



# Periodontite auto-reportada e proteína c-reativa na Doença de Parkinson: um estudo transversal de dois cohorts Americanos



Patrícia Lyra<sup>1</sup>, João Botelho<sup>1,2</sup>, Vanessa Machado<sup>1,2</sup>, Luís Proença<sup>2,3</sup>, José João Mendes<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Research Unit (CRU), Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CiEM), Egas Moniz—Cooperativa de Ensino Superior, Portugal

<sup>2</sup> Evidence-Based Hub, CRU, CiEM, Egas Moniz—Cooperativa de Ensino Superior, Portugal

<sup>3</sup> Quantitative Methods for Health Research (MQIS), CiEM, Egas Moniz—Cooperativa de Ensino Superior, Portugal



## Resumo

**Introdução:** A periodontite desencadeia repercussões sistêmicas, como a elevação dos níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as). Tal nunca foi estudado no contexto da Doença de Parkinson (DP).

**Objetivos:** O objetivo deste estudo é comparar os níveis de PCR-as em casos auto-reportados de periodontite versus casos sem periodontite em pacientes com DP.

**Materiais e métodos:** Foram analisados dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), dos domínios 2015-2016 e 2017-2018. Os casos de DP foram identificados através de regimes medicamentosos e os casos de periodontite através de um questionário de auto-reportamento.

**Resultados:** 51 participantes foram incluídos (24 mulheres, 27 homens, com uma idade média de 62.96 (14.71)). Enquanto o grupo “com periodontite” auto-reportada apresentou níveis elevados de PCR-as circulante (5.36 vs. 1.99 mg/L, p = 0.031), o grupo “sem periodontite” auto-reportada apresentou uma elevação nos níveis de linfócitos (29.35 vs. 28.03%, p = 0.007).

**Conclusões:** Os níveis sanguíneos de PCR-as apresentaram-se significativamente elevados em pacientes com DP que auto-reportavam periodontite. Excluindo os níveis de linfócitos, não existiram outras diferenças significativas de acordo com o estado periodontal auto-reportado. Esta associação deve ser futuramente explorada avaliando parâmetros clínicos.

**Relevância clínica/epidemiológica:** Estes resultados podem fornecer informações úteis na associação DP-periodontite no que diz respeito aos níveis de inflamação sistêmica.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; Periodontite Auto-reportada; Níveis de Proteína C-reativa; Inflamação.

## Introdução

A Doença de Parkinson (DP) afeta cerca de 10 milhões de pessoas a nível global, tratando-se do distúrbio motor em maior crescimento<sup>1</sup>. A DP é uma condição neurodegenerativa crónica dos sistemas nervosos periférico e central<sup>2</sup>, sendo clinicamente heterogénea<sup>3</sup>. Tem-se levantado a hipótese de que o início e a progressão da DP estão dependentes da conjugação de diferentes fatores-chave, tais como a neuroinflamação, a disfunção neuronal induzida por alfa-sinucleína (através da agregação intracelular em corpos de *Lewy*), a inflamação sistêmica crónica (que se traduz na desregulação de citocinas inflamatórias circulantes) e até a disbiose intestinal e periodontal<sup>4</sup>. Em fases avançadas, para além do impacto incapacitante dos sintomas motores e não motores (SMN) nas atividades da vida diária, a DP também tem um efeito negativo na qualidade de vida geral dos pacientes<sup>5,6</sup>. A saúde oral não é exceção, podendo deteriorar-se na DP devido a uma higiene oral comprometida e falta de cuidados de saúde oral<sup>6,7</sup>. Entre as possíveis condições orais que podem surgir na sequência de cuidados orais desadequados destaca-se a periodontite, uma condição infecciosa e inflamatória crónica, caracterizada pela destruição do periodonto<sup>8</sup>. A fisiopatologia da periodontite envolve a disbiose da placa dentária e uma resposta imune descontrolada, afetando os tecidos periodontais<sup>9</sup>. Embora o diagnóstico clínico da doença periodontal seja o *gold-standard*, o auto-reportamento de periodontite é uma estratégia epidemiológica interessante, previamente desenvolvida e validada com sucesso<sup>10</sup>.

