studies, preferably prospective and interventional in design with high methodological rigor, so that the causal relationship of this association can be well established.

Finally, this study supports the inclusion of periodontitis as a comorbidity associated with PKD, raising important questions about lifestyle, microbiological and genetic susceptibility, and phenotypes in patients with both conditions, warranting further investigation. PE may become more common in elderly people with neurodegenerative diseases due to increasing difficulties in maintaining oral hygiene.

Conclusion

A strong association between PKD and PE was demonstrated, with the risk increasing in parallel with the severity of periodontal involvement. Furthermore, individuals with PKD exhibited significantly higher levels of *P. gingivalis* compared to controls. These findings reinforce the potential role of periodontal inflammation and microbial dysbiosis in the pathophysiology of PKD.

Acknowledgments

The Minas Gerais Research Support Foundation (FAPEMIG), supporting the project #APQ-01189-17 and Brazil National Council for Research Development [(CNPq) #303665/2025-4].

ANEXO 5 — Prevalence and Severity of Periodontitis clinically diagnosed in patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis (PE) and Alzheimer's disease (AD) share common risk factors and exhibit increasing global prevalence.

Objective: To summarize the evidence on the prevalence and severity of PE among individuals with AD.

Methods: This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines and the MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology) reporting checklist. Customized search strategies were applied across nine databases, including PubMed, and in the gray literature on January 28, 2025. A total of 1,768 records were screened, and 45 full-text articles were assessed for eligibility. Studies were required to report the prevalence data of PE based on clinical parameters in patients diagnosed with AD using internationally accepted criteria. Five human clinical studies were included, involving participants aged 18 years or older, with no restrictions on publication year or language. Random effects meta-analyses were conducted. The Joana Briggs Institute tool was used for methodological critical appraisal. Risk of bias was assessed by a modified tool and certainty of evidence by Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Results: AD diagnosis in the included studies followed the criteria established by the American Psychiatric Association and the National Institutes of Health. Periodontitis diagnosis was based on the American Academy of Periodontology (AAP, 1999) in two studies, and on the AAP/European Federation of Periodontology (AAP/EFP, 2017) consensus in the others. Meta-analysis included data from 280 patients (141 with AD and 139 without AD). PE prevalence was 63.1% among AD patients and 43.1% in controls, with no statistical difference between groups (OR=2.65; 95% CI=0.57–12.18; p=0.21). Individuals with AD exhibited a higher mean for bleeding on probing (MD=24.65; 95% CI=1.05–48.26; p=0.04), probing pocket depth (MD=1.00; 95% CI=0.94–1.06; p<0.01), and clinical attachment level (MD=1.70; 95%

CI=0.35–3.04; p=0.01). The certainty in the body of the evidence was graded as very low for the primary outcome.

Conclusions: Individuals with AD exhibit a high prevalence of PE and greater severity of periodontal clinical parameters (PROSPERO registration number CRD42024526714).

Keywords: neurodegeneration, Alzheimer's disease, periodontitis, systemic inflammation, systematic review, meta-analysis.

INTRODUCTION

The association between periodontitis (PE) and Alzheimer's disease (AD) has been extensively studied in recent years, given that both conditions share common risk factors and exhibit increasing global prevalence. Studies estimate that approximately 62% of dentate adults have PE¹, and that around 57.4 million people are living with dementia, the majority of whom are affected by AD.² It is understood that AD has a significant impact on the quality of life of affected individuals, as it impairs cognitive function and reduces life expectancy. A similar impact is expected from PE, as it can lead to tooth loss, cause changes in dietary habits, and increase the risk of developing chronic diseases.³

Prospective studies and meta-analyses have demonstrated an increased risk for the incidence of AD and cognitive impairment in patients with PE and poor oral hygiene.^{4,5} PE has been proposed as a component factor in the etiology of AD, based on the hypothesis involving the role of pathogens present in the subgingival biofilm. The increased incidence of AD has been positively associated with the bacterial load of *Fusobacterium nucleatum*⁶ and with elevated serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus*, and *Actinomyces naeslundii*.^{7,8}

Recent evidence highlights the ability of *P. gingivalis* to invade cerebral tissues by disseminating via the bloodstream and employing mechanisms that enable it to traverse the blood-brain barrier.⁹ This bacterial species possesses virulence factors, including the production of the enzyme gingipain and lipopolysaccharides, which induce proteolytic activity and an active response from microglial cells, triggering an inflammatory process followed by neuronal death—features that resemble the pathophysiology of AD.¹⁰⁻¹³

