

UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS
NA ATENÇÃO BÁSICA

MIRIAN CRISTIAN RUFINO

**DOENÇA DE PARKINSON E PERIODONTITE EXPERIMENTAL: AVALIAÇÃO
COMPORTAMENTAL, PERIODONTAL E SISTÊMICA EM MODELO ANIMAL**

Umuarama
2026

MIRIAN CRISTIAN RUFINO

**DOENÇA DE PARKINSON E PERIODONTITE EXPERIMENTAL: AVALIAÇÃO
COMPORTAMENTAL, PERIODONTAL E SISTÊMICA EM MODELO ANIMAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica da Universidade Paranaense como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre Profissional em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica com área de concentração em Sistemas Produtivos e de Utilização de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

Orientação: Profa. Dra. Evellyn Claudia Wietzikoski Lovato

Umuarama
2026

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Paranaense.**

Ficha Catalográfica

R926d Rufino, Mirian Cristian.

Doença de Parkinson e periodontite experimental:
avaliação comportamental, periodontal e sistêmica em
modelo animal / Mirian Cristian Rufino. – Umuarama :
Universidade Paranaense – UNIPAR, 2026.
58 f.

Orientadora: Dr^a. Evellyn Cláudia Wietzikoski Lovato.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Paranaense –
UNIPAR.

1. Doenças neurodegenerativas. 2. Doenças periodontais. 3.
Neuroinflamação. 4. Perda óssea alveolar. 5.
Osteoclastos. 6. Estresse oxidativo. I. Universidade
Paranaense – UNIPAR. II. Título.

(21 ed.) CDD: 616.833

Bibliotecária Responsável Regiane Luiza Campaneli CRB 9/2194

O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Pesquisa de Neurociência Comportamental da UNIPAR do Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica da Universidade Paranaense, como requisito para a obtenção do título de Mestre Profissional pelo Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica – Área de Concentração Sistemas Produtivos e de Utilização de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, sob orientação da Dr^a Evelyln Claudia Wietzikoski Lovato.

DOENÇA DE PARKINSON E PERIODONTITE EXPERIMENTAL: AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL, PERIODONTAL E SISTÊMICA EM MODELO ANIMAL

Os recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto foram obtidos junto às agências e órgãos de fomento à pesquisa abaixo relacionadas:

- 1 COPG: Coordenadoria de Pós-Graduação – Universidade Paranaense
- 2 COPEX: Coordenadoria de Pesquisa e Extensão – Universidade Paranaense
- 3 Fundação Araucária, chamada Pública 09/2016.

MIRIAN CRISTIAN RUFINO

**DOENÇA DE PARKINSON E PERIODONTITE EXPERIMENTAL: AVALIAÇÃO
COMPORTAMENTAL, PERIODONTAL E SISTÊMICA EM MODELO ANIMAL**

Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica apresentado como requisito para banca de defesa para obtenção do título de Mestre Profissional em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica pela Universidade Paranaense – UNIPAR, pela seguinte banca examinadora:

Dra. Evellyn Claudia Wietzikoski Lovato (Orientadora)
Programa de Pós-graduação em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica
Universidade Paranaense

Dra. Mirella Lindoso Gomes Campos
Universidade Sagrado Coração - USC

Dra. Francislaine Aparecida dos Reis Livero
Universidade Federal do Paraná - UFPR

Umuarama, 24 de fevereiro de 2026.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, pela vida, pela saúde e pela força concedida ao longo desta jornada.

À minha orientadora, Prof.(a) Dr.(a) Evellyn Claudia Wietzikoski Lovato, pela orientação segura, pela paciência, pelo incentivo constante e pelas valiosas contribuições que tornaram possível a realização deste trabalho.

À banca examinadora, pelas sugestões e apontamentos que contribuíram para o aprimoramento desta pesquisa.

À Universidade Paranaense, professores e colegas do programa de pós-graduação, pelos ensinamentos, trocas e apoio durante todo o curso.

À minha família, meu esposo José Ricardo Rodrigues Junior e filhos João Ricardo e Lorena, pelo amor, compreensão e suporte incondicional, especialmente nos momentos mais desafiadores.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização desta dissertação, meu sincero agradecimento.

"A ciência avança quando se une ao compromisso de aliviar o sofrimento humano."

Louis Pasteur.

PASTEUR, Louis. Discurso pronunciado na Academia de Ciências. Paris 1854. In : PASTEUR, Louis. Obras Completas.

Paris: Masson, 1922.

RUFINO, Mirian Cristian. **Doença de Parkinson e periodontite experimental: avaliação comportamental, periodontal e sistêmica em modelo animal**. Orientadora: Prof^a Dra. Evellyn Claudia Wietzikoski Lovato. 2026. 54 f. Dissertação (Mestrado em Plantas Mediciniais e Fitoterápicos na Atenção Básica) - Universidade Paranaense, Umuarama, 2026.

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos, associada a processos crônicos de neuroinflamação, estresse oxidativo e disfunção imunológica sistêmica. A periodontite, por sua vez, é uma doença inflamatória crônica de origem infecciosa que promove destruição progressiva dos tecidos periodontais e do osso alveolar, sendo reconhecida por suas repercussões sistêmicas. Evidências clínicas e experimentais indicam que a DP e a periodontite podem compartilhar mecanismos patofisiológicos comuns, sugerindo uma possível interação bidirecional. No entanto, os efeitos integrados dessa relação sobre o tecido periodontal, o comportamento motor e órgãos periféricos ainda são pouco explorados. Diante disso, este estudo teve como objetivo investigar a interação entre a DP e a periodontite experimental, avaliando alterações comportamentais, perda óssea periodontal, atividade osteoclástica, alterações histopatológicas sistêmicas e capacidade antioxidante plasmática em um modelo animal. Foram utilizados ratos Wistar machos, com aproximadamente três meses de idade (280–320 g). Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob anestesia intraperitoneal com cetamina (90 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg). Os animais foram submetidos à lesão dopaminérgica unilateral por injeção de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) no feixe prosencefálico medial ou à cirurgia SHAM (controle). Após sete dias, a periodontite experimental foi induzida por ligadura ao redor do primeiro molar mandibular esquerdo em todos os animais, sendo o lado contralateral mantido sem ligadura como controle intra-animal. O comportamento motor foi avaliado no 7º dia experimental por meio do teste de rotações induzidas por apomorfina. A perda óssea interradicular foi analisada por histometria, enquanto a atividade osteoclástica foi determinada pela quantificação de células TRAP-positivas. Também foram realizadas análises histopatológicas qualitativas de fígado, rins e baço, sendo observadas alterações inflamatórias leves a moderadas, especialmente em rins e fígado. A capacidade antioxidante plasmática foi avaliada pelo ensaio Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP), realizado ao final do período experimental, no momento da eutanásia. A lesão por 6-OHDA resultou em comprometimento motor significativo, evidenciado pelo aumento do comportamento rotatório contraversivo. A indução da periodontite promoveu aumento expressivo da perda óssea interradicular e da atividade osteoclástica em ambos os grupos, sendo esses efeitos significativamente mais intensos nos animais com DP, indicando que a DP agrava a progressão da periodontite. Observou-se ainda agravamento do déficit motor ao longo do tempo nos animais com DP associada à periodontite, sugerindo que a inflamação periodontal contribui para a piora funcional da neurodegeneração. Além disso, esses animais apresentaram redução significativa da capacidade antioxidante plasmática, acompanhada por alterações histopatológicas sistêmicas. Os achados demonstraram que a DP e a periodontite interagem de forma bidirecional, potencializando a destruição periodontal, a atividade osteoclástica, o comprometimento motor e o estresse oxidativo sistêmico.

Palavras-chave: Doenças Neurodegenerativas; Doenças Periodontais; Neuroinflamação; Perda Óssea Alveolar; Osteoclastos; Estresse Oxidativo.

RUFINO, Mirian Cristian. **Parkinson's disease and experimental periodontitis: behavioral, periodontal, and systemic evaluation in an animal model.** Advisor: Prof. Dr. Evellyn Claudia Wietzikoski Lovato. 2026. 54 pp. Master's Dissertation (Master's Program in Medicinal Plants and Phytotherapeutics in Primary Health Care) – Paranaense University, Umuarama, 2026.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the loss of dopaminergic neurons and associated with chronic neuroinflammation, oxidative stress, and systemic immune dysfunction. Periodontitis, in turn, is a chronic inflammatory disease of infectious origin that promotes progressive destruction of periodontal tissues and alveolar bone and is recognized for its systemic repercussions. Clinical and experimental evidence indicates that PD and periodontitis may share common pathophysiological mechanisms, suggesting a possible bidirectional interaction. However, the integrated effects of this relationship on periodontal tissues, motor behavior, and peripheral organs remain poorly explored. Therefore, this study aimed to investigate the bidirectional interaction between PD and experimental periodontitis by evaluating behavioral alterations, periodontal bone loss, osteoclastic activity, systemic histopathological changes, and plasma antioxidant capacity in an animal model. Male Wistar rats (approximately three months old, 280–320 g) were used. All surgical procedures were performed under intraperitoneal anesthesia with ketamine (90 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg). Animals were subjected to unilateral dopaminergic lesion induced by injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) into the medial forebrain bundle or to SHAM surgery (control). After seven days, experimental periodontitis was induced in all animals by ligature placement around the left mandibular first molar, with the contralateral side serving as an internal intra-animal control without ligature. Motor behavior was assessed on the 7th experimental day using the apomorphine-induced rotational test. Interradicular bone loss was analyzed by histometric evaluation of histological sections stained with hematoxylin and eosin, while osteoclastic activity was determined by quantification of TRAP-positive cells. Qualitative histopathological analyses of the liver, kidneys, and spleen were also performed, revealing mild to moderate inflammatory alterations, particularly in the kidneys and liver. Plasma antioxidant capacity was assessed using the Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) assay, performed at the end of the experimental period at the time of euthanasia. Data were submitted to statistical analysis, considering a significance level of $p \leq 0.05$. The 6-OHDA lesion resulted in significant motor impairment, evidenced by an increase in contraversive rotational behavior. Induction of periodontitis led to a marked increase in interradicular bone loss and osteoclastic activity in both experimental groups, with significantly more pronounced effects in animals with PD, indicating that PD aggravates periodontal destruction. A progressive worsening of motor deficits was also observed in animals with PD associated with periodontitis, suggesting that periodontal inflammation contributes to functional deterioration of neurodegeneration. Furthermore, these animals exhibited a significant reduction in plasma antioxidant capacity, accompanied by systemic histopathological alterations. These findings demonstrate that PD and periodontitis interact bidirectionally, potentiating periodontal tissue destruction, osteoclastic activity, motor impairment, and systemic oxidative stress.

Keywords: Neurodegenerative Diseases; Periodontal Diseases; Neuroinflammation; Alveolar Bone Loss; Osteoclasts; Oxidative Stress.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo: Bidirectional Effects of Parkinson’s Disease and Experimental Periodontitis: Behavioral, Periodontal, and Systemic Histopathological Findings

Figure 1. Turning behaviour of rats unilaterally lesioned with 6-hydroxydopamine (6-OHDA) in the medial forebrain bundle, evaluated 7 days after stereotaxic surgery and 21 days after ligature-induced periodontitis. Data represent the number of contraversive turns recorded over a 1-hour period. Values are expressed as mean \pm SEM (n = 10 per group). *p < 0.05 compared with the corresponding SHAM group; #p < 0.05 compared with the 6-OHDA group at 7 days. Data were analyzed using repeated-measures ANOVA followed by Duncan’s post hoc test.....49

Figure 2. Representative histopathological photomicrographs (40 \times magnification) of the furcation region of the mandibular first molar from the experimental groups: (A) SHAM animals with normal mandible; (B) 6-OHDA animals with normal mandible; (C) SHAM animals with ligature-induced periodontitis; and (D) 6-OHDA animals with ligature-induced periodontitis. Arrows indicate the height of the alveolar bone crest, and brackets delineate the connective tissue area within the furcation region.....50

Figure 3. Histometric quantification of interradicular bone loss expressed as the connective tissue area within the furcation region of the mandibular first molar in SHAM and 6-OHDA rats with normal mandible (NM) or ligature-induced periodontitis (IP). Values are expressed as mean \pm SEM. *p < 0.05 compared with the corresponding NM condition within the same group; #p < 0.05 compared with the SHAM group under IP. Data were analyzed by two-way ANOVA followed by Tukey’s post hoc test.....51

Figure 4. Representative photomicrographs (40 \times magnification) illustrating the histometric measurement of the connective tissue area within the furcation region of the mandibular first molar. (A) SHAM with normal mandible (NM), (B) 6-OHDA with normal mandible (NM), (C) SHAM with ligature-induced periodontitis (IP), and (D) 6-OHDA with ligature-induced periodontitis (IP). The highlighted region indicates the connective tissue area delineated for

histometric quantification using
 ImageJ®.....52

Figure 5. Quantification of TRAP-positive osteoclasts in the interradicular region of the mandibular first molar in SHAM and 6-OHDA rats with normal mandible (NM) or ligature-induced periodontitis (IP). Values are expressed as mean \pm SEM. * $p < 0.05$ compared with the corresponding NM condition; # $p < 0.05$ compared with the SHAM group under IP.....54

Figure 6. Representative photomicrographs of TRAP staining showing osteoclasts in the interradicular alveolar bone of the mandibular first molar from SHAM and 6-OHDA rats with normal mandible (NM) or ligature-induced periodontitis (IP). TRAP-positive multinucleated cells are indicated by arrows.....55

Figure 7. Representative histopathological photomicrographs of peripheral organs stained with hematoxylin and eosin (HE). Liver, kidney, and spleen sections from SHAM and 6-OHDA rats with ligature-induced periodontitis, illustrating inflammatory and structural alterations.....57

Figure 8. Plasma total antioxidant capacity assessed by the ferric reducing antioxidant power (FRAP) assay in SHAM and 6-OHDA rats subjected to ligature-induced periodontitis. Values are expressed as mean \pm SEM. * $p < 0.05$ compared with the SHAM group.....58

LISTA DE SIGLAS

6-OHDA	6-hydroxydopamine
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Anteroposterior
BBB	Blood brain barrier
CNS	Central nervous system
COPG	Coordenadoria de Pós-Graduação
COPEX	Coordenadoria de Pesquisa e Extensão
DA	Dopamine
DP	Doença de Parkinson
DV	Dorsoventral
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
FRAP	Ferric reducing antioxidant power
HE	Hematoxylin and eosin
IL	Interleukin
IP	Induced periodontitis
L-DOPA	Levodopa
MFB	Medial forebrain bundle
ML	Mediolateral
NM	Normal mandible
PD	Parkinson's disease
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
SEM	Standard error of the mean
SHAM	Sham-operated group
SNpc	Substantia nigra pars compacta
TGF- β	Transforming growth factor beta
Th	T-helper lymphocyte
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
TRAP	Tartrate-resistant acid phosphatase
UNIPAR	Universidade Paranaense

SUMÁRIO

1	CAPÍTULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
1.1	Introdução	17
1.2	Revisão da Literatura	20
1.2.1	Doença de Parkinson	20
1.2.2	Periodontite	23
1.2.3	Relação entre Doença de Parkinson e Periodontite	26
1.2.4	Impacto sistêmico da DP e capacidade antioxidante plasmática.....	28
1.2.5	Eixo inflamatório periférico-central.....	29
1.2.6	Referências	32
1.3	Objetivo	35
2	CAPÍTULO 2 – ARTIGO	36
	ARTIGO – Bidirectional Effects of Parkinson’s Disease and Experimental Periodontitis: Behavioral, Periodontal, and Systemic Histopathological Findings.....	37
	Abstract	39
1	Introduction	40
2	Materials and Methods	42
2.1	Experimental Procedures	42
2.2	Histological and Histometric Analyses	44
2.3	Biochemical Assays and Statistical Analysis	46
3	Results	47
4	Discussion	57
	References	60
3	CONCLUSÃO	63
4	ANEXOS	64
4.1	ANEXO 1 - Comitê de Ética	64
4.2	ANEXO 2 - Normas da Revista.....	64

CAPÍTULO 1

REVISÃO DA LITERATURA

O capítulo 1 foi editado de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT.

