

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Programa de Pós-Graduação

Doutorado em Odontologia

Área de Concentração Saúde Bucal Coletiva

RELAÇÃO ENTRE SAÚDE BUCAL E FUNÇÃO COGNITIVA

Daiane Cerutti Kopplin

Orientadora: Dra. Dalva Maria Padilha

PORTO ALEGRE

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Cerutti Kopplin , Daiane
Relação Entre Saúde Bucal e Função Cognitiva /
Daiane Cerutti Kopplin . -- 2015.
95 f.

Orientador: Dalva Maria Padilha.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Edetulismo. 2. Função Cognitiva. 3. Fator de risco. I. Padilha, Dalva Maria, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Programa de Pós-Graduação

Doutorado em Odontologia

Área de Concentração Saúde Bucal Coletiva

RELAÇÃO ENTRE SAÚDE BUCAL E FUNÇÃO COGNITIVA

Daiane Cerutti Kopplin

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos obrigatórios para obtenção do título de **Doutor em Odontologia** - Área de concentração Saúde Bucal Coletiva.

Orientadora: Dra. Dalva Maria Padilha

PORTO ALEGRE

2015

“You get a strange feeling when you are about to leave a place, like you'll not only miss the people you love but you will miss the person you are now at this time at this place, because you'll never be this way ever again.”

Azar Nafisi

DEDICATÓRIA

Em memória de meu avô, João Carlos Cerutti, que me deu raízes e asas.

AGRADECIMENTOS

A minha avó Silvia, por me dar o exemplo de como amar, por me passar as suas manias e os traços do seu lindo rosto. Por manter meu quarto sempre pronto para me receber, mesmo que, às vezes, eu demore a voltar para casa. Mas acredite, vó, eu sempre vou voltar. Por ser a mulher mais elegante que já conheci. Por ter aceitado ficar um ano sem abraços. Foi por uma boa causa; hoje posso responder suas mensagens em francês: *Merci, ma grand-mère. Je t'aime beaucoup!*

A minha mãe, Nara, por tudo que tu és: mãe, irmã, amiga e líder. Por sua coragem de enfrentar a vida como ela é. Por seu estilo especial de liderança, por ser minha parceira e acreditar nos valores do “nosso pai”. Pela diversão, realização e alegria de estar contigo, no campo ou no mar.

A minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Dalva Padilha, pelo “sim”, que norteou a minha vida nesses últimos três anos. Obrigada pela confiança e suporte.

Aos professores Dr.^a Juliana Hilgert e Dr. Fernando Neves Hugo, pelo aprendizado e indispensável colaboração durante todo esse período de doutorado.

J'adresse mes remerciements à ma directrice à Montréal Dre. Elham Emami pour sa grande disponibilité et sa confiance. Elle m'a transmis son goût pour la recherche. Elle est devenue bien plus qu'une directrice.

Ao Fabrício, pelos nossos encontros e desencontros, que fizeram do agora o momento certo.

A minha amiga Linda, por ter me perguntado, em 2012, durante uma corrida despreziosa, no Parcão: *Have you ever think about living abroad? You should go to Montréal. Done!* Obrigada por me incentivar a ter um dos anos mais especiais da minha vida, e por fazer

parte dele.

Aos amigos especiais, Amanda Stadler, Ana Carolina Terrazan, Andressa Bez, Bruna Greggianin, Carlos Eduardo Soletti, Cristiane Assunção, Daiana Bottcher, Mariana Dias de Castro, Patrícia Angst e Renan Langie, por compartilharem as dúvidas, as angústias e as alegrias relacionadas ao processo de aprendizagem e crescimento.

Aos participantes da *Coorte de Carlos Barbosa*, que com paciência e disponibilidade forneceram as preciosas informações que permitiram a realização não só deste, mas de inúmeros outros projetos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFRGS, pela oportunidade de estudar em uma das melhores instituições de ensino do país.

A Capes, pela bolsa de incentivo à pesquisa.

A todos que, de alguma forma, me ajudaram a colocar ideias no papel.

APRESENTAÇÃO

A investigação transversal desenvolvida para esta tese é parte integrante daquelas previstas em um projeto maior, aqui denominado Projeto Principal ("Fatores de risco para a saúde bucal em idosos independentes, com ênfase no estado nutricional e na fragilidade: Estudo de coorte de base populacional").

O Projeto Principal foi aprovado pelo Comitê de Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual de Campinas (ANEXO).

RESUMO

Objetivos: Esta tese teve como objetivo avaliar a relação entre saúde bucal e função cognitiva através de uma revisão sistemática com metanálise e de um estudo transversal.

Métodos: Para a revisão sistemática e metanálise, foram selecionados estudos de coorte prospectivos publicados entre 1990 e 04 de dezembro de 2014, através do banco de dados PubMed, Embase, PsycINFO e Cochrane Library of Systematic Reviews. A razão de riscos agrupados (HR), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%), foi calculada, para estimar o efeito, usando-se o modelo de efeitos aleatórios. Além disso, foi realizado um estudo transversal, aninhado na coorte da cidade de Carlos Barbosa, situada no Sul do Brasil. Os dados incluídos são de 117 idosos edentados (média de idade 73.7 ± 5.6 anos) usuários de prótese total, avaliados em 2013. A função cognitiva foi avaliada usando a versão brasileira do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM). A qualidade funcional das próteses foi avaliada através de exame clínico, e a dificuldade mastigatória foi auto-reportada. A análise dos dados foi realizada por meio de modelos de regressão linear.

Resultados: A revisão sistemática selecionou dez estudos de coorte; dentre estes, oito foram incluídos na metanálise. Em comparação aos indivíduos com uma dentição considerada ideal (≥ 20 dentes), os indivíduos com uma dentição considerada não adequada tiveram um risco significativamente maior de ter declínio cognitivo (HR = 1.28 IC 95%: 1.15-1.41) e demência (HR = 1.22 IC 95%: 1.04-1.43). No estudo transversal, o escore médio do MEEM da amostra total foi de 23.1 (DP= 4.4) e foi associado com a idade ($p = .001$), educação ($p < .0001$), sintomas depressivos ($p = .003$), dificuldade mastigatória ($p = .001$) e com a qualidade funcional das próteses ($p < .0001$). No modelo final, a dificuldade mastigatória foi associada com a função cognitiva após o ajuste para fatores de risco significativos ($p = .002$).

Conclusão: Os resultados da revisão sistemática e metanálise de estudos de coorte prospectivos e do estudo transversal suportam a hipótese de associação entre saúde bucal/mastigação e estado cognitivo.

Relevância clínica: O potencial efeito benéfico de uma dentição adequada e próteses funcionais no estado cognitivo, através da mastigação, poderia adicionar estratégias preventivas para diminuir o risco de morbidade em idosos.

Palavras-chave: Cognição; Prótese total; Mastigação; Fatores de Risco

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the relationship between oral health and cognitive function through a systematic review/meta-analysis as well as a cross-sectional study.

Methods: For the systematic review and meta-analysis, relevant articles published between 1990 and 4 December 2014 were identified by searching the PubMed, EMBASE, PsycINFO, and Cochrane library databases. Pooled hazard ratios (HRs) with 95% confidence interval (CI) were calculated with a random-effects model. For the second objective we performed a cross-sectional study nested in a cohort study conducted in 2013. We evaluated 117 elderly edentulous individuals (mean age 73.7 ± 5.6 years) wearing complete denture, and residing in Carlos Barbosa, Rio Grande do Sul, Brazil. Cognitive function was assessed using the Brazilian version of the Mini-Mental State Examination. Clinical examination was conducted to evaluate the quality of denture, and masticatory difficulty was self-reported. Data were analyzed using linear regression models.

Results: The systematic review selected 10 cohort studies, of which 8 were included in the meta-analysis. Compared with the patients who had optimal dentition (≥ 20 teeth), individuals with suboptimal dentition had a significantly increased risk of having cognitive decline (HR=1.28, 95% CI: 1.15–1.41) and dementia (HR=1.22, 95% CI: 1.04–1.43). In the cross-sectional study, the mean MMSE score for the total sample was 23.1 (SD=4.4) and was associated with age ($p=.001$), education ($p<.0001$), depressive symptoms ($p=.003$), as well as perceived masticatory disability ($p=.001$) and the functional quality of dentures ($p<.0001$). Perceived masticatory disability was associated with cognitive status ($p=.002$) after adjusting for significant risk factors.