A ligação bidirecional entre DP e periodontite tem sido recentemente explorada. Por um lado, as deficiências da motricidade fina e o declínio cognitivo em pacientes com DP comprometem os hábitos de higiene oral e o estado geral de saúde oral<sup>6,7,11</sup>. Por outro lado, tem surgido nova evidência sobre infeções bacterianas – incluindo os principais fatores de virulência de bactérias periodontopatogénicas importantes, tal como a *Porphyromonas gingivalis*, o lipopolissacarídeo (LPS) e os *gingipains* – alimentarem um estado de inflamação sistêmica que pode estar envolvido no desenvolvimento da DP<sup>2, 12</sup>. Além disso, a periodontite foi associada a um estado de leucocitose em pacientes com DP<sup>13</sup>. Adicionalmente, foram encontrados níveis sanguíneos mais elevados de beta-amiloide na periodontite, mediados por marcadores inflamatórios como IL-6 e proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as)<sup>14</sup>. De facto, a PCR é um biomarcador inespecífico amplamente avaliado no contexto clínico, não apenas no diagnóstico e controlo de eventos inflamatórios e infecciosos agudos, mas também na gestão e predição de condições inflamatórias crónicas, como doenças cardiovasculares e neurodegenerativas<sup>15</sup>. Existe também um aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias na DP, incluindo PCR-as<sup>16</sup>. Contudo, os níveis de PCR-as nunca foram estudados em casos de DP de acordo com seu estado periodontal, o que pode fornecer informações úteis na associação DP-periodontite, no que respeita ao impacto inflamatório a nível sistémico.

Assim, o objetivo deste trabalho foi comparar os níveis de PCR-as de indivíduos com DP, de acordo com seu estado periodontal auto-reportado.

## Resultados

**Table 1.** General characteristics of PD patients according to the self-report of periodontitis.

Variables	Self-reported		p-value	Overall (n = 51)
	Without Periodontitis (n = 28)	Periodontitis (n = 23)		
Age (years), mean (SD)	65.36 (14.79)	60.04 (14.39)	0.133	62.96 (14.71)
Females, n (%)	14 (50.0)	10 (43.48)	0.855	24 (47.06)
Ethnicity, n (%)				
Mexican American	1 (3.57)	1 (4.35)	0.352	2 (3.92)
Other Hispanic	1 (3.57)	4 (17.39)		5 (9.80)
Non-Hispanic white	17 (60.71)	14 (60.87)		31 (60.78)
Non-Hispanic black	7 (25.00)	2 (8.70)		9 (17.65)
Other Race—including multi-racial	2 (7.14)	2 (8.70)		4 (7.84)
Educational Level, n (%)				
<High school	8 (28.57)	5 (21.74)	0.852	13 (25.49)
High school	5 (17.86)	3 (13.04)		8 (15.69)
>High school	15 (53.57)	15 (65.22)		30 (58.82)
Marital Status, n (%)				
Single	8 (28.57)	3 (13.04)	0.025	11 (21.57)
Married/Living with partner	14 (50.00)	15 (65.22)		29 (56.86)
Divorced/Separated/ Widowed	6 (21.43)	5 (21.74)		11 (21.57)
FII/PR, mean (SD)	2.62 (1.71)	1.92 (1.46)	0.221	2.31 (2.08)
Smoking status, n (%)				
Non-smokers	14 (50.00)	14 (60.87)	0.552	28 (54.90)
Former smokers	4 (14.29)	4 (17.39)		8 (15.69)
Active smokers	10 (35.71)	5 (21.74)		15 (29.41)
Chronic medical conditions, mean (SD)				
Diabetes, n (%)	2.75 (2.25)	5.91 (1.87)	0.406	2.55 (2.08)
HbA1c, mean (SD)	5 (17.86)	8 (34.78)	0.279	13 (25.49)
Hypertension, n (%)	6.03 (1.00)	5.91 (1.24)	0.064	5.98 (1.10)
SBP, mean (SD)	19 (67.86)	15 (65.22)	1.000	34 (66.67)
DBP, mean (SD)	141.95 (25.29)	129.86 (24.07)	0.173	136.50 (25.24)
Missing teeth, mean (SD)	77.36 (12.39)	70.15 (8.88)	0.176	74.11 (11.43)
Missing teeth, mean (SD)	6.82 (6.60)	8.26 (6.66)	0.537	7.47 (6.60)

DBP Diastolic Blood Pressure, FII/PR Family income/poverty ratio, HbA1c Hemoglobin A1C Level, n number of cases, SBP Systolic Blood Pressure, SD Standard Deviation, \*Mann-Whitney test for continuous variables and Chi-square test for categorical variables.

