

AUGUSTO PAIXÃO MORAIS MATEUS

**ASSOCIAÇÃO E FATORES DE RISCO ENTRE
AS DOENÇA DE ALZHEIMER, DOENÇA DE
PARKINSON E PERIODONTITE: *UM ESTUDO
CASO-CONTROLE***

**Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2022**

Augusto Paixão Morais Mateus

**ASSOCIAÇÃO E FATORES DE RISCO ENTRE
AS DOENÇA DE ALZHEIMER, DOENÇA DE
PARKINSON E PERIODONTITE: *UM ESTUDO
CASO-CONTROLE***

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 Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Oliveira Costa

Belo Horizonte
2022

Ficha Catalográfica

M425a Mateus, Augusto Paixão Morais.
2022 Associação e fatores de risco entre as Doença de
T Alzheimer, Doença de Parkinson e Periodontite: um estudo
caso-controle / Augusto Paixão Morais Mateus. -- 2022.

72 f. : il.

Orientador: Fernando de Oliveira Costa.

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

1. Doença de Alzheimer. 2. Doença de Parkinson. 3. Periodontite. 4. Inflamação. 5. Estudos de casos e controles. 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 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

**ASSOCIAÇÃO E FATORES DE RISCO ENTRE AS DOENÇA DE ALZHEIMER,
DOENÇA DE PARKISON E PERIODONTITE: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**

AUGUSTO PAIXÃO MORAIS MATEUS

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 27 de outubro de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Fernando de Oliveira Costa - Orientador
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof(a). Sarah Teixeira Camargos
Faculdade de Medicina da UFMG

Prof(a). Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu
Faculdade de Odontologia da UFMG

Belo Horizonte, 27 de outubro de 2022.

Documento assinado eletronicamente por **Mauro Henrique Nogueira**



Guimaraes de Abreu, Coordenador(a), em 27/10/2022, às 17:28,

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 **Sarah Teixeira**



Camargos, Membro de comissão, em 27/10/2022, às 17:50,

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 27/10/2022, às 17:55,

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_conf

[erir&id_orgao_acesso_externo=0](#), informando o código

verificador **1835551** e o código CRC **20072450**.

Referência: Processo nº

23072.223066/2022-41

SEI nº 1835551

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado saúde e força para chegar ao final de mais um desafio em minha vida. Aos meus pais, Gláucia e José Mário por serem desde sempre os meus maiores exemplos. Muito obrigado por todos os incentivos, palavras de conforto e amor, se eu consegui chegar até aqui, vocês foram os responsáveis por isso. Amo vocês.

A minha irmã Leticia e ao meu cunhado Breno, por todos os momentos em família e por sempre estarem juntos comemorando comigo, nos altos e baixos.

A Carol, você sim é minha maior conquista. Muito obrigado por sempre estar ao meu lado me apoiando, por tudo que a gente vive e sonha.

A Neila ao Narciso e ao Narcisinho, apesar da distância, sempre estão presentes.

A todos meus familiares que estiveram por perto durante essa trajetória.

Aos meus amigos e amigas que sempre torceram e vibraram por cada conquista minha.

A Simone, muito obrigado por todos os conselhos.

A turma do Mestrado em Periodontia que ingressou nessa jornada comigo, foi extremamente necessário dividir os mesmos anseios com vocês; a todos os outros colegas da periodontia e da FO-UFMG, em especial a Amanda, por toda ajuda e disponibilidade; ao colegiado de Pós-Graduação da FO-UFMG, professores, funcionários, alunos e a UFMG; a todos os professores do departamento de Periodontia da FO-UFMG, em especial ao meu orientador Prof. Dr. Fernando de Oliveira Costa, por todo carinho, paciência para ensinar e apoio durante todo o percurso.

A toda equipe de Neurologia do HC-UFMG, a ajuda de vocês foi essencial para a finalização desse estudo. Prof. Dra Sarah Teixeira Camargos, deixo meu muito obrigado por toda gentileza e disposição que sempre teve comigo.

A todos os pacientes que aceitaram fazer parte desse estudo.

RESUMO

As evidências científicas recentes vêm demonstrando uma possível associação entre periodontite (PE) e doenças neurodegenerativas (DN), entretanto necessitando de maiores esclarecimentos. Assim, o objetivo desse estudo caso-controle foi avaliar a aspectos clínicos e epidemiológicos da associação entre PE e DN [representadas neste estudo pela Doença de Alzheimer (DALZ) e a Doença de Parkinson (DPK)] e a influência de diversos fatores de risco envolvidos nessa associação. Um estudo caso-controle foi conduzido com 223 indivíduos, 96 indivíduos com DN (DALZ: n=43 e DPK: n=53) e 127 controles sem DN. Foram realizados exames periodontais completos, registrando índice de placa (IPL), profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI) e sangramento a sondagem (SS) e coleta de variáveis biológicas e sócio-demográficas de interesse. A associação entre PE, DN e suas variáveis de risco foram testadas por meio de análise univariada e regressão logística multivariada. Foi observada alta prevalência de PE (OR; 95%IC) no grupo DN, DALZ e DPK, de respectivamente, 67.7% (5.46; 3.0-9.8; p<0.001), 60.4% (3.98; 1.9-8.3; p<0.001) e 73.5% (7.22; 3.5-15.3; p<0.001). Na análise multivariada de regressão logística os grupos casos (DN) foram associados com: PE (4.23; p<0.001), idade (2.03; p=0.021, menor número de dentes (1.98; p<0.001), uso de antidepressivos (8.45; p<0.001) e de ansiolíticos (19.98; p<0.001) Foi observado um efeito protetor para as variáveis: não uso de álcool (0.21; p<0.001) e escolaridade acima de 8 anos (0.26; p<0.001). Este estudo demonstrou uma forte associação de risco entre as doenças Alzheimer, Parkinson e periodontite.

Palavras-chave: Neurodegeneração. Doença de Alzheimer. Doença de Parkinson. Periodontite. Inflamação sistêmica. Estudo caso-controle.

ABSTRACT

Association and risk factors between Alzheimer's and Parkinson's diseases and periodontitis: a case-control study

Recent scientific evidence has demonstrated a possible association between periodontitis (PE) and neurodegenerative diseases (ND). However, further clarification is needed. Therefore, the aim of this case-control study was to evaluate the clinical and epidemiological aspects of the association between PE and ND [which are represented in this study by Alzheimer's Disease (AD) and Parkinson's Disease (PKD)], along with the influence of several risk factors involved in that association. A case-control study was carried out with 223 people, 96 of which with ND (AD: n=43 and PKD: n=53) and 127 controls without ND. Complete periodontal examinations were performed in order to record plaque index (PI), probing depth (PD), clinical attachment level (CAL) and bleeding on probing (BOP), and collection of biological and sociodemographic variables of interest. The association among PE, ND and their risk variables was tested using univariate analysis and multivariate logistic regression. A high prevalence of PE (OR; 95% CI) was observed in the ND, AD and PKD groups, respectively, 67.7% (5.46; 3.0-9.8; $p<0.001$), 60.4% (3.98; 1.9-8.3; $p<0.001$) and 73.5% (7.22; 3.5-15.3; $p<0.001$). In the multivariate logistic regression analysis the ND groups were associated with: PE (4.23; $p<0.001$), age (2.03; $p=0.021$), fewer teeth (1.98; $p<0.001$), use of antidepressants (8.45, $p<0.001$) and anxiolytics (19.98; $p<0.001$). A protective effect was observed for the variables: non-use of alcohol (0.21; $p<0.001$) and schooling of 8 years or more (0.26; $p<0.001$). This study demonstrated a strong risk association among Alzheimer's, Parkinson's, and periodontitis diseases.

Keywords: Neurodegeneration. Alzheimer disease. Parkinson disease. Periodontitis. Systemic inflammation. Case-control study.

LISTA DE TABELAS

Table 1. Characterization of study groups.....	55
Table 2. Occurrence, severity and extension of periodontitis among study groups.....	57
Table 3. Periodontal status of study groups.....	58
Table 4. Final binary logistic regression models for the occurrence of Alzheimer's and Parkinson's diseases.....	59
Figure 1. Sampling strategy flowchart.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	Proteína Percusora de Amiloide
APOE	Apolipoproteína E
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DALZ	Doença de Alzheimer
DM	Diabetes Mellitus
DN	Doenças Neurodegenerativas
DP	Doença Periodontal
EC	Enxaqueca Crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IL -1	Interleucina-1
IL -6	Interleucina-6
IPL	Índice de Placa
ISG	Índice de Sangramento Gengival
NIC	Nível de Inserção Clínica
PC	Periodontite Crônica
PCR	Proteína C reativa
PE	Periodontite
<i>Pg</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
DPK	Doença de Parkinson
PS	Profundidade de Sondagem
SU	Supuração
SS	Sangramento a Sondagem
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Periodontite: aspectos de interesse.....	11
1.2 Doenças Neurodegenerativas: aspectos de interesse.....	12
1.3 Periodontite e Doença de Alzheimer.....	13
1.4 Periodontite de Doença de Parkinson.....	20
2 JUSTIFICATIVA	24
3 OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo geral	25
3.2 Objetivos específicos.....	25
4 HIPÓTESES	26
5. METODOLOGIA EXPANDIDA	27
5.1 Desenho de estudo.....	27
5.2 População, critérios de inclusão e exclusão.....	27
5.3 Cálculo amostral.....	28
5.4 Coleta de dados.....	28
5.5 Exames clínicos periodontais.....	29
5.5.1 Avaliação do índice de placa.....	31
5.5.2 Definição de periodontite.....	31
6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33

7 ARTIGO CIENTÍFICO.....	34
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
REFERÊNCIAS.....	62
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	68
ANEXO B - IDENTIFICAÇÃO DO INDIVÍDUO.....	70
ANEXO C - ÍNDICE DE PLACA SILNESS & LOE.....	71
ANEXO D - FICHA PERIODONTAL (PERIODONTOGRAMA).....	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 Periodontite: aspectos de interesse

A doença periodontal (DP) está entre as doenças infecciosas orais mais comuns associadas ao estabelecimento de um biofilme altamente patogênico que provoca uma resposta imune/inflamatória do hospedeiro, levando à destruição de tecidos periodontais de suporte e à eventual perda dos dentes. Além dos problemas provocados pelo impacto negativo desta doença na qualidade de vida oral, bactérias e infecções periodontais têm sido apontadas como fatores de risco potenciais para várias doenças sistêmicas, tais como: doença cardíaca coronária, diabetes, acidente vascular cerebral, artrite reumatoide, obesidade, aterosclerose e parto prematuro (COLOMBO *et al.*, 2015).

O termo DP engloba todas as alterações que afetam os tecidos periodontais de proteção e de inserção dos dentes, como a gengivite e a periodontite (PE). A gengivite induzida por biofilme pode exibir vários padrões observáveis de sinais e sintomas de inflamação localizados na gengiva, que são iniciados pelo acúmulo de um biofilme microbiano nos dentes (MURAKAMI *et al.*, 2018). A PE é caracterizada por uma inflamação, mediada pelo hospedeiro, microbiologicamente associada, que resulta na perda da inserção periodontal (TONETTI, GREENWELL, KORNMAN, 2018).

A fisiopatologia da doença tem sido caracterizada em suas principais vias moleculares e, em última instância, leva à ativação de proteínas derivadas do hospedeiro que permitem a perda das fibras do ligamento periodontal marginal, migração apical do epitélio juncional e permite a disseminação apical do biofilme bacteriano ao longo do superfície radicular. A formação de biofilme bacteriano pode iniciar a inflamação gengival; no entanto, a iniciação e progressão da PE dependem de alterações ecológicas disbióticas no microbioma em resposta a nutrientes provenientes de produtos inflamatórios gengivais e de degradação tecidual. Esses nutrientes favorecem e enriquecem algumas espécies e mecanismos antibacterianos que tentam conter o desafio microbiano dentro da área do sulco gengival uma vez iniciada a inflamação (TONETTI, GREENWELL, KORNMAN, 2018).

O início e a progressão da DP estão associados à presença de microrganismos específicos no sulco gengival e/ou sítio periodontal. Os subprodutos derivados desse metabolismo microbiano também contribuem para o desenvolvimento da DP já que estimulam uma resposta do sistema imunológico do hospedeiro que, por sua vez, pode ser influenciada por fatores de risco e fatores genéticos. Assim, dependendo da intensidade e duração do desafio bacteriano e da suscetibilidade do hospedeiro, pode haver uma reabsorção de tecido de suporte periodontal (LÖE *et al.*, 1965).

Os microrganismos presentes na placa bacteriana produzem endotoxinas e lipopolissacarídeos que induzem à produção de citocinas (tromboxano A₂, interleucina 1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α), além de proteínas C reativas, iniciando assim o processo inflamatório (BECK, SLADE, OFFENBACHER, 2000). Tanto a gengivite quanto a PE são moduladas pela resposta imune do hospedeiro e por fatores ambientais tais como tabagismo, obesidade, diabetes e stress (OFFENBACHER *et al.*, 1998). Nas duas últimas décadas têm surgido evidências que suportam o conceito de que a DP pode ter efeitos adversos em órgãos e tecidos em locais distantes (BECK, SLADE, OFFENBACHER, 2000).