Conclusion: The results of the systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies

as well as the cross-sectional study lend support to the hypothesized association between oral health/mastication and cognitive status.

Clinical Significance: The potential beneficial effect of an optimal dentition and functional dentures on cognitive status, via mastication, could suggest preventive strategies to decrease substantial risk of morbidity in elders.

Keywords: Cognition; Tooth loss; Mastication; Risk factors

LISTA DE ABREVIATURAS

APOE	Apolipoproteína E
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent Contrast
DA	Doença de Alzheimer
DSM-III-R	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais versão III Revisado
ENF	Emaranhados Neurofibrilares
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MEEN	Mini Exame do Estado Mental
OMS	Organização Mundial de Saúde
SAM	Senescence Accelerated Mouse
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
PALA	Porto Alegre Longitudinal Aging Study
PT	Prótese Total
PS	Placas Senis
RMf	Ressonância Magnética Funcional
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS	26
2.1	Objetivo geral	26
2.2	Objetivos específicos	26
3	MANUSCRITOS.....	27
3.1	Manuscrito I.....	28
3.2	Manuscrito II.....	55
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS:	71
5	REFERÊNCIAS:.....	74
6	ANEXOS.....	85
6.1	Parecer do Comitê de Ética.....	85
6.2	Termo de consentimento livre e esclarecido.....	86
6.3	Questionário sociodemográfico	89
6.4	Questionário de saúde geral	91
6.5	Questionário de habilidade mastigatória	92
6.6	Escala de depressão geriátrica.....	93
6.7	Mini exame do estado mental (MEEM)	94
6.8	Instrumento de avaliação funcional da prótese.....	95

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional está ocorrendo em quase todos os países do mundo. Esse processo, conhecido como uma “transição demográfica” decorre, em parte, da redução das taxas de mortalidade e, principalmente, das taxas de fertilidade em declínio (1-3). De acordo com as Nações Unidas, a população mundial vai crescer 37% até a metade do século e pessoas com 60 anos ou mais representarão 32% da população, sendo que, pela primeira vez na história, o número de indivíduos idosos (com 60 anos ou mais) vai superar o número de crianças (1, 2).

Historicamente, os indivíduos desse segmento da população estavam em maior concentração em países desenvolvidos, podendo, inclusive, em alguns países, como Japão, Itália e Alemanha, corresponder a 25% da população (1-3). No entanto, atualmente, registra-se uma tendência contrária ao observado anteriormente, pois a proporção de idosos está aumentando mais rapidamente em países em desenvolvimento do que nos países desenvolvidos. Espera-se que, em 2050, mais de 60% da população de idosos vivam nos países em desenvolvimento (1, 2).

No entanto, o envelhecimento populacional também se traduz em um maior número de problemas de longa duração, e assim os anos de vida ganhos são vividos em condições de dependência envoltos em uma maior carga de morbidade, uma vez que, com o envelhecimento, surgem as doenças crônico-degenerativas e suas implicações, colocando em risco a qualidade de vida do idoso (4-6).

É esperado que a proporção de idosos com doenças neurodegenerativas aumente em função do declínio de áreas corticais (especialmente o córtex entorrial e o hipocampo) (7), vulneráveis a patologias neurológicas, como a demência (8). Nos dias atuais, essa crescente prevalência de demência aumenta as dificuldades dos sistemas de saúde e governos no que tange

ao manejo da população acometida por essas doenças, bem como com esse novo perfil epidemiológico (9).

Demência é um termo geral para um grupo de doenças neurodegenerativas que se caracterizam por um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: declínio ou perda da memória, problemas de comportamento, mudanças de humor, grave perda de função cognitiva, afasia (incapacidade de utilizar e compreender linguagem), apraxia (incapacidade de usar e compreender tarefas motoras) e/ou agnosia (incapacidade de usar e compreender os objetos) (10, 11). A demência é uma das doenças mais comuns no idoso (9). Estima-se que a demência tenha mais impacto na vida das pessoas com 60 anos do que câncer ou doenças cardiovasculares, sendo responsável por 11,2% dos anos vividos com incapacidades em pessoas dessa faixa etária (9).

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, predominando em torno de 60 a 70% dos casos totais (9, 12). A DA afeta o cérebro, principalmente nas áreas da memória e da linguagem, levando a um progressivo prejuízo dessas funções. A doença evolui primeiramente com a perda progressiva da memória, começando por fatos recentes e progredindo até a perda total, seguida de desorientação temporal e espacial (13, 14).

Nos Estados Unidos (EUA), é estimado que a DA afeta 1 em cada 9 indivíduos com 65 anos ou mais, e em torno de 30% da população com idade a partir de 85 anos (32%), sendo que quase 2/3 dos americanos com Alzheimer são mulheres. A DA é a única causa de morte entre as 10 doenças que mais matam nos EUA que não pode ser curada. Estima-se que, em 2015, essa doença deverá gerar um custo de 228 bilhões de dólares, e deverá ultrapassar a barreira de um trilhão de dólares em 2050 (15).

Poucos estudos sobre prevalência da Doença de Alzheimer têm sido realizados na América Latina. O primeiro estudo de base populacional no Brasil foi realizado no interior de São Paulo, observando-se uma prevalência de demência de 7,1% (22). A taxa de incidência de Alzheimer observada foi de 14,8 por 1.000 pessoas/ano, a partir de dados do estudo de coorte PALA (Porto Alegre Longitudinal Aging Study) (16).

A prevalência mundial da DA é de aproximadamente 40 milhões. Espera-se que, no ano de 2050, esse número seja multiplicado por quatro (17). Apesar de alarmantes, esses números são provavelmente subestimados, pois não incluem aqueles indivíduos nos primeiros estágios clínicos da doença. Portanto, o Alzheimer e outras demências deverão estar entre as mais importantes questões globais de saúde pública (17).

As alterações neuropatológicas da DA descritas há mais de um século por Alois Alzheimer (18) e conhecidas até hoje como características centrais da doença são as placas senis, formadas por um depósito extracelular de proteína β -amiloide e os emaranhados neurofibrilares, que são acúmulos de filamentos da proteína *tau* (19). Inicialmente, a evolução destas lesões não ocorre de forma homogênea, ocorrendo principalmente nas áreas responsáveis pela memória e funções executivas como o hipocampo. Depois, outras regiões são atingidas, comprometendo cada vez mais as funções cognitivas do indivíduo (13, 14). Entretanto, as causas e progressão da doença ainda não são completamente compreendidas.

Contudo, o que se sabe é que parte dos sintomas da DA decorre pela disfunção do sistema colinérgico (20). Entre os neurônios, existem substâncias chamadas neurotransmissores (como a acetilcolina), responsáveis pelo fluxo elétrico entre eles. Nos portadores da DA, o nível de acetilcolina encontra-se diminuído, o que acontece ou por uma menor produção da enzima

acetiltransferase, que é responsável pela síntese da acetilcolina, ou por excessiva produção da enzima acetilcolinesterase, que degrada a acetilcolina (21). Logo, os neurônios de indivíduos com DA, em certas localizações do cérebro, começam a morrer mais rápido do que em indivíduos idosos não comprometidos pela DA.

E essa disfunção dos neurônios colinérgicos que estão envolvidos na atenção e na memória tem sido a base para a terapia colinérgica em indivíduos com DA, cujo tratamento tem como objetivo minorar os sintomas, aprimorando a função colinérgica (21). Todavia, até os dias atuais, todas as terapias experimentais “modificadoras da doença” para a DA falharam em demonstrar benefícios clínicos em indivíduos sintomáticos, incluindo indivíduos com declínio cognitivo leve (22) e com demência (23). Uma possibilidade para estes fracassos é que as drogas foram administradas muito tardiamente no curso do processo patológico da DA. Ou seja, no momento em que o primeiros sintomas da DA aparecem, substancial (e atualmente irreversível) perda neuronal e sináptica já ocorreu em regiões cerebrais críticas para funções cognitivas (24, 25).