DOENÇA DE PARKINSON E PERIODONTITE EXPERIMENTAL: AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL, PERIODONTAL E SISTÊMICA EM MODELO ANIMAL

1.1 Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo crônico e progressivo caracterizado, principalmente, pela degeneração seletiva de neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra pars compacta (SNpc), resultando em redução significativa dos níveis de dopamina no corpo estriado (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021). A DP representa um importante problema de saúde pública global, com aumento expressivo da carga da doença nas últimas décadas e projeções de crescimento contínuo nas próximas décadas (LI et al., 2025; SU et al., 2025). Essa disfunção neuroquímica compromete a modulação dos circuitos motores dos gânglios da base, culminando nas manifestações motoras clássicas da doença, como tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural (SANTOS; SIQUEIRA, 2024; BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021).

Além das manifestações motoras, a DP é atualmente reconhecida como uma enfermidade sistêmica complexa, associada a uma ampla gama de sintomas não motores, incluindo alterações cognitivas, distúrbios do sono, disfunções autonômicas, ansiedade e depressão. Essas manifestações podem anteceder os sintomas motores por vários anos e impactar de forma significativa a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; CHAUDHURI; HEALY; SCHAPIRA, 2006).

A fisiopatologia da DP é multifatorial e envolve a interação entre disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, agregação anormal da proteína α -sinucleína e processos neuroinflamatórios mediados pela ativação de células imunocompetentes do sistema nervoso central, especialmente a micróglia (TANSEY et al., 2022; OLUFUNMILAYO; GERKE-DUNCAN; HOLSINGER, 2023; BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; MCGEER et al., 1988). Evidências robustas demonstram que a neuroinflamação não representa apenas uma consequência secundária da neurodegeneração, mas também um elemento ativo na progressão da doença, sendo caracterizada pela ativação persistente da micróglia e pela liberação sustentada de citocinas pró-inflamatórias no sistema nervoso central (PERRY; HOLMES, 2014; TANSEY et al., 2022).

A ativação microglial crônica promove a liberação de TNF- α , IL-1 β , óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio, estabelecendo um ambiente neurotóxico capaz de perpetuar o

dano neuronal progressivo (TANSEY et al., 2022; OLUFUNMILAYO; GERKE-DUNCAN; HOLSINGER, 2023). Modelos experimentais demonstram que estímulos inflamatórios sistêmicos, como a administração periférica de lipopolissacarídeo (LPS), são capazes de induzir neuroinflamação persistente e degeneração dopaminérgica progressiva, reforçando a conexão entre inflamação periférica e comprometimento central (TANSEY et al., 2022).

Evidências recentes indicam que processos inflamatórios sistêmicos crônicos podem modular a neuroinflamação, sugerindo a existência de um eixo inflamatório periférico-central, no qual mediadores imunológicos circulantes influenciam a resposta inflamatória cerebral (PERRY; HOLMES, 2014; KLINE et al., 2021). Dessa forma, doenças inflamatórias crônicas periféricas podem interferir na progressão de doenças neurodegenerativas, incluindo a DP.

Paralelamente, a periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial de origem infecciosa que afeta os tecidos de proteção e suporte dentário, sendo reconhecida como importante fonte de inflamação sistêmica de baixo grau (HUGO et al., 2022; PAPAPANOU et al., 2018; KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017). Estudos recentes também sugerem uma possível associação entre periodontite e doenças neurodegenerativas, incluindo a Doença de Parkinson (CHEN et al., 2023; VERHOEFF et al., 2023; YANG et al., 2024). Sua etiopatogênese envolve disbiose do biofilme subgingival e resposta imune exacerbada do hospedeiro, caracterizando um processo imunomicrobiano complexo (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017).

Na periodontite, o equilíbrio entre microbiota oral e resposta imune encontra-se comprometido, resultando em inflamação crônica desregulada, produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias e aumento do estresse oxidativo. Componentes bacterianos e mediadores inflamatórios podem alcançar a circulação sistêmica, contribuindo para um estado inflamatório persistente capaz de modular órgãos distantes, incluindo o sistema nervoso central (TONETTI; VAN DYKE, 2013; KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017; WANG et al., 2022).

Considerando essa plausibilidade biológica, evidências experimentais demonstram que a inflamação periodontal pode induzir alterações neuroinflamatórias, ativação microglial e exacerbção de processos neurodegenerativos em modelos animais (KWON et al., 2026; HUANG et al., 2024). Além das evidências experimentais, estudos clínicos e revisões sistemáticas também demonstram maior prevalência de doença periodontal em indivíduos com Doença de Parkinson quando comparados à população geral (CHEN et al., 2023; VERHOEFF et al., 2023). Esses achados fortalecem a hipótese de que a inflamação oral crônica possa atuar como moduladora da neurodegeneração dopaminérgica.

A degeneração dopaminérgica na DP manifesta-se clinicamente apenas após perda substancial neuronal e redução acentuada da dopamina estriatal, o que dificulta o diagnóstico precoce e limita intervenções terapêuticas (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; ARMSTRONG; OKUN, 2020). Assim, a identificação de fatores sistêmicos capazes de modular a neuroinflamação, como a periodontite, torna-se estratégica para a compreensão ampliada da patogênese da DP.

Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos neurodegenerativos da Doença de Parkinson, a influência de processos inflamatórios periféricos, como a periodontite, permanece insuficientemente esclarecida, especialmente sob condições experimentais controladas. Estudos recentes baseados em randomização mendeliana também investigaram a possível relação causal entre periodontite e DP, sugerindo interações complexas entre fatores inflamatórios sistêmicos e predisposição genética (BOTELHO et al., 2021). Considerando a complexidade do eixo inflamatório periférico central e a possibilidade de que a inflamação crônica oral atue como moduladora da neurodegeneração dopaminérgica, torna-se fundamental investigar essa interação de maneira integrada.

Nesse contexto, modelos animais experimentais representam ferramentas essenciais para a análise simultânea de alterações comportamentais, periodontais e sistêmicas, permitindo não apenas a compreensão dos mecanismos compartilhados entre inflamação periférica e neurodegeneração, mas também a identificação de possíveis alvos terapêuticos.

Assim, o presente estudo propõe-se a avaliar, de forma integrada e mecanisticamente orientada, os desdobramentos comportamentais, periodontais e sistêmicos da associação entre Doença de Parkinson e periodontite experimental.

1.2 REVISÃO DA LITERATURA

1.2.1 Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo, ficando atrás apenas da Doença de Alzheimer. Trata-se de uma condição crônica e progressiva cuja incidência aumenta significativamente com a idade, sendo mais comum em indivíduos acima dos 60 anos, embora casos de início precoce também sejam descritos (DORSEY; BLOEM, 2018; BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021). Estima-se que a DP afete entre 1% e 2% da população idosa, apresentando maior prevalência no sexo masculino, diferença atribuída à interação entre fatores hormonais, genéticos e ambientais (LI et al., 2025; ATTERLING BROLIN et al., 2025; SU et al., 2025).

A idade média de início da DP situa-se em torno dos 60 anos; contudo, aproximadamente 10% dos casos correspondem à forma de início jovem, ocorrendo entre 20 e 50 anos (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; ARMSTRONG; OKUN, 2020). O envelhecimento populacional exerce impacto direto sobre a prevalência da DP, configurando-se como um importante problema de saúde pública, em virtude das incapacidades motoras e não motoras associadas à doença, bem como dos elevados custos sociais, econômicos e assistenciais relacionados ao cuidado desses pacientes (DORSEY; BLOEM, 2018; LI et al., 2025; SU et al., 2025).

Além do envelhecimento, fatores ambientais, como a exposição a pesticidas, metais pesados e outros poluentes, bem como a predisposição genética, têm sido associados ao aumento do risco de desenvolvimento da DP, reforçando seu caráter multifatorial (ATTERLING BROLIN et al., 2025; KLINE et al., 2021).

A fisiopatologia da DP é complexa e multifatorial, caracterizando-se principalmente pela degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra pars compacta (SNpc), estrutura essencial para o controle dos movimentos voluntários (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021). A perda desses neurônios resulta em redução significativa dos níveis de dopamina no corpo estriado, comprometendo a modulação dos circuitos motores dos gânglios da base e culminando nas manifestações motoras clássicas da doença, como bradicinesia, rigidez muscular, tremor de repouso e instabilidade postural (ARMSTRONG; OKUN, 2020; BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021).

Os sintomas motores tornam-se clinicamente evidentes apenas após a perda substancial de neurônios dopaminérgicos e a redução acentuada da dopamina estriatal, o que sugere a existência de um longo período pré-clínico da doença (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021). Embora tradicionalmente reconhecida por suas manifestações motoras, a Doença de Parkinson é atualmente compreendida como uma condição sistêmica e multifatorial, caracterizada não apenas pela degeneração dopaminérgica, mas também por um amplo espectro de manifestações não motoras que acometem diferentes sistemas do organismo e que, em muitos casos, precedem os sinais motores clássicos (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; CHAUDHURI; HEALY; SCHAPIRA, 2006).

Entre essas manifestações destacam-se alterações cognitivas, distúrbios psiquiátricos, disfunções autonômicas, distúrbios do sono, dor, fadiga e comprometimento funcional, os quais frequentemente antecedem os sinais motores clássicos e impactam de forma significativa a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (CHAUDHURI; HEALY; SCHAPIRA, 2006; ARMSTRONG; OKUN, 2020).

Um dos principais achados neuropatológicos da DP é o acúmulo intracelular da proteína α -sinucleína, que forma agregados insolúveis conhecidos como corpos de Lewy. Esses agregados estão associados à disfunção mitocondrial, alterações na homeostase celular, estresse oxidativo e ativação de vias inflamatórias, contribuindo para a progressão da neurodegeneração (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; TANSEY et al., 2022).

A neurodegeneração dopaminérgica observada na DP está fortemente relacionada ao estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e os mecanismos antioxidantes celulares (OLUFUNMILAYO; GERKE-DUNCAN; HOLSINGER, 2023; TANSEY et al., 2022). Os neurônios dopaminérgicos apresentam vulnerabilidade aumentada ao dano oxidativo, uma vez que o metabolismo da dopamina favorece a geração de radicais livres durante sua degradação (OLUFUNMILAYO; GERKE-DUNCAN; HOLSINGER, 2023; TANSEY et al., 2022).

Adicionalmente, a disfunção mitocondrial compromete a produção de energia celular e intensifica a liberação de espécies reativas, criando um ambiente pró-oxidativo que favorece a apoptose neuronal e acelera a progressão da doença, reforçando o papel central do estresse oxidativo na patogênese da DP (OLUFUNMILAYO; GERKE-DUNCAN; HOLSINGER, 2023).

Do ponto de vista fisiopatológico, a DP está associada à ativação persistente da micróglia e ao aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias no sistema nervoso central, caracterizando um estado de neuroinflamação crônica que desempenha papel central na progressão da neurodegeneração dopaminérgica (TANSEY et al., 2022; PERRY; HOLMES, 2014).

Além disso, evidências indicam que processos inflamatórios sistêmicos, como aqueles observados em doenças inflamatórias crônicas periféricas, a exemplo da periodontite, podem potencializar a resposta inflamatória cerebral (KLINE et al., 2021; TANSEY et al., 2022; WANG et al., 2022). Por outro lado, a própria DP pode contribuir para o agravamento da condição periodontal por meio do comprometimento motor, das alterações autonômicas e do estado pró-inflamatório sistêmico associado à neurodegeneração, reforçando a hipótese de uma interação bidirecional entre inflamação periférica e mecanismos neurodegenerativos envolvidos na DP (KAMER et al., 2020; KWON et al., 2026; CHEN et al., 2023).

1.2.2 Periodontite

A periodontite é uma doença inflamatória crônica multifatorial de origem infecciosa que afeta os tecidos de suporte dos dentes, incluindo gengiva, ligamento periodontal, cimento

radicular e osso alveolar. Trata-se de uma das doenças crônicas mais prevalentes na população mundial, acometendo predominantemente adultos e idosos, com aumento progressivo da prevalência e da severidade com o avanço da idade, sendo mais frequente após os 35–40 anos e apresentando maior gravidade em indivíduos acima dos 60 anos. É reconhecida como a principal causa de perda dentária em adultos (HUGO et al., 2022; PAPAPANOU et al., 2018).

Desde a década de 1990, a literatura científica tem demonstrado de forma consistente a associação entre a saúde periodontal e condições sistêmicas, consolidando o conceito de “medicina periodontal”. Esse conceito se fundamenta na compreensão de uma relação bidirecional entre doenças periodontais e a saúde geral do indivíduo, na qual alterações sistêmicas podem influenciar o periodonto e, simultaneamente, a inflamação periodontal pode impactar negativamente o organismo como um todo (TONETTI; VAN DYKE, 2013; KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017).

De acordo com a classificação mais recente, a periodontite é categorizada com base em estágios (I a IV), que refletem a severidade e a complexidade da doença, e graus (A a C), que indicam a velocidade de progressão e o risco de agravamento (PAPAPANOU et al., 2018).