1.2 Doenças Neurodegenerativas: aspectos de interesse

As doenças neurodegenerativas englobam uma série de condições que afetam diferentes regiões do sistema nervoso, podendo incluir dores de variadas origens, transtornos do sono, alteração da consciência, distúrbios dos sentidos (audição, visão, olfato, tato e paladar), debilitação no funcionamento muscular, prejuízo da função mental e distúrbios dos movimentos hipercinéticos e hipocinéticos, tendo como a mais prevalente a Doença de Alzheimer (75%) (KAMER *et al.*, 2008^a.; KOVACS, 2016).

As DN são caracterizadas por disfunção progressiva e perda de neurônios. O envolvimento de sistemas funcionais difere entre distúrbios e está associado a um amplo espectro de apresentações clínicas. Uma característica importante é a deposição de proteínas com propriedades físico-químicas alteradas, também

conhecidas como proteínas mal dobradas. O conceito de DN implica na conformação estrutural de uma proteína fisiológica, resultando em uma função alterada ou em acúmulo intra ou extracelular potencialmente tóxico (CARREL, LOMAS, 1997).

A fisiopatologia da DALZ é caracterizada por uma série de alterações neuropatológicas que incluem: atrofia cerebral, placas senis extracelulares que contêm depósitos de peptídeos A β , emaranhados neurofibrilares intracelulares que contêm proteína Tau hiperfosforilada, maciça perda sináptica e morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, como o lobo frontal e lobos temporais, por exemplo. Há também depósitos de A β localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, ativação de células da glia e inflamação (JACK *et al.*, 2010).

A classificação das DN pode se dar pelos sinais clínicos, pela região afetada e por proteínas que possuem modificações bioquímicas acumulando em neurônios, células gliais ou em locais extra-celulares (KOVACS, 2016).

O declínio cognitivo na DALZ é principalmente resultado da formação de depósitos amiloides que provocam neuroinflamação, ocasionando morte celular. Recentemente, uma associação entre inflamação periférica e DALZ foi hipotetizada. Sugeriu-se que a inflamação sistêmica crônica agrave os processos inflamatórios no cérebro. Isto foi atribuído principalmente a níveis aumentados de mediadores pró-inflamatórios, como interleucina-1 beta (IL -1 β), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no plasma. (KAMER *et al.*, 2008^a).

1.3 Periodontite e doença de Alzheimer

A DP é uma patologia infecto-inflamatória e a doença oral mais comum que atinge a população. Trata-se de uma condição destrutiva progressiva que afeta a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar, devido a alterações inflamatórias multifatoriais crônicas nos tecidos periodontais, como resultado da resposta do hospedeiro a patógenos periodontais (GURAV, 2014). É uma condição inflamatória,

identificada como fonte de mediadores de inflamação na circulação sanguínea, o que pode contribuir para exacerbar várias outras doenças (TEIXEIRA *et al.*, 2017).

Outras categorias de demência incluem demência vascular, demência acompanhada de corpos de Lewy, demência fronto-temporal, doença de Creutzfeldt-Jakob, degeneração corticobasal e doença de Parkinson. A demência descreve um conjunto de sintomas que incluem perda de memória, mudanças de humor, problemas de comunicação e dificuldade de raciocínio. É definida como uma redução na capacidade intelectual quando comparada com a aptidão anterior (KAMER *et al.*, 2008^a).

Foram propostos dois mecanismos que possam estar envolvidos na progressão da DP e influenciariam na DALZ: o mecanismo inflamatório e o bacteriano. O primeiro implica que a carga inflamatória sistêmica da DP pode aumentar a inflamação no cérebro. O segundo indica que a DP poderia contribuir na inflamação cerebral, através de bactérias e/ou produtos bacterianos. Espécies como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Treponema denticola* e *Fusobacterium nucleatum* são capazes de invadir o cérebro e estimular citocinas pró-inflamatórias e, assim, possivelmente contribuir para os mecanismos patogênicos da DALZ (TEIXEIRA *et al.*, 2017).

Existem dois tipos de peptídeos A β , sendo eles: A β ₁₋₄₀, mais presente e menos neurotóxico, e A β ₁₋₄₂ menos presente, mais neurotóxico e mais propensas a agregar placas amilóides (TIWARI *et al.*, 2019). Depósitos extracelulares desses peptídeos A β nos tecidos cerebrais são consideradas características marcantes da DALZ (MAGALINGAM *et al.*, 2018).

Altos níveis de inflamação crônica são medidos por reagentes de fase aguda, elevação da Proteína C reativa (PCR) ou citocinas pró inflamatórias (IL-6) podendo ser tóxicos ou estimular ainda mais a produção, agregação e toxicidade de peptídeos A β no cérebro (PERRY, 2004).

As placas amilóides contêm pequenos peptídeos de diferentes comprimentos (39 a 43 aminoácidos), os chamados peptídeos A β , que são o resultado da clivagem proteolítica sequencial do precursor amilóide (MURPHY, LEVINE III, 2010). Depósitos extracelulares desses peptídeos A β no tecido cerebral são considerados uma das

principais características na DALZ (MAGALINGAM *et al.*, 2018).

Nas últimas décadas, a periodontite e sua sequela final (ou seja, a perda dentária) foram associados a declínio/comprometimento cognitivo em pacientes com DALZ (HOLMER *et al.*, 2018.; IDE *et al.*, 2016.; TAKEUCHI *et al.*, 2017). Uma meta-análise recente de estudos observacionais mostraram que indivíduos diagnosticados com periodontite apresentam um risco 1,6 vezes maior de desenvolver DALZ (LEIRA *et al.*, 2017).

Pg e seus produtos tóxicos podem colonizar áreas do cérebro resultantes na neuroinflamação e superprodução de A β 1-42, que faz parte das placas amilóides presentes em pacientes com DALZ (DOMINY *et al.*, 2019). Tecidos de indivíduos saudáveis, mas que apresentam periodontite mostraram super expressão da proteína precursora de amilóide (AAP), que produz peptídeos A β (KUBOTA *et al.*, 2014). PE também foi associado a altas concentrações de A β 1-42 em indivíduos com declínio cognitivo (GIL-MONTOYA *et al.*, 2017). Por outro lado, altos níveis de inflamação periodontal foram relacionados a aumento de A β 1-40 em pacientes com um subtipo de pequeno vaso cerebral doente que está intimamente ligada à demência vascular e essa associação foi mediada por inflamação sistêmica aumentada devido a periodontite (LEIRA *et al.*, 2019a).

A IL-6 é responsável pela regulação da resposta da fase aguda produzida pelo hospedeiro após a infecção. A PCR é uma das principais proteínas de fases agudas e é sintetizada principalmente por IL-6 no fígado. Durante a inflamação, existe uma linear correlação entre níveis crescentes de IL-6 e PCR, portanto, ambas as moléculas são amplamente utilizadas para avaliar presença e gravidade de inflamação (SPROSTON, ASHWORTH, 2018). Indivíduos com periodontite não tratada mostram aumento dos níveis circulantes de PCR ou IL-6 (LOOS *et al.*, 2000).

Leira *et al.*, (2020) conduziram um estudo caso-controle com o objetivo de investigar se a periodontite está associada a peptídeos A β e se a inflamação sistêmica poderia atuar como um potencial mediador neste link. O estudo incluiu 75 pacientes com periodontite (casos) e 75 participantes pareados por idade e sexo sem periodontite (controles). Um exame periodontal de boca completa foi realizado em todos os participantes. Também foram coletados dados demográficos, clínicos, comportamentais e amostras de sangue em jejum. Foram determinados os níveis

séricos de IL-6, PCR, A β 1-40 e A β 1-42. Os casos apresentaram níveis mais altos de IL-6 ($8,7 \pm 3,2$ vs. $4,8 \pm 0,5$ pg / ml), PCR ($3,3 \pm 1,2$ vs. $0,9 \pm 0,7$ mg / L), A β 1-40 ($37,3 \pm 6,0$ vs. $30,3 \pm 1,8$ pg / ml) e A β 1-42 ($54,5 \pm 10,6$ vs. $36,5 \pm 10,0$ pg / ml) quando comparado aos controles (todos $p < 0,001$). O diagnóstico de periodontite foi significativamente associado à circulação A β 1-40 (coeficiente ajustado=6,9, IC 95%: 5,4–8,3; $p < 0,001$) e A β 1-42 (coeficiente ajustado=17,8, IC 95%: 14,4-21,3; $p < 0,001$). Análise de mediação confirmou que PCR e IL-6 foram mediadores dessa associação. Conclui-se que a periodontite está associada ao aumento dos níveis periféricos de A β . Estes achados podem ser explicados por uma inflamação sistêmica aumentada que pode ser vista em pacientes com periodontite.

Um recente estudo caso controle (AMEIJEIRA *et al.*, 2018) avaliou se a periodontite crônica (PC) é um indicador de risco de enxaqueca crônica (EC). O estudo incluiu 102 pacientes com diagnóstico EC e 91 controles não diagnosticados, pareados por idade e sexo. Foram obtidos gráficos periodontais de boca cheia, dados demográficos, médicos, clínicos e neurológicos. Níveis séricos elevados de PCR foram determinados a partir de amostras de sangue de ambos os casos (colhidos durante o período de enxaqueca) e controles. Mostrou-se significativamente maior a presença de PC em pacientes com EC do que sem EC (58,8 vs. 30,8%, $p < 0,0001$). A análise de regressão logística mostrou que a PC estava significativamente associada a presença de EC, independente dos fatores crônicos conhecidos da enxaqueca (OR 2,4; IC95% 1,2-4,7; $p = 0,012$). Levando a PC ser um indicador de risco da EC. Porém são necessárias mais evidências para investigar se esse relacionamento é casual ou não.

Leira *et al.*, (2019) em um estudo com o objetivo de determinar os níveis circulantes de peptídeos A β usando o modelo lipopolissacarídeo de *Pg* (Pg-LPS) para induzir PE. PE experimental foi induzida em 6 ratos Sprague-Dawley machos. A perda óssea alveolar foi medida por tomografia computadorizada. As concentrações séricas de A β 1-40 e A β 1-42 antes da indução periodontal, às 24h e 7, 14 e 21 dias da última injeção de Pg-LPS foram registradas. Observou-se que a perda óssea alveolar foi significativamente maior no final da indução periodontal em comparação com o baseline ($2,92 \pm 0,29$ mm vs. $3,8 \pm 0,28$ mm, $P < 0,001$). A PE promoveu uma ligeira elevação aguda dos níveis séricos de A β 1-40, que foram mantidos durante todo o experimento. Uma forte correlação positiva foi observada entre a perda óssea alveolar

e os níveis séricos de A β 1–40 aos 7 dias ($r = 0,695$, $P = 0,012$) e as concentrações séricas de A β 1–42 aos 21 dias ($r = 0,968$, $P = 0,002$). Pg-LPS induzido por PE produziu níveis séricos aumentados de peptídeos A β . Mais estudos são necessários para confirmar esses resultados.

Kanagasingam *et al.*, (2020) demonstrou que a *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) é um dos vários patógenos bacterianos importantes associados à doença de Alzheimer esporádica. Diferentes sorotipos são encapsulados ou não encapsulados. Foi demonstrado que *Pg* (não encapsulado) pode reproduzir as alterações neurodegenerativas semelhantes à AD *in vitro*, e um *Pg* capsular (cepa W83) poderia reproduzir as lesões marcantes cardinais de AD em um modelo de camundongo do tipo selvagem. Todas as formas de *Pg* expressam proteases proteoliticamente ativas que permitem a clivagem do precursor de proteína β -amilóide (A β PP) e tau resultando na formação de β -amilóide e emaranhados neurofibrilares. Tau é um substrato estabelecido para gingipains, que pode clivar tau em vários peptídeos. Alguns dos peptídeos de proteína tau fragmentados de *Pg* contêm motivos hexapeptídicos "VQIINK" e "VQIVYK" que mapeiam para as regiões flangeadoras dos domínios de ligação dos microtúbulos e também são encontrados em filamentos helicoidais emparelhados que formam NFTs. *Pg* pode induzir inflamação periférica na periodontite e também pode iniciar vias de sinalização que ativam quinases, que por sua vez, fosforilam a tau neuronal. A inflamação relacionada à doença periodontal tem implicações metabólicas para a saúde periférica e cerebral de um indivíduo, pois os pacientes que sofrem de periodontite generalizada muitas vezes têm comorbidades relacionadas e estão "em risco" de desenvolver DALZ. O objetivo aqui é discutir o papel de *Pg* por trás de tais associações com o pano de fundo de enormes esforços para testar os fatores de virulência de *Pg* clinicamente (GAIN Trial: Phase 2/3 Study of COR388 em indivíduos com DA) com inibidores, que podem levar a uma intervenção reduzindo a carga bacteriana patogênica.