**Table 2.** Hematologic and biochemical levels of PD patients according to the self-report of periodontitis.

Variables	Self-reported		p-value*	Overall (n = 51)
	Without periodontitis (n = 28)	Periodontitis (n = 23)		
Biochemical parameters, mean (SD)				
hs-CRP (mg/L)	1.99 (2.03)	5.36 (6.37)	0.031	3.51 (4.82)
Total Cholesterol (mmol/L)	4.83 (0.82)	4.58 (1.17)	0.389	4.71 (1.01)
HDL-Cholesterol (mmol/L)	1.56 (0.56)	1.35 (0.39)	0.515	1.46 (0.50)
Hematologic parameters, mean (SD)				
WBC count (10 <sup>9</sup> /L)	6.88 (2.23)	7.89 (2.24)	0.103	7.33 (2.31)
Lymphocyte percent (%)	29.35 (11.83)	28.03 (8.75)	0.007	28.76 (10.68)
Monocyte percent (%)	8.81 (2.64)	8.31 (2)	0.850	8.58 (2.41)
Segmented neutrophils percent (%)	58.16 (12.21)	60.46 (9.05)	0.596	59.20 (11.07)
Eosinophils percent (%)	2.87 (1.88)	2.44 (1.21)	0.513	2.68 (1.64)
Basophils percent (%)	0.95 (0.4)	0.87 (0.29)	0.682	0.91 (0.36)
Lymphocytes (10 <sup>9</sup> /L)	1.93 (0.77)	2.17 (0.76)	0.214	2.04 (0.78)
Monocytes (10 <sup>9</sup> /L)	0.57 (0.19)	0.64 (0.2)	0.946	0.60 (0.20)
Segmented neutrophils (10 <sup>9</sup> /L)	4.12 (1.86)	4.83 (1.77)	0.142	4.44 (1.87)
Eosinophils (10 <sup>9</sup> /L)	0.2 (0.15)	0.2 (0.11)	0.696	0.20 (0.13)
Basophils (10 <sup>9</sup> /L)	0.07 (0.05)	0.07 (0.05)	0.886	0.07 (0.05)
RBC count (10 <sup>12</sup> /L)	4.7 (0.4)	4.65 (0.59)	0.643	4.68 (0.50)
Hemoglobin (g/dL)	13.91 (1.42)	13.5 (1.67)	0.872	13.73 (1.57)
Hematocrit (%)	41.92 (3.77)	40.59 (4.42)	0.344	41.32 (4.17)
Mean cell volume (fL)	89.29 (5.11)	88.01 (9.34)	0.400	88.71 (7.43)
Mean cell hemoglobin (pg)	29.62 (2.29)	29.28 (3.76)	0.985	29.47 (3.07)
Mean Cell Hgb Conc. (g/dL)	33.15 (0.95)	33.2 (1.28)	0.519	33.17 (1.13)
RDC width (%)	14.28 (1.06)	15.08 (1.37)	0.052	14.64 (1.32)
Platelet count (1000 cells/uL)	248.46 (87.7)	219.04 (77.86)	0.195	235.20 (85.52)
MPV (fL)	8.22 (0.77)	8.33 (0.86)	0.726	8.27 (0.82)

\*Mann-Whitney test. WBC White Blood Cells, RBC Red Blood Cells, MCV Mean Cell Volume, MCH Mean Cell Hemoglobin, MCHC Mean Cell Hemoglobin Concentration, RCD Red Cell Distribution, MPV Mean Platelet Volume.