A etiopatogênese da periodontite envolve a interação dinâmica entre um biofilme bacteriano disbiótico e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro. Microrganismos periodontopatogênicos, predominantemente gram-negativos, como *Porphyromonas gingivalis*, são capazes de desencadear respostas imunológicas inatas e adaptativas. Entretanto, a progressão e a gravidade da destruição periodontal dependem, sobretudo, da intensidade da resposta inflamatória do hospedeiro (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017; PAPAPANOU et al., 2018).

Nesse contexto, a doença é considerada multifatorial, sendo modulada pela interação entre fatores microbianos, imunológicos, genéticos, hormonais, comportamentais e ambientais. Entre os principais fatores de risco e moduladores da periodontite destacam-se a higiene bucal inadequada, o acúmulo persistente de biofilme dental, o tabagismo, o diabetes mellitus, a predisposição genética, as alterações hormonais, o estresse psicossocial, a obesidade e o envelhecimento, além de outros determinantes sistêmicos e comportamentais que atuam de forma sinérgica na modulação da resposta imune e na progressão da destruição periodontal (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017; PAPAPANOU et al., 2018).

Diversos mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos nesse processo, incluindo bacteremia transitória, endotoxemia e liberação sistêmica de mediadores inflamatórios oriundos dos tecidos periodontais inflamados. A suscetibilidade individual à doença é

modulada por fatores genéticos, ambientais, comportamentais e sistêmicos, bem como pela composição microbiana e por fatores de risco emergentes (PAPAPANOU et al., 2018).

O processo inflamatório periodontal caracteriza-se por intenso infiltrado de células do sistema imunológico, incluindo neutrófilos polimorfonucleares, linfócitos T e B, plasmócitos, mastócitos, monócitos e macrófagos, evidenciando a complexidade da resposta imune envolvida na patogênese da doença (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017).

A imunidade adaptativa exerce papel central na progressão da periodontite, com destaque para a atuação dos linfócitos T CD4⁺. A ativação dessas células depende da apresentação antigênica realizada por células da imunidade inata, que promovem a polarização de diferentes perfis de resposta inflamatória, incluindo células T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2) (PAPAPANOU et al., 2018).

Respostas mediadas por células T helper 1 (Th1) estão associadas à destruição óssea inflamatória, enquanto respostas do tipo T helper 2 (Th2) tendem a exercer efeito modulador. Citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 alfa (IL-1 α), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-17 (IL-17) e interleucina-23 (IL-23), estimulam a diferenciação e ativação de osteoclastos por meio do sistema receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK), seu ligante (RANKL) e osteoprotegerina (OPG), favorecendo a reabsorção óssea alveolar, principal característica da progressão da periodontite (PAPAPANOU et al., 2018).

Em contrapartida, citocinas como interleucina-4 (IL-4), interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento transformador beta (TGF- β) apresentam efeito modulador da resposta inflamatória periodontal. O estresse oxidativo gerado durante o processo inflamatório contribui adicionalmente para o dano tecidual e amplifica a destruição periodontal (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017).

Atualmente, a periodontite é amplamente reconhecida como uma condição com repercussões sistêmicas. A inflamação periodontal crônica pode resultar em episódios recorrentes de bacteremia transitória e disseminação sistêmica de mediadores inflamatórios, contribuindo para um estado inflamatório sistêmico de baixo grau, associado ao desenvolvimento ou agravamento de diversas doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e outras condições inflamatórias crônicas (HUGO et al., 2022; PAPAPANOU et al., 2018).

Diversas evidências recentes também sugerem que a periodontite pode exercer influência sobre doenças neurodegenerativas. A inflamação crônica de origem periodontal tem sido associada ao desenvolvimento e à progressão de enfermidades como a Doença de

Alzheimer e a Doença de Parkinson. Entre os mecanismos propostos destacam-se a disseminação sistêmica de mediadores inflamatórios, episódios recorrentes de bacteremia e a possível translocação de patógenos periodontais ou de seus produtos para o sistema nervoso central, contribuindo para a ativação microglial e a amplificação da neuroinflamação. Esses processos podem favorecer a deposição de proteínas patológicas, incluindo agregados de α -sinucleína, característicos das sinucleinopatias, e acelerar a degeneração neuronal (WANG et al., 2022; CHEN et al., 2023; VERHOEFF et al., 2023; YANG et al., 2024).

Além do sistema nervoso central, a inflamação periodontal crônica pode impactar diferentes órgãos e sistemas por meio da liberação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias e mediadores do estresse oxidativo. Esse estado inflamatório sistêmico pode afetar tecidos distantes e contribuir para alterações metabólicas, imunológicas e inflamatórias em múltiplos órgãos, reforçando o papel da periodontite como potencial moduladora de processos patológicos sistêmicos (TONETTI; VAN DYKE, 2013; WANG et al., 2022).

1.2.3 Relação entre Doença de Parkinson e Periodontite

Diante desse contexto fisiopatológico compartilhado, a investigação da possível interação entre Doença de Parkinson e periodontite torna-se particularmente relevante. Estudos clínicos e experimentais demonstram que indivíduos acometidos pela Doença de Parkinson apresentam maior prevalência e severidade de periodontite, bem como níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos, quando comparados a indivíduos sem a doença (KWON et al., 2026; HUANG et al., 2024; CHEN et al., 2023; VERHOEFF et al., 2023). Esses achados sugerem que o estado inflamatório crônico associado à periodontite pode contribuir para o agravamento de processos neurodegenerativos. Além disso, evidências epidemiológicas indicam que condições inflamatórias periféricas persistentes podem atuar como moduladoras da progressão da DP, especialmente por meio da amplificação sistêmica da resposta imunoinflamatória e da manutenção de um estado pró-inflamatório sustentado (KAMER et al., 2020; TANSEY et al., 2022; YANG et al., 2024).

Evidências provenientes de modelos experimentais reforçam essa associação, indicando que a inflamação periodontal pode exacerbar alterações motoras e processos neurodegenerativos (KWON et al., 2026). Estudos em modelos animais demonstram que a indução de periodontite está associada ao aumento da neuroinflamação, à ativação microglial e à intensificação da degeneração neuronal, fortalecendo a hipótese de um eixo inflamatório periférico-central envolvendo processos neurodegenerativos (KWON et al., 2026; MCGEER et al., 1988). A microglia, principal célula imunocompetente do sistema nervoso central,

quando cronicamente ativada, passa a produzir citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas capazes de perpetuar o dano neuronal, configurando um ciclo autossustentável de neuroinflamação (MCGEER et al., 1988; PERRY; HOLMES, 2014).

A DP e a periodontite compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns, destacando-se o estresse oxidativo, a inflamação crônica e a disfunção do sistema imunológico (OLUFUNMILAYO; GERKE-DUNCAN; HOLSINGER, 2023; KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017). O estresse oxidativo desempenha papel central tanto na neurodegeneração dopaminérgica quanto na destruição progressiva dos tecidos periodontais (MCGEER et al., 1988; KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017). Na periodontite, a resposta inflamatória exacerbada ao biofilme bacteriano resulta em intensa produção de espécies reativas, associada à redução da capacidade antioxidante, promovendo dano tecidual local e contribuindo para um estado inflamatório sistêmico persistente. Esse desequilíbrio redox favorece a disseminação sistêmica de mediadores inflamatórios e produtos derivados do estresse oxidativo.

Esse ambiente inflamatório periférico favorece a liberação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias e produtos do estresse oxidativo, capazes de modular a barreira hematoencefálica e amplificar a ativação microglial no sistema nervoso central (PERRY; HOLMES, 2014; TANSEY et al., 2022; WANG et al., 2022). Além disso, componentes bacterianos oriundos do biofilme periodontal podem contribuir para a ativação de vias inflamatórias sistêmicas, potencializando a resposta imune inata e influenciando a homeostase neuroimune.

Esse processo contribui para a manutenção de um ambiente neuroinflamatório crônico, capaz de acelerar a perda neuronal dopaminérgica característica da DP. Dessa forma, a interação entre inflamação periférica, estresse oxidativo e neuroinflamação central emerge como um eixo fundamental para a compreensão da relação entre a Doença de Parkinson e a periodontite. Estudos recentes, incluindo análises genéticas baseadas em randomização mendeliana, também sugerem possíveis interações causais entre periodontite e DP, reforçando a hipótese de que a carga inflamatória sistêmica possa atuar como moduladora da progressão neurodegenerativa e da gravidade clínica da doença (BOTELHO et al., 2021; CHEN et al., 2023).

1.2.4 Impacto sistêmico da DP e capacidade antioxidante plasmática

Embora a Doença de Parkinson (DP) seja tradicionalmente caracterizada como um distúrbio neurodegenerativo do sistema nervoso central, evidências crescentes indicam que a

doença apresenta importantes repercussões sistêmicas. Alterações inflamatórias, metabólicas e imunológicas têm sido descritas em diferentes tecidos e sistemas, sugerindo que a DP deve ser compreendida como uma condição sistêmica complexa, e não apenas como uma patologia restrita ao cérebro (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; TANSEY et al., 2022).

Entre os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DP destaca-se o estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo. Esse processo resulta em dano oxidativo a lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, contribuindo para a disfunção celular e para a morte progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta (OLUFUNMILAYO; GERKE-DUNCAN; HOLSINGER, 2023; TANSEY et al., 2022). A elevada vulnerabilidade dos neurônios dopaminérgicos ao estresse oxidativo está relacionada ao metabolismo da dopamina, que favorece a geração de radicais livres durante sua degradação, além da presença de altos níveis de ferro e da intensa atividade metabólica dessas células (OLUFUNMILAYO; GERKE-DUNCAN; HOLSINGER, 2023).

Além do dano neuronal direto, o estresse oxidativo também desempenha papel central na ativação de vias inflamatórias. A produção excessiva de espécies reativas pode estimular a ativação da micróglia e promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, contribuindo para a manutenção de um ambiente neuroinflamatório crônico (PERRY; HOLMES, 2014; TANSEY et al., 2022). Esse processo estabelece um ciclo autossustentável de inflamação e estresse oxidativo, que amplifica a degeneração dopaminérgica e favorece a progressão da doença.

Paralelamente às alterações observadas no sistema nervoso central, diversos estudos demonstram que indivíduos com DP apresentam alterações sistêmicas relacionadas ao equilíbrio redox, incluindo redução da capacidade antioxidante total no plasma e aumento de marcadores de estresse oxidativo circulantes. Essas alterações refletem o comprometimento dos sistemas antioxidantes endógenos, responsáveis por neutralizar radicais livres e proteger os tecidos contra danos oxidativos (OLUFUNMILAYO; GERKE-DUNCAN; HOLSINGER, 2023).

A capacidade antioxidante plasmática representa um importante indicador do estado redox sistêmico, refletindo a ação integrada de diferentes componentes antioxidantes presentes no plasma. A redução dessa capacidade antioxidante tem sido associada à progressão de diversas doenças crônicas inflamatórias e neurodegenerativas, incluindo a Doença de Parkinson (TANSEY et al., 2022).

Adicionalmente, processos inflamatórios periféricos crônicos, como aqueles observados em doenças inflamatórias sistêmicas e infecciosas, podem contribuir para a amplificação do estresse oxidativo sistêmico e para a redução da capacidade antioxidante do organismo. Nesse contexto, a interação entre inflamação sistêmica, estresse oxidativo e neuroinflamação tem sido considerada um importante eixo fisiopatológico na progressão da DP (KLINE et al., 2021; TANSEY et al., 2022).

Assim, a avaliação da capacidade antioxidante plasmática emerge como uma abordagem relevante para a compreensão do impacto sistêmico da Doença de Parkinson, permitindo investigar de forma integrada os mecanismos de estresse oxidativo e inflamação envolvidos na fisiopatologia da doença e em suas possíveis interações com processos inflamatórios periféricos.

1.2.5 Eixo inflamatório periférico-central: interação entre periodontite, estresse oxidativo e neurodegeneração

Nos últimos anos, tem-se consolidado na literatura científica o conceito de interação entre processos inflamatórios periféricos e alterações neurodegenerativas centrais. Esse modelo, frequentemente descrito como eixo inflamatório periférico-central, propõe que estímulos inflamatórios originados em tecidos periféricos podem influenciar diretamente a homeostase do sistema nervoso central, contribuindo para a ativação de vias neuroinflamatórias e para a progressão de doenças neurodegenerativas (PERRY; HOLMES, 2014; TANSEY et al., 2022).

Nesse contexto, doenças inflamatórias crônicas periféricas, como a periodontite, têm sido apontadas como potenciais moduladoras da neuroinflamação. A inflamação periodontal persistente pode resultar na liberação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, mediadores do estresse oxidativo e componentes bacterianos derivados do biofilme periodontal, os quais podem alcançar a circulação sistêmica e influenciar processos inflamatórios em órgãos distantes (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017; PAPAPANOU et al., 2018; WANG et al., 2022).

Entre os principais mecanismos envolvidos nessa interação destacam-se a bacteremia transitória, a disseminação sistêmica de endotoxinas bacterianas e a produção persistente de mediadores inflamatórios, como TNF- α , IL-1 β e IL-6. Esses mediadores podem alterar a permeabilidade da barreira hematoencefálica e estimular a ativação da micróglia, principal célula imunocompetente do sistema nervoso central, favorecendo o estabelecimento de um ambiente neuroinflamatório crônico (PERRY; HOLMES, 2014; TANSEY et al., 2022).

Além da resposta inflamatória, o estresse oxidativo representa um componente central nesse eixo fisiopatológico. Tanto na Doença de Parkinson quanto na periodontite, observa-se aumento da produção de espécies reativas de oxigênio associado à redução da capacidade antioxidante do organismo, resultando em dano celular e amplificação dos processos inflamatórios (OLUFUNMILAYO; GERKE-DUNCAN; HOLSINGER, 2023; KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017). Esse desequilíbrio redox contribui para a perpetuação de um ciclo patológico no qual inflamação e estresse oxidativo se reforçam mutuamente.

No sistema nervoso central, a ativação crônica da micróglia induzida por estímulos inflamatórios periféricos pode resultar na produção contínua de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas, favorecendo a degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra, característica da Doença de Parkinson (MCGEER et al., 1988; PERRY; HOLMES, 2014). Dessa forma, processos inflamatórios sistêmicos podem atuar como amplificadores da neurodegeneração.

Estudos clínicos e epidemiológicos também reforçam essa hipótese, demonstrando que indivíduos com doenças inflamatórias crônicas, incluindo a periodontite, apresentam maior risco de desenvolvimento ou agravamento de condições neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson e a doença de Alzheimer (KAMER et al., 2020; CHEN et al., 2023; YANG et al., 2024). Esses achados sugerem que a carga inflamatória sistêmica cumulativa pode desempenhar papel relevante na modulação da progressão de doenças neurodegenerativas.