Em um recente estudo Vigasova *et al.*, (2020) associou a Doença de Alzheimer (DALZ) à superprodução e acúmulo de peptídeo β -amilóide e hiperfosforilação de proteínas tau no cérebro. Apesar da extensa pesquisa sobre o mecanismo baseado em amiloide da patogênese da DALZ, a causa subjacente da DALZ não é totalmente compreendida. Não existe atualmente nenhuma terapia modificadora da doença e vários ensaios clínicos não conseguiram demonstrar quaisquer benefícios. A

descoberta recente de que o peptídeo β -amiloide tem atividades antimicrobianas apoia a possibilidade de uma etiologia infecciosa de DALZ e sugere que a formação de placa β -amiloide pode ser induzida por infecção. Os pacientes com DALZ têm uma barreira hematoencefálica e sistema imunológico enfraquecidos e, portanto, apresentam risco elevado de infecções microbianas. Essas infecções podem causar neuroinflamação crônica, produção do peptídeo β -amiloide antimicrobiano e neurodegeneração. Vários patógenos, incluindo vírus, bactérias, fungos e parasitas, foram associados à DALZ. A maioria das pesquisas nessa área tem se concentrado em patógenos individuais, com herpes vírus e bactérias periodontais sendo os mais frequentemente implicados. O objetivo desta revisão é destacar o papel potencial das infecções multipatogênicas na DALZ. O reconhecimento da coexistência potencial de múltiplos patógenos e biofilmes na etiologia da DALZ pode estimular o desenvolvimento de novas abordagens para seu diagnóstico e tratamento. Vários testes de diagnóstico podem ser aplicados simultaneamente para detectar os principais patógenos, seguidos por tratamento antimicrobiano com agentes antivirais, antibacterianos, antifúngicos e anti-biofilme.

Rong *et al.*, (2020) evidenciou que crescentes indicam que a periodontite crônica (PC) é uma comorbidade da DALZ, que é a forma mais comum de demência relacionada à idade e, para esta última, faltam estratégias eficazes de diagnóstico e tratamento. Embora a inflamação esteja presente em ambas as doenças, os mecanismos exatos e as ligações cruzadas entre a PC e a DALZ são mal compreendidos; e uma associação direta entre os dois não foi relatada. Este estudo teve como objetivo identificar uma ligação direta de proteínas séricas entre DALZ e PC. Eletroforese bidimensional diferencial em gel foi empregada para analisar amostras de soro de 12 pacientes com PC e 12 controles pareados por idade. Além disso, para determinar a ligação molecular entre PC e DALZ, células de neuroblastoma SK-N-SH APPwt foram tratadas com 1 μg / ml de lipopolissacarídeo de *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis* -LPS). Dez proteínas expressas diferencialmente foram identificadas em pacientes com PC. Entre eles, nove proteínas foram reguladas para cima e uma proteína foi regulada para baixo. Das 10 proteínas expressas diferencialmente, cinco proteínas estavam supostamente envolvidas na patologia da DALZ: Cofilina-2, Catepsina B, Clusterina, Triosefosfato isomerase e inibidor de inter-alfa-tripsina H4 da cadeia pesada (ITI-H4). O Western blotting indicou

expressão significativamente maior de Cofilina-2, Catepsina B e Clusterina e menor expressão de ITI-H4 no grupo PC do que no grupo Controle. A concentração sérica de Catepsina B tem uma boa correlação com as pontuações MMSE. Além disso, o nível de proteína de Catepsina B (mas não de ADAM10 e BACE1) aumentou significativamente junto com um aumento proeminente em A β 1-40 e A β 1-42 nos lisados celulares de células SK-N-SH APPwt tratadas com *P. gingivalis*-LPS. A inibição da catepsina B resultou em uma diminuição acentuada em A β 1-40 e A β 1-42 nos lisados celulares. Além disso, o TNF- α foi uma das citocinas inflamatórias mais importantes para a suprarregulação da Catepsina B induzida por P.g-LPS em células SK-N-SH APPwt. Estes resultados mostram que PC e DALZ compartilham uma associação, enquanto a Catepsina B pode ser um elo chave entre as duas doenças. A descoberta de proteínas séricas idênticas fornece um mecanismo potencial subjacente ao aumento do risco de DALZ em pacientes com PC, o que pode ser crítico para elucidar a fisiopatologia da DALZ.

Adicionalmente, a DALZ é um distúrbio neurodegenerativo complexo associado à idade, com múltiplas etiologias para iniciação e progressão. A ação principal da doença na fisiopatologia do transtorno é a formação de placas extracelulares de peptídeo A β e conjuntos neurofibrilares intraneuronais de hiperproteína tau fosforilada, seguindo de perda consequente de sinapses neuronais e degeneração neuronal (GURAV, 2014).

O estado de saúde periodontal e as habilidades cognitivas estão correlacionados com as mudanças relativas de citocinas pró e anti-inflamatórias, causando um reflexo na inflamação sistêmica, podendo estar associado ao comprometimento cognitivo e à demência por meio da exacerbação desta inflamação (SOCHOCKA *et al.*, 2017).

Um estudo verificou que a infecção oral crônica com *Pg* em camundongos levou a uma inflamação periférica e intracerebral, comprometendo a integridade da barreira hematoencefálica. Uma barreira hematoencefálica disfuncional pode levar a muitas doenças neurológicas, incluindo acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico e DALZ (HARDING *et al.*, 2017).

1.4 Periodontite de doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DPK) é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, estando atrás apenas da Doença de Alzheimer.

Afetando principalmente o sistema nervoso central, a Doença de Parkinson é caracterizada clinicamente por sintomas motores e não motores, levando a incapacidade de alguns pacientes e conseqüentemente a má qualidade de vida. Sua prevalência é maior em homens e atinge cerca de 1% da população com mais de 60 anos. (TYSNES, STORSTEIN., 2017).

São fatores de risco da doença de Parkinson idade, sexo masculino e alguns fatores ambientais. Embora sua etiologia na maioria dos pacientes seja desconhecida, diferentes causas genéticas já foram identificadas. (BALESTRINO, SCHAPIRA., 2020).

Os principais sintomas motores da doença de Parkinson são tremor, rigidez, bradicinesia/acinesia, instabilidade postural. Os sintomas não motores que podem preceder o aparecimento dos motores, também são muitos, tais como: anormalidades sensoriais, alterações comportamentais, distúrbios do sono, distúrbios gastrointestinais. Esses estão diretamente relacionados a qualidade de vida desses indivíduos (WANG *et al.*, 2021).

A patogênese da doença de Parkinson é complexa, sabe-se que está relacionada a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, pars compacta e o acúmulo de α -sinucleína mal dobrada, que são encontradas em inclusões intracitoplasmáticas chamadas corpos de Lewy (BALESTRINO, SCHAPIRA., 2020).

Em um recente estudo Lyra *et al.*, (2022) afirmou que a periodontite desencadeia repercussões sistêmicas, como níveis elevados de proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP). Isso nunca foi estudado na DPK. O objetivo deste estudo é comparar os níveis de PCR-hs de casos de periodontite autorrelatados versus casos sem periodontite em pacientes com DPK. Os dados da Pesquisa Nacional de Exames de Saúde e Nutrição (ondas 2015–2016 e 2017–2018) foram analisados. Casos de

DPK foram identificados por meio de regimes medicamentosos e casos de periodontite por meio de um questionário de autorrelato validado. Foram incluídos 51 participantes (24 mulheres, 27 homens, com média de idade de 62,96 (14,71)). Enquanto o grupo com periodontite autorreferida apresentou níveis elevados de PCR-hs circulante (5,36 vs. 1,99 mg/L, $p = 0,031$), o grupo sem periodontite autorrelatada apresentou níveis mais elevados de linfócitos (29,35 vs. 28,03%, $p = 0,007$). Os níveis sanguíneos de hs-CRP foram significativamente maiores em casos de DPK com periodontite autorrelatada. Além dos níveis de linfócitos, não houve outras diferenças significativas de acordo com o estado periodontal autorrelatado. Estudos futuros devem explorar essa associação usando medidas clínicas.

Botelho *et al.*, (2020) afirmou em um estudo de coorte retrospectivo que pessoas com DPK estão associadas à presença de periodontite. Nosso objetivo foi comparar substitutos sanguíneos e bioquímicos padrão de pacientes com DPK diagnosticados com periodontite com indivíduos com DPK sem periodontite. Os participantes da DPK foram identificados por meio de medicamentos específicos relatados pela DPK. A periodontite foi definida de acordo com a definição de caso de 2012, usando os dados do exame periodontal fornecidos. Em seguida, comparamos os níveis sanguíneos e os perfis laboratoriais químicos padrão de pacientes com DPK de acordo com a presença de periodontite. A regressão multivariável foi usada para explorar este conjunto de dados e identificar variáveis relevantes para a presença de periodontite. De acordo com o relatório de medicação, 37 participantes eram elegíveis, 29 eram seguros e 8 eram regimes de medicamentos de DP não seguros. No geral, os casos de DPK com periodontite apresentaram níveis aumentados de leucócitos (leucócitos) ($p = 0,002$), basófilos ($p = 0,045$) e neutrófilos segmentados ($p = 0,009$), e também níveis mais baixos de bilirrubina total ($p = 0,018$). . No grupo de medicação segura para DPK, uma diferença significativa foi encontrada para leucócitos ($p = 0,002$) e neutrófilos segmentados ($p = 0,002$) para o grupo periodontite. Além disso, o WBC pode ser um fator discriminatório para a periodontite na amostra global. Na medicação segura para DPK, encontramos sexo, neutrófilos segmentados e vitamina D2 como potenciais variáveis discriminativas para a periodontite. Assim, a periodontite mostrou associação com alterações nos níveis de leucócitos em pacientes com DPK e, portanto, com potenciais alterações sistêmicas e valor preditivo. Além disso, a vitamina D2 e o gênero mostraram-se associados à periodontite em relação à

medicação segura para DPK. Estudos futuros devem avaliar com mais detalhes a possível repercussão sistêmica da presença de periodontite em pacientes com DPK.

Li *et al.*, (2022) evidenciou nesse recente estudo que o comprometimento cognitivo (IC) é uma complicação comum da DPK. As principais características da doença de Parkinson com comprometimento cognitivo (PD-CI) incluem convergência de α -sinucleína (α -Syn) e patologias semelhantes à doença de Alzheimer, neuroinflamação e disbiose da microbiota intestinal. *Porphyromonas gingivalis* é um importante patógeno na periodontite. Pesquisas recentes sugeriram um papel de *Pg* e seu fator de virulência na patogênese da DP e DA, em particular no que diz respeito à neuroinflamação e deposição de α -sinucleína (α -Syn) e amiloide- β ($A\beta$). Além disso, em modelos animais, *Pg* oral pode causar neurodegeneração através da regulação do eixo intestino-cérebro, sugerindo que pode existir um eixo oral-intestino-cérebro. Neste artigo, discutimos as características patológicas da PD-CI e o papel de *Pg* nelas.

Li *et al.*, (2022) relacionou que a periodontite, uma doença inflamatória crônica, induz a inflamação sistêmica e contribui para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. A etiologia precisa das doenças neurodegenerativas mais comuns, como Alzheimer esporádico, doença de Parkinson e esclerose múltipla (DALZ, DPK e EM, respectivamente), ainda não foi revelada. A neuroinflamação crônica é um componente bem reconhecido desses distúrbios, e as evidências sugerem que a inflamação sistêmica é um possível estímulo para o desenvolvimento da neuroinflamação. A inflamação sistêmica pode levar a consequências deletérias no cérebro se a inflamação for suficientemente grave ou se o cérebro apresentar vulnerabilidades devido à predisposição genética, envelhecimento ou doenças neurodegenerativas. Tem sido proposto que a doença periodontal pode iniciar ou contribuir para a patogênese da DALZ através de múltiplas vias, incluindo os principais patógenos periodontais. As bactérias orais disbióticas podem liberar produtos bacterianos na corrente sanguínea e, eventualmente, atravessar a barreira hematoencefálica; essas bactérias também podem causar alterações na microbiota intestinal que aumentam a inflamação e potencialmente afetam a função cerebral através do eixo intestino-cérebro. O nervo trigêmeo foi sugerido como outra via para conectar produtos bacterianos orais ao cérebro. A DPK e a EM são frequentemente precedidas por sintomas gastrointestinais ou composição aberrante do microbioma

intestinal, e alterações no sistema nervoso entérico acompanham a doença. Evidências clínicas sugerem que pacientes com periodontite têm maior risco de desenvolver DPK e EM. Esse nexos entre o cérebro, a doença periodontal e a inflamação sistêmica anunciam novas maneiras pelas quais as células microgлияis, as principais células imunes inatas, e os astrócitos, os reguladores cruciais das respostas imunes inatas e adaptativas no cérebro, contribuem para a patologia cerebral. Atualmente, a falta de compreensão da patogênese da neurodegeneração está dificultando o desenvolvimento do tratamento. No entanto, podemos prevenir essa patogênese combatendo um de seus possíveis contribuintes (periodontite) para inflamação sistêmica por meio de medidas preventivas simples de higiene bucal.