## Referências

- Tysnes, O.-B.; Storstein, A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2017, 124, 901–905, doi:10.1007/s00702-017-1686-y.
- Adams, B.; Nunes, J.M.; Page, M.J.; Roberts, T.; Carr, J.; Nell, T.A.; Kell, D.B.; Pretorius, E. Parkinson's disease: A systemic inflammatory disease accompanied by bacterial inflammagens. *Front. Aging Neurosci.* 2019, 10, 1–17, doi:10.3389/fnagi.2019.00210.
- Kalia, L.V.; Lang, A.E. Parkinson's disease. *Lancet* 2015, 386, 896–912, doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- van Vuuren, M.J.; Nell, T.A.; Carr, J.A.; Kell, D.B.; Pretorius, E. Iron dysregulation and inflammagens related to oral and gut health are central to the development of parkinson's disease. *Biomolecules* 2021, 11, 1–27, doi:10.3390/biom11010030.
- Poewe, W.; Seppi, K.; Tanner, C.M.; Halliday, G.M.; Brundin, P.; Volkman, J.; Schrag, A.-E.; Lang, A.E. Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017, 3, 17013, doi:10.1038/nrdp.2017.13.
- Martimbianco, A.L.C.; Prosdociimi, F.C.; Anauate-Netto, C.; dos Santos, E.M.; Mendes, G.D.; Frago, Y.D. Evidence-Based Recommendations for the Oral Health of Patients with Parkinson's Disease. *Neurol. Ther.* 2021, 10, 391–400, doi:10.1007/s40120-021-00237-4.
- Auffret, M.; Meuric, V.; Boyer, E.; Bonnaure-Mallet, M.; Vérin, M. Oral Health Disorders in Parkinson's Disease: More than Meets the Eye. *J. Parkinsons. Dis.* 2021, 11, 1507–1535, doi:10.3233/jpg-212605.
- Hajishengallis, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2015, 15, 30–44, doi:10.1038/nri3785.
- Slots, J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol.* 2000 2017, 75, 7–23, doi:10.1111/prd.12221.
- Heaton, B.; Gordon, N.B.; Garcia, R.I.; Rosenberg, L.; Rich, S.; Fox, M.P.; Cozier, Y.C. A Clinical Validation of Self-Reported Periodontitis Among Participants in the Black Women's Health Study. *J. Periodontol.* 2017, 88, 582–592, doi:10.1902/jop.2017.160678.
- Vanbellingen, T.; Kersten, B.; Bellion, M.; Temperli, P.; Baronti, F.; Müri, R.; Bohlhalter, S. Impaired finger dexterity in Parkinson's disease is associated with praxis function. *Brain Cogn.* 2011, 77, 48–52, doi:10.1016/j.bandc.2011.06.003.
- Olsen, I.; Kell, D.B.; Pretorius, E. Is *Porphyromonas gingivalis* involved in Parkinson's disease? *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020, 39, 2013–2018, doi:10.1007/s10096-020-03944-2.
- Botelho, J.; Lyra, P.; Proença, L.; Godinho, C.; Mendes, J.J.; Machado, V. Relationship between blood and standard biochemistry levels with periodontitis in parkinson's disease patients: Data from the NHANES 2011–2012. *J. Pers. Med.* 2020, 10, 1–11, doi:10.3390/jpm10030069.
- Leira, Y.; Carballo, A.; Orlandi, M.; Aldrey, J.M.; Pias-Peleiteiro, J.M.; Moreno, F.; Vázquez-Vázquez, L.; Campos, F.; D'Álvaro, F.; Castillo, J.; et al. Periodontitis and systemic markers of neurodegeneration: A case-control study. *J. Clin. Periodontol.* 2020, 47, 561–571, doi:10.1111/jcpe.13267.
- Ying-yi Luan; Yong-ming Yao. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front. Immunol.* 2018, 9, 1–8, doi:10.3389/fimmu.2018.01302.
- Qin, X.Y.; Zhang, S.P.; Cao, C.; Loh, Y.P.; Cheng, Y. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2016, 73, 1316–1324, doi:10.1001/jamaneurol.2016.2742.c

## Conclusões

A periodontite auto-reportada associa-se a níveis séricos mais elevados de PCR-as em pacientes com DP. O grupo “com periodontite” apresentou uma percentagem de linfócitos ligeiramente menor quando comparado ao grupo “sem periodontite”.