Diante dessas evidências, a compreensão da interação entre inflamação periférica, estresse oxidativo sistêmico e neuroinflamação central torna-se fundamental para elucidar os mecanismos envolvidos na progressão da Doença de Parkinson. Nesse cenário, a investigação conjunta de parâmetros inflamatórios, alterações periodontais e indicadores de capacidade antioxidante sistêmica pode contribuir para ampliar o entendimento da interface entre saúde bucal, inflamação sistêmica e neurodegeneração.

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos na Doença de Parkinson e na periodontite, bem como das evidências crescentes que sugerem uma interação entre inflamação periférica e processos neurodegenerativos, muitos aspectos dessa relação ainda permanecem pouco esclarecidos. Estudos clínicos e epidemiológicos indicam uma possível associação entre a inflamação periodontal crônica e o agravamento de doenças neurodegenerativas; entretanto, os mecanismos biológicos que conectam essas condições ainda não estão completamente elucidados. Nesse contexto, modelos experimentais desempenham papel fundamental para a investigação das interações entre inflamação

sistêmica, estresse oxidativo e alterações neurocomportamentais. Assim, torna-se relevante investigar de forma integrada os efeitos da periodontite em um modelo experimental de Doença de Parkinson, avaliando parâmetros comportamentais, alterações periodontais e repercussões sistêmicas, incluindo o estado inflamatório e a capacidade antioxidante plasmática. A compreensão dessas interações pode contribuir para ampliar o conhecimento sobre o eixo inflamatório periférico-central e sobre o possível impacto da saúde periodontal na progressão de doenças neurodegenerativas.

1.2.6 Referências

ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. **JAMA**, Chicago, v. 323, n. 6, p. 548–560, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>.

ATTERLING BROLIN, K. et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease: a critical review and policy implications. **Movement Disorders**, Hoboken, v. 40, n. 2, p. 204–221, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.30067>.

BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Parkinson's disease. **The Lancet**, London, v. 397, n. 10291, p. 2284–2303, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X).

BOTELHO, J. et al. Causal association between periodontitis and Parkinson's disease: a bidirectional Mendelian randomization study. **Genes**, Basel, v. 12, n. 5, p. 772, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12050772>.

CHAUDHURI, K. R.; HEALY, D. G.; SCHAPIRA, A. H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. **The Lancet Neurology**, London, v. 5, n. 3, p. 235–245, 2006. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8).

CHEN, Y. et al. Is there an association between Parkinson's disease and periodontitis? A systematic review and meta-analysis. **Journal of Parkinson's Disease**, Amsterdam, v. 13, n. 7, p. 1107–1125, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3233/JPD-230059>.

DORSEY, E. R.; BLOEM, B. R. The Parkinson pandemic: a call to action. **JAMA Neurology**, Chicago, v. 75, n. 1, p. 9–10, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3299>.

HUANG, D. et al. Association between periodontal disease and systemic diseases: a cross-sectional analysis of current evidence. **Military Medical Research**, London, v. 11, n. 1, p. 74, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-024-00583-y>.

HUGO, F. N. et al. Prevalence, incidence, and years lived with disability due to oral disorders in Brazil: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 55, suppl. 1, e0284, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0284-2021>.

KAMER, A. R. et al. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. **Periodontology** 2000, Copenhagen, v. 83, n. 1, p. 242–271, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12327>.

KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases. **Nature Reviews Disease Primers**, London, v. 3, art. 17038, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>.

KLINE, E. M. et al. Genetic and environmental factors in Parkinson's disease converge on immune function and inflammation. **Movement Disorders**, Hoboken, v. 36, n. 1, p. 25–36, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.28411>.

KWON, H. J. et al. Chronic periodontitis and systemic inflammation in the elderly: implications for neurodegeneration. **Journal of Neuroinflammation**, London, v. 23, n. 1, p. 43, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03664-4>.

LI, M. et al. Global burden of Parkinson's disease from 1990 to 2021: a population-based study. **BMJ Open**, London, v. 15, n. 4, e095610, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-095610>.

LIND-HOLM MOGENSEN, F. et al. Microglial dynamics and neuroinflammation in prodromal and early Parkinson's disease. **Journal of Neuroinflammation**, London, v. 22, art. 136, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03462-y>.

MCGEER, P. L. et al. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. **Neurology**, Hagerstown, v. 38, n. 8, p. 1285, 1988. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.38.8.1285>.

OLUFUNMILAYO, E. O.; GERKE-DUNCAN, M. B.; HOLSINGER, R. M. D. Oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative disorders. **Antioxidants**, Basel, v. 12, n. 2, p. 517, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12020517>.

PAPAPANOU, P. N. et al. Periodontitis: consensus report of the World Workshop on classification of periodontal diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, Hoboken, v. 45, suppl. 20, p. S162–S170, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12971>.

PERRY, V. H.; HOLMES, C. Microglial priming in neurodegenerative disease. **Nature Reviews Neurology**, London, v. 10, n. 4, p. 217–224, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.38>.

SANTOS, D. E. A. V.; SIQUEIRA, E. C. de. Diagnóstico e influência da dopamina na doença de Parkinson. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 47, e16980, 2024. DOI: <https://doi.org/10.25248/reac.e16980.2024>.

SU, D. et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. **BMJ**, London, v. 388, e080952, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-080952>.

SUN, Y. et al. Association between inflammatory markers and Parkinson's disease risk: a cross-sectional, propensity score-matched analysis of NHANES data. **BMC Neurology**, London, v. 26, p. 55, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04598-3>.

TANSEY, M. G. et al. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 22, n. 11, p. 657–673, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6>.

TONETTI, M. S.; VAN DYKE, T. E. Periodontitis and systemic disease. **Journal of Periodontology**, Chicago, v. 84, n. 4 Suppl., p. S24–S29, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2013.134001>.

WANG, X. et al. Bioinformatics analysis of gene expression profile and functional analysis in periodontitis and Parkinson's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, Lausanne, v. 14, art. 1029637, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1029637>.

VERHOEFF, M. C. et al. Parkinson's disease and oral health: a systematic review. **Archives of Oral Biology**, Oxford, v. 151, 105712, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105712>.

YANG, R.; ZONG, Y.; ZHANG, C. Potential correlation between chronic periodontitis and Parkinson's disease. **Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi (West China Journal of Stomatology)**, Chengdu, v. 42, n. 4, p. 521–530, 2024. DOI: <https://doi.org/10.7518/hxkq.2024.2024010>.

1.3 Objetivo

Avaliar, em modelo animal, as repercussões comportamentais, periodontais e sistêmicas da Doença de Parkinson induzida, bem como sua associação com a periodontite.

CAPÍTULO 2

ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO (SUBMISSÃO)

Bidirectional Effects of Parkinson's Disease and Experimental Periodontitis: Behavioral, Periodontal, and Systemic Histopathological Findings

Artigo editado de acordo com as normas de publicação da Revista **Journal of Periodontal Research** (Wiley). *Impact Factor*: **3,4** (Journal Citation Reports, 2024); *Quartil*: **Q1** na área de *Dentistry, Oral Surgery & Medicine*; *Qualis CAPES na área da Farmácia*: **A2**.

Bidirectional Effects of Parkinson's Disease and Experimental Periodontitis: Behavioral, Periodontal, and Systemic Histopathological Findings

Short 'running title': PD–Periodontitis Interaction: Behavioral and Systemic Effects

Cintia de Souza Alferes Araújo,¹ Mirian Rufino,² Danilo Magnani Bernardi,³ Juliana Pelissari Marchi,⁴ Vanessa Rodrigues do Nascimento,⁵ Diego Froehlich,⁶ Francislaina Aparecida dos Reis Lívero,⁷ Edmar Miyoshi,⁸ Mirella Lindoso Gomes Campos,⁹ and Evellyn Claudia Wietzikoski Lovato^{10*}

¹Laboratory of Preclinical Research of Natural Products, Paranaense University, Umuarama, Paraná, Brazil.

²Laboratory of Neurosciences, Post-Graduate Program in Medicinal Plants and Phytotherapeutics in Basic Attention, Paranaense University, Umuarama, PR, Brazil.

³Laboratory of Neurosciences, Post-Graduate Program in Medicinal Plants and Phytotherapeutics in Basic Attention, Paranaense University, Umuarama, Paraná, Brazil.

⁴Laboratory of Neurosciences, Post-Graduate Program in Medicinal Plants and Phytotherapeutics in Basic Attention, Paranaense University, Umuarama, Paraná, Brazil.

⁵Laboratory of Neurosciences, Paranaense University, Umuarama, Paraná, Brazil.

⁶ Laboratory of Neurosciences, Paranaense University, Umuarama, Paraná, Brazil.

⁷Laboratory of Preclinical Research of Natural Products, Post-Graduate Program in Medicinal Plants and Phytotherapeutics in Basic Attention, Paranaense University, Umuarama, Paraná, Brazil.

⁸Laboratory of Neuropsychopharmacology, Post-Graduate Program in Biomedical Science, Ponta Grossa State University, Ponta Grossa, Paraná, Brazil.

⁹Laboratory of Preclinical Research of Natural Products, Post-Graduate Program in Medicinal Plants and Phytotherapeutics in Basic Attention, Paranaense University, Umuarama, Paraná, Brazil.

¹⁰Laboratory of Neurosciences, Post-Graduate Program in Medicinal Plants and Phytotherapeutics in Basic Attention, Paranaense University, Umuarama, Paraná, Brazil.

Corresponding author: Evellyn Claudia Wietzikoski Lovato, Laboratory of Neurosciences, Paranaense University, Praça Mascarenhas de Moraes, 4282, P.O. Box 224, Umuarama, PR,

87502-210, Brazil. Phone: +55 (44) 3621-2849, Fax: +55 (44) 3621-2828. E-mail: evellyn@prof.unipar.br

Bidirectional Effects of Parkinson's Disease and Experimental Periodontitis: Behavioral, Periodontal, and Systemic Histopathological Findings

Short 'running title': PD–Periodontitis Interaction: Behavioral and Systemic Effects

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by dopaminergic neuronal loss, chronic neuroinflammation and oxidative stress. Periodontitis is a chronic infectious-inflammatory disease that leads to progressive destruction of periodontal tissues and alveolar bone and is associated with systemic repercussions. Growing evidence suggests shared inflammatory and oxidative mechanisms between PD and periodontitis, supporting a potential bidirectional interaction. This study investigated whether Parkinsonian neurodegeneration influences the progression of experimental periodontitis and systemic oxidative status in a rat model. Male Wistar rats were subjected to unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion or sham surgery, followed by ligature-induced periodontitis. Motor impairment was assessed using apomorphine-induced rotational behavior. Histometric analysis demonstrated significantly greater interradicular bone loss and increased tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)-positive osteoclast counts in animals with combined PD and periodontitis compared with periodontitis alone. The association between conditions also resulted in reduced plasma antioxidant capacity and mild inflammatory alterations in peripheral organs. Furthermore, periodontal inflammation aggravated motor deficits in Parkinsonian animals. These findings demonstrate that Parkinsonian neurodegeneration exacerbates periodontal tissue breakdown and systemic oxidative imbalance, reinforcing the role of peripheral inflammation in neurodegenerative progression and highlighting the importance of periodontal health in PD.

KEYWORDS: Parkinson's disease; periodontitis; neuroinflammation; alveolar bone loss; oxidative stress; 6-hydroxydopamine

ABBREVIATIONS: 6-OHDA – 6-hydroxydopamine; IP – Induced periodontitis; TRAP – Tartrate-resistant acid phosphatase; CNS – Central nervous system

1. INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the selective degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, resulting in dopamine depletion within the nigrostriatal pathway and the emergence of both motor and non-motor symptoms, including bradykinesia, rigidity, tremor, cognitive impairment, and autonomic dysfunction (Kalia & Lang, 2015; Chen et al., 2023; Verhoeff et al., 2023). In addition to its classical neurological manifestations, PD is increasingly recognized as a systemic condition associated with chronic neuroinflammation, oxidative stress, immune dysregulation, and peripheral organ involvement, contributing to multisystemic dysfunctions beyond the central nervous system (Chen et al., 2023; Verhoeff et al., 2023).

Periodontitis is a chronic inflammatory disease initiated by a dysbiotic oral biofilm and sustained by a dysregulated host immune response, leading to progressive destruction of the periodontal ligament and alveolar bone. Beyond its local effects, periodontitis is increasingly recognized as a systemic inflammatory condition associated with cardiovascular disease, diabetes mellitus, and neurodegenerative disorders (Papapanou et al., 2018; Wang et al., 2022; Ciongaru et al., 2024). The dissemination of pro-inflammatory cytokines, bacterial components, and oxidative stress mediators from periodontal tissues into the systemic circulation may contribute to low-grade systemic inflammation and dysfunction of distant organs (Alvarenga et al., 2021; Morimoto et al., 2024; Yilmaz et al., 2023).

Despite the consensus classification system for periodontal diseases proposed by the American Academy of Periodontology not including Parkinson's disease as a systemic condition affecting the periodontal attachment apparatus (Albandar et al., 2018; Jepsen et al., 2018), emerging evidence suggests a potential interaction between PD and periodontitis (Chen et al., 2023; Verhoeff et al., 2023; Yang et al., 2024; Wang et al., 2022). Clinical and epidemiological studies consistently demonstrate that individuals with PD present poorer oral health outcomes, including increased probing depth, clinical attachment loss, gingival inflammation, plaque accumulation, and a higher prevalence of periodontitis when compared with neurologically healthy individuals (Yilmaz et al., 2023; Verhoeff et al., 2023; Chen et al., 2023).

These findings are often attributed to motor impairment, tremor, bradykinesia, cognitive decline, and polypharmacy, which compromise effective oral hygiene practices. Additionally, non-motor manifestations such as hyposalivation, dysphagia, and alterations in oral

microbiota further contribute to periodontal vulnerability in individuals with PD (Verhoeff et al., 2023).

Beyond functional limitations, increasing evidence supports a shared biological background between PD and periodontitis. Both conditions are characterized by chronic inflammation, immune dysregulation, oxidative stress, and the activation of pro-inflammatory mediators such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and reactive oxygen species (Ciongaru et al., 2024; Yilmaz et al., 2023). Neuroinflammatory mechanisms involving microglial activation, α -synuclein aggregation, and blood–brain barrier dysfunction appear to overlap with inflammatory pathways activated during periodontal disease (Yilmaz et al., 2023; Ciongaru et al., 2024). In addition, bioinformatic analyses have identified shared molecular pathways related to immune regulation, dopaminergic signaling, and inflammatory responses, with overlapping gene expression profiles between PD and periodontitis (Wang et al., 2022).