Entretanto, um fator-chave que está mudando o diagnóstico e a terapêutica na DA é que já é possível identificar, através de amostras de fluido cérebro-vascular, neuroimagens de volumetria e neuroimagens funcionais, os marcadores neuropatológicos da DA em indivíduos cognitivamente saudáveis, ou seja, entre 5 a 10 anos antes do aparecimento dos sintomas clínicos da doença (26-28). Com isso, considera-se que a Doença de Alzheimer compreenda três fases: uma fase pré-sintomática, uma fase prodrômica (que seria o Declínio Cognitivo Leve) e, então, a fase de demência (22). No entanto, estudos têm mostrado que um terço dos indivíduos que possuem os marcadores neuropatológicos do Alzheimer não experimentam os sintomas de

declínio cognitivo durante a sua vida (12). Assim, o maior desafio das pesquisas atuais é identificar quem é propenso a converter o quadro de cognição normal para um quadro de declínio cognitivo que possivelmente vai evoluir para a demência propriamente dita.

A expressão da DA, portanto, é susceptível de ser multideterminada através de interações entre fatores de risco que se somariam a uma patologia clinicamente silenciosa, levando ao desenvolvimento do quadro clínico. Entre os fatores de risco não modificáveis, estão a idade (29), sexo (30, 31) e a influência genética (32). Consequentemente, há um crescente esforço na tentativa de identificar os fatores de risco modificáveis e fatores preventivos que possam atrasar o início da doença, retardando os sintomas de declínio cognitivo. São estabelecidos, como fatores de proteção, as atividades intelectuais (33), atividades físicas (33-35), escolhas alimentares saudáveis (36), engajamento social, e redução do estresse psicológico (33). Acredita-se que um nível de educação formal mais elevado e um estímulo do fluxo sanguíneo cerebral provocado por um exercício físico possam fornecer uma reserva cognitiva que permita aos indivíduos uma melhor “compensação” das mudanças no cérebro resultantes da DA (37-39), através da mobilização de recursos cerebrais alternativos.

O termo reserva cognitiva descreve a resistência da mente às lesões no cérebro, sendo determinada pelo número de neurônios e suas sinapses e pela arborização dendrítica associadas às estratégias cognitivas relacionadas ao estilo de vida (37-39). Assim, um indivíduo que utiliza uma rede neuronal mais eficiente, terá uma maior reserva cognitiva, mantendo-o assintomático por um período mais prolongado perante a presença de patologia cerebral (37, 39, 40).

Nos últimos anos, um fator que vem ganhando importância no campo dos fatores de proteção contra a demência e DA é a mastigação, que, através de mecanorreceptores e músculos

da região orofacial, geraria um impulso aferente até o hipocampo, provocando um aumento na atividade neuronal neste local e, conseqüentemente, um maior substrato cerebral nos circuitos diretamente relacionados à memória (41-43). A influência da mastigação sobre o aumento na atividade neuronal poderia ser semelhante a outros fatores protetores já bem estabelecidos em relação à reserva cognitiva, como a escolaridade e a atividade física (34, 44).

A plausibilidade para a influência da mastigação na função cognitiva tem sido investigada por estudos intervencionais em animais e humanos. Os estudos experimentais em modelo animal descrevem os efeitos neurobiológicos e cognitivo-comportamentais a curto e longo prazo como consequência de uma mastigação comprometida. Em geral, os testes são realizados com o auxílio de ratos/camundongos transgênicos, apresentando um envelhecimento acelerado (SAM - senescence-accelerated-mouse/mice), e sugerem que uma mastigação comprometida (causada pela perda de funcionalidade dos dentes molares, seja pela extração, redução das coroas ou ainda com a introdução de uma dieta exclusivamente macia), seria, a longo prazo, prejudicial às funções cognitivas devido à alterações neurobiológicas (45-54). Nessas condições, apesar de esses roedores ainda serem capazes de mastigar, a hipofunção oclusal provocaria alterações degenerativas e anormais nos mecanorreceptores da região orofacial, sugerindo um *feedback* sensorial suprimido da mastigação ao sistema nervoso central (SNC) (55-58).

Onozuka *et al.*, em 1999 (45) relacionaram perda dental e demência em camundongos com envelhecimento acelerado (SAM), sendo que, após realizarem desgastes coronários nos molares, constataram uma diminuição da capacidade de aprendizagem e uma menor densidade de neurônios no hipocampo desses animais. Os mesmos autores, mais tarde, corroboraram com os achados de Kato *et al.* (50), reportando uma diminuição da liberação de acetilcolina e da

atividade da acetilcolintransferase no hipocampo de camundongos que tiveram seus molares extraídos (46). Os autores chegaram à conclusão de que o estímulo aferente sensorial do sistema mastigatório teria uma importância na manutenção sináptica hipocampal, lembrando que a redução da atividade da acetilcolina-transferase, especialmente no córtex cerebral e hipocampo, é uma alteração característica em indivíduos com DA (20). Esta conclusão foi suportada também por outros estudos, os quais referiram uma redução das sinapses no córtex cerebral e no hipocampo de roedores, após limitarem a função mastigatória através da introdução de uma dieta exclusivamente macia (47-49). Esses estudos sugerem que a exiguidade da atividade de mecanorreceptores na região orofacial poderia estar relacionada a alterações neuropatológicas, pois, a longo prazo, poderia causar a diminuição de neurônios e, por conseguinte, aumentar a vulnerabilidade desses animais a *deficits* de memória e de aprendizado (47-49).

Em um mecanismo subjacente, o estudo de Eukuni *et al.* (52) observou que o estresse psicológico induzido pela desarmonia oclusal mantida durante oito semanas desencadeou um acúmulo de proteína β -amilóide no hipocampo de ratos pela sinalização de glicocorticóide.

Em síntese, os estudos em modelos animais trazem evidências de que uma diminuição da atividade mastigatória coincide com a deterioração crônica de funções comportamentais e fisiológicas, as quais são agravadas quando essa atividade diminuída persiste por um longo período (45). A deterioração de funções comportamentais é parcialmente revertida após os animais terem a sua oclusão reestabelecida (52, 53). Além disso, a extensão/intensidade das alterações cognitivas é maior em animais senis do que em animais jovens ou resistentes geneticamente à senescência (45, 46, 48, 53).

Essas evidências em modelos animais sugerem um mecanismo causal entre a mastigação e a função cognitiva, indicando que uma mastigação eficiente pode ter uma ação positiva e

preventiva na perda de cognição, enquanto que uma hipofunção mastigatória poderia causar uma deterioração morfológica e comportamental em animais. Tal mecanismo é suportado por três teorias (57). A primeira seria que a redução do estímulo aferente sensorial pela hipofunção mastigatória diminuiria a capacidade de neurogenese, pois, segundo os estudos que avaliaram esta característica em roedores, a hipofunção mastigatória induz uma redução na proliferação e diferenciação neuronal, e, conseqüentemente, uma redução da quantidade de neurônios no hipocampo (45, 54). A segunda teoria proposta sugere que a mastigação deficiente poderia provocar uma desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), sendo que um excesso de glicocorticoides no hipocampo suprime as funções de aprendizado e memória (59, 60). Por fim, uma disfunção colinérgica, provocada pela hipofunção mastigatória, levaria ao prejuízo de funções hipocampo-dependentes. Cabe salientar, aqui, que a ruptura do sistema colinérgico foi observada em roedores após a extração de molares (46, 50). Assim, essas alterações comportamentais e morfológicas relacionadas com a disfunção mastigatória parecem resultar principalmente da atividade reduzida das vias sensorio-motoras, do estresse crônico, ou ambos, em animais de laboratório.

Em humanos, quanto mais o hipocampo processa os estímulos aferentes sensoriais periféricos recebidos a partir do sistema mastigatório, uma melhor função do hipocampo é mantida (34). Assim, Van Praag (34) sustenta a hipótese de que a entrada sensorial normal do sistema mastigatório é essencial para manter as funções cognitivas, especialmente no hipocampo senil. Uma função mastigatória reduzida em uma idade jovem pode, a curto prazo, não afetar a função do hipocampo, pois o hipocampo recebe ricas entradas sensoriais contínuas através da atividade locomotora vigorosa dos órgãos sensoriais periféricos para manter a sua função. Na velhice, porém, a atividade locomotora é bastante reduzida (61), e órgãos periféricos senescentes

não fornecem informação sensorial suficiente para manter a função do hipocampo, levando a um declínio gradual (7, 59, 62). Nesta fase, a eliminação de entrada sensorial do órgão mastigatório poderia acelerar o processo senil no hipocampo.