Bian *et al.*, (2022) afirmou que a periodontite crônica é uma doença infecciosa, que tem relação recíproca com uma variedade de distúrbios sistêmicos. A DPK é uma doença neurodegenerativa prevalente na qual a inflamação desempenha um papel importante para sua progressão. Um grande número de estudos sugere que existe uma conexão potencial entre periodontite crônica e doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson. Indivíduos com DPK geralmente têm uma saúde periodontal ruim e sua composição da flora bucal difere daquela de pessoas saudáveis; ao mesmo tempo, pacientes com periodontite crônica têm maior risco de doença de Parkinson, que pode ser reduzido com tratamento periodontal regular. De fato, o mecanismo de interação entre a periodontite crônica e a doença de Parkinson não está claro. De acordo com vários estudos, os sintomas clínicos da DPK impedem os pacientes de manter a higiene bucal de forma eficaz, aumentando o risco de periodontite. A neuroinflamação mediada pela micróglia pode ser a chave para a influência da periodontite crônica na doença de Parkinson. Patógenos periodontais e mediadores inflamatórios podem entrar no cérebro e ativar a micróglia de várias maneiras, levando à ocorrência e desenvolvimento da doença de Parkinson. Este artigo revisa o progresso recente da pesquisa sobre a associação entre periodontite crônica e doença de Parkinson e seu mecanismo potencial para fornecer informações para pesquisas futuras.

2 JUSTIFICATIVA

Indivíduos com Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson apresentam alta vulnerabilidade sistêmica e suas condições debilitantes progressivas representam um importante fator desencadeante da gravidade de outras comorbidades. Aliado a esta situação, estudos recentes relatam uma possível associação entre periodontite e doenças neurodegenerativas, entretanto ainda com dados poucos conclusivos.

Assim, este estudo justifica-se pela busca de maiores conhecimentos sobre a condição periodontal de indivíduos com Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson. Particularmente, devido ao compartilhamento de alguns caminhos etiopatogênicos semelhantes entre as duas doenças e também similaridades em suas comorbidades e fatores de risco. 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 Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson.

Este conhecimento multidisciplinar pode produzir impacto na promoção da saúde bucal e sistêmica visando melhor qualidade de vida para indivíduos com Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar aspectos clínicos, epidemiológicos e associações de risco entre periodontite e doença de Alzheimer e doença de Parkinson em relação a indivíduos sem estas doenças por meio de um estudo caso-controle.

3.2 Objetivos específicos

a) 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 periodontite em indivíduos com doença de Alzheimer e doença de Parkinson em relação a indivíduos sem estas doenças (controles).

b) Descrever as variáveis de risco associadas à presença de periodontite em indivíduos com doença de Alzheimer e doença de Parkinson em relação a indivíduos controles.

4 HIPÓTESES

Indivíduos com doença de Alzheimer e doença de Parkinson possuem maior prevalência e gravidade de periodontite quando comparados aos controles.

Indivíduos com doença de Alzheimer e doença de Parkinson possuem piores parâmetros clínicos periodontais, expressos em IPL, PS, SS e NIC quando comparados aos controles.

Indivíduos com maior gravidade da doença de Alzheimer e doença de Parkinson apresentam maior gravidade e extensão da periodontite quando comparados aos controles.

5 METODOLOGIA EXPANDIDA

5.1 Desenho de estudo

Estudo observacional tipo caso-controle

5.2 População, critérios de inclusão e exclusão

A amostra para o presente estudo foi selecionada no ambulatório de Neurologia do Hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, Brasil, no período compreendido entre maio de 2021 a julho de 2022.

O grupo caso foi composto por indivíduos com Doença de Alzheimer (DALZ) e Doença de Parkinson (DPK), de ambos os sexos, com a faixa etária ≥ 35 anos. O grupo controle foi formado por indivíduos acompanhantes, familiares, funcionários dos respectivos centros referenciados sem nenhuma doença neurodegenerativa. Todos os indivíduos foram submetidos a exame periodontal completo realizado de forma aleatória de acordo com a disponibilidade e acessibilidade na rotina clínica.

Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos: indivíduos com 35 a 86 anos idade, presença de pelo menos 6 dentes e ausência de contraindicações para exame clínico periodontal. Os critérios de exclusão foram indivíduos submetidos à antibioticoterapia ou terapia periodontal nos últimos três meses, ou condições sistêmicas que impeça o exame periodontal (ASA IV). Durante os exames clínicos periodontais, foram também adotados critérios de exclusão de alguns elementos dentais, sendo eles: terceiros molares, dentes com impossibilidade de determinar a junção cimento-esmalte, severas alterações morfológicas gengivais, lesões cáries extensas, procedimentos restauradores iatrogênicos e a presença excessiva de cálculo impedindo a sondagem periodontal. (COSTA *et al.*, 2009a).

Foram incluídos na amostra os pacientes ou acompanhantes responsáveis que concordaram em participar do estudo por meio da assinatura do Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (ANEXO - A) com informações sobre a pesquisa bem como a autorização para coleta de dados e amostras do paciente.

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 [(COEP-UFMG); CAAE 48798321.0.0000.5149].

5.3 Cálculo amostral

Um cálculo do tamanho da amostra foi realizado assumindo uma prevalência esperada de PE de 50% entre os indivíduos com DN em comparação com 25% nos controles saudáveis (Vettore *et al.*, 2013). O cálculo foi realizado utilizando o método Fleiss utilizando o software openEpi (Open Epidemiologic Statistics for Public Health, versão 3.01, Boston, MA, USA). Com base em um nível de significância de 0.05, 80% de poder e uma proporção caso-controle de 2:1, um número de 49 casos e 97 controles foram determinados como necessários. Entretanto no período de exames, a amostra foi composta por 96 indivíduos com DN e 127 controles sem nenhuma alteração neurodegenerativa. Esta amostra foi alocada em 4 grupos: Grupo caso I = 43 indivíduos com DALZ; Grupo caso II = 53 indivíduos com DPK; grupo caso III = 96 indivíduos com DN (DALZ + DPK) e grupo IV controle = 127 indivíduos sem doenças neurodegenerativas.

5.4 Coleta de dados

Inicialmente os pacientes responderam um formulário com dados clínicos registrando-se as (1) variáveis demográficas (ANEXO - B): sexo, idade, nível educacional e renda familiar; (2) hábitos de vida: tabagismo (TOMAR; ASMA, 2000) e etilismo (sim e não/ocasional), e (3) informações clínicas: histórico de tratamentos

periodontais, uso de medicamentos e comorbidades [Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (DM) (ADA, 2018), depressão, ansiedade, doenças inflamatórias, autoimunes, oncológicas, cardiovasculares e neurodegenerativas].

Quanto ao tabagismo, foram registrados: presença, duração do hábito e frequência de cigarros fumados/dia. Foram considerados fumantes indivíduos que relataram consumo de ≥ 100 cigarros na vida e fumavam na época do exame. Os indivíduos que relataram o consumo ≥ 100 cigarros na vida e não fumavam na época do exame, foram classificados como ex-fumantes. Aqueles que relataram nunca ter consumido ≥ 100 cigarros na vida, foram considerados não-fumantes (TOMAR; ASMA, 2000). Quanto ao uso de álcool, os indivíduos foram categorizados como “sim”, e “não”.

5.5 Exames clínicos periodontais

Os exames periodontais foram realizados em boca completa e em todas as avaliações foram utilizadas sondas periodontais Trinity[®] (PCP15, Universidade Carolina do Norte) espelho clínico e gaze. Os exames e as entrevistas foram realizados por três examinadores treinados e especialistas em Periodontia (APMM, AAC e FOC).

O teste de concordância Kappa inter e intra-examinador foram realizados em um estudo piloto com 12 indivíduos para medidas de PS e NCI e revelaram valores superiores a 0.93. Teste de correlação intra-classe valores superiores a 0,90.

Os instrumentais foram adequadamente preparados para o exame clínico. Os conjuntos individuais espelho/sonda/gaze foram empacotados em graal cirúrgico, esterilizados em autoclave e acondicionados em local próprio.

Após limpeza prévia dos dentes com água e gaze estéril e secagem dos mesmos com seringa tríplice ou gaze, foi realizada a sondagem de forma circunferencial, sendo anotado o maior valor encontrado para cada um dos quatro

sítios de cada dente (distal, vestibular, mesial e lingual). Todas as medidas foram realizadas por um único examinador (PAPAPANOU; WENNSTRÖM; GRÖNDAHL, 1989).

Os dados coletados foram registrados individualmente em um periodontograma próprio (ANEXO - D). Os dados obtidos nos periodontogramas foram avaliados individualmente para alocação de cada um dos critérios diagnósticos propostos, avaliando os critérios de exclusão que foram descritos anteriormente.

Foram obtidos registros com relação a:

a) sangramento gengival à sondagem

- os dados concernentes ao sangramento à sondagem foram registrados para todas as superfícies (distal, vestibular, mesial e lingual). O teste de sangramento foi realizado durante o exame de sondagem, mediante a introdução cuidadosa da sonda no sulco gengival até o limite de sua base. A leitura do sangramento foi realizada entre 30 e 60 segundos após a sondagem. O sangramento gengival foi registrado através de Modificação do Índice de Sangramento Gengival (ISG) (Ainamo e Bay, 1975). A ocorrência de sangramento após sondagem foi registrada em cada face de forma dicotômica, para sua presença (+) ou ausência (-).

b) profundidade de sondagem

- a profundidade de sondagem foi obtida mensurando-se a distância da margem gengival ao fundo do sulco ou bolsa gengival. A sondagem circunferencial foi realizada em todas as superfícies dos dentes incluídos no exame.

c) nível de inserção clínica

- o nível de inserção clínica foi determinado pela distância entre o limite amelocementário e o fundo do sulco ou bolsa gengival. Foram registrados os valores de perda de inserção em todas as superfícies dos dentes incluídos no exame (distal, vestibular, mesial e lingual).

5.5.1 Avaliação do índice de placa

O nível de higiene bucal foi avaliado por meio do índice de placa (IPL) descrito por Silness & Løe (1965) onde:

0- ausência de placa

1- corresponde à placa aderida na gengiva marginal livre e em áreas adjacentes, porém visível com corante de placa ou na ponta da sonda exploradora quando esta é colocada sobre a superfície dental.

2- depósito moderado de placa visível a olho nu sobre a superfície dental.

3- grande acúmulo de placa sobre a superfície dental.

Os escores para cada sítio foram somados e os valores médios registrados por dente e indivíduo.

5.5.2 Definição de periodontite

a) definição de periodontite:

- o presente estudo incluiu indivíduos com periodontite moderada, grave ou avançada [estágio II, III e IV, respectivamente (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018)]. Em relação à gravidade e complexidade do manejo: a) estágio II (periodontite moderada) – periodontite estabelecida com danos característicos ao suporte dentário incluindo CAL interproximal de 3 a 4mm, PS máxima \leq 5mm, perda óssea radiográfica no terço coronal entre 15% a 33 %, e sem perda dentária por periodontite); b) estágio III (periodontite grave) – CAL interproximal \geq 5mm, perda óssea radiográfica estendendo-se até o terço médio da raiz; e perda dentária por periodontite; c) estágio IV (periodontite avançada) – CAL interproximal \geq 5mm e presença de lesões periodontais profundas que

se estendem até a porção apical da raiz e/ou história de múltiplas perdas dentárias. Em relação à extensão, as formas localizadas apresentam < 30% de dentes acometidos e as formas generalizadas apresentam \geq 30% de dentes acometidos (Tonetti *et al.*, 2018). A periodontite total (caso de periodontite) foi definida pela soma dos estágios de periodontite moderada, grave e avançada.

b) extensão da periodontite:

- os dados relativos à quantidade de sítios afetados dentro de cada critério para se definir a PE foram obtidos por meio da seguinte definição de extensão:

- extensão de até 30% de sítios acometidos, forma localizada de DP.

- extensão maior que 30% de sítios acometidos, forma generalizada de DP.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística incluiu uma caracterização descritiva, uma análise univariada e uma regressão logística multivariada. As análises comparativas foram realizadas para os 4 grupos: grupo DN (DALZ + DPK; n= 96); grupo DALZ (n=43); grupo DPK (n= 53) e controles (n=127). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os grupos foram inicialmente comparados em relação as seguintes variáveis de interesse: idade, sexo, tempo de doença, renda, índice de massa corporal, escolaridade, tabagismo, consumo de álcool, diabetes, uso de antidepressivos, uso de ansiolíticos, número de escovações por dia, número de dentes, uso de fio dental. Em relação aos parâmetros periodontais (IPL, PS, NCI e SS), os valores por indivíduo foram obtidos pela soma das medidas de todos os sítios periodontais e expressos em médias, desvio-padrão e/ou porcentagens. As análises foram realizadas por meio dos testes de Qui-quadrado, ANOVA e teste de Kruskal-Wallis quando adequado.