Experimental evidence further supports this interaction. Animal models combining neurotoxic exposure and periodontal inflammation have demonstrated exacerbated dopaminergic neurodegeneration, increased oxidative stress, and worsening of motor dysfunction, suggesting that periodontal inflammation may potentiate neurodegenerative processes (Fernandes et al., 2021). These findings support the hypothesis that peripheral inflammatory challenges originating in periodontal tissues may contribute to central neuroinflammatory pathways relevant to PD progression.

Despite substantial observational and experimental evidence, the causal relationship between Parkinson's disease and periodontitis remains controversial. Mendelian randomization analyses and systematic reviews have not consistently demonstrated a direct causal or genetic association between the two conditions, although they consistently report a higher prevalence and severity of periodontal disease in individuals with PD (Botelho et al., 2021; Chen et al., 2023). These findings suggest that, although PD may not directly cause periodontitis through genetic mechanisms, disease-related functional impairment, chronic inflammation, and systemic immune dysregulation may contribute to periodontal deterioration.

Moreover, periodontitis has been implicated in systemic inflammatory dissemination and histopathological alterations in peripheral organs, including the liver, kidneys, and spleen, particularly under chronic inflammatory conditions (Fernandes et al., 2021). Periodontitis has also been associated with systemic inflammatory responses and molecular pathways potentially involved in neurodegenerative processes, including those observed in Parkinson's disease (Wang et al., 2022). These systemic effects may be amplified in neurodegenerative

conditions characterized by persistent immune activation and oxidative stress, such as Parkinson's disease (Alvarenga et al., 2021; Morimoto et al., 2024).

Therefore, the present study aimed to investigate the bidirectional interaction between Parkinson's disease and experimental periodontitis by evaluating behavioral alterations, periodontal bone loss, and histopathological changes in peripheral organs, including the spleen, liver, and kidneys, in a rat model subjected to unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesions and ligature-induced periodontitis. This approach seeks to expand the understanding of how neurodegeneration and chronic oral inflammation interact systemically, potentially contributing to multisystemic pathological outcomes.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Experimental Procedures

2.1.1. In vivo experimental model

Twenty male Wistar rats (three months old, 280–320 g) were obtained from the Central Animal Facility of the State University of Maringá (UEM). Animals were housed in groups of five in standard polypropylene cages (60 × 25 × 25 cm) under controlled temperature (22 ± 1 °C), relative humidity (45–55%), and a 12 h light–dark cycle (lights on at 06:00 h), with ad libitum access to food and water. All rats underwent a one-week acclimatization period and routine deworming prior to experimentation. Procedures were approved by the Ethics Committee on Animal Use (protocol no. 31166/2017) and followed international guidelines for laboratory animal care.

Animals were randomly assigned to two surgical groups: SHAM and 6-OHDA. Rats in the 6-OHDA group received a unilateral injection of 6-hydroxydopamine into the medial forebrain bundle to induce dopaminergic degeneration, whereas SHAM animals received vehicle (sterile artificial cerebrospinal fluid) alone. Seven days after surgery, all animals underwent the apomorphine-induced turning behaviour test to confirm lesion establishment.

Immediately after behavioural assessment, experimental periodontitis was induced in all animals using a split-mouth protocol. A sterile cotton ligature was placed around the cervix of the left mandibular first molar to induce periodontal inflammation, while the contralateral molar remained unligated and served as an intragroup control. Each animal therefore contributed with two mandibular conditions (ligated and non-ligated sides) using a

split-mouth design. Animals were maintained for 21 days after periodontitis induction and were subsequently reevaluated for turning behaviour before euthanasia for blood collection and tissue harvesting.

2.1.2. Stereotaxic surgery

Rats received atropine sulfate (0.4 mg/kg, i.p.) to reduce salivation and penicillin G–procaine (20,000 U in 0.1 mL, i.m.) for prophylaxis, followed by anesthesia with equitesin (3 mL/kg, i.p.; containing 1% sodium thiopental, 4.25% chloral hydrate, 2.13% magnesium sulfate, 42.8% propylene glycol, and 3.7% ethanol in water). A unilateral infusion of 6-hydroxydopamine (6-OHDA; 8 µg in 1 µL of artificial cerebrospinal fluid containing 0.2% ascorbic acid) was administered into the medial forebrain bundle (MFB) using a 30-gauge stainless steel needle. Stereotaxic coordinates related to bregma were anteroposterior (AP) –1.9 mm, mediolateral (ML) +1.9 mm, and dorsoventral (DV) –7.2 mm from the skull surface, according to Paxinos and Watson (2005) and Da Cunha et al. (2008).

Infusion was controlled using an electronic microinfusion pump (Insight, Brazil) at a rate of 0.25 µL/min for 2 min, with an additional 2-min pause before needle withdrawal to prevent reflux. SHAM-operated rats underwent identical procedures but received sterile artificial cerebrospinal fluid instead of 6-OHDA.

2.1.3. Turning behaviour

One week after stereotaxic surgery, rats were challenged with apomorphine (1.0 mg/kg, s.c.). Immediately after injection, each animal was placed in a circular plastic arena (28 cm diameter × 35 cm height), and the number of 360° ipsiversive and contraversive turns was recorded over a 1-hour period, following the methodology described by Da Cunha et al. (2008). The turning behaviour test was repeated 21 days after induction of experimental periodontitis to assess motor performance across the experimental timeline.

2.1.4. Ligature-induced periodontal disease

Seven days after stereotaxic surgery, and immediately following the first turning behaviour assessment, rats were anesthetized with ketamine (100 mg/kg) and xylazine (6 mg/kg), administered intramuscularly. The mandible was opened and stabilized using a modified Doku apparatus. The mandibular first and second molars were gently separated using a hypodermic needle (BD® 30 × 7 mm), allowing placement of a sterile cotton ligature (no. 10 cotton thread; Coats Corrente LTDA, SP, Brazil). The ligature was positioned subgingivally

around the left mandibular first molar in all animals (SHAM and 6-OHDA groups), and three firm knots were tied on the mesial surface to ensure stability. The contralateral molar was left unligated and served as an intragroup control for both experimental groups, as previously described by Campos et al. (2014).

2.1.5. Euthanasia and Tissue Collection

At the end of the experimental period, rats were euthanized by decapitation. Blood samples were immediately collected for biochemical analyses. Mandibles were dissected, removed in toto, and hemisected at the symphysis for histological and histometric processing. Additionally, spleen, liver, and kidneys were harvested, weighed, fixed in 10% neutral buffered formalin, and processed for qualitative histopathological evaluation.

2.2. Histological and histometric analyses

2.2.1. Histological processing of mandibles

The hemimandibles were decalcified in 10% EDTA at room temperature for 30 days, with daily solution changes. After complete demineralization, specimens were dehydrated through a graded ethanol series, cleared in xylene, and embedded in paraffin. Mesiodistal longitudinal sections (6 μm thick) were obtained using a rotary microtome (Leica® RM 2155, Germany). Sections were stained with hematoxylin and eosin (HE), and images of the furcation region were captured under a light microscope at 100 \times magnification (10 \times objective and 10 \times eyepiece; Nikon® Eclipse E200, Nikon Instruments Inc., Melville, NY, USA) equipped with a Moticam 5.0 MP digital camera (Motic®, Richmond, BC, Canada) (Bancroft & Gamble, 2013).

Bone resorption in the interradicular region was qualitatively assessed and later quantified using ImageJ® software (Media Cybernetics, Silver Spring, MD, USA).

2.2.2. Interradicular bone resorption analysis

After identifying the optimal mesiodistal cutting orientation to visualize the furcation region of the mandibular first molars, serial 6- μm sections were obtained beginning at the buccal bone plate. Sections containing the interradicular (furcation) region were selected for analysis. Histological examination was performed by a blinded and calibrated examiner under 100 \times and 400 \times magnification using a Nikon® Eclipse E200 microscope (Nikon Instruments Inc., Melville, NY, USA).

For histometric evaluation, the first section of each series was discarded, and ten equidistant sections per sample were selected according to the total number of cuts obtained for each tooth. Selected sections were photographed at 400× magnification (40× objective and 10× eyepiece) using a Moticam 5.0 MP digital camera (Motic®, Richmond, BC, Canada). Each image included the root dentin, cementum, periodontal ligament, and interradicular alveolar bone.

Interradicular bone loss was quantified by delimiting the area of connective tissue within the furcation region, representing the loss of alveolar bone, using ImageJ® software (Media Cybernetics, Silver Spring, MD, USA). The measurement boundaries were defined as follows: coronally by the furcation roof, apically by the alveolar bone crest, and mesially and distally by the inner aspects of the root cones (Campos et al., 2014).

The mean connective tissue area from the ten sections per tooth was calculated and expressed in mm² to represent the interradicular bone resorption for each sample.

2.2.3. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) staining

Mesiodistal sections (6 µm) were dewaxed, rehydrated, and incubated at 37 °C for 15 min in a TRAP staining solution consisting of 4 mg of naphthol AS-BI phosphate (substrate) and 24 mg of red violet salt (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) dissolved in 30 mL of acetate buffer (pH 5.2) containing 0.3 mmol/L sodium tartrate. For negative controls, the substrate was omitted from the reaction mixture. After incubation, sections were counterstained with Harris hematoxylin (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), dehydrated, and coverslipped.

Three representative sections per sample were selected for analysis. TRAP-positive multinucleated cells were quantified along the linear surface of the interradicular alveolar bone crest, immediately below the furcation roof of the first molars (Campos et al., 2014). Cell counts were performed under 400× magnification (40× objective and 10× eyepiece) using a Nikon® Eclipse E200 microscope (Nikon Instruments Inc., Melville, NY, USA).

Results were expressed as the number of TRAP positive cells per millimeter of bone surface.

2.2.4. Histopathological analysis of spleen, liver, and kidneys

Fixed organs were embedded in paraffin, sectioned at 5 µm, and stained with HE. Slides were examined qualitatively for inflammatory infiltration, vascular congestion, architectural distortion, degenerative changes, and other pathological alterations (Bancroft & Gamble, 2013).

2.3. Biochemical assays and Statistical analysis

2.3.1. Total antioxidant capacity: FRAP assay

The ferric reducing antioxidant power (FRAP) assay was performed according to the methods described by Benzie and Strain (1996) and Pulido et al. (2000). The FRAP reagent was freshly prepared by mixing 2.5 mL of 10 mmol/L 2,4,6-tripyridyl-s-triazine (TPTZ) solution in 40 mmol/L HCl with 2.5 mL of 20 mmol/L ferric chloride ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) and 25 mL of 300 mmol/L sodium acetate buffer (pH 3.6).

For each reaction, 900 μL of FRAP reagent, 90 μL of distilled water, and 30 μL of plasma sample were combined. Trolox (30 μL ; Sigma-Aldrich) was used as the standard. For the blank, 900 μL of FRAP reagent and 120 μL of distilled water were used.

The reaction mixtures were incubated for 30 min at 37 °C, followed by centrifugation at 3500 rpm for 5 min. Absorbance was measured at 595 nm, and antioxidant capacity was expressed relative to the Trolox standard curve.

2.3.2. Statistical analysis

All data were tested for normality using the Shapiro–Wilk test. Apomorphine-induced turning behaviour was evaluated as the number of contraversive turns recorded during a 1-h session and analyzed using repeated-measures ANOVA, considering evaluations performed 7 days after stereotaxic surgery and 21 days after ligature-induced periodontitis. Duncan's post hoc test was applied when appropriate. Histometric measurements of interradicular bone loss and quantitative data from TRAP-positive cell counts were analyzed using two-way ANOVA, with experimental group (SHAM vs. 6-OHDA) and periodontal condition (normal mandible vs. ligature-induced periodontitis) as factors, followed by Tukey's post hoc test. Plasma antioxidant capacity assessed by the FRAP assay was compared between SHAM and 6-OHDA groups using Student's t-test. Histopathological analyses of periodontal tissues and systemic organs were conducted qualitatively, based on morphological criteria. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$. Analyses were performed using Statistica® 13.3 (TIBCO Software Inc.) and GraphPad Prism® 9.0 (GraphPad Software Inc.).

3. RESULTS

3.1. Behavioral Outcomes

Behavioral assessment confirmed the successful induction of parkinsonian-like motor impairment in rats subjected to unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion of the medial forebrain bundle (Figure 1). Repeated-measures ANOVA revealed a significant main effect of experimental group ($F_{1,18} = 40.94$, $p < 0.001$), demonstrating a marked increase in contraversive turning behaviour in 6-OHDA-lesioned animals compared with SHAM controls.

Duncan's *post hoc* analysis showed that 6-OHDA rats exhibited significantly higher numbers of contraversive turns than SHAM animals at both 7 days after stereotaxic surgery ($p < 0.001$) and 21 days after ligature-induced periodontitis ($p < 0.001$), confirming the presence and persistence of dopaminergic motor asymmetry characteristic of PD.

Importantly, a significant increase in contraversive turning behaviour was observed in the 6-OHDA group at 21 days compared with the 7-day evaluation ($\#p < 0.05$), indicating a worsening of motor impairment over time following the induction of experimental periodontitis. In contrast, no significant differences in turning behaviour were detected between SHAM animals evaluated at 7 and 21 days ($p > 0.05$), suggesting that periodontitis alone did not affect motor performance.

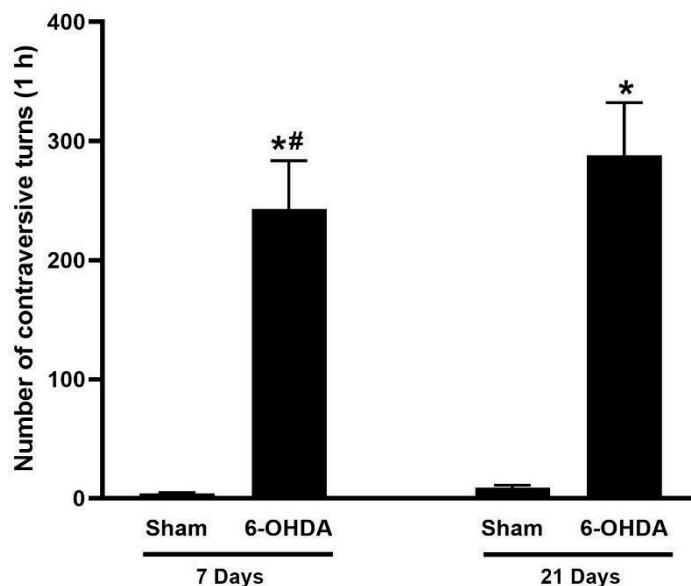


Figure 1: Turning behaviour of rats unilaterally lesioned with 6-hydroxydopamine (6-OHDA) in the medial forebrain bundle, evaluated 7 days after stereotaxic surgery and 21 days after ligature-induced periodontitis. Data represent the number of contraversive turns recorded over a 1-hour period. Values are expressed as mean \pm SEM (n = 10 per group). * $p < 0.05$ compared with the corresponding SHAM group; # $p < 0.05$ compared with the 6-OHDA group at 7 days. Data were analyzed using repeated-measures ANOVA followed by Duncan's *post hoc* test.