Patients who develop dementia related to AD are more susceptible to oral pathologies, such as dental caries, periodontal disease, and tooth loss.¹⁴⁻¹⁷ This increased susceptibility can be attributed to both the effects of pharmacological therapy used in the treatment of the neurodegenerative condition and the symptoms directly associated with cognitive impairment—such as reduced neuromotor function—which compromise the ability to maintain adequate daily oral hygiene.¹⁴ These changes contribute to an increased bacterial load and alterations in the oral microbiome, a key factor in the onset and progression of periodontitis.¹⁸ Therefore, the aim of this systematic review was to investigate the prevalence of PE in individuals with AD.

METHODOLOGY

Standards of Reporting and Registration

This systematic review was prospectively registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the registration number CRD42024526714. The manuscript was prepared in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 guidelines¹⁹ (Appendix 1) and the MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology) reporting checklist²⁰ (Appendix 2). Any discrepancies at any stage of the study were discussed and resolved by consensus, with the involvement of a third reviewer (F.O.C or L.G.A.).

Review Question

This review aimed to answer the following research question based on the PECOS framework: What is the prevalence of clinically diagnosed periodontitis in individuals with Alzheimer's disease?

Population: Patients diagnosed with AD.

Exposure: Alzheimer's disease.

Comparator: Patients without Alzheimer's disease.

Outcome: Prevalence of clinically diagnosed periodontitis.

Study Design: Clinical studies with cross-sectional prevalence data.

Selection Criteria

The following inclusion criteria were established: studies conducted in humans of both sexes aged 18 years or older; clinical studies presenting cross-sectional data suitable for estimating the prevalence of PE in individuals with AD, derived from either population-based probabilistic sampling or hospital-based convenience sampling; diagnosis of PE based on clinical parameters, either isolated or in combination [e.g., Probing Pocket Depth (PPD), Clinical Attachment Level (CAL), and Bleeding on Probing (BOP)], with or without radiographic parameters [e.g., Alveolar Bone Loss or Crestal Bone Height]; diagnosis of AD based on internationally accepted criteria, such as the NINCDS-ADRDA^{21,22} or Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association.²³ Studies were excluded if data originated from groups of patients with mixed neurodegenerative diseases beyond AD. No restrictions were applied regarding language or year of publication.

Source of Information and Search strategy

Nine databases were searched to collect primary information from the scientific literature [Medline (via PubMed), Scopus, Embase, Web of Science, Virtual Health Library (BVS), LIVIVO, DOSS, CINAHL (via EBSCOhost), and Cochrane Library]. Grey literature available on Google Scholar was also accessed (Appendix 3).

A preliminary search was conducted to explore with the literature and to test search algorithms. Search strategies were constructed by combining indexed terms to accommodate the individual requirements of each database (Appendix 3). The sensitivity of the search algorithm was assessed in PubMed, whereupon at least eight of ten sentinel articles selected by the authors should be retrieved by the final search algorithm. The tested strategy retrieved all ten sentinel articles, yielding a sensitivity of 100%.

Study Selection

The database search was conducted by a single reviewer (V.B.O). Retrieved references were imported into EndNote 20, and duplicate records were removed. Articles eligible for screening were compiled in an Excel spreadsheet. The selection process was independently performed by two researchers (N.A.G and V.B.O), who were previously calibrated with a minimum interrater reliability (ICC) of 85%. Initially, titles and abstracts were screened applying the inclusion and exclusion criteria.

Subsequently, full-text articles were selected for detailed evaluation. Studies were only included in the review if approved by both researchers.

Data Extraction

A pilot spreadsheet was developed, and training involving three articles was conducted among the researchers (N.A.G and V.B.O) to identify discrepancies and implement necessary modifications prior to the final data extraction.

Data was extracted regarding the following categories: study description (sample size and characteristics, research setting); diagnosis of PE (periodontal exam, clinical parameters assessed, diagnostic criteria, and classification of PE); diagnosis of AD (time of diagnosis, criteria of diagnosis, cognitive tests, laboratory exams); PE prevalence data.

Methodological Quality Assessment

The methodological quality assessment was conducted independently by two researchers (V.O.B and N.A.G). The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tool for Studies Reporting Prevalence Data was used.^{24,25} This tool consists of nine critical appraisal items, each with possible responses of “Yes,” “No,” “Unclear,” or “Not Applicable.” A prior training session was held among the researchers (V.O.B, N.A.G, and L.G.A) to standardize the evaluation criteria. The results were presented on a table (Appendix 5). The Kappa coefficient (k) calculated to quantify inter-examiner agreement was >0.80.