Taxas de razão de chance (OR) foram calculadas para associação entre PE, DALZ, DPK e variáveis de interesse. O efeito de variáveis de interesse na presença de PE foi avaliado através de regressão logística multivariada. Variáveis com valor de $p < 0,25$ na análise bivariada foram então incluídas em cada modelo multivariado para DN, DALZ e DPK e removidas manualmente (passo a passo) até o teste da razão de verossimilhança indicar que nenhuma variável deve ser removida, e as variáveis independentes que apresentaram $p < 0,05$ foram incluídos nos modelos finais. Todas as variáveis incluídas nos modelos multivariados finais foram determinadas como independentes através da avaliação de sua co-linearidade. Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software R versão 4.1.3 (R Core Team, 2022; A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

7 ARTIGO CIENTÍFICO

Association and risk factors between Alzheimer's and Parkinson's diseases and periodontitis: a case-control study

Augusto Paixão Morais Mateus (MSC), Amanda Almeida Costa (MSC), Sarah Teixeira Camargos (PHD), Alcione Maria Soares Dutra Oliveira (PHD), Luís Otávio Miranda Cota (PHD), Rafael Paschoal Esteves Lima (PHD), Fernando Oliveira Costa (PHD).

Corresponding author: Fernando Oliveira Costa, DDS, PhD, Full Professor, Department of Dental Clinics, Oral Pathology and Oral Surgery, Periodontology Division, Federal University of Minas Gerais, Antônio Carlos Avenue, 6627, Pampulha. PO Box 359 Zip Code 31270-901. Belo Horizonte, Minas Gerais – Brazil. Phone and Fax number: +55 31 3284 2466; email: focperio@uol.com.br

Words count: 3,388; **Tables:** 4; **Figures:** 1; **References:** 40

Conflict of interest and sources of funding: The authors declare there are no conflicts of interest and sources of funding.

Authors' contribution

All authors have made substantial contributions to the conception and design of the study. APMM, STC, AAC, AMSDO and FOC were involved in data collection and data analysis. APMM, AAC, STC, LOMC, RPEL, AMSDO and FOC were involved in data interpretation, manuscript drafting and critical revision and final approval of the version to be published.

Data Availability Statement

Data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Augusto Paixão Moraes Mateus: <https://orcid.org/0000-0003-3543-8072>

Sarah Teixeira Camargos: <https://orcid.org/0000-0001-9829-6783>

Amanda Almeida Costa: <https://orcid.org/0000-0001-9787-3323>

Rafael Paschoal Esteves Lima: <https://orcid.org/0000-0003-4343-3845>.

Alcione Maria Soares Dutra Oliveira: <https://orcid.org/0000-0001-9457-3341>

Luís Otávio Miranda Cota: <https://orcid.org/0000-0003-1517-5842>.

Fernando Oliveira Costa: <https://orcid.org/0000-0002-7687-1238>

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate the clinical and epidemiological aspects of the association between Alzheimer's (ALZD) and Parkinson's disease (PKD) and periodontitis (PE), as well as the influence of different risk factors on this association.

Methods: This case-control study included 223 individuals, 96 cases (ALZD: n=43 and PKD: n=53) and 127 controls. Participants underwent a complete periodontal examination and plaque index, probing depth, clinical attachment level and bleeding on probing were recorded. The association between ALZD, PKD and PE was evaluated through univariate and binary logistic regression analyses.

Results: A high prevalence of PE was observed among individuals with ALZD and PKD, respectively 60.4% [OR=3.98 (1.9–8.3); $p<0.001$] and 73.5% [OR=7.22 (3.5–15.3); $p<0.001$]. Variables that were significantly retained in the model for ALZD and PKD were, respectively: periodontitis [(OR=3.23; $p<0.001$) and (OR=6.78; $p<0.001$)] and age [(OR=2.89; $p=0.001$) and (OR=1.47; $p=0.014$)]. A protective effect of no alcohol use and educational level of ≥ 8 years was also observed for the occurrence of ALZD and PKD. Bleeding on probing and lower number of teeth were also retained in the final model for PKD.

Conclusions: A strong risk association between ALZD, PKD and PE was demonstrated.

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

Introduction

Periodontitis (PE) is among the most common oral infectious diseases and it is associated with the establishment of a highly pathogenic biofilm.¹ The formation of the bacterial biofilm can initiate gingival inflammation, but the onset and progression of PE depends on dysbiotic ecological changes in the oral microbiome that are modulated by the immune response of the host and influenced by environmental factors.² PE is an inflammatory condition identified as a source of numerous inflammation mediators in the bloodstream that can contribute to exacerbate several other systemic conditions.³ In the last two decades, strong evidence has emerged supporting the concept that PE can have adverse effects on distant organs and tissues.⁴

Neurodegenerative diseases (ND) encompass a series of conditions that affect different regions of the nervous system.⁵ They may include muscle functioning weakness, mental function impairment and hyperkinetic and hypokinetic movement disorders, with Alzheimer's disease (ALZD) being the most prevalent (75%),^{5,6} followed by Parkinson's disease (PKD).⁷

The pathophysiology of ALZD is characterized by a number of neuropathological changes comprising brain atrophy, extracellular senile plaques containing deposits of amyloid beta (A β) peptides, intracellular neurofibrillary tangles that contain hyperphosphorylated Tau protein, massive synaptic loss, and neuronal death. There are also A β peptide deposits located in blood vessel walls associated with a variety of different types of senile plaques, glial cell activation and inflammation.⁸

Recently, PE and its ultimate biological sequel (tooth loss) have been associated with cognitive decline/compromise in individuals with ALZD.⁹⁻¹¹ A meta-analysis of observational studies showed that individuals diagnosed with PE presented a 1.6-fold increased risk of developing ALZD.¹²

Porphyromonas gingivalis and its toxic products can colonize areas of the brain, then resulting in neuroinflammation, overproduction of A β 1-42 (which is part of the amyloid plaques) and α -synuclein (α -Sin) present in individuals with ALZD.⁶ Furthermore, oral *P. gingivalis* can cause neurodegeneration through regulation of the gut-brain axis in animal models, suggesting that an oral-gut-brain axis may exist.¹³

Parkinson's Disease (PKD) affects about 1% of the population over 60 years of age, demonstrating itself to be more prevalent among men.⁷ Its pathogenesis is complex and it is related to the loss of dopaminergic neurons in the *substantia nigra pars compacta* and the accumulation of misfolded α -Sin, which are found in intracytoplasmic inclusions called Lewy bodies.¹⁴

The main motor symptoms of PDK are tremor, rigidity, bradykinesia/akinesia and postural instability. There are also many non-motor symptoms that may precede the onset of the motor ones, such as sensory abnormalities, behavioral changes, sleep disturbances and gastrointestinal disorders.¹⁵

Despite the biological rationale and the evidence of several studies demonstrating an association between ALZD, PKD and PE, there is also a consensus that these associations should be methodologically better investigated and clarified.¹⁶⁻¹⁹ Hence, the hypothesis for this present study is that individuals with ALZD and PKD have a higher occurrence and severity of PE.

In this sense, the aim of this present case-control study was to evaluate a potential association between ALZD, PKD and PE and the influence of different risk factors on this association.

Materials and methods

Study design

Observational case-control study.

Sample and inclusion / exclusion criteria

The sample for the present study was selected at the Neurology Outpatient Clinic from *Hospital das Clínicas* of the Federal University of Minas Gerais in Belo Horizonte – Brazil, from May 2021 to August 2022. A total of 223 individuals of both sexes and mean age of 58.8 ± 7.6 years were included in the study.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (COEP UFMG protocol CAAE #48798321.0.0000.5149) and it followed the 1975 Declaration of Helsinki as revised in 2013. All participants or their legal guardians signed an informed consent form prior to the participation in the study. This present study is reported following the STROBE guidelines.

Cases were divided in 2 groups composed of individuals with the following neurodegenerative diseases (ND): Alzheimer's Disease (ALZD) and Parkinson's Disease (PKD). The control group was formed by accompanying individuals or family members of cases, as well as employees of the respective study center, all without any ND. Participants underwent a complete periodontal examination performed according to their availability and accessibility in the medical routine of the outpatient clinic.

The following eligibility criteria was established: for inclusion – individuals aged ≥ 35 years of age, the presence of at least 6 teeth and the absence of contraindications for periodontal clinical examination; and for exclusion – individuals submitted to antibiotic or periodontal therapy in the last three months, individuals in continuous use of anti-inflammatory drugs and the presence of systemic conditions that prevented periodontal examination (ASA IV). During these periodontal examinations, specific dental exclusion criteria were also adopted: third molars, teeth that were the cemento-

enamel junction could not be properly determined, severe gingival alterations, extensive cavity lesions, inappropriate or iatrogenic restorations and excessive amount of dental calculus that could impair proper periodontal probing.

Sample size calculation

A sample size calculation was performed assuming an expected prevalence of PE of 50% among individuals with ND²⁰ compared to 25% among controls.²¹ The calculation was performed through the Fleiss method with continuity correction using the OpenEpi software (Open Epidemiologic Statistics for Public Health, version 3.01, Boston, MA, USA). Based on a significance level of 0.05, a study power of 80% and a case-control ratio of 2:1, a number of 49 cases and 97 controls were determined to be necessary. However, during the period of data collection, 223 individuals were enrolled and comprised the total sample of the study: ALZD (n=43), PKD (n=53) and 127 controls without any ND. The sampling strategy is shown in Figure 1.

Data collection

Participants answered a form with: (1) demographic data: sex, age, educational level and family income; (2) lifestyle habits: smoking²² and alcohol consumption (yes / no /occasional); and (3) clinical data: history of previous periodontal treatments, continuous use medication, body mass index and comorbidities such as systemic arterial hypertension (SAH), diabetes mellitus (DM),²³ depressive, anxiety and inflammatory, autoimmune, oncological, cardiovascular and neurodegenerative diseases. Specific data for individuals with ALZD and PKD such as disease history, medication use and laboratory tests were obtained from medical records and confirmed by the medical team.

Periodontal clinical examination

Initially, the plaque index (PI)²⁴ was recorded and subsequently the periodontal evaluation was performed in all present teeth. The following periodontal parameters were recorded: probing depth (PD), clinical attachment level (CAL) and bleeding on probing (BOP; recorded dichotomously – yes/no). Parameters were evaluated circumferentially at 6 sites and the highest value was recorded for the distal, buccal, mesial, lingual/palatal sites.

All examinations were performed with a manual periodontal probe (Trinity® PCP15, North Carolina University model, Paraná, Brazil) and clinical mirror. Examinations and interviews were performed by three trained and periodontics specialized examiners (APMM, AAC and FOC).

Intra and inter-examiner agreement

Inter- and intra-examiner agreement were evaluated in a pilot study with 12 subjects. Kappa tests for PD and CAL measurements retrieved values greater than 0.93 and intra-class correlation tests were greater than 0.90.

Diagnostic of Alzheimer's (ALZD) and Parkinson's (PKD) disease

The diagnostic of ND was determined by the neurologist group of the study center according to the guidelines proposed by the working groups of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association²⁵ for the ALZD group and according to the criteria proposed by Postuma et al.²⁶ for the PKD group.

Definition, extension and severity of periodontitis

The present study included subjects with moderate (stage II), severe (stage III) or advanced (stage IV) periodontitis.² Regarding the severity and complexity of management, stages were defined as following: a) stage II (moderate periodontitis) – established periodontitis with characteristic damage to the dental support including interproximal CAL of 3 to 4 mm, maximum PD \leq 5 mm, radiographic bone loss in the coronal third between 15% to 33 %, and no tooth loss due to periodontitis); b) stage III (severe periodontitis) – interproximal CAL of \geq 5mm, radiographic bone loss extending to the middle third of the root, and tooth loss from periodontitis; c) stage IV (advanced periodontitis) – interproximal CAL of \geq 5mm and the presence of deep periodontal lesions that extend to the apical portion of the root and/or history of multiple tooth loss. Regarding the extension, the following forms were defined: a) localized – <30% of affected teeth; b) generalized – \geq 30% of affected teeth.²

Periodontal health and stage I periodontitis (“borderland” between gingivitis and periodontitis) were pooled for data analysis in order to reduce the overestimation of PE. Total periodontitis (periodontitis case) was defined as the sum of stages II, III and IV.

Data on the number of affected sites in the total PE criteria was obtained using the following extension definition: localized (up to 30% of affected sites) and generalized (greater than 30% of affected sites).

Statistical analysis

Statistical analysis included a descriptive characterization of the sample, univariate and multivariate logistic regression analyses. Comparative analyses were performed considering 3 groups: ALZD group (n=43), PKD group (n=53) and control group (n=127).

Data normality was assessed through the Kolmogorov-Smirnov test. Cases and control groups were compared in terms of the following variables: age, sex, time period of illness, family income, body mass index, educational level, smoking, alcohol consumption, diabetes, use of antidepressants and anxiolytics, frequency of tooth-brushing, dental floss use and number of teeth. Regarding periodontal parameters (PI, PD, CAL and BOP), values per individual were obtained by summing the measurements of all periodontal sites and expressed as means, standard deviation and/or percentages. Comparisons were performed using the Chi-squared, Kruskal-Wallis and ANOVA tests, when appropriate.