3.2. Histological and Histometric Findings

3.2.1. Histological analysis of periodontal tissues

Representative histopathological features observed across the experimental groups are illustrated in Figure 2. In SHAM animals with normal mandible, the alveolar bone and marginal epithelium of the furcation region exhibited preserved histological architecture, with no evidence of alveolar bone resorption and absence of inflammatory infiltrate in the underlying connective tissue.

In contrast, 6-OHDA animals with normal mandibles displayed discrete histopathological alterations in the furcation region, characterized by mild alveolar bone resorption and the presence of a low-grade chronic inflammatory infiltrate within the connective tissue.

Both SHAM and 6-OHDA groups subjected to ligature-induced periodontitis showed evident histopathological changes in the furcation area, including expansion of the connective tissue compartment and increased alveolar bone resorption. Although these alterations were observed in both groups, they were more pronounced in the 6-OHDA animals.

Overall, rats in the 6-OHDA group with experimental periodontitis presented intense chronic inflammatory infiltrate in the connective tissue of the furcation region, accompanied by increased interradicular bone resorption, as indicated by an increased distance between the furcation roof and the alveolar bone crest.

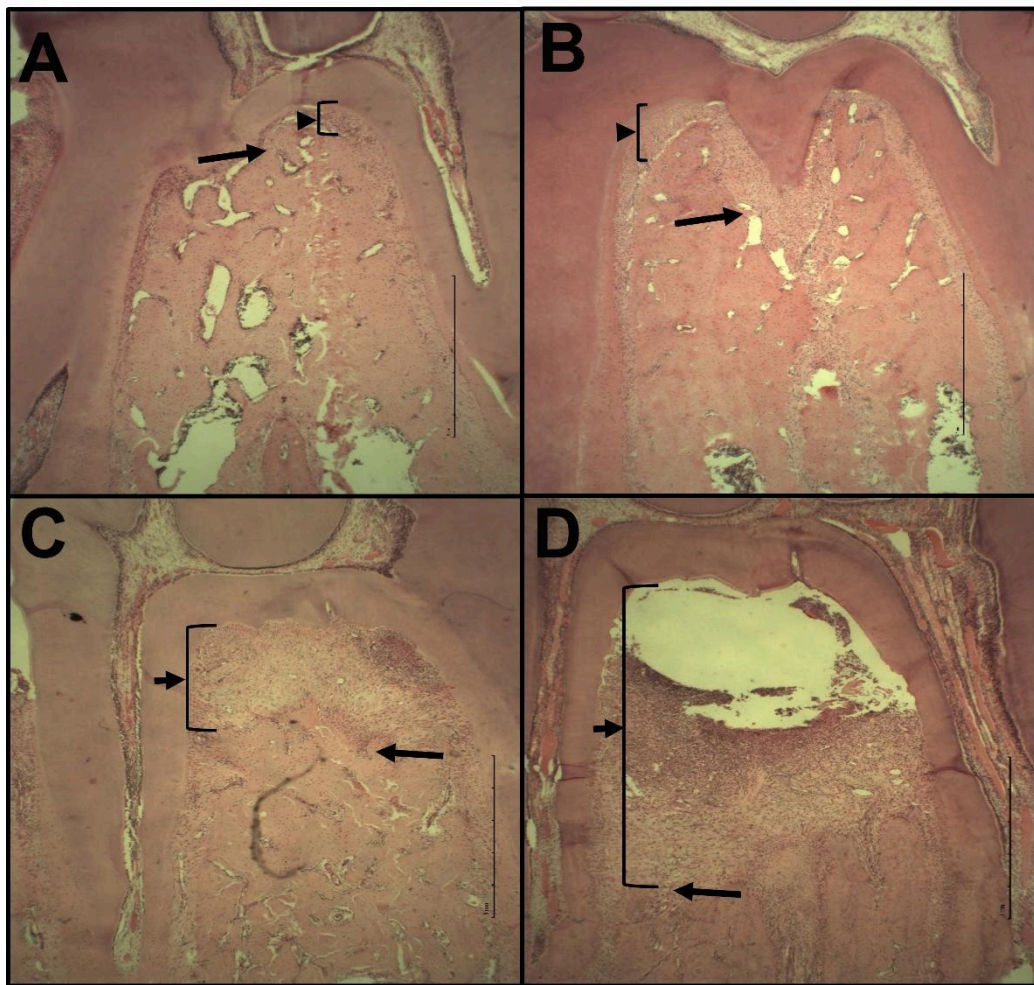


Figure 2: Representative histopathological photomicrographs (40× magnification) of the furcation region of the mandibular first molar from the experimental groups: (A) SHAM animals with normal mandible; (B) 6-OHDA animals with normal mandible; (C) SHAM animals with ligature-induced periodontitis; and (D) 6-OHDA animals with ligature-induced periodontitis. Arrows indicate the height of the alveolar bone crest, and brackets delineate the connective tissue area within the furcation region.

3.2.2. Histometric analysis of interradicular bone resorption

Histometric evaluation of the interradicular region revealed a significant increase in the connective tissue area within the furcation region in teeth subjected to ligature-induced periodontitis compared with their respective normal mandible conditions, in both SHAM and 6-OHDA groups (Figure 3). Intragroup analysis demonstrated that, regardless of the experimental group, the ligated side exhibited significantly greater interradicular bone loss than the non-ligated side, confirming the successful induction of experimental periodontitis.

Intergroup comparisons showed that 6-OHDA-lesioned rats with ligature-induced periodontitis presented significantly greater interradicular bone loss than SHAM animals subjected to the same periodontal challenge (Figure 3). Statistical analysis confirmed these

results ($F_{1, 29} = 158.4540$, $p < 0.00001$), with a significant difference observed between 6-OHDA with periodontitis and SHAM with periodontitis. In contrast, no statistically significant differences were observed between SHAM and 6-OHDA groups under normal mandible conditions ($p > 0.05$), indicating that dopaminergic lesion alone was not sufficient to induce measurable interradicular bone loss in the absence of periodontal inflammation.

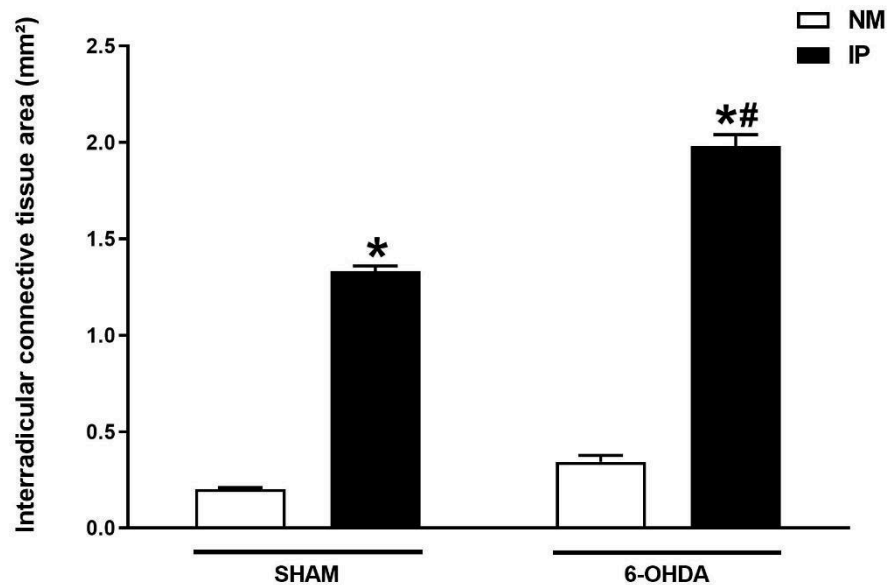


Figure 3: Histometric quantification of interradicular bone loss expressed as the connective tissue area within the furcation region of the mandibular first molar in SHAM and 6-OHDA rats with normal mandible (NM) or ligature-induced periodontitis (IP). Values are expressed as mean \pm SEM. * $p < 0.05$ compared with the corresponding NM condition within the same group; # $p < 0.05$ compared with the SHAM group under PI. Data were analyzed by two-way ANOVA (group \times mandibular side/condition) followed by Tukey's post hoc test.

These quantitative findings were corroborated by the qualitative histopathological analysis of the furcation region (Figure 4). In SHAM animals with normal mandibles, the alveolar bone architecture and periodontal tissues appeared preserved, with an intact furcation roof and absence of inflammatory infiltrate. In 6-OHDA animals without periodontal induction, mild structural alterations were observed, characterized by discrete alveolar bone remodeling and minimal inflammatory cell infiltration.

In contrast, both SHAM and 6-OHDA animals subjected to ligature-induced periodontitis exhibited marked histopathological alterations in the furcation region, including disruption of alveolar bone architecture, enlargement of the connective tissue area, and evident inflammatory infiltrate. Notably, these changes were more pronounced in the 6-OHDA group,

which displayed extensive interradicular bone resorption and intense chronic inflammatory infiltration, consistent with the greater histometric bone loss quantified.

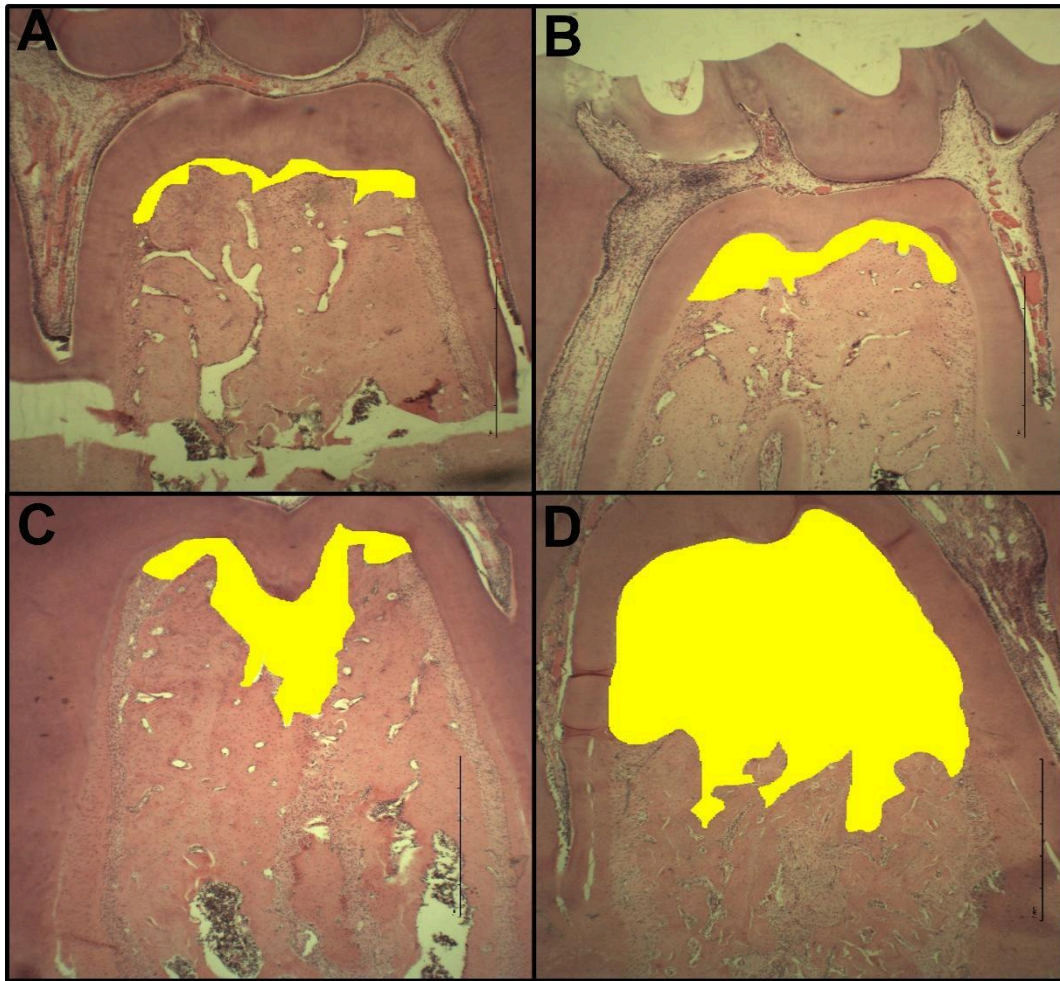


Figure 4: Representative photomicrographs (40× magnification) illustrating the histometric measurement of the connective tissue area within the furcation region of the mandibular first molar. (A) SHAM with normal mandible (NM), (B) 6-OHDA with normal mandible (NM), (C) SHAM with ligature-induced periodontitis (IP), and (D) 6-OHDA with ligature-induced periodontitis (IP). The highlighted region indicates the connective tissue area delineated for histometric quantification using ImageJ® (Media Cybernetics, Silver Spring, MD, USA).

3.2.3. TRAP-positive osteoclast counts

Quantitative analysis of TRAP-positive osteoclasts along the interradicular alveolar bone crest demonstrated significant differences between experimental conditions. Although all animals were subjected to ligature-induced periodontitis, the contralateral hemimandible served as an internal control, allowing intra-animal comparisons.

No significant differences in osteoclast numbers were observed between SHAM and 6-OHDA groups under control mandibular conditions, indicating that dopaminergic lesion alone did not

significantly affect osteoclast activity in the absence of an intensified local inflammatory response (Figure 5).

In contrast, ligature-induced periodontitis significantly increased the number of TRAP-positive osteoclasts in both groups, confirming the effectiveness of periodontal disease induction. Two-way ANOVA revealed a significant main effect of experimental group ($F_{1,30} = 19.60$, $p = 0.00012$), mandibular condition ($F_{1,30} = 47.71$, $p < 0.00001$), and a significant interaction between group and mandibular condition ($F_{1,30} = 5.08$, $p = 0.0317$).

Importantly, rats subjected to 6-OHDA lesions exhibited a significantly higher number of TRAP-positive osteoclasts in the ligated hemimandible compared with SHAM animals under the same periodontal challenge ($p = 0.001$, Tukey's post hoc test), as illustrated in Figure 5. These findings indicate that neurodegeneration exacerbates periodontal bone resorption in the presence of inflammatory stimuli, supporting a synergistic interaction between Parkinsonian pathology and periodontal inflammation.