Risk of Bias Assessment

The risk of bias assessment was conducted independently by two researchers (V.O.B and N.A.G) following prior training to standardize evaluation criteria, supervised by L.G.A. The risk of bias tool for prevalence studies proposed by Hoy et al. (2012) was performed.²⁶ This tool comprises 10 items addressing four domains of bias related to internal and external validity, along with a summarized overall risk of bias assessment. Items 1 to 4 evaluate the external validity of the study (covering selection bias and non-response bias), while items 5 to 10 assess internal validity (items 5 to 9 address measurement bias, and item 10 evaluates bias related to analysis). Response options for each item were “low” or “high” risk of bias. If there

was insufficient information in the article to allow judgment on a specific item, that item was considered at high risk of bias.

The summarized risk of bias assessment for each study was categorized as low, moderate, or high risk of bias, based on consensus between the reviewers. For the summarized assessment, the criteria proposed by Trindade et al. (2023)¹ were followed: “High” risk if only 0 to 3 items were rated as “low,” significantly impacting confidence in the estimate and likely altering it; “Moderate” risk if 4 to 8 items were rated as “low;” and “Low” risk if 9 or more items were rated as “low,” indicating it is highly unlikely that future research will change confidence in the estimate. The data were presented on a table (Appendix 4). The Kappa coefficient (k) calculated to quantify inter-examiner agreement was >0.80.

Outcomes

The primary outcome was to synthesize information on the prevalence of PE in patients with AD. Secondary outcomes included the prevalence of PE in the total sample of the included studies and among patients without DA, and periodontal clinical parameters, such as mean biofilm, BOP, PPD and CAL.

Effect Measures and Synthesis Methods

Data of homogeneous studies were incorporated into meta-analyses. The meta-analyses were conducted with the software Reviewer Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane. Collaboration, 2020. Results of meta-analysis of dichotomous data were reported in odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Results of meta-analysis of continuous data were reported in mean difference (MD) and 95% CI. Statistical heterogeneity was assessed with I^2 . If possible, publication bias would have been evaluated with funnel plots.

Certainty Assessment

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)²⁷ guidance was followed to obtain the level of certainty in the body of evidence for direct estimates. Five evaluation criteria were followed: risk of bias, imprecision, indirectness, inconsistency, and publication bias. A summary of evidence profiles was provided using GRADEpro Guideline Development Tool software (available on <http://gdt.guidelinedevelopment.org>) (Appendix 6).

RESULTS

Study Selection

The database search identified 1,768 records, of which 867 duplicates were removed. The remaining 901 records were organized in a spreadsheet and 855 records were excluded after title and abstract screening. Subsequently, 46 full-text articles were assessed for eligibility, and ultimately, 5 studies met the inclusion criteria and were included in the systematic review (Figure 1).

Methodological Characteristics

Of the five included studies, three were conducted in Brazil,²⁸⁻³⁰ one in Mexico,^{31,28} and one in Tunisia.³² All studies were carried out at a single center, with data collection periods ranging from 7 to 12 months between 2007 and 2019. Participants were divided into a case group of individuals diagnosed with AD and in a control group, consisting of individuals without neurodegenerative conditions. Only one study reported a sample size calculation.²⁹

Diagnosis of Alzheimer's Disease

The included studies employed varying diagnostic frameworks for AD, drawing on successive updates of neurodegenerative disease classification systems established by the American Psychiatric Association and the National Institutes of Health (NIH).

The studies by Cestari et al.²⁸ and Rolim et al.³⁰ employed the 1984 consensus criteria from the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA).³³ The study by Sansores-España et al.³¹ utilized the 2011 consensus criteria from the National Institute on Aging (NIA) and the Alzheimer's Association (AA).²¹ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)³⁴ criteria were applied in the studies by Hamdi et al.³² and Araújo et al.²⁹

The Mini-Mental State Examination (MMSE) was used as a cognitive function test in three studies.^{29,30,32}

Periodontitis Diagnosis

Two distinct classification systems for PE were employed among the included studies. Rolim et al.³⁰ and Cestari et al.²⁸ applied the 1999 criteria of the American

Academy of Periodontology (AAP).³⁵ Araújo et al.,²⁹ Sansores-España et al.,³¹ and Hamdi et al.³² adopted the 2017 consensus criteria jointly established by the AAP and the European Federation of Periodontology (EFP).³⁶

Two studies performed full-mouth periodontal examination (six sites per tooth).^{29,31} The remaining studies did not provide detailed information on the periodontal examination protocols. Only Araújo et al.²⁹ specified the periodontal probe used for clinical examination (UNC-15 – Hu-Friedy, Chicago, IL, USA).