The association between ALZD, PKD and the occurrence of PE, as well as the influence of variables of interest, was evaluated using the binary logistic regression. Predictive logistic models were created for the occurrence of ALZD and PKD, separately. The independent variables presenting $p < 0.05$ were retained in the final models. All variables included in the final multivariate models were determined to be independent by evaluating their collinearity.

All statistical analyzes were performed by using R software (R Core Team - version 4.1.3; 2022; Vienna, Austria).

Results

The sample comprised 223 individuals, being 105 men and 118 women, with a mean age of 62.2 ± 9.0 years in the case group and 51.9 ± 4.7 years in the control group ($p < 0.001$). Cases consisted of 96 individuals with ND divided into 2 groups: ALZD ($n=43$) and PKD ($n=53$). Controls consisted 127 individuals without ND. Case groups significantly differed from controls in the following variables: older age, male gender,

lower alcohol consumption, lower frequency of tooth brushing, higher family income, higher educational level, higher use of antidepressants and anxiolytics (Table 1).

The occurrence, severity and extension of periodontitis among study groups are presented in table 2. A high prevalence of total PE (stage II + III + IV) was observed in the ALZD and PKD groups, respectively at 60.4% and 73.5% when compared to the control group (27.5%). The odds for the occurrence of PE among cases was: ALZD – OR=3.98 (95%CI 1.9–8.3; $p<0.001$) and PKD – OR=7.22 (95%CI 3.5–15.3; $p<0.001$) in the univariate analysis. In addition, most PE case were moderate (stage II: ALZD=60.4% and PKD=73.5%) and localized (ALZD= 73.0% and PKD=74.4%) (Table 2).

Regarding periodontal status, individuals in the case groups had significantly worse periodontal clinical parameters than individuals in the control group, that is, fewer teeth, higher PI, higher percentage of sites with BOP, with PD 4–6 mm and PD ≥ 6 mm, with CAL 3–5 mm and CAL >5 mm (Table 3).

The final binary logistic regression models for ALZD and PKD are presented in Table 4. Variables that were significantly retained in the model for ALZD and PKD were, respectively: periodontitis [(OR=3.23; 95%CI 1.7–6.3; $p<0.001$) and (OR=6.78; 95%CI 3.14–13.65; $p<0.001$)] and age [(OR=2.89; 95%CI 2.17–6.32; $p=0.001$) and (OR=1.47; 95%CI 1.13–3.85; $p=0.014$)]. A protective effect of the following variables was also observed for ALZD and PKD, respectively: no alcohol use [(OR=0.18; 95%CI 0.10–0.32; $p<0.001$) and (OR=0.22; 95%CI 0.10–0.37; $p<0.001$)] and educational level of ≥ 8 years [(OR=0.17; 95%CI 0.10–0.57; $p=0.001$) and (OR=0.19; 95%CI 0.10–0.48; $p<0.001$)]. In addition, bleeding on probing (OR=1.98; 95%CI 1.43–3.21; $p=0.030$) and lower number of teeth (OR=2.32; 95%CI 1.23–3.12; $p=0.022$) were also retained in the final model for PKD.

Discussion

Periodontitis ranks at 11th among the most prevalent disease in the world.²⁷ This worldwide prevalence is likely to increase in the near future, thus leading to the need of a greater understanding of its outcomes associated with systemic health.²⁸ ALZD and PKD are advanced ND, characterized by dementia and cognitive decline/impairment, often leading to morbidity and mortality in the elderly.^{14,29} These diseases also present a high possibility of increasing their prevalence due to the greater longevity and exposure to deleterious risk factors in our current global population.³⁰

The present study demonstrated that individuals with ALZD and PKD, presented higher occurrence of PE (60.4% and 73.5%, respectively) when compared to controls (27.5%). Individuals with ALZD and PKD presented, respectively, 3.98 and 7.22 times more chance of having PE than controls ($p < 0.001$). Despite the high prevalence of PE in these individuals, most PE cases were moderate (ALZD=65.4% and PKD=66.6%) and localized (ALZD=73.0% and PKD=74.4%). According to Billings et al.³¹ the prevalence of slight and moderate forms of PE can reach 50%.

Corroborating these findings, most observational studies have shown a strong association between ALZD, PKD and PE, as well as a greatly increased incidence of PE among individuals with ND compared to individuals without ND.^{10,16,18,19,20,32-35} However, some studies failed to show a potential link between these two conditions^{9,36}, or showed a modest association.⁵

According to Kaliamoorthy et al.³⁰ in a systematic review on the association between ALZD and PE, there is a current need for additional studies, as frequent and potential biases can be observed in several studies, such as small samples, the use

of retrospective data obtained from medical records, indexes or radiograph exams to characterize PE, and self-reported information on periodontal conditions and ND.

In recent years, the interest in the relationship between ALZD, PKD and PE has significantly increased. The biological plausibility for the link between both conditions can be based on the following findings: (1) shared characteristics such as hyper-inflammatory phenotype and pathogenic similarities in relation to risk factors, immunogenetics and tissue destruction pathways;³⁷ (2) systemic infections result in a pro-inflammatory state that can lead to loss of integrity of the blood-brain barrier, with consequent penetration into the Central Nervous System by inflammatory cells and microglial activation;^{30,34} (3) patients with ND, particularly ALZD, exhibit neuroinflammation consistent with infection, including inflammasome, complement system activation and altered cytokine profiles.³⁸ Infectious agents have been found in the brain and postulated to be involved with ALZD, with moderate³⁹ to robust evidence of causality;⁶ (4) it is possible that polymicrobial infections increase the pro-inflammatory cascade and prolong its deleterious effect;⁴⁰ and (5) periodontitis can worsen systemic diseases such as diabetes and cardiovascular diseases through the generation of inflammatory cytokines and reactive oxygen species by inflamed periodontal tissue in response to pathogenic bacteria, as well as in other organs and systems.⁴¹ Thus, chronic systemic inflammation also leads to insulin resistance, which can cause accelerated atherosclerotic disease and dementia.^{35,40}

A recent study by Dominy et al.⁶ reached a wide audience inside and outside the academic world. The authors revealed that *Porphyromonas gingivalis*, a key pathogen in PE, was identified in the brain of patients with ALZD, as well as increased levels of its toxic protease called gingipains. Furthermore, gingipains were neurotoxic *in vivo* and *in vitro* in an experiment with mice exerting deleterious effects on Tau

protein, one necessary for normal neuronal function. To block this neurotoxicity, the authors synthesized small-molecule inhibitors targeting gingipains. Inhibition of gingipains reduced the bacterial load of *P. gingivalis* brain infection established in mice, blocked the production of A β 1-42, providing reduced neuroinflammation and rescued neurons in the hippocampus. These data suggested that gingipains inhibitors may be valuable for the treatment of brain colonization and neurodegeneration by *P. gingivalis* in ALZD.⁶

In an interesting cohort study with 60 individuals with ALZD, the presence of PE at baseline was not related to its cognitive status, but with a six-fold increase in the rate of cognitive decline over a six-month follow-up period, as assessed by the ADAS-cog (Alzheimer's Disease Rating Scale and Cognitive Subscale).¹⁰

In the present study, individuals with ALZD and PKD had significantly worse periodontal status when compared to controls, presenting with higher mean IP, PD, CAL and BOP, fewer teeth and more advanced and generalized stages of PE. In the study by Martande et. al.,³² Gil-Montoya et al.²⁰ and Malone et al.³⁵ worse periodontal clinical parameters were also significantly found among individuals with ND. Several studies have also showed that having fewer teeth, possibly as a consequence of early periodontitis, was associated with an increased risk of developing dementia.^{5,10,11}

It is worth mentioning that the strong presence of risk variables such as the large use of antidepressants and anxiolytics that can cause xerostomia and impact on oral hygiene habits.³⁰

The binary logistic regression model retained periodontitis and age, with highly significant odds ratio values reported for these associations. In this scenario, corroborated by other studies, additional reasons for this finding of extremely increased risk for PE in individuals with ND may be related to: the higher age group of this

population.^{30,31} Moreover, the final models for ALZD and PKD also included the protective effect of no alcohol use and educational level ≥ 8 years. The final model for PKD also included BOP and fewer number of teeth.

Interestingly, a protective effect of no alcohol use and higher educational level (>8 years) was reported for the occurrence of PE.

Some limitations must be attributed to the present study as the convenience sample that may have some impacts on the external validity of the results, and the case-control design that does not detect any temporal influence between ND and PE. It is known that, in an observational study, the direction of the association cannot be clearly established. Another important issue is that this study design is susceptible to selection bias, as exposure, disease and its outcomes occurred at the time the patient is recruited and examined. However, to minimize these effects, our total sample was recruited from a single center with homogeneous risk variables.

On the other hand, advantages can also be mentioned, such as: a) the number of individuals compatible with the sample calculation, increasing the statistical power of the study. It is important to emphasize that there is a difficulty among patients, family members and caregivers in allowing periodontal examinations; b) the diagnosis of ALZD and PKD made by specialized physicians; c) full-mouth periodontal examination, the use of the current criteria for the definition of PE, and the exclusion of stage I PE to avoid an overestimation of the prevalence of the disease. It is well recognized that the quality of periodontal data and the criteria for PE definition strongly impact the results of association studies.⁴

Thus, this present study points to the inclusion of PE as another comorbidity associated with ALZD and PKD indicates important issues about the influence of lifestyle, the role of susceptibility genes and phenotype in the characterization of

patients with ND and PE that require additional studies. It is recognized that PE can become more common in the elderly people with ND due to the difficulty of correctly performing oral hygiene care as the disease progresses.¹⁰ It is noteworthy that individuals with ND had a significantly higher PI and that BOP was strongly associated with PKD.

In this scenario, our findings indicate that family members, doctors, caregivers and physical therapists can now broaden their view and stimulate dental visits and oral health prevention, as well as better oral hygiene performances, among these susceptible individuals. A greater multidisciplinary approach is aspired in order to manage the impact of PE and ND on the quality of life of the affected individuals.

Conclusion

This present study demonstrated a strong risk association between ALZD, PKD and periodontitis. These findings can be an important starting point for new confirmatory studies, preferably those with prospective and intervention designs and with high methodological rigor, so that the causality of this association can be consolidated.

References

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: 27-34.
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:S159-S172.

3. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, et al. Periodontitis and Alzheimer's disease: a possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Frontiers in Aging Neurosci.* 2017;9:327.
4. Beck JD, Papapanou PN, Philips KH, Offenbacher S. Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. *J Dent Res.* 2019;98:1053-1062. doi: 10.1177/0022034519846113
5. Demmer RT, Norby FL, Lakshminarayan K, et al. Periodontal disease and incident dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *Neurology.* 2020;95:e1660-e1671. doi: 10.1212/WNL.0000000000010312.
6. 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.* 2019;5:eaau3333.
7. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124:901-905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
8. Jack Jr CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010;9:19-128.
9. Holmer J, Eriksson M, Häbel H, et al. Periodontal conditions and incident dementia: A nationwide Swedish cohort study. *J Periodontol.* 2022;93:1378-1386. doi: 10.1002/JPER.21-0518.
10. Ide M, Harris M, Stevens A, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2016;10:e0151081. doi: 10.1371/journal.pone.0151081.

11. Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, et al. Tooth loss and risk of dementia in the community: The Hisayama study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:e95-e100.
12. Leira Y, Seoane J, Blanco M, et al. Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2017;32:43-53. doi: 10.1007/s10654-016-0170-6.
13. Li D, Ren T, Li H, Liao G, Zhang X. *Porphyromonas gingivalis*: A key role in Parkinson's disease with cognitive impairment? *Front Neurol.* 2022;26:945523. doi: 10.3389/fneur.2022.945523.
14. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *European J Neurol.* 2020;227:27-42. doi: 10.1111/ene.14108.
15. Wang Q, Luo Y, Ray Chaudhuri K, Reynolds R, Tan EK, Pettersson S. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. *Brain.* 2021;22:2571-2593. doi: 10.1093/brain/awab156.
16. Leira Y, Rey RI, Lado NG, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced periodontitis and serum amyloid-beta peptides. *Arch Oral Biol.* 2019;99:120-125.
17. Rong X, Xiang L, Li Y, et al. Chronic Periodontitis and Alzheimer Disease: A Putative Link of Serum Proteins Identification by 2D-DIGE Proteomics. *Front Aging Neurosci.* 2020;21;12:248.
18. 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;13:40. doi: 10.1038/s41531-022-00302-1.
19. 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; 25:69. doi: 10.3390/jpm10030069.
20. 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; 88:1051-1058.
21. Vettore MV, Marques RAA, Peres MA. As desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBrazil 2010: abordagem multinível. *Rev Saúde Pública*. 2013; 47(S3):29-39.
22. Tomar SL, Asma S. Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. *J Periodontol*. 2000; 71:743–51.
23. ADA (American Diabetes Association). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S13–S27. doi.org/10.2337/dc18-S002
24. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scan*. 1964; 22:121–135. doi.org/10.3109/00016356408993968
25. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, CH, 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*. 2011;7:263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
26. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. Clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591-601. doi: 10.1002/mds.26424

27. 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.
28. Listl S, Galloway J, Mossey PA, Marcenes W. Global Economic Impact of Dental Diseases. *J Dent Res*. 2015;94:1355-1361.
29. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3:186-191.
30. 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;95:144-151. doi: 10.15386/mpr-2278.
31. Billings M, Holtfreter B, Papapanou PN, Mitnik G, Kocher T, Dye BA. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *J Clin Periodontol*. 2018; 45(S20):S130– S148. doi.org/10.1111/jcpe.12944
32. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, et al. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29:498–502.
33. 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;38:823–829.
34. 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:e3647. doi: 10.7717/peerj.3647.