Nesse sentido, estudos sugerem que o efeito positivo da mastigação sobre a função cognitiva seria mediado pelo aumento do fluxo sanguíneo cerebral provocado pelo estímulo agudo da atividade mastigatória (43, 63-65). Estudos recentes utilizando imagem por ressonância magnética funcional (RMf) suportam a hipótese de que a mastigação melhora a função do cérebro, particularmente, o desempenho de tarefas cognitivas sustentadas (43, 64, 65). Avaliações em que indivíduos mascararam chicletes sem componentes de odor e sabor, observaram que o estímulo mastigatório aumentou os níveis de oxigenação no cérebro, ou sinais de BOLD (blood oxygen level dependent contrast) (43, 64, 65). Além disso, ativações mais proeminentes ocorreram em áreas específicas relacionadas com a memória, como no córtex pré-motor direito, no tálamo, no hipocampo e no lobo parietal inferior.

Como provável resposta ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral, o efeito da goma de mascar também parece ter um efeito positivo nas funções cognitivas comportamentais, como a memória de trabalho avaliada através de testes de recordação imediata e tardia de palavras (66) (67). Com isso, pode-se dizer que o movimento de mascar induz um aumento do fluxo sanguíneo cerebral em regiões importantes para a cognição, acelerando ou recuperando o processo de memória de trabalho (43, 64-67). Adicionalmente, tem sido observado que a reabilitação protética de indivíduos com edentulismo total ou parcial também aumentou a perfusão cerebral, a qual está associada a uma melhor função cognitiva (68-70).

Esses estudos experimentais em humanos, entretanto, mostram o efeito agudo do estímulo mastigatório nas funções cognitivas. O efeito crônico dessa associação tem sido

explorado em estudos com desenho de caso-controle, transversal e longitudinal, através de variáveis exploratórias que incluem número de dentes, uso de prótese e habilidade mastigatória.

A ausência de 50% ou de mais de dentes naturais, especialmente em idades precoces, tem sido apontada como um fator de risco para desenvolver DA (46, 71, 72). Um período prolongado de edentulismo (>15 anos) (73) e perda dentária (74) é relacionado com um maior risco de uma baixa *performance* cognitiva global em indivíduos idosos. Edentulismo também é associado com uma baixa memória episódica em indivíduos cognitivamente saudáveis (75). Estudos longitudinais corroboram com esses resultados, uma vez que o risco de declínio cognitivo é maior em indivíduos edêntulos ou com poucos dentes remanescentes (76-78). Um menor número de dentes também foi correlacionado com um maior risco de demência em acompanhamentos longitudinais de quatro a 18 anos (76, 79-81), em indivíduos idosos. Uma relação negativa entre um alto funcionamento cognitivo (função executiva) e a presença de distúrbios temporomandibulares, dor orofacial, e dores de cabeça foi encontrada em indivíduos adultos saudáveis utilizando próteses totais, como também foi observada uma relação positiva entre a *performance* mandibular (força máxima de oclusão e mobilidade mandibular) e memória episódica (82). Múltiplas perdas dentárias e dificuldade mastigatória auto-reportadas foram associadas com o prejuízo do funcionamento cognitivo global em uma amostra com indivíduos idosos (83). Em mulheres idosas sofrendo de demência, a habilidade mastigatória foi significativamente mais baixa que em mulheres idosas sem demência (84).

Em resumo, tais estudos mostram que, tanto em modelos animais, quanto em humanos, uma menor função mastigatória é associada com um menor desempenho cognitivo. Não obstante, outros fatores têm sido sugeridos para explicar a relação entre saúde bucal e cognição.

Ser apto a manter uma dieta adequada, no intuito de manter um estado nutricional

saudável, poderia ter uma influência mediadora na relação entre mastigação e cognição (85-88), entre outros fatores, facilitando a neurogênese (34). Com o conhecimento dessas informações, pode-se inferir que a redução da mastigação poderia alterar a função cognitiva através da desnutrição, especialmente no caso de extrações. Em estudos em humanos, a perda de dentes ou desuso de próteses dentárias induziu um consumo inadequado de frutas e vegetais (89). No entanto, o estado nutricional não modificou a associação entre um baixo número de dentes e ausência de próteses com comprometimento cognitivo (72, 90).

Também vem sendo sugerido que o efeito da mastigação na função cognitiva poderia ser mediado pelo estresse, uma vez que a mastigação deficiente pode causar estresse, e que uma mastigação adequada poderia aliviar o estresse, tanto em humanos (91), quanto em animais (92). Regiões envolvidas em memória e em função executiva, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, respectivamente, são conhecidas por sua vulnerabilidade ao estresse (93).

Além desses mecanismos fisiológicos comumente sugeridos para explicar a relação entre mastigação e cognição, alguns outros também são mencionados. A doença periodontal, a qual implica em um risco para processos inflamatórios crônicos, poderia interagir com o sistema imunológico e funções cerebrais, implicando na progressão da doença de Alzheimer (94-96).

Outros especulam que talvez um traço genético aumente a propensão patológica e cause deterioração de ambos, cognição e função mastigatória (97). No entanto, qual destes mecanismos subjacentes é o apropriado para explicar a associação entre mastigação e cognição ainda é desconhecido. Embora não existam ensaios clínicos controlados randomizados que investiguem esta relação e esclareçam os mecanismos envolvidos, parece relevante revisar sistematicamente estudos de coorte prospectivos, como melhor evidência disponível para ilustrar o efeito de uma

possível relação bidirecional entre saúde bucal e cognição.

Além disso, a maioria dos estudos que investigaram a relação da saúde bucal/mastigação com a função cognitiva esteve baseada em dados odontológicos auto-relatados, os quais incluíram número de dentes e uso de prótese como variáveis exploratórias. Nenhum estudo epidemiológico investigou o efeito da qualidade funcional de próteses totais na função cognitiva de indivíduos edêntulos, embora alguns estudos experimentais tenham revelado o aumento da atividade cerebral em indivíduos que tiveram suas próteses totais ajustadas ou que receberam próteses novas funcionalmente adequadas (68-70). Assim, justifica-se a importância de estudos epidemiológicos que objetivem avaliar a influência da qualidade funcional da prótese e a habilidade mastigatória dos portadores dessas próteses na função cognitiva desses indivíduos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a relação entre saúde bucal e função cognitiva.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão sistemática e metáanálise de estudos de coorte prospectivos sobre a relação entre a saúde bucal e função cognitiva em indivíduos adultos.
- Avaliar a relação da qualidade funcional de próteses totais e habilidade mastigatória com o escore do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) em indivíduos idosos.

3 MANUSCRITOS

O corpo da presente tese é composto por dois manuscritos:

Manuscrito I: **“Oral health and Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies”**

Formatado para ser submetido no periódico *Journal of Dental Research*.

Manuscrito II: **“Cognitive status of edentate elders wearing complete denture: Does quality of denture matter?”**

Aceito para publicação no *Journal of Dentistry*.

3.1 Manuscrito I

Oral Health and Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies

Daiane Cerutti-Kopplin, Raphael Freitas de Souza, Motahare Ahmadi, Linda Booij, Dalva Maria Padilha, Elham Emami

ABSTRACT

Background and objective: Emerging evidence suggests that optimum oral health contributes to maintaining cognitive function. This review aims to systematically assess the association between oral health and cognitive status in an adult population.

Methods: Eligible study reports published between 1990 and 4 December 2014 were identified by searching the Medline (via Ovid), EMBASE, PsycINFO and Cochrane library databases. Pooled hazard ratios (HRs) with 95% confidence interval (CI) were calculated using a random effects model.

Results: From 1.251 identified articles, a total of 10 articles were included in the systematic review and eight in the meta-analysis. Random effects analysis showed that individuals with suboptimal dentition were at higher risk for developing cognitive decline (HR=1.28, 95% CI=1.15, 1.41) and dementia (HR=1.22, 95% CI=1.04, 1.43) than those with optimal dentition (≥ 20 teeth). The association between periodontal disease and cognitive status remains inconclusive.

Conclusion: These results suggest that tooth loss is associated with an increased risk of cognitive impairment. However, the evidence is limited due to the limited number of studies and high risk of bias within the studies.

Keywords: Cognitive; Dentures; Tooth loss; Mastication; Risk factors

INTRODUCTION

Emerging evidence suggests that optimal oral health contributes to maintaining cognitive function (1-6). Accordingly, this can indicate that preserving a good oral health status may prevent neurodegenerative diseases such as cognitive impairment and Alzheimer Disease. The potential beneficial effect of optimal oral health on cognitive status can be explained through three distinct mechanisms: i) Increased cerebral blood flow via masticatory stimulation (1, 4), ii) nutritional pathway (7-10) and iii) protection from periodontal disease induced-systemic-inflammation (11).