Hamdi et al.³² did not report which clinical parameters were assessed. All other studies reported collection of PPD and CAL. BOP was evaluated in three studies.^{28,29,31} The presence of biofilm was evaluated in the studies of Sansores-España³¹ and Araújo et al.,²⁹ with the latter also being the only study to assess the presence of dental calculus (Main table 2).

The Mini-Mental State Examination (MMSE) was used as an inclusion criterion in two studies, which included individuals with scores >13 in Araújo et al.²⁶ and scores between 18–26 in Rolim et al.²⁷ Two studies reported mean MMSE scores among AD patients: 13.88 ± 8.919 in the study by Hamdi et al.²⁹ and 20.86 ± 2.86 in the study by Rolim et al.²⁷

Participant Characteristics

The mean age of participants ranged from 69.8 ± 1 to 77.68 ± 6.03 years (Main table 1). The five included studies provided data of 280 participants in total aged 60 years or older, comprising 141 individuals diagnosed with AD (79 female and 77 male) and 139 without neurodegenerative disease (96 female and 43 male). Information on diabetes status was reported only in the study by Rolim et al.³⁰ Data on smoking status were available only in the study by Araújo et al.²⁹

The Mini-Mental State Examination (MMSE) was used as an inclusion criterion by Araújo et al.²⁹ and by Rolim et al.³⁰ which included individuals with scores >13 and between 18–26, respectively. Two studies reported mean MMSE scores among AD patients: 13.88 ± 8.919 in the study by Hamdi et al.³² and 20.86 ± 2.86 in the study by Rolim et al.³⁰

Meta-analysis and Prevalence of Periodontitis

The meta-analysis pooled data from a total of 280 individuals (141 with AD and 139 without AD). The prevalence of PE was 53.2% (149/280) among total sample, 63.1%

(89/141) among patients with AD and 43.1% (60/139) among those without neurodegenerative conditions.

One meta-analysis of dichotomous data and four continuous data were feasible. Although individuals with AD were 2.65 times more likely to be present with PE than those without AD, no statistically significant difference between the groups was observed (OR=2.65; 95%CI=0.57-12.18). Individuals with AD exhibited a higher mean of biofilm (MD=28.07; 95%CI=-5.82-61.97; $I^2=99%$), BOP (MD=24.65; 95%CI=1.05-48.26; $I^2=98%$), PPD (MD=1.00; 95%CI=0.94-1.06; $I^2=0%$), and CAL (MD=1.70 95%CI=0.35-3.04; $I^2=75%$) than those without AD (Figure 2).

Risk of Bias

Details of the risk of bias assessment, using the criteria by Hoy et al.,²⁶ are presented in supplementary (Appendix 4). In summary, all included studies were rated as having a moderate risk of bias. A high risk of bias was identified across all items related to external validity (items 1–4), as the studies were conducted in hospital-based outpatient settings using convenience samples that were neither systematically nor randomly selected. Furthermore, in four out of the five studies, there was no report of sample attrition (e.g. due to non-response or refusal to participate). As such, the samples were not considered representative of a broader target population (or of the national population), thereby compromising external validity.

Regarding internal validity, four of the five studies were rated as having a high risk of bias for item 7, which pertains to the validity and reliability of the measurement instruments. Apart from the study by Araújo *et al.*,²⁹ the remaining studies failed to adequately report key methodological aspects, such as the type of periodontal probe used,^{28,30-32} the adoption of validated data collection protocols,^{30,32} and the training or calibration of examiners.^{28,30-32} These omissions increase the likelihood of systematic error and inter-examiner variability.

Strengths identified across the included studies were: (1) the in-person and direct data collection from participants, which reduces the risk of information bias; (2) the use of well-defined diagnostic criteria for PE, based on internationally validated and widely accepted standards;^{35,36} and (3) the comprehensive reporting of the number of diagnosed periodontitis cases in relation to the total study sample.