35. Malone J, Jung J, Tran L, Zhao C. Periodontal Disease and Risk of Dementia in Medicare Patients with Hepatitis C Virus. *J Alzheimers Dis.* 2022; 85:1301-1308. doi: 10.3233/JAD-210666.
36. Syrjälä AM, Ylöstalo P, Ruoppi P, et al. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology.* 2012;29:36-42. doi: 10.1111/j.1741-2358.2010.00396.x.
37. Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, et al. Potential Bidirectional Relationship Between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *Front Physiol.* 2020; 3:683. doi: 10.3389/fphys.2020.00683
38. Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease - A brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2:a006346.
39. Mawanda F, Wallace, R. Can infections cause Alzheimer's disease? *Epidemiol. Rev.* 2013;35:161–180.
40. Carrasco L, Pisa D, Alonso R. Polymicrobial Infections and Neurodegenerative Diseases. *Curr Clin Micro Rept.* 2020;7:20–30.

Tables

Table 1. Characterization of study groups.

Table 2. Occurrence, severity and extension of periodontitis among study groups.

Table 3. Periodontal status of study groups.

Table 4. Final binary logistic regression models for the occurrence of Alzheimer's and Parkinson's diseases.

Figures legends

Figure 1. Sampling strategy flowchart.

Table 1. Characterization of study groups.

Variables	Controls (n=127)	ALZD (n=43)	PKD (n=53)
Age (years) (p<0.001)*	51.9± 4.7	64.2 ± 12.1	60.25 ± 5.9
Disease Period (years) (p=0.237)*	NA	6.0 ±2.8	8.9 ±3.6
Body mass index (p=0.481)*	25.3 ± 2.4	25.8 ±2.3	24.9 ±2.7
Sex**			
Female	76 (59.8%)	25 (58.1%)	17 (32.0%)
Male	51 (40.1%)	18 (41.9%)	36 (68.05)
	-	OR=1.07 (0.5–2.1) p=0.421	OR=3.13 (1.6–6.2) p <0.001
Smoking**			
No	107 (84.3%)	37 (86.1%)	47 (88.7%)
Yes	20(15.7%)	6 (13.9%)	6 (11.3%)
	-	OR=1.6 (0.6–3.7) p=0.143	OR=2.08 (0.9–4.5) p=0.032
Alcohol consumption**			
No	52 (40.9%)	33 (76.7%)	38 (71.7%)
Yes	75 (59.0%)	10 (23.2%)	15 (28.3%)
	-	OR=0.16 (0.0–0.3) p<0.001	OR=0.22 (0.1–0.4) p<0.001
Diabetes**			
No	106 (83.5%)	35 (81.4%)	40 (75.5%)
Yes	21 (16.1%)	8 (18.6%)	13 (24.5%)
	-	OR=1.15 (0.4–2.8) p=0.372	OR=1.6 (0.7–3.5) p= 0.112
Dental floss use			
No	72 (56.7%)	23 (46.3%)	32 (60.3%)
Yes	55 (43.3%)	20 (53.7%)	21 (39.6%)
	-	OR=1.13 (0.5–2.2) p=0.358	OR=0.85 (0.4–1.6) p=0.327
Frequency of toothbrushing / day			
1 to 2 times	65 (51.3%)	32 (74.4%)	34 (64.1%)
≥3 times	62 (48.8%)	11 (25.6%)	19 (35.9%)
	-	OR=2.76 (1.2–6.1) p=0.003	OR=1.7 (0.8–3.3) p=0.507
Family income			
<3 Brazilian Minimum Wage (BMW)	53 (41.7%)	11 (25.6%)	14 (26.4%)
≥ 3 BMW	74 (58.3%)	32 (74.4)	39 (73.6%)
	-	OR=0.48 (0.2–1.0) p=0.029	OR=0.56 (0.2–0.9) p=0.026

Educational level			
<8 years	88 (69.3%)	13 (70.6%)	21 (39.6%)
≥8 years	39 (30.7%)	30 (29.4%)	32 (60.4%)
	-	OR=0.19 (0.1–0.4) p<0.001	OR=0.29 (0.1–0.5) p<0.001
Antidepressants use			
No	111(87.4%)	12 (27.9%)	26 (49.0%)
Yes	16 (12.6%)	31 (72.1%)	27 (51.0%)
	-	OR=17.6 (7.6– 42.2) p<0.001	OR=7.10 (3.3– 15.3) p<0.001
Anxiolytics use			
No	120 (94.5%)	16 (37.2%)	10 (18.9%)
Yes	7 (5.5%)	27(62.8%)	43 (81.1%)
	-	OR=27.9 (10.8– 79.6) p<0.001	OR=70.0 (26.1– 209.80) p<0.001

*ANOVA test; **Chi-squared test.

ALZD = Alzheimer's disease; PKD = Parkinson's disease; NA = not applicable; BMS = Brazilian minimum salary (equivalent to ~250 US\$).

Table 2. Occurrence, severity and extension of periodontitis among study groups.

Variables	Controls (n=127)	ALZD (n=43)	PKD (n=53)
Total periodontitis (stage II + III + IV)			
No	92 (72.5%)	17 (39.6%)	14 (26.5%)
Yes	35 (27.5%)	26 (60.4%)	39 (73.5%)
	-	OR=3.98 (1.9–8.3) p<0.001*	OR=7.22 (3.5–15.3) p<0.001*
Periodontitis severity			
Stage II (moderate)	24 (69.0%)	17 (65.4%)	26 (66.6%)
	-	OR=2.6 (1.2-5.7) p=0.008*	OR=4.8 (2.2-10.5) p<0.001*
Stages III and IV (severe and advanced)	11 (31.0%)	11 (34.6%)	13 (33.4%)
	-	OR=1.69 (0.7-3.9) p=0.116*	OR=2.42 (1.09-5.7) p=0.022*
Periodontitis extension			
Localized	26 (74.4%)	19 (73.0%)	29 (74.4%)
	-	OR=2.91 (1.3-6.3) p=0.003*	OR=5.38 (2.6-11.6) p<0.001*
Generalized	9 (25.6%)	7 (27.0%)	10 (25.6%)
	-	OR=1.08 (0.3-2.8) p=0.429*	OR=1.86 (0.7-4.6) p=0.091*

*Chi-squared test.

Table 3. Periodontal status of study groups.

Variables	Controls (n=127)	ALZD (n=43)	PKD (n=53)	p
Number of teeth**	24.9 ± 2.8	22.8 ± 5.4	20.9± 5.9	<0.001
PI**	35.5 ± 10.2	39.3 ±12.9	40.7± 13.2	<0.001
BOP**	38.3 ±14.6	42.3±14.8	45.6±17.5	0.012
Number of sites with PD***	12084	3921	4430	
≤ 3mm	7756 (64.2%)	2270 (57.9%)	2339 (52.8%)	
4–6 mm	4145 (34.3%)	1546 (39.4%)	1954 (44.8%)	<0.001
> 6mm	183 (1.5%)	105 (2.7%)	137 (3.1%)	
Mean PD (mm)**	2.9 ± 0.75	3.9 ± 0.86	4.0 ± 0.67	<0.001
Number of sites with CAL ***	12,005	3,890	4,388	
≤ 3 mm	4970 (41.4%)	2186 (56.2%)	2361 (53.8%)	
4–5 mm	6387 (53.2%)	1319 (33.9%)	1610 (36.7%)	<0,001
> 5mm	648 (5.4%)	385 (9.9%)	417 (9.5%)	
Mean CAL (mm)**	3.3 ± 0.64	3.9 ± 0.92	4.1 ± 0.81	<0.001

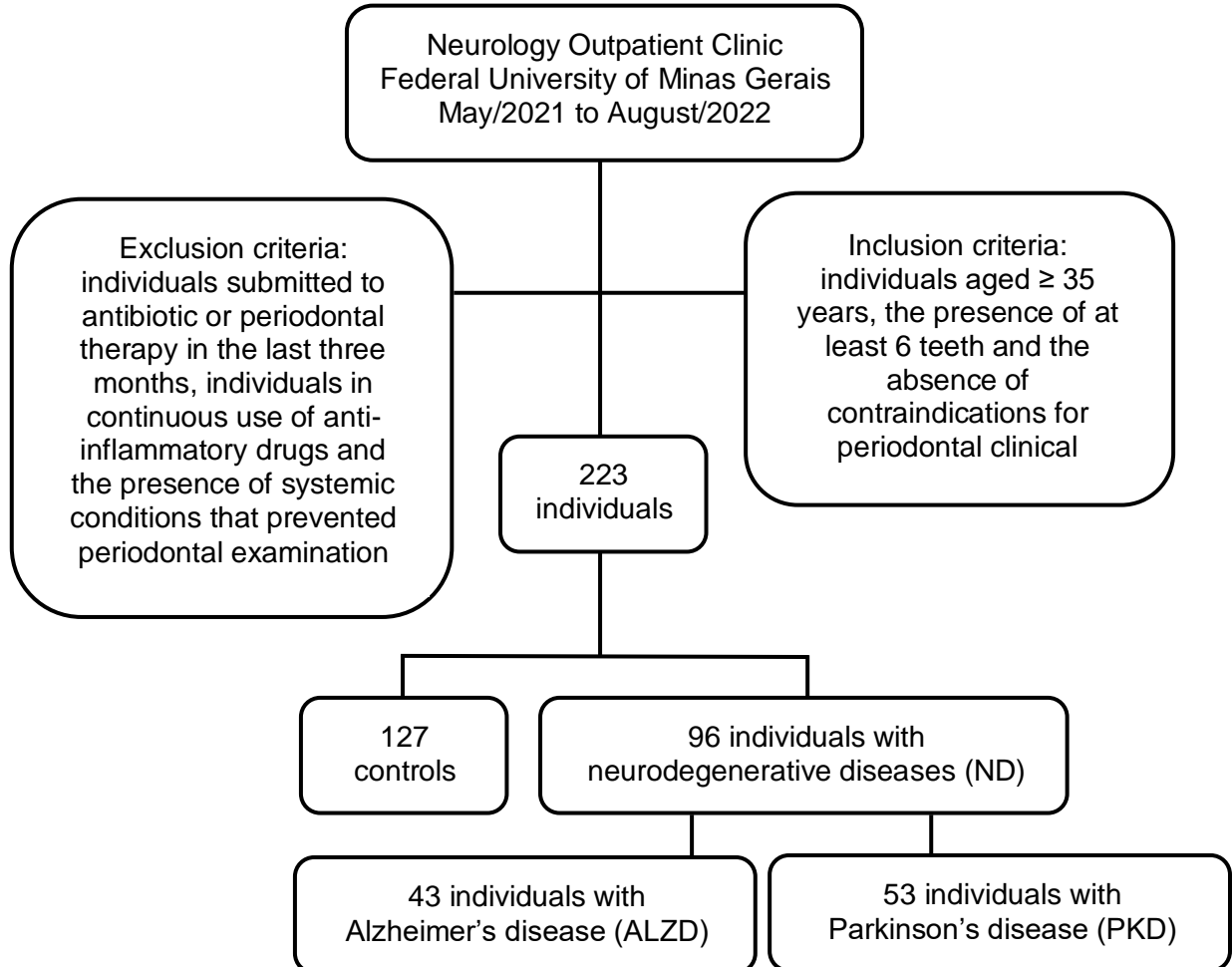
*Chi-squared test; **ANOVA test; ***Kruskal-Wallis test.

ALZD = Alzheimer's disease; PKD = Parkinson's disease; PI = plaque index; BOP = bleeding on probing; PD = probing depth; CAL = clinical attachment level.

Table 4. Final binary logistic regression models for the occurrence of Alzheimer's and Parkinson's diseases.

Variables	OR (95% CI)	p
Model 1: Alzheimer's disease (ALZD)*		
Periodontitis	3.23 (1.7-6.3)	<0.001
Age	2.89 (2.17-6.32)	0.001
No alcohol use	0.18 (0.1-0.32)	<0.001
Educational level \geq 8 years	0.17 (0.1-0.57)	0.001
Model 2: Parkinson's disease (PKD)*		
Periodontitis	6.78 (3.14-13.65)	<0.001
Age	1.47 (1.13-3.85)	0.014
No alcohol use	0.22 (0.10-0.37)	<0.001
Educational level \geq 8 years	0.19 (0.10-0.48)	<0.001
Lower number of teeth	2.32 (1.23-3.12)	0.022
Bleeding on probing	1.98 (1.43-3.21)	0.030

Figure 1. Sampling strategy flowchart.