According to the first mechanism, masticatory sensory stimulation increases cerebral blood flow (2, 3, 12-15) and neurotransmitter function (1), which in turn could contribute to the maintenance of cognitive function (1-3, 12-14, 16-21). Alternatively, the nutritional pathway emphasizes the role of teeth in maintaining a healthy diet rich in antioxidants (cereals, fruits, and, vegetables) (7-10). In fact, evidence from epidemiological research strongly supports the role of anti-oxidants in cognitive function (22). Finally, chronic inflammation is recognized as playing a critical role in the pathogenesis of cognitive diseases (11). Therefore, it could be speculated that periodontal disease induced-inflammation can modulate cognitive function (23, 24). However, oral health and cognitive function are influenced by several other factors such as genetics, aging, life style, and systemic diseases that could confound their association. Hence, the link between oral health and cognitive function remains an area of controversy. Therefore, the objective of this review and meta-analysis was to to systematically assess the association between oral health and cognitive status in an adult population and synthesize prospective cohort studies on this topic.

MATERIAL & METHODS

Protocol and registration

This is a systematic review with an unpublished protocol. The PRISMA guidelines (25) were used

for the report.

Electronic searches and eligible criteria

In order to identify the relevant studies, electronic searches were carried out *via* OVID in Embase (1990 to 4 December 2014), MEDLINE (1990 to week 1, December 2014), PsycINFO (1990 to week 1, 2014), and the Cochrane Database of Systematic Reviews (1991 to 4th Quarter 2014), and were complemented by hand searching the list of references in the identified reviews (Table 1).

Manscripts were included in the review if they reported the results of cohort studies in individuals aged 18 years or older and with cognitive status/impairment as outcome of interest. No language restriction was considered. Studies were excluded if they were retrospective and if the exposures did not include one of the oral health indicators (e.g., periodontal disease, number of teeth, use of denture). Studies with insufficient data or those that examined primarily distinct mental health constructs including anxiety, stress, or other outcomes of no interest to this review were also excluded.

Search strategy

A detailed search strategy was developed for Medline via Ovid interface (Table 1) and was revised for each of the other three databases (Appendix 1). Two researchers (DCK, RFS) independently screened the titles and abstracts of each citation and identified eligible articles for full review. Disagreement between reviewers was discussed and resolved by consensus. All potential relevant studies were retained for full-text assessment (Fig. 1)

Data extraction

Data extraction was conducted independently by two reviewers (DC, MA) using a data extraction form. In order to avoid overlapping data, all the publications related to the same study were verified, and the most recent report was selected for outcome assessment. When necessary, an

email was sent to the authors of original papers to verify missing data or to ask clarification on reported data (26-31).

Assessment of the methodological quality and grading

Included studies were reviewed and assessed by two researchers (DCK, MA) independently according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines (32). Studies were classified according to the three categories established by Olmos et al. (33): (A) the study is in agreement with more than 80% of the STROBE criteria, (B) 50% to 80% of STROBE criteria were fulfilled, and (C) less than 50% of criteria could be achieved.

Data analysis

Meta-analyses were conducted to combine the results of the studies with similar exposures, similar outcome measures and with a minimum follow-up time of 12 months. Optimal dentition was defined as having a minimum of 20 teeth (36-49). Hazard ratios (HR) and odds ratios (OR) with 95% CI were pooled as a measure of association (34, 35). The analyses were carried out using a random effects model that accounts for inter-study variation (50).

The Cochran Q test and I^2 statistic were used to test heterogeneity between studies. An α error of $p < 0.10$ and I^2 of at least 50% were taken as indicators of heterogeneity. Subgroup analyses were planned in the case of heterogeneity across studies. Funnel plots were considered for the assessment of potential publication bias (51). All analyses were performed using Comprehensive Meta Analysis Version 2 (Biostat, Englewood, NJ, USA).

RESULTS

Study selection

In total, 1,251 non-duplicate study reports were identified from database searches. Only 42 articles

were eligible for full-text retrieval. Of these, 32 articles were excluded for the reasons presented in the flow diagram (Fig 1).

Characteristics of studies

The detailed characteristics of the ten studies included in the review are shown in Tables 2 and 3. Apart from Shimazaki et al. (48), all other studies on the relationship between oral health and cognitive status were secondary data analyses and ad-hoc in nature with a sample ranging from 101 (31) to 11,140 individuals (52). Data were obtained from cohort or surveillance studies conducted in the United States (27, 30, 31, 53, 54), Sweden (26), France (29), and Japan (28, 48). The latest publication was from 2014 (26, 53), and the earliest from 2001 (48).

In four studies, the reported outcome was cognitive decline (27, 30, 48, 53), in five was dementia (26, 28, 29, 31, 54), and one study reported both of these outcomes (52).

Cognitive decline was ascertained during follow-ups ranging from four (28) to 32 years (30). Four studies measured and reported cognitive status at baseline and at the last follow-up (26, 28, 48, 54). One study reported the cognitive status at each annual follow-up (31) and the other five studies assessed this outcome every two (27, 29, 52), three (30), or four years (53).

The diagnosis of cognitive decline or dementia was based on the patient's medical record (28, 48, 54) or via clinical or standard neuropsychological examination by a neurologist, psychiatrist, or other health professionals (26, 27, 29-31, 52, 53). Genetic predisposition to dementia (26, 31, 53) as well as depressive symptoms (27, 29, 52) was assessed in three studies.

Oral health status or oral diseases (tooth loss, periodontal disease) was assessed by clinical examination/full mouth radiograph in four studies (29-31, 48) and by self-administrated questionnaires in the six other included studies (26-28, 52-54). Tooth loss was the primary oral health indicator in all studies. Only half of the included studies assessed and reported on

periodontal disease (29-31, 52, 53).

Quality of reports

The two reviewers were in complete agreement regarding the quality of studies reports. According to the Olmos classification (32), three studies had a high grade quality (“A”), fulfilling more than 80% of the STROBE criteria. Seven studies had a moderate level of quality (“B”), thus achieving 50–80% of STROBE criteria (Table 4).

All studies reported the sample size of the original cohort as well as the sample size used for the actual data analysis. However, none of the studies provided sample size estimation or power calculation based on the study objective. Two studies reported on loss to follow-up (29, 54), and only one study gave details on missing data (28). Most studies reported on subgroup and sensitivity analyses (26, 28-31, 48, 52-54). In order to reduce the risk of bias, all studies considered a number of confounders in their statistical analyses. All studies provided information on the source of funding, except one (27).

Periodontal disease, cognitive decline, and dementia

The five studies that examined the relation between periodontal disease and cognitive decline or dementia (29-31, 52, 53) showed conflicting results.

Kaye et al. (30) followed 597 men over a period of 32 years and showed that progression of alveolar bone loss or pocket depth could increase the risk of cognitive decline by 2 to 5%. According to this study, periodontal disease progression predicted cognitive decline (for spatial copying task: HR=1.03, CI=1.01–1.06; for MMSE score: HR=1.04, CI=1.01–1.09). However, this association was not seen in the other four studies (29, 31, 52, 53).

Tooth loss, cognitive decline and dementia

As presented in Tables 2 and 3, according to the majority of studies (27, 28, 30, 31, 52, 54) tooth

loss was a predictor of cognitive decline and dementia even after adjusting for several confounders. However, the studies by Shimazaki et al. (48), Hansson et al. (26), and Naorungroj et al. (53) did not show this association. In the study by Arrivé et al. (29), a significant interaction ($p=0.002$) was found between education level and number of missing teeth. The hazard ratio for dementia was 1.27 (95% CI: 0.70–2.31; $p=0.429$) in persons with more than ten missing teeth and with higher levels of education and 0.40 (95% CI: 0.17–0.94; $p=0.03$) in those edentate with lower levels of education.

Since number of tooth loss was the only variable that was measured in all studies, a meta-analysis was conducted to pool the study results based on this indicator of oral health. As dementia was reported as a distinct outcome in six articles, two separate analyses were conducted.

The pooled results showed that individuals with less than 20 teeth (suboptimal dentition) compared to those with optimal dentition (≥ 20 teeth) were at higher risk for cognitive decline (HR= 1.28, 95% CI: 1.15–1.41; $Z = 4.72$; $p<0.0001$; $I^2= 0\%$, $p=0.419$) (Figure 2) and dementia (HR= 1.22, 95% CI: 1.04–1.43; $Z = 2.48$; $p=0.013$; $I^2= 33\%$, $p=0.185$) (Figure 3).

Publication bias

A funnel plot was not considered, because less than 10 studies were available for the meta-analysis. In such situations, the test for asymmetry is not powerful enough to distinguish chance from real asymmetry (55).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first systematic review and meta-analysis to investigate the effect of oral health on cognitive status. The results indicate that individuals with suboptimal dentition (<20 teeth) have 28% increased risk of cognitive decline and 22% increased risk of dementia.

These results are broadly in support of previous human and animal study findings (2, 12, 13, 15,

56) on this topic and strengthen the hypothesis that tooth loss is likely to increase the risk of systemic disease (57-59).

Previous research suggests three plausible mechanisms that may account for the association between tooth loss and cognitive impairment. First, tooth loss may lead to cognitive decline via reducing the mastication-induced sensory stimulation to the brain (60-65). Our findings showed that only one of the six studies on the association between tooth loss and dementia (29) had opposing results to others. In that study, tooth loss was associated with a lower risk of dementia, but only in people with low education levels. The authors of the study related this unexpected finding to the suppression of inflammation by tooth extraction. We appreciate the response of the authors to our suggestion to send us the result of the adjusted model, considering education as an independent variable. These supplemental data analysis, showed that education acts as a confounding factor for this association.

In the present meta-analysis, a presence of at least 20 teeth was used to define optimal dentition based on the literature review (36-49). According to this analysis, it could be inferred that individuals with suboptimal dentition may experience cognitive impairment later in their life.

Second, dentition status can be linked to cognitive impairment via the nutritional pathway (28, 54). In fact, suboptimal dentition and inadequate masticatory performance have been shown to be associated with poor nutritional intake (66, 67), one of the risk factors for cognitive decline/dementia (7-10). However, the findings of this review did not support the role of nutrition in the dental-cognitive status pathway. However, this could be explained by the use of non-sensitive instrument for nutritional assessment. In fact, in the studies included (28-30, 52, 54) in this review, body mass index (BMI) was used as a proxy for nutritional assessment (28-30, 52, 54). While BMI is suggested as a tool for nutritional screening, it could not replace comprehensive

nutritional evaluation (68, 69). Finally, it has been hypothesized that the presence of periodontal disease may play a role in cognitive diseases (23, 24). However, this review showed conflicting results in this regard; From a total of five studies (29, 31, 52, 53), only in one study a statistically significant association was found between periodontal condition and cognitive status (30). However, the wide variability in periodontal measurement methods used in the included studies hampers data interpretation in this regard. Furthermore, the majority of reviewed studies did not include data on inflammatory biomarkers. These type of data could be used to provide evidence on the role of periodontal disease in cognitive impariment and thus could facilitated the interpretation of the findings. (24).

A strength of the present review is its focus on cohort research design. Compared to retrospective and cross-sectional studies, prospective cohort provides more reliable results, since it reduces the risk of recall bias and measurement errors.

Nonetheless, this meta-analysis has some limitations. First, there was considerable variation in outcome measures and how these were reported in a number of areas: type and version of neurocognitive testing tool, time period of the follow-up, data reporting method, and severity of cognitive decline and dementia among individuals. Based on these issues, we used a random-effects model to account for this variability (55). Secondly, we should be cautious when interpreting these data, considering risk of bias and methodological quality of studies included in this review (32). For instance, the majority of the included studies did not explain how the missing data were addressed or they didn't provide sample size or power calculation. Finally, the small number of included studies did not allow us to test for publication bias.

The results of our systematic review highlight the need for well-designed cohort studies to determine the causal association between oral status and cognitive function. A fruitful area of

research could also be to include assessments of brain processes by the use of neuro-imaging techniques. This may help to better explain the underlying mechanism of the association of oral health with cognitive function.

In conclusion, there is a need for multidisciplinary clinical care and research in the screening and treatment of cognitive disorders.

Acknowledgements:

The authors would like to gratefully acknowledge the help of Mr. Dupont Patrice (librarian, Université de Montréal) for the design of the search strategy.

Sources of funding:

Daiane Cerutti-Kopplin received a scholarship from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brazil. Dr. Booij holds a new investigator award from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). Dr. Emami holds a CIHR clinician-scientist award and funds for new investigators from the Fonds de Recherche du Québec-Santé.

Conflict of interest:

No conflict of interest has been declared by the authors.

Authors' contributions:

All the authors contributed to drafts, critically revised the manuscript, and approved the final version.

REFERENCES

1. Weijenberg RAF, Scherder EJA, Lobbezoo F. Mastication for the mind--the relationship between mastication and cognition in ageing and dementia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):483-97.

2. Onozuka M WK, Mirbod SM, Ozono S, Nishiyama K, Karasawa N, et al. . Reduced mastication stimulates impairment of spatial memory and degeneration of hippocampal neurons in aged SAMP8 mice. 1999;826(1):148-53.
3. Hirano Y, Obata T, Kashikura K, Nonaka H, Tachibana A, Ikehira H, et al. Effects of chewing in working memory processing. *Neurosci Lett*. 2008;436(2):189-92.
4. Ono Y, Yamamoto T, Kubo KY, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *Journal of oral rehabilitation*. 2010;37(8):624-40.
5. Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, Reynolds CA, et al. Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. *Alzheimer's and Dementia*. 2006;2(2):110-7.
6. Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. *J Alzheimers Dis*. 2012;28(3):613-24.
7. De Marchi RJ, Hugo FN, Hilgert JB, Padilha DM. Association between number of teeth, edentulism and use of dentures with percentage body fat in south Brazilian community-dwelling older people. *Gerodontology*. 2012;29(2):e69-76.
8. Hilgert JB, Hugo FN, de Sousa Mda L, Bozzetti MC. Oral status and its association with obesity in Southern Brazilian older people. *Gerodontology*. 2009;26(1):46-52.
9. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A, 3rd. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(3):627-35.

10. Hildebrandt GH, Dominguez BL, Schork MA, Loesche WJ. Functional units, chewing, swallowing, and food avoidance among the elderly. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1997;77(6):588-95.
11. Cunningham C, Hennessy E. Co-morbidity and systemic inflammation as drivers of cognitive decline: new experimental models adopting a broader paradigm in dementia research. *Alzheimer's research & therapy*. 2015;7(1):33.
12. Maeda N KT, Osawa K, Yamamoto Y, Sumida H, Masuda T, et al. Effects of long-term intake of a fine-grained diet on the mouse masseter muscle. *Acta Anat (Basel)*. 1987;128(4):326-33.
13. Hosoi T MM, Shibuya N, Yoneyama Y. Influence of denture treatment on brain function activity. *Japanese Dental Science Review*. 2011;47:56-66.
14. Scherder E, Posthuma W, Bakker T, Vuijk PJ, Lobbezoo F. Functional status of masticatory system, executive function and episodic memory in older persons. *Journal of oral rehabilitation*. 2008;35(5):324-36.
15. Morokuma M. Influence of the functional improvement of complete dentures on brain activity. *Nihon Hotetsu Shika Gakkai zasshi*. 2008;52(2):194-9.
16. Terasawa H, Hirai T, Ninomiya T, Ikeda Y, Ishijima T, Yajima T, et al. Influence of tooth-loss and concomitant masticatory alterations on cholinergic neurons in rats: immunohistochemical and biochemical studies. *Neuroscience research*. 2002;43(4):373-9.
17. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. 1996;153(10 Suppl):1-31.

18. Moriya S, Tei K, Murata A, Muramatsu M, Inoue N, Miura H. Relationships between Geriatric Oral Health Assessment Index scores and general physical status in community-dwelling older adults. *Gerodontology*. 2012;29(2):e998-1004.
19. Kim J-M, Stewart R, Prince M, Kim S-W, Yang S-J, Shin I-S, et al. Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in a Korean community population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007;22(9):850-5.
20. Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Iwamoto J, Tomioka K, et al. Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive impairment: Findings from the fujiwara-kyo study. *Behavioral and Brain Functions*. 2010;6:77.
21. Lexomboon D, Trulsson M, Wardh I, Parker MG. Chewing ability and tooth loss: Association with cognitive impairment in an elderly population study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(10):1951-6.
22. Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *American journal of epidemiology*. 2004;159(10):959-67.
23. Socransky SS, Haffajee AD. The nature of periodontal diseases. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 1997;2(1):3-10.
24. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(18):2237-42.
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):1006-12.

26. Hansson P, Eriksson Sorman D, Bergdahl J, Bergdahl M, Nyberg L, Adolfsson R, et al. Dental status is unrelated to risk of dementia: A 20-year prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(5):979-81.
27. Reyes-Ortiz CA, Luque JS, Eriksson CK, Soto L. Self-reported tooth loss and cognitive function: Data from the Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (Hispanic EPESE). *Colomb Med*. 2013;44(3):139-45.
28. Yamamoto T, Kondo K, Hirai H, Nakade M, Aida J, Hirata Y. Association between self-reported dental health status and onset of dementia: a 4-year prospective cohort study of older Japanese adults from the Aichi Gerontological Evaluation Study (AGES) Project. *Psychosom Med*. 2012;74(3):241-8.
29. Arrive E, Letenneur L, Matharan F, Laporte C, Helmer C, Barberger-Gateau P, et al. Oral health condition of French elderly and risk of dementia: a longitudinal cohort study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2012;40(3):230-8.
30. Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A, 3rd, Dietrich T, Garcia RI. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(4):713-8.
31. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(10):1314-22; quiz 81-2.
32. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of clinical epidemiology*. 2008;61(4):344-9.

33. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2008;40(1):46-53.
34. de Craen AJ, Gussekloo J, Vrijksen B, Westendorp RG. Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia. *American journal of epidemiology*. 2005;161(2):114-20.
35. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 1992;135(11):1301-9.
36. Cushing AM, Sheiham A, Maizels J. Developing socio-dental indicators--the social impact of dental disease. *Community dental health*. 1986;3(1):3-17.
37. Rosenoer LM, Sheiham A. Dental impacts on daily life and satisfaction with teeth in relation to dental status in adults. *Journal of oral rehabilitation*. 1995;22(7):469-80.
38. Witter DJ, van Palenstein Helderma WH, Creugers NH, Kayser AF. The shortened dental arch concept and its implications for oral health care. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1999;27(4):249-58.
39. Yurkstas A. The effect of masticatory exercise on the maximum force tolerance of individual teeth. *J Dent Res*. 1953;32(3):322-7.
40. Morita I, Nakagaki H, Kato K, Murakami T, Tsuboi S, Hayashizaki J, et al. Relationship between number of natural teeth in older Japanese people and health related functioning. *Journal of oral rehabilitation*. 2007;34(6):428-32.

41. Akifusa S, Soh I, Ansai T, Hamasaki T, Takata Y, Yohida A, et al. Relationship of number of remaining teeth to health-related quality of life in community-dwelling elderly. *Gerodontology*. 2005;22(2):91-7.
42. Sarita PT, Witter DJ, Kreulen CM, Van't Hof MA, Creugers NH. Chewing ability of subjects with shortened dental arches. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003;31(5):328-34.
43. Armellini D, von Fraunhofer JA. The shortened dental arch: a review of the literature. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2004;92(6):531-5.
44. Kanno T, Carlsson GE. A review of the shortened dental arch concept focusing on the work by the Kayser/Nijmegen group. *Journal of oral rehabilitation*. 2006;33(11):850-62.
45. Kayser AF. Shortened dental arches and oral function. *Journal of oral rehabilitation*. 1981;8(5):457-62.
46. Awad MA. Shortened dental arches may cause chewing difficulties. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2004;4(4):302-3.
47. Recent advances in oral health. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization technical report series*. 1992;826:1-37.
48. Shimazaki Y, Soh I, Saito T, Yamashita Y, Koga T, Miyazaki H, et al. Influence of dentition status on physical disability, mental impairment, and mortality in institutionalized elderly people. *J Dent Res*. 2001;80(1):340-5.
49. Sheiham A, Steele JG, Marcenes W, Lowe C, Finch S, Bates CJ, et al. The relationship among dental status, nutrient intake, and nutritional status in older people. *J Dent Res*. 2001;80(2):408-13.
50. Borenstein M HL, Higgins JPT, Rothstein HR *Introduction to meta-analysis*. . New York, NY: Wiley; 2009. 450 p.

51. Petitti DB. Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine. 1st edition ed. New York, NY: Oxford University Press Inc; 2000.
52. Batty GD, Li Q, Huxley R, Zoungas S, Taylor BA, Neal B, et al. Oral disease in relation to future risk of dementia and cognitive decline: prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Eur Psychiatry*. 2013;28(1):49-52.
53. Naorungroj S. Oral health and cognitive function in the atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*. 2014;74(9-B(E)):No Pagination Specified.
54. Paganini-Hill A, White SC, Atchison KA. Dentition, dental health habits, and dementia: the Leisure World Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(8):1556-63.
55. Higgins JPT GSe. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* <http://www.cochrane-handbook.org>.2011.
56. Watanabe K, Ozono S, Nishiyama K, Saito S, Tonosaki K, Fujita M, et al. The molarless condition in aged SAMP8 mice attenuates hippocampal Fos induction linked to water maze performance. *Behavioural brain research*. 2002;128(1):19-25.
57. Liljestrand JM, Havulinna AS, Paju S, Mannisto S, Salomaa V, Pussinen PJ. Missing Teeth Predict Incident Cardiovascular Events, Diabetes, and Death. *J Dent Res*. 2015.
58. Wang RS, Hu XY, Gu WJ, Hu Z, Wei B. Tooth loss and risk of head and neck cancer: a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(8):e71122.

59. Andreas Zenthofer A, Rammelsberg P, Cabrera T, Hassel A. Prosthetic rehabilitation of edentulism prevents malnutrition in nursing home residents. *The International journal of prosthodontics*. 2015;28(2):198-200.
60. Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K, et al. Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res*. 2002;81(11):743-6.
61. Hirano Y, Obata T, Takahashi H, Tachibana A, Kuroiwa D, Takahashi T, et al. Effects of chewing on cognitive processing speed. *Brain and cognition*. 2013;81(3):376-81.
62. Ekuni D, Endo Y, Tomofuji T, Azuma T, Irie K, Kasuyama K, et al. Effects of apoE deficiency and occlusal disharmony on amyloid-beta production and spatial memory in rats. *PloS one*. 2013;8(9):e74966.
63. Onozuka M, Watanabe K, Fujita M, Tomida M, Ozono S. Changes in the septohippocampal cholinergic system following removal of molar teeth in the aged SAMP8 mouse. *Behavioural brain research*. 2002;133(2):197-204.
64. Yamamoto T, Hirayama A. Effects of soft-diet feeding on synaptic density in the hippocampus and parietal cortex of senescence-accelerated mice. *Brain research*. 2001;902(2):255-63.
65. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *American journal of public health*. 2005;95 Suppl 1:S144-50.
66. Krall E, Hayes C, Garcia R. How dentition status and masticatory function affect nutrient intake. *J Am Dent Assoc*. 1998;129(9):1261-9.

67. De Marchi RJ, Hugo FN, Hilgert JB, Padilha DM. Association between oral health status and nutritional status in south Brazilian independent-living older people. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2008;24(6):546-53.
68. Bahat G, Tufan F, Saka B, Akin S, Ozkaya H, Yucel N, et al. Which body mass index (BMI) is better in the elderly for functional status? *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(1):78-81.
69. Mascie-Taylor CG, Goto R. Human variation and body mass index: a review of the universality of BMI cut-offs, gender and urban-rural differences, and secular changes. *Journal of physiological anthropology*. 2007;26(2):109-12.
70. Stein PS, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2012;8(3):196-203.
71. Horsley T, Dingwall O, Sampson M. Checking reference lists to find additional studies for systematic reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(8):Mr000026.

Table 1. Search strategy developed for Medline (via Ovid)

Search (#)	Queries
1	cognition disorders/ or mild cognitive impairment/ or exp dementia/ or Cognition/
2	exp Memory/
3	cogniti* or dementia* or alzheimer* or memory or memori* or overinclusion*
4	1 or 2 or 3
5	exp denture, complete/ or exp denture, partial/
6	exp Oral Hygiene/ or exp Dental Care for Aged/ or exp Oral Health/ or exp bite
7	Periodontal Diseases/ or Tooth Loss/ or exp Periodontitis/
8	(Parodontoses or Parodontosis or Periodontitis).mp. [mp=title, abstract, original
9	(masticat* or chew* or edent* or tooth loss or tooth losses or periodont*).mp.
10	(dental or Oral Health or oral hygiene or prosthetic rehabilitation or prosthetic
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
12	Cohort studies/ or exp Longitudinal studies/
13	longitudinal or prospective or incidence study or incidence studies or incidence
14	12 or 13
15	4 and 11 and 14
16	Humans/
17	humans or human or woman or women or men or man or elderly or aged or
18	16 or 17
19	15 and 18
20	limit 19 to yr="1990 -Current"

Table 2 Characteristics of the included studies and summary of the study results on the association of dental status and cognitive decline.

Author Year Survey Country	Sample size at last follow-up (M/F)	Age: Mean \pm SD, median (min-max) (years)	Years of follow-up	Baseline assessment of dentition status	% Edentate individuals	Assessment of dementia	Independent variables	Results
Shimazaki et al. (2001) Japan	517 (121/396)	79.7 \pm 7.5	6	Clinical examination: -Number of teeth -Use of denture	46.8%	Medical records, classification according to a three-point likert scale (good, fair or poor)	Age, physical health, type of institution and having cerebrovascular disorder	156 individuals developed cognitive decline. No statistically significant association was found between cognitive decline and dental status
Kaye et al. (2010) USA	597 (597/0)	45.5 (28 – 70)	32	Clinical examination: -Number of teeth -Periodontal condition	5%	Neuropsychological testing MMSF score SCT	Age, education, smoking, diabetes, additional comorbidities, medication use, dietary intake.	Each tooth lost per decade since the baseline dental examination increased the risks of low MMSE score (HR=1.09 CI=1.01, 1.18) and low spatial copying score (HR=1.12 CI=1.05, 1.18). Risks were greater per additional tooth with progression of alveolar bone loss (spatial copying: HR=1.03 CI=1.01, 1.06), probing pocket depth (MMSE: HR=1.04 CI=1.01, 1.09; spatial copying: HR=1.04 CI=1.01, 1.06).
Batty et al. (2013) 20 countries	11,140 (6,405/4,735)	(55 – 88)	5	Self-report: -Number of teeth -Periodontal condition	21.1%	Neuropsychological testing MMSF score	Age, sex and several cardiovascular disease-related risk factors (including socioeconomic, psychological/behavioural and physiological factors).	1,806 individuals developed cognitive decline. Edentate individuals (HR=1.39 CI=1.21, 1.59) or those with fewer teeth (HR=1.23 CI= 1.10, 1.38) had the higher risk of cognitive decline than others.
Reyes-Ortiz et al. (2013) HISPANIC EPSEF USA	1,967 (795/1,172)	≥ 65	5	Self-administered questionnaire: -Number of teeth	43.6%	Neuropsychological testing MMSF score Global domains	Age, sex, education, language, last dental visit, near vision impairment, hypertension, diabetes, heart attack, stroke, depressive symptoms and ADL.	Individuals with the fewer teeth had the higher risk of developing cognitive decline than others. Longitudinal-mixed models showed a greater decline in total MMSE when compared to those with more teeth (13–32) of 0.12 fewer points each year (SE \pm 0.05, $p < 0.01$).
Naorungrroj et al. (2014) USA	911 (352/559)	64.7 \pm 4.3	8	Clinical examination: -Number teeth -Periodontal condition	13.8%	Neuropsychological testing DWR, DSS, WF	Age, sex, education, apolipoprotein e4 allele, race, income, cardiovascular risk factors, stroke and coronary heart disease.	No statistically significant association was found between cognitive decline and dental status.

ADL=Activities of Daily Living; BMI=Body Mass Index; CI=95% Confidence Interval; DSM IV=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; DSS=Digit Symbol Substitution; DWR=Delayed Word Recall;

HR=Hazard ratio; M/F=Male/Female; MMSE=Mini Mental State Examination; SCT=Spacial Copying Task; WF=Word Fluency

Table 3 Characteristics of the included studies and summary of the study results on the association of dental status and dementia.

Author Year Survey Country	Sample size at last follow-up (M/F)	Age: Mean \pm SD, median (min-max) (years)	Years of follow-up	Baseline assessment of dentition status	Edentate individuals %	Assessment of dementia	Independent variables	Results
Stein et al. (2007) Nim Study USA	101 (0/101)	84 (75 – 98)	10	Patients Dental/medical records: -Number of teeth -Use of dentures -Periodontal condition	NA	Neuropsychological testing MMSE score ADL, DWR, DSS, WF	Age, education and apolipoprotein e4 allele.	32 individuals developed dementia. Individuals with the fewer teeth had the higher risk of developing dementia than others (HR=2.20, CI=1.1, 4.5).
Arrivé et al. (2011) PAQUID France	405 (184/221)	70 (66 – 80)	15	Clinical examination: -Number of teeth -Periodontal condition	NA	Neuropsychological testing DSM-III R	Sex, BMI, alcohol intake, diabetes, depressive symptoms, hypertension, and history of vascular disease.	72 individuals developed dementia. Individuals with lower education and fewer teeth had statistically significant lower risk of dementia (HR=0.30, CI=0.11, 0.79). However, when adjusted for the education (combined high education and low education categories) the association became non significant.
Paganini-Hill et al. (2012) Leisure World Cohort USA	5,468 (1,733/3,735)	81 (52 – 105)	18	3.1.1 Self-administered questionnaire: -Number of teeth -Use of dentures	11%	Neuropsychological testing MMSE score Patients medical records	Age, education, smoking, BMI, alcohol/coffee intake, medication use, diabetes, high blood pressure, angina pectoris, heart attack, stroke, rheumatoid arthritis, cancer, head trauma, and family history of dementia.	1,145 individuals developed dementia. Men with fewer teeth and those without dentures had the higher risk of dementia (HR=1.91 CI=1.13, 3.21) than others. This association was not statistically significant in women.
Yamamoto et al. (2012) AGES Japan	4,425 (2,159/2,266)	72.7 \pm 5.9	4	Self-administered questionnaire: -Number of teeth -Use of dentures	53.2%	Validated multi-dimensional dementia assessment questionnaire (developed by Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan)	Age, household income, BMI, presence of illness, alcohol intake, exercise and forgetfulness.	220 individuals developed dementia. Individuals with the fewest teeth without dentures had the highest risk of dementia (HR=1.85 CI=1.04, 3.31).
Batty et al. (2013) ADVANCE 20 countries	11,140 (6,405/4,735)	55 – 88	5	Self-administered questionnaire: -Number of teeth	21.1%	Neuropsychological testing MMSE score DSM-IV	Age, sex and several cardiovascular disease-related risk factors.	109 individuals developed dementia. Edentate individuals (HR=1.48 CI=1.24, 1.78) or those with fewer teeth (HR=1.24 CI=1.05, 1.46) had the higher risk of dementia than others.
Hansson et al. (2014) Betula Sweden	2,075 (917/1158)	71.2 \pm 8.2	20	Self-administered questionnaire: -Number of teeth -Use of dentures	25.3%	Neuropsychological testing DSM-IV	Age, sex, education and apolipoprotein e4 allele.	403 individuals developed dementia. No statistically significant association was found between dementia and dental status.

ADL=Activities of Daily Living; BMI=Body Mass Index; CI=95% Confidence Interval; DSM IV=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; DSS=Digit Symbol Substitution; DWR=Delayed Word Recall; HR=Hazard ratio; M/F=Male/Female; MMSE=Mini Mental State Examination; SCT=Spacial Copying Task; WF=Word Fluency

Table 4. Classification of studies according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology statement.

Study	Fulfilled STROBE criteria (%)	Level of quality
Shimazaky et al., 2001	68.2	B
Stein et al., 2007	77.3	B
Kaye et al., 2010	77.3	B
Arrivé et al., 2011	90.9	A
Paganini Hill et al., 2012	81.8	A
Yamamoto et al., 2012	86.4	A
Batty et al., 2013	72.7	B
Reyes-Ortiz et al., 2013	59.1	B
Hansson et al., 2014	50.0	B
Naorungroj et al., 2014	77.3	B

(A) the study is in agreement with more than 80% of the STROBE criteria, (B) 50% to 80% of STROBE criteria were fulfilled, and (C) less than 50% of criteria could be achieved.