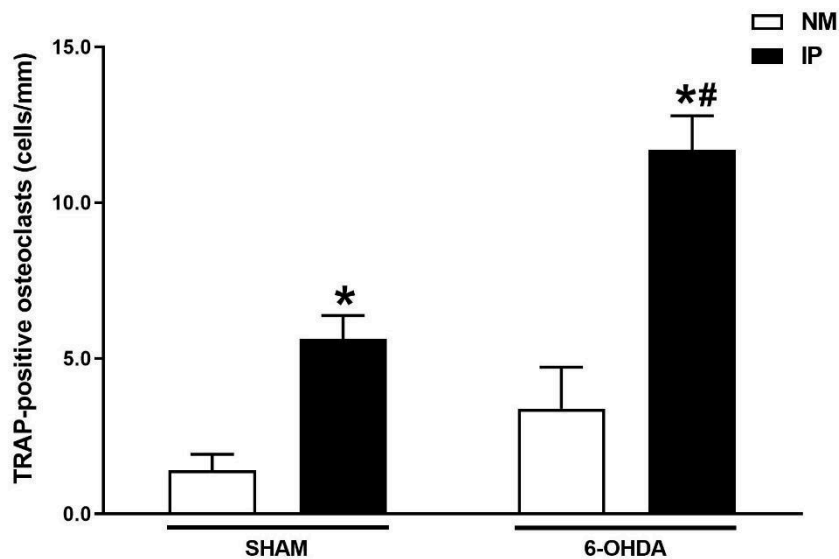


Figure 5: Quantification of TRAP-positive osteoclasts in the interradicular region of the mandibular first molar. All animals were subjected to ligature-induced periodontitis, with the contralateral side serving as an internal control. Comparisons were performed between SHAM and 6-OHDA groups. Data are expressed as mean \pm SEM (n = 10 per group). * $p < 0.05$ compared with the respective control side; # $p < 0.05$ compared with the SHAM group. Statistical analysis was performed using two-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test.

Representative photomicrographs illustrating these findings are shown in Figure 6, in which an increased density of TRAP-positive cells can be observed in the periodontal tissues of the 6-OHDA IP group compared with the other experimental conditions.

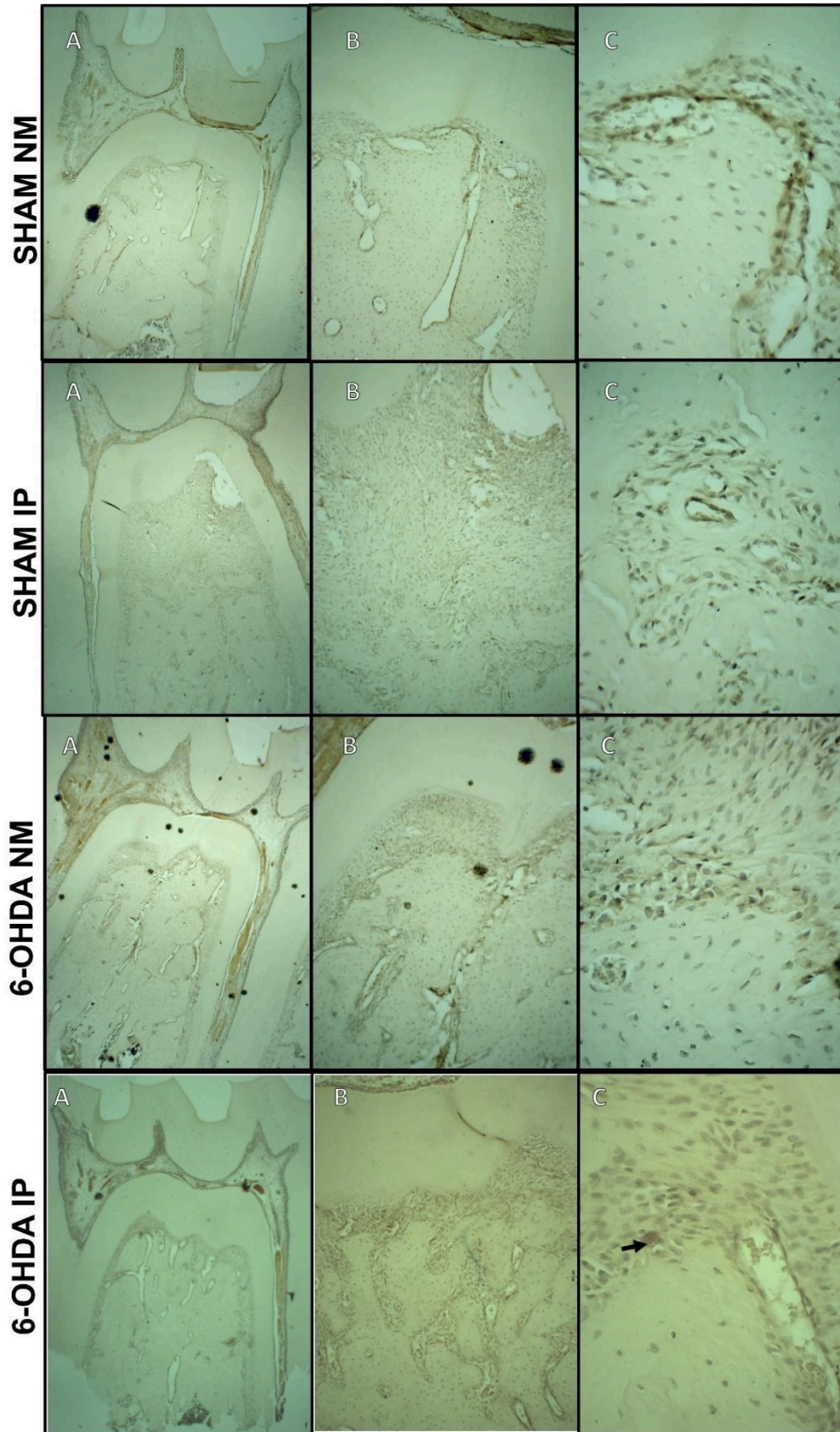


Figure 6: Representative photomicrographs of TRAP-positive osteoclasts in mandibular bone tissue from SHAM and 6-OHDA rats subjected to ligature-induced periodontitis. The contralateral hemimandible served as an internal control. Panels A–C represent increasing magnifications (40 \times , 100 \times , and 400 \times , respectively).

3.2.4. Histopathological analysis of peripheral organs

Histopathological evaluation of systemic organs was performed in animals subjected to unilateral dopaminergic lesion induced by 6-hydroxydopamine (6-OHDA) and experimental periodontitis, and compared with SHAM animals under the same periodontal condition (Figure 7).

Renal tissue from SHAM animals with experimental periodontitis showed preserved general architecture, with discrete tubular alterations and mild glomerular congestion (Figure 7A). In contrast, animals subjected to 6-OHDA lesion associated with experimental periodontitis exhibited more evident renal alterations, including tubular degeneration, glomerular dilation, and accumulation of eosinophilic amorphous material within the glomerular space (Figure 7B). These findings were predominantly classified as mild to moderate and indicate increased renal susceptibility in the context of combined dopaminergic neurodegeneration and periodontal inflammation.

Liver sections from SHAM animals with experimental periodontitis displayed preserved lobular architecture, with mild hepatocellular swelling and discrete sinusoidal congestion (Figure 7C). Conversely, animals with 6-OHDA lesion associated with periodontitis presented more pronounced hepatic alterations, characterized by hepatocellular swelling, vacuolar degeneration, and focal sinusoidal congestion, mainly in centrilobular regions (Figure 7D). No extensive necrosis or disruption of hepatic architecture was observed.

Splenic tissue from SHAM animals with experimental periodontitis exhibited preserved organization of red and white pulp (Figure 7E). In animals subjected to 6-OHDA lesion associated with periodontitis, moderate hyperplasia of the white pulp was observed, consistent with a reactive lymphoid response (Figure 7F). No evidence of necrosis or architectural disorganization was detected in either group.

Collectively, these findings indicate that the association between experimental Parkinson's disease and periodontitis is accompanied by mild to moderate systemic histopathological alterations, particularly affecting renal and hepatic tissues, while splenic changes predominantly reflect reactive immune modulation.

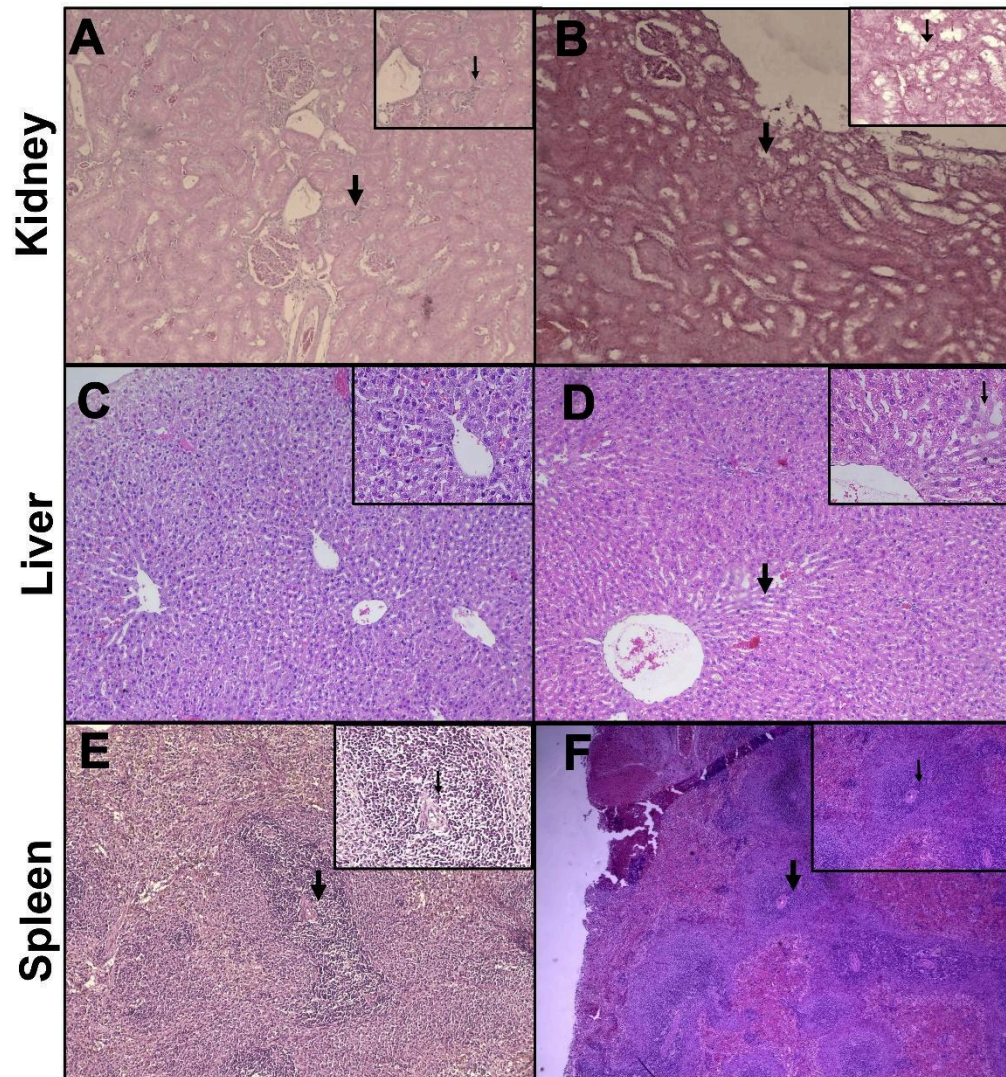


Figure 7: Representative histopathological sections of systemic organs stained with hematoxylin and eosin (HE). Kidney, liver, and spleen tissues from animals with experimental periodontitis are shown. (A, C, E) SHAM animals with experimental periodontitis; (B, D, F) animals subjected to unilateral 6-OHDA lesion associated with experimental periodontitis. Panels A-B correspond to kidney, C-D to liver, and E-F to spleen. The larger panels represent lower magnification images (40 \times), providing an overview of tissue architecture, while the inset images show higher magnification views (400 \times) of the indicated areas. Arrows highlight representative histopathological alterations observed in each tissue.

3.3. Biochemical Analysis

3.3.1. Plasma antioxidant capacity (FRAP assay)

The ferric reducing antioxidant power (FRAP) assay demonstrated a significant reduction in plasma antioxidant capacity in animals subjected to unilateral dopaminergic lesion induced by

6-hydroxydopamine (6-OHDA) in the presence of experimental periodontitis when compared with SHAM animals subjected to the same periodontal condition (Figure 8). Statistical analysis revealed significantly lower FRAP values in the 6-OHDA group (55.45 ± 17.51 nmol Trolox equivalents/mg) relative to the SHAM group (72.79 ± 5.31 nmol Trolox equivalents/mg) ($t = -2.68$, $df = 14$, $p = 0.0179$).

These findings indicate a reduced antioxidant capacity in Parkinsonian animals under periodontal inflammatory challenge, suggesting that the coexistence of dopaminergic neurodegeneration and peripheral inflammatory processes may intensify systemic oxidative imbalance. The observed decrease in FRAP values further indicates that Parkinsonian pathology may exacerbate oxidative stress under inflammatory conditions, compromising systemic antioxidant defenses beyond those induced by periodontal disease alone.

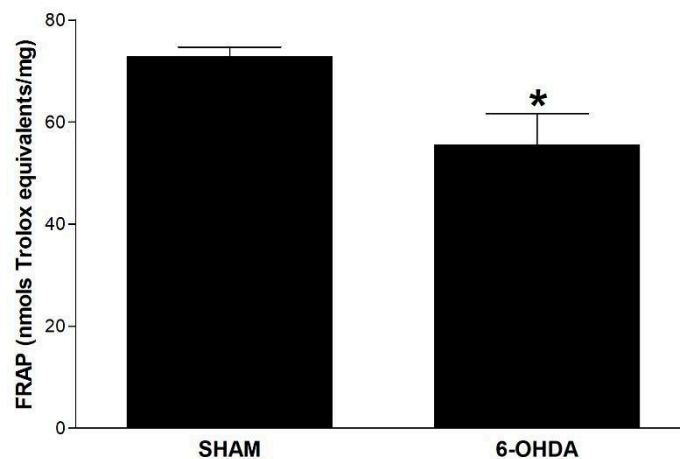


Figure 8. Plasma antioxidant capacity evaluated by the ferric reducing antioxidant power (FRAP) assay in rats subjected to unilateral dopaminergic lesion induced by 6-hydroxydopamine (6-OHDA) or SHAM surgery, followed by ligature-induced experimental periodontitis. Data are expressed as mean \pm SEM ($n = 8$ per group). Statistical analysis was performed using Student's *t*-test. $p < 0.05$ compared with the SHAM group.