8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou uma importante associação de risco entre DALZ, DPK e PE. Indivíduos com DN, DALZ e DPK apresentaram significativamente maior ocorrência de PE, respectivamente 67.7%, 60.4% e 73.5% quando comparados aos indivíduos do grupo controle (27.5%). Os indivíduos com DN, DALZ e DPK apresentaram respectivamente 6.65; 3.98 e 7.22 vezes mais chance de ocorrência de PE comparados aos controles ($p < 0.001$). Apesar da alta prevalência de PE em indivíduos com DN, a maioria dos casos foram moderados (Estágio II; 64.8%) e de forma localizada (71.4%). Adicionalmente, o modelo multivariado de regressão logística para as DN reteve no modelo final as seguintes variáveis: periodontite, idade, uso de ansiolíticos, antidepressivos e menor número de dentes, bem como também um efeito protetor do não uso do álcool e maior escolaridade (> 8 anos) na ocorrência de PE. Assim, este estudo aponta a inclusão da PE como mais uma comorbidade associada as DN e, sugere importantes questões sobre a influência do estilo de vida, papel dos genes de susceptibilidade e fenótipo na caracterização de pacientes com DN e PE, que necessitam de estudos adicionais.

Neste cenário nossos achados sinalizam que familiares, médicos, cuidadores e fisioterapeutas podem agora ampliar sua visão, incentivando a prevenção e o incremento na realização de correta higiene bucal e de visitas ao periodontista para estes susceptíveis indivíduos. Almeja-se que uma maior interação multidisciplinar melhore o impacto da PE e DN na qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

REFERÊNCIAS

- AMEIJEIRA, P. et al. Association between periodontitis and chronic migraine: a case-control study. **Odontology**, v. 107, n. 1, p. 90–95, 25 jan. 2019.
- BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **European journal of neurology**, v. 27, n. 1, p. 27–42, 1 jan. 2020.
- BECK, J. D.; SLADE, G.; OFFENBACHER, S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. **Periodontol 2000**, v. 23, n. 1, p. 110–120, 1 jan. 2000.
- BIAN, M.; CHEN, L.; LEI, L. Research progress on the relationship between chronic periodontitis and Parkinson's disease. **Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University. Medical sciences**, v. 51, n. 1, p. 108–114, 25 fev. 2022.
- BOTELHO, J. et al. Relationship between Blood and Standard Biochemistry Levels with Periodontitis in Parkinson's Disease Patients: Data from the NHANES 2011-2012. **Journal of personalized medicine**, v. 10, n. 3, p. 1–11, 1 set. 2020.
- CARRELL, R. W.; LOMAS, D. A. Conformational disease. **Lancet (London, England)**, v. 350, n. 9071, p. 134–138, 12 jul. 1997.
- DOMINY, S. S. et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. **Science advances**, v. 5, n. 1, 23 jan. 2019.
- DORSEY, E. R. et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's disease**, v. 8, n. s1, p. S3–S8, 2018.
- ERKKINEN, M. G.; KIM, M. O.; GESCHWIND, M. D. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 10, n. 4, 1 abr. 2018.
- GANESH, P. et al. A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review. **Oral health & preventive dentistry**, v. 15, n. 1, p. 7–12, 2017.

GHEORGHE, D. N. et al. Hepatitis C Infection and Periodontal Disease: Is there a Common Immunological Link? **Journal of immunology research**, v. 2018, 2018.

GIL-MONTOYA, J. A. et al. Association Between Periodontitis and Amyloid β Peptide in Elderly People With and Without Cognitive Impairment. **Journal of periodontology**, v. 88, n. 10, p. 1051–1058, out. 2017.

GURAV, A. N. Alzheimer's disease and periodontitis--an elusive link. **Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)**, v. 60, n. 2, p. 173–180, 2014.

HAFFAJEE A et al. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. **Journal of clinical periodontology**, v. 24, n. 5, p. 324–334, 1997.

HARDING, A. et al. Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease? **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 58, n. 2, p. 337–348, 2017.

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

IDE, M. et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. **PloS one**, v. 11, n. 3, 1 mar. 2016.

JACK, C. R. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. **The Lancet. Neurology**, v. 9, n. 1, p. 119–128, 2010.

KAMER, A. R. et al. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 13, n. 4, p. 437–449, 2008.

KAMER, A. R. et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. **Neurobiology of aging**, v. 36, n. 2, p. 627–633, 1 fev. 2015.

KANAGASINGAM, S. et al. Porphyromonas gingivalis is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease reports**, v. 4, n. 1, p. 501–511, 14 dez. 2020.

KOVACS, G. G. Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 2, 2 fev. 2016.

KUBOTA, T. et al. Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues. **Archives of oral biology**, v. 59, n. 6, p. 586–594, 2014.

LEIRA, Y. et al. Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **European journal of epidemiology**, v. 32, n. 1, p. 43–53, 1 jan. 2017.

LEIRA, Y. et al. Periodontitis is associated with systemic inflammation and vascular endothelial dysfunction in patients with lacunar infarct. **Journal of periodontology**, v. 90, n. 5, p. 465–474, 2019a.

LEIRA, Y. et al. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced periodontitis and serum amyloid-beta peptides. **Archives of oral biology**, v. 99, p. 120–125, 1 mar. 2019b.

LEIRA, Y. et al. Periodontitis and systemic markers of neurodegeneration: A case-control study. **Journal of clinical periodontology**, v. 47, n. 5, p. 561–571, 1 maio 2020.

LI, D. et al. Porphyromonas gingivalis: A key role in Parkinson's disease with cognitive impairment? **Frontiers in neurology**, v. 13, 26 jul. 2022a.

LI, X. et al. Neuroinflammation: A Distal Consequence of Periodontitis. **Journal of dental research**, 2022b.

LOE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S. B. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. **The Journal of periodontology**, v. 36, p. 177–187, 1965.

LOOS, B. G. et al. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. **Journal of periodontology**, v. 71, n. 10, p. 1528–1534, out. 2000.

LYRA, P. et al. Self-reported periodontitis and C-reactive protein in Parkinson's disease: a cross-sectional study of two American cohorts. **NPJ Parkinson's disease**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2022.

MAGALINGAM, K. B. et al. Current Concepts of Neurodegenerative Mechanisms in Alzheimer's Disease. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

MURPHY, M. P.; LEVINE, H. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 19, n. 1, p. 311–323, 2010.

OFFENBACHER, S. et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. **Annals of periodontology**, v. 3, n. 1, p. 233–250, 1998.

PAPAPANOU, P. N.; WENNSTRÖM, J. L.; GRÖNDAHL, K. A 10-year retrospective study of periodontal disease progression. **Journal of clinical periodontology**, v. 16, n. 7, p. 403–411, 1989.

PERRY, V. H. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: Implications for chronic neurodegenerative disease. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 18, n. 5, p. 407–413, set. 2004.

QIU, C.; KIVIPELTO, M.; VON STRAUSS, E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 11, n. 2, p. 111–128, 2009.

RONG, X. et al. Chronic Periodontitis and Alzheimer Disease: A Putative Link of Serum Proteins Identification by 2D-DIGE Proteomics. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 12, 21 ago. 2020.

SOCHOCKA, M. et al. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. **Current Alzheimer research**, v. 14, n. 9, 22 ago. 2017.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Periodontal microbial ecology. **Periodontol** **2000**, v. 38, p. 135–187, 2005.

SPROSTON, N. R.; ASHWORTH, J. J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. **Frontiers in immunology**, v. 9, n. APR, 13 abr. 2018.

TAKEUCHI, K. et al. Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 65, n. 5, p. e95–e100, 1 maio 2017.

TEIXEIRA, F. B. et al. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 9, n. OCT, 10 out. 2017.

TIWARI, S. et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. **International journal of nanomedicine**, v. 14, p. 5541–5554, 2019.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of periodontology**, v. 89 Suppl 1, p. S159–S172, 1 jun. 2018.

TROMBELLI, L. et al. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. **Journal of clinical periodontology**, v. 45 Suppl 20, p. S44–S67, 1 jun. 2018.

TYSNES, O. B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 124, n. 8, p. 901–905, 1 ago. 2017.

VETTORE, M. V.; DE AMORIM MARQUES, R. A.; PERES, M. A. Social inequalities and periodontal disease: multilevel approach in SBBrasil 2010 survey. **Revista de saude publica**, v. 47 Suppl 3, n. SUPPL.3, p. 29–39, 2013.

VIEIRA COLOMBO, A. P. et al. Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance. **Microbial pathogenesis**, v. 94, p. 27–34, 8 set. 2016.

VIGASOVA, D. et al. Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease. **Microbial cell factories**, v. 20, n. 1, 1 dez. 2021.

WANG, Q. et al. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. **Brain : a journal of neurology**, v. 144, n. 9, p. 2571–2593, 1 set. 2021.

ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido

CONTROLE

N.º Registro COEP:

Prezado Sr (a),

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que estudará os efeitos periodontite e suas relações com a Doença de Alzheimer, denominado: **DOENÇA DE ALZHEIMER E PERIODONTITE: UM ESTUDO CASO-CONTROLE.**

Você foi selecionado (a) porque: está em idade de **35 a 85 anos**, não tomou antibiótico a menos de 3 meses, não usou anti-inflamatório nos últimos dias, não usa aparelho ortodôntico, não tem nenhuma doença sistêmica (hipertensão e diabetes por exemplo) e não faz uso de medicamentos reconhecidamente capazes de alterar a resposta dos tecidos periodontais (fenitoína, imunossuppressores, bloqueadores do canal de cálcio, etc).

A sua participação nesse estudo consiste em ser examinado uma vez no dia da consulta com o dentista no próprio ambulatório médico do Hospital das Clínicas, onde serão feitos exames clínicos odontológicos, e quando necessários 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 FOUFGM 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 Doença de Alzheimer, beneficiando novos usuários.

.....
 Participante

.....
 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 contactado 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.

Pesquisador responsável: Augusto Paixão Morais Mateus

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 (em letra de forma)

Assinatura do participante ou representante legal

Data

Eu, Augusto Paixão Morais Mateus, comprometo-me a cumprir todas as exigências e responsabilidades a mim conferidas neste termo e agradeço pela sua colaboração e sua confiança. E-mail: augustopmm26@gmail.com
 Telefone: (31) 997254411

Assinatura do pesquisador

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 B - Identificação do indivíduo

Nome		Código de Identificação:	
Endereço:			
Telefones:		Idade:	Raça:
Nível socioeconômico: [] < 2 salários mínimos [] 3- 5 salários mínimos [] > 5 salários mínimos			
Nível educacional: [] < 8 anos [] > 8 anos			
Peso:	Altura:	IMC:	
HISTÓRIA MÉDICA:			
Diabetes: Sim [] Não [] Glicemia:			
Hipertensão: Sim [] Não []			
Estado de saúde geral:			
Última visita ao dentista:			
Motivo:			
Uso de tabaco / fumo:	Sim []	Não []	Quantidade
Halitose: Sim []	Não []		
Uso de álcool	Sim []	Não []	Quantidade
Tipo de bebida alcoólica		Frequência:	
Uso de antidepressivo / qual?		Frequência e tempo de uso	
Uso de ansiolítico/ qual?		Frequência e tempo de uso	
Higiene Bucal (escovação/fio dental)		Frequência	
Afastamento de atividade profissional		Frequência e tempo	
Condição bucal impacta sua vida social Sim[] Não []		Uso de drogas ilícitas. Se sim quais?	

ANEXO C - Índice de placa SILNESS & LOE

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UFMG

Índice de Placa de Stillness & Loe:

Nome: _____ Reg FO-UFMG Nº: _____

PESOS PARA EXAME:

0- Ausência de placa

0,5- Presença de placa em pontos esparsos, fora da junção dento-gengival.

1- Presença de placa supra gengival, estendendo-se até 1/3 da superfície exposta do dente

2- Presença de placa supra gengival, cobrindo mais de 1/3 e menos de 2/3 da superfície exposta

3- Presença de placa supra gengival, cobrindo mais de 2/3 da superfície exposta do dente.

SIGNIFICADOS:

1- ÓTIMO = 0 a 16%

2- BOM= 16 a 33%

3- MAU= 33 a 66%

4- PÉSSIMO= 66 a 100%

Data: _____

Dentes: 18,17,16,15,14	Dentes: 13,12,11,21,22,23	Dentes: 24,25,26,27,28	Subtotal:	Total:	Percentual/ Significado
Dentes: 48,47,46,45,44	Dentes: 43,42,41,31,32,33	Dentes: 34,35,36,37,38			

Data: _____

Dentes: 18,17,16,15,14	Dentes: 13,12,11,21,22,23	Dentes: 24,25,26,27,28	Subtotal:	Total:	Percentual/ Significado
Dentes: 48,47,46,45,44	Dentes: 43,42,41,31,32,33	Dentes: 34,35,36,37,38			

Data: _____

Dentes: 18,17,16,15,14	Dentes: 13,12,11,21,22,23	Dentes: 24,25,26,27,28	Subtotal:	Total:	Percentual/ Significado
Dentes: 48,47,46,45,44	Dentes: 43,42,41,31,32,33	Dentes: 34,35,36,37,38			