Methodological Quality

Overall, the studies demonstrated low to moderate methodological quality, according to the JBI critical appraisal tool (Appendix 5). All included studies showed low methodological quality concerning external validity (items 1, 2, and 3), limiting the generalizability of the findings to the broader population due to the absence of probabilistic sampling, poor representativeness of the target population, and data collected in hospital-based outpatient settings. In contrast, the population context, study setting, and participant characteristics (item 4) were clearly described across all studies, allowing for the assessment of the applicability of the findings.

Although Araújo *et al.*²⁹ was the only study to report a sample size calculation and provide reasons for sample attrition or non-response (item 5), the final sample size was still considered insufficient to represent a broader or national target population. The internal validity of four studies^{28,30-32} was compromised due to insufficient reporting of the methods used to assess the presence of PE, resulting in low methodological quality given the high potential for measurement bias (items 6 and 7). Appropriate statistical analysis (item 8) for the outcome of PE prevalence was deemed uncertain across all studies. Only Araújo *et al.*²⁹ reported identification and control of confounding factors (item 9) as well as subgroup analyses (item 10).

Certainty of the Body of Evidence

The certainty of the body of evidence, assessed according to GRADE criteria, was rated as very low and of critical importance (Appendix 6). Therefore, there is very little confidence that the observed outcome accurately reflects the true prevalence. The prevalence of PE in patients with AD may differ substantially from the estimate derived from the pooled data of the included meta-analysis studies.

The inclusion of observational cross-sectional and case-control studies starts the evidence certainly rating at a low level. The certainty of the evidence was downgraded across all GRADE domains: (1) risk of bias was deemed serious, as none of the included studies were rated as low risk of bias; (2) inconsistency was considered serious due to the meta-analysis demonstrating substantial heterogeneity ($I^2 = 82\%$, $p = 0.04$) and lack of overlap in confidence intervals among studies as observed in the forest plot; (3) critical concerns regarding indirectness arose from the use of varying diagnostic criteria for AD and PE, as well as the fact that three of five studies were conducted within the same country (Brazil);²⁸⁻³⁰ (4) imprecision was

identified due to failure to reach an optimal sample size, only one study reporting sample size calculation, and the wide confidence interval estimated in the meta-analysis (95%CI=0.52–12.18); (5) additional considerations, including a high suspicion of publication bias and the absence of confounder control in most studies, further contributed to lowering the certainty of the included evidence.

DISCUSSION

The broad analysis and interpretation of primary studies, such as those included in this review, are essential to accurately understand the extent to which patients with AD are affected by PE. This synthesis of evidence provides a foundation for addressing methodological heterogeneity and inconsistencies across studies, while also supporting evidence-based clinical decision-making. In this systematic review and meta-analysis, individuals with AD exhibited a higher prevalence of PE and worse severity clinical periodontal parameters.

From a behavioral standpoint, studies have reported that cognitive impairment associated with AD, along with behavioral disturbances, hinders the maintenance of adequate oral hygiene.³⁷⁻³⁹ Daily toothbrushing becomes a source of stress for patients and is often neglected or poorly performed either by the individuals themselves or by their caregivers.³⁸ Besides the patient refusal and the progressive loss of autonomy over oral hygiene practices, the absence of adequate instruction and training for caregiver, both in recognizing the importance of oral hygiene and in performing it in a patient-centered manner, has also been identified as a significant factor in the literature.^{37,39}

The meta-analysis data showed that individuals with AD present a higher mean number of sites with biofilm accumulation and a higher mean BOP. It was also observed that patients with AD present a higher mean PPD and a higher mean CAL. The progression of PE is understood as the result of an interaction between dysbiotic biofilm and the host immune response. The increased biofilm load, combined with a deficient immune system, contributes to the exacerbation of gingival inflammation, which is clinically reflected as bleeding.⁴⁰ Elderly individuals exhibit, as a biological characteristic, a prolonged systemic inflammatory response, with neutrophils showing

increased apoptotic activity and reduced phagocytic function, leading to an impaired response to the microbial challenge posed by the periodontal biofilm. This increases the susceptibility to the colonization by pathogens directly associated with inflammation and tissue destruction.^{41,42}

The use of different case definitions has a significant impact on the prevalence and extent rates of PE⁴³ and should be critically considered as it represents an important source of heterogeneity among studies, making comparability difficult.⁴⁴ For the diagnosis of PE, it is essential that a classification reflects the clinical characteristics of patients and identifies individuals at risk within the population, as well as captures the severity, extent, and progression of the disease, predicts sequelae (e.g., tooth loss), evaluates the effectiveness of therapies, and assesses the interaction with systemic diseases and the impact on quality of life.^{45,46}

The method by which PE is defined and diagnosed in epidemiological studies has a direct impact on prevalence estimates. Regarding the reliability of a classification, Trindade *et al.*¹ demonstrated in a comprehensive meta-analysis that definitions with more robust criteria (based on full periodontal examination and consensus) reported nearly twice the prevalence of PE compared to definitions with less robust criteria (partial examinations and isolated parameters).

The studies included in this review used two distinct PE classifications, the 1999 AAP classification³⁵ and the 2017 AAP/EFP classification.³⁶ Both require a full periodontal examination through probing and are based on clinical attachment loss as the central criteria for diagnosis. Significant differences have already been identified when comparing these two classifications, particularly regarding the underdiagnosis of less severe cases, the measurement of disease severity, and the influence of risk factors.⁴⁵ The 2017 AAP/EFP classification³⁶ is more robust (strict) and clinically predictive, but it has a potential for underdiagnosing less severe cases (early-stage disease) when compared to the 1999 AAP classification.³⁵

Age and sex are relevant sociodemographic characteristics in the prevalence of PE¹ and are considered important confounding factors in the association between AD and PE.⁴⁷ All participants in the studies included in this review were elderly individuals aged 60 years or older. Selecting patients with late-onset dementia appears to be the most appropriate approach to study the association between AD and PE, since the prevalence of PE peaks between 55 and 59 years of age,⁴⁸ while the prevalence of

AD increases from 60 years onward.² Sex is a non-modifiable risk factor that must be strongly considered in research, as it directly influences prevention and treatment strategies.⁴⁷ Approximately 62% (175/280) of the sample included in the meta-analysis of this study were women. The literature estimates that the extent and severity of PE are greater in men,⁴⁹ while the women are more affected and have a higher risk of AD.⁵⁰

Adverse habits and systemic conditions such as tobacco smoking and diabetes are directly related to the onset and progression of PE and should be considered when identifying patients at risk.³⁶ Reporting data on exposure to classic risk factors for PE, such as diabetes and smoking, was scarcely explored among the included studies, limiting the understanding of the influence of these confounding factors. Only one study²⁹ collected data on smoking habits, acknowledging the impact of this common risk factor for both PE and AD on the observed results, particularly regarding the severity of periodontal parameters between groups with and without neurodegenerative disease.

The type of periodontal probe used to measure clinical parameters was not mentioned in most studies. The lack of reporting on the instrument used for periodontal examination constitutes a measurement bias, considering that periodontal probes may have dimensional variations in their active tips, which can influence the measurement of a normal or pathologically altered site.⁵¹ The absence of clarity regarding examiner training and calibration impacts the reliability of the results, as the collected data may be susceptible to calibration bias.

Some limitations can be identified in this review when determining the prevalence of PE in individuals with AD. Initially, the small number of studies included in the meta-analysis. Although a comprehensive search strategy was employed across nine databases and grey literature, it cannot be guaranteed that all available studies in the literature were retrieved. The limited regional diversity among the studies included precludes the generalization of the estimated prevalence to a broader (global) population. Another important limitation concerns the multiplicity of diagnostic criteria for Alzheimer's disease used across the included studies, as well as the application of various modified versions developed over the years. This diversity may hinder comparability between studies, given the existence of multiple internationally

accepted diagnostic frameworks that are similar yet not interchangeable, and the substantial degree of diagnostic disagreement observed among them, particularly when comparing earlier and more recent versions of the same criteria.⁵²

In this context, the review provides critical insights for future research by identifying key methodological challenges that must be systematically addressed, particularly with respect to the control of confounding variables and the rigorous reporting of data to ensure both internal and external validity. Furthermore, the review underscores the importance of integrating oral health into the broader framework of systemic healthcare for elderly patients, with particular emphasis on the provision of appropriate periodontal care.

CONCLUSION

Patients with AD exhibit a high prevalence of clinically diagnosed PE, and show greater severity of clinical periodontal parameters compared to individuals without AD. Despite the strong association between AD and PE (OR = 2.5), no statistically significant difference was observed between groups (95% CI=0.57–12.18; p=0.21). The high heterogeneity, high risk of bias, and low methodological quality of the included studies make the certainty of the evidence very low and hinder the generalization of the results. Future studies on this topic should adopt more robust methodologies, particularly in controlling confounding factors and risks of bias.