4. DISCUSSION

The results of this study corroborate the hypothesis of a bidirectional interaction between Parkinson's Disease (PD) and periodontitis, demonstrating that dopaminergic neurodegeneration exacerbates alveolar bone resorption, while periodontal inflammation

intensifies motor impairments and systemic oxidative stress. This clinical and biological connection has been widely discussed in recent literature, suggesting that oral health and neurodegenerative diseases share common inflammatory pathways (Alvarenga et al., 2021; Chen et al., 2023).

The turning behavior rodent model, produced by unilateral lesion of the nigrostriatal pathway, is a well-established tool for investigating dopaminergic dysfunction and validating experimental models of Parkinson's disease (Da Cunha et al., 2008). In this model, animals exhibit asymmetric motor behavior following the administration of dopaminergic agents, due to the physiological imbalance between the lesioned and intact hemispheres (Betarbet et al., 2002). When challenged with apomorphine, rats display contraversive turning behavior, which is attributed to the hypersensitivity and upregulation of dopaminergic receptors in the denervated striatum (Metz & Whishaw, 2002).

The magnitude of apomorphine-induced turning behavior is widely used as an indirect indicator of lesion severity, allowing discrimination between partial degeneration of the substantia nigra pars compacta and near-complete dopaminergic denervation (>90%). Lesions affecting approximately 50–80% of dopaminergic neurons typically result in less pronounced turning behavior, which can be further corroborated by neurochemical analyses (Ungerstedt, 1968; Metz & Whishaw, 2002; Da Cunha et al., 2008).

In the present study, the turning behavior model was employed both to identify animals with successful neurodegeneration of the nigrostriatal pathway and to assess the impact of experimental periodontitis on motor behavior in lesioned animals. The results confirm that the stereotaxic procedure used to induce Parkinson's disease was effective, producing near-complete dopaminergic denervation. This was evidenced by the significant contraversive turning behavior observed in rats lesioned with 6-OHDA in the MFB following apomorphine challenge, when compared with SHAM-operated animals.

The exacerbation of periodontitis in the 6-OHDA group, evidenced by increased bone loss and TRAP-positive osteoclast count, reflects increased periodontal tissue vulnerability in the context of Parkinsonian neurodegeneration. Cohort studies and systematic reviews indicate that patients with PD present with poorer oral hygiene and a higher prevalence of severe periodontitis (Ciongaru et al., 2024; Morimoto et al., 2024). Although the motor impairment associated with Parkinson's disease can hinder the mechanical removal of dental biofilm (Morimoto et al., 2024), our data suggest that systemic biological mechanisms are also involved. Bioinformatics analysis identified genetic biomarkers of "crosstalk" between both conditions, pointing to overlapping immunological and inflammatory signaling pathways that

could sensitize the periodontium to tissue destruction (Hu et al., 2022; Wang et al., 2022). On the other hand no significant differences were observed on histologic and histometric parameters in rats with no induced periodontitis suggesting that the biochemical alterations of the present Parkinson model did not influence periodontitis installation and early bone resorption.

On the other hand, we observed that the induction of periodontitis aggravated motor impairment in the PD model, as demonstrated in the apomorphine-induced rotation test. This finding reinforces the theory that chronic peripheral inflammation can accelerate neurodegeneration. Periodontitis has been associated with an increased risk of developing and progressing PD (Jeong et al., 2021). Proposed mechanisms include the systemic dissemination of pro-inflammatory cytokines and oral pathogens that can compromise the blood-brain barrier, exacerbating microglial activation and dopaminergic neuronal loss (Botelho et al., 2021; Chen et al., 2023). Furthermore, the association between periodontitis and cognitive decline in the elderly reinforces the role of this oral pathology as a modifiable risk factor for various neurological conditions (Sun & Li, 2025).

A relevant finding of this study was the reduction in systemic antioxidant capacity (FRAP assay) and the presence of histopathological alterations in peripheral organs such as the liver and kidneys. The interaction between Parkinson's disease and periodontitis appears to generate a state of exacerbated oxidative stress. Recently, the activity of the G6PD enzyme has been identified as a possible modulating link between these diseases, suggesting that imbalances in redox metabolism and the pentose phosphate pathway contribute to the pathogenesis of both (Laugisch et al., 2024). The alterations observed in the liver and kidneys suggest that the combined inflammatory load (neurodegenerative and oral) induces collateral damage in distant organs, characterizing a complex systemic inflammatory syndrome.

Despite promising results, this study has limitations, such as the absence of specific cytokine protein assays in peripheral tissues and the lack of a direct count of tyrosine hydroxylase neurons in the striatum to correlate motor behavior with the degree of central lesion. However, the strength of the work lies in the multisystemic approach, uniting oral histomorphometry, behavior, and systemic pathology.

In conclusion, our data confirm that Parkinson's disease and periodontitis negatively influence each other. These findings reinforce the need for rigorous and integrated dental care protocols in the clinical management of patients with Parkinson's disease, aiming not only at oral comfort but also at mitigating inflammatory factors that may accelerate the progression of neurodegeneration.

AUTHOR DISCLOSURE STATEMENT

No competing financial interests exist.

ACKNOWLEDGEMENTS AND FUNDING INFORMATION

The authors acknowledge the support of Universidade Paranaense and the Graduate Program in Medicinal Plants and Phytotherapeutics in Basic Care. This study was funded by Fundação Araucária (Grant no. 47661.491.48325.12122016) and by institutional resources from Universidade Paranaense.

REFERENCES

- Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*(S20), S171–S189. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12947>
- Alvarenga, M. O. P., Barroso, R. F., Mattos, R. A., Figueiredo, M. A. Z., & Rodrigues, L. M. A. (2021). Is there any association between neurodegenerative diseases and periodontitis? A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*, 694997. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.694997>
- Bancroft, J. D., & Gamble, M. (2013). *Theory and practice of histological techniques* (7th ed.). Elsevier.
- Benzie, I. F. F., & Strain, J. J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: The FRAP assay. *Analytical Biochemistry*, *239*(1), 70–76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>
- Betarbet, R., Sherer, T. B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A. V., & Greenamyre, J. T. (2002). Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson’s disease. *Nature Neuroscience*, *5*(12), 1301–1306. <https://doi.org/10.1038/nn0902-1301>
- Botelho, J., Machado, V., Mendes, J. J., & Mascarenhas, P. (2021). Causal association between periodontitis and Parkinson’s disease: A bidirectional Mendelian randomization study. *Genes*, *12*(5), 772. <https://doi.org/10.3390/genes12050772>
- Campos, M. L., Corrêa, M. G., Júnior, F. H., Casati, M. Z., Sallum, E. A., & Sallum, A. W. (2014). Cigarette smoke inhalation increases alveolar bone loss caused by occlusal trauma in rats. *Journal of Periodontal Research*, *49*(2), 179–185. <https://doi.org/10.1111/jre.12091>

- Chen, Y., Jin, Y., Li, K., Qiu, H., Jiang, Z., Zhu, J., Chen, S., Xie, W., Chen, G., & Yang, D. (2023). Is there an association between Parkinson's disease and periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Parkinson's Disease*, *13*(3), 1107–1125. <https://doi.org/10.3233/JPD-230059>
- Ciongaru, D. N., Dumitriu, A. S., Dumitriu, B. A., Păunică, S., Giurgiu, M. C., Mocanu, B. F., & Pițuru, S. M. (2024). Correlation between periodontal status and Parkinson's disease: A literature review. *Journal of Mind and Medical Sciences*, *11*(1), 24–32. <https://doi.org/10.22543/2392-7674.1492>
- Da Cunha, C., Wietzikoski, E. C., Ferro, M. M., Martinez, G. R., Vital, M. A. B. F., Hipólido, D. C., Tufik, S., & Canteras, N. S. (2008). Hemiparkinsonian rats rotate toward the side with the weaker dopaminergic neurotransmission. *Behavioural Brain Research*, *189*(2), 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.01.031>
- Fernandes, L. C., Santos, A. G., Sampaio, T. B., Sborgi, S. M., Prediger, R. D. S., Ferro, M. M., Franco, G. C. N., Lipinski, L., & Miyoshi, E. (2021). Exposure to paraquat associated with periodontal disease causes motor damage and neurochemical changes in rats. *Human & Experimental Toxicology*, *40*(1), 81–89. <https://doi.org/10.1177/0960327120938851>
- Hu, S., Wang, L., Wan, N., Huang, X., Jiang, Y., Zhang, Y., Zhang, X., Wang, H., Liu, L., & Yu, J. (2022). Identifying crosstalk genetic biomarkers linking neurodegenerative disease, Parkinson's disease, and periodontitis using integrated bioinformatics analyses. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 1029431. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1029431>
- Jeong, E., Park, J.-B., & Park, Y.-G. (2021). Evaluation of the association between periodontitis and risk of Parkinson's disease: A nationwide retrospective cohort study. *Scientific Reports*, *11*, 16594. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96147-4>
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., ... Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions. *Journal of Periodontology*, *89*(S1), S237–S248. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0733>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, *386*(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Laugisch, O., Ruppert-Jungck, M. C., Auschill, T. M., Eick, S., Sculean, A., Heumann, C., Timmermann, L., Pedrosa, D. J., Eggers, C., & Arweiler, N. B. (2024). Glucose-6-phosphatase dehydrogenase activity as a modulative association between Parkinson's disease and periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *14*, 1298546. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1298546>

- Metz, G. A., & Whishaw, I. Q. (2002). The lateralized behaviour of rats with unilateral dopamine depletion. *Behavioural Brain Research*, *131*(1–2), 1–17. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00368-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00368-0)
- Morimoto, Y., Watanabe, M., & Takeda, S. (2024). Neuroinflammatory pathways linking periodontitis and Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, *823*, 136786. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2024.136786>
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (6th ed.). Academic Press.
- Pulido, R., Bravo, L., & Saura-Calixto, F. (2000). Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant power assay. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *48*(8), 3396–3402. <https://doi.org/10.1021/jf9913458>
- Sun, Q., & Li, M. (2025). Association between periodontitis and cognitive impairment in older adults: Evidence from NHANES. *Clinical Epidemiology and Global Health*, *33*, 102020. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2025.102020>
- Ungerstedt, U. (1968). 6-Hydroxydopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *European Journal of Pharmacology*, *5*(1), 107–110. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(68\)90164-7](https://doi.org/10.1016/0014-2999(68)90164-7)
- Verhoeff, M. C., Eikenboom, D., Koutris, M., de Vries, R., Berendse, H. W., van Dijk, K. D., & Lobbezoo, F. (2023). Parkinson's disease and oral health: A systematic review. *Archives of Oral Biology*, *151*, 105712. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105712>
- Wang, X., Shi, N., Wu, B., Yuan, L., Chen, J., Ye, C., & Hao, M. (2022). Bioinformatics analysis of gene expression profile and functional analysis in periodontitis and Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 1029637. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1029637>
- Yang, R., Zong, Y., & Zhang, C. (2024). Potential correlation between chronic periodontitis and Parkinson's disease. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, *42*(4), 521–530. <https://doi.org/10.7518/hxkq.2024.2024010>
- Yilmaz, M., Yay, E., Balci, N., Toygar, H., Kılıç, B. B., Rivas, C. A., & Kantarci, A. (2023). Parkinson's disease is positively associated with periodontal inflammation. *Journal of Periodontology*, *94*(11), 1425–1435. <https://doi.org/10.1002/JPER.23-0274>

3. CONCLUSÃO

A Doença de Parkinson induzida por lesão unilateral com 6-hidroxidopamina intensificou a progressão da periodontite em modelo animal. Esse efeito foi evidenciado pelo aumento do comportamento rotatório, pela maior perda óssea alveolar inter-radicular e pelo incremento da atividade osteoclástica na região de furca. Além disso, a associação entre neurodegeneração dopaminérgica e inflamação periodontal esteve acompanhada de alterações histopatológicas sistêmicas e de redução da capacidade antioxidante plasmática, indicando a presença de desequilíbrio oxidativo sistêmico. Esses achados reforçam a hipótese de uma interação bidirecional entre a Doença de Parkinson e a doença periodontal, sugerindo que a neurodegeneração pode agravar processos inflamatórios periféricos. Estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nessa interação e para avaliar suas possíveis implicações clínicas. Esses resultados destacam a importância da saúde periodontal no manejo integral de pacientes com Doença de Parkinson, sugerindo que o controle da inflamação oral pode representar uma estratégia complementar para reduzir a carga inflamatória sistêmica associada à neurodegeneração.

4 ANEXOS

ANEXO 1 – Comitê de Ética



UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR
 Reconhecida pela Portaria - MEC Nº 1580, DE 09/11/93 - D.O.U. 10/11/93
 Mantenedora: Associação Paranaense de Ensino e Cultura - APEC
 DIRETORIA EXECUTIVA DE GESTÃO DA PESQUISA E DA PÓS GRADUAÇÃO
 COORDENADORIA DE PESQUISA E INICIAÇÃO CIENTÍFICA - COPIC
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CEPEEA)



CERTIFICADO

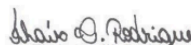
Certificamos que o projeto intitulado "EFEITO DA CURCUMA LONGA L. SOBRE A PERIODONDITE INDUZIDA EM RATOS NO MODELO DA 6-OHDA DA DOENÇA DE PARKINSON EM RATOS", protocolo 31166/2017, sob a responsabilidade de EVELLYN CLAUDIA WIETZIKOSKI LOVATO, - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº. 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), tendo sido aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade Paranaense - UNIPAR em reunião realizada em 22/09/2016.

We certify that the project "EFEITO DA CURCUMA LONGA L. SOBRE A PERIODONDITE INDUZIDA EM RATOS NO MODELO DA 6-OHDA DA DOENÇA DE PARKINSON EM RATOS", protocol 31166/2017, in the responsibility of EVELLYN CLAUDIA WIETZIKOSKI LOVATO, is in agreement with the Ethical Principles of Animal Experimentation, according to law 11.794/2008, and was approved by the ETHICAL COMMITTEE FOR ANIMAL RESEARCH OF UNIPAR (CEPEEA/UNIPAR) in 09/22/2016.

UMUARAMA - PR, 02/10/2016.


 Prof. Dr. Luciano Seraphim Gasques
 Presidente CEPEEA/UNIPAR

Registro Nº:31166


 Thais Camilla Rodrigues
 Secretária CEPEEA/UNIPAR

ANEXO 2 – Normas da Revista

<https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/Prepare/manuscript-preparation-guidelines.html/index.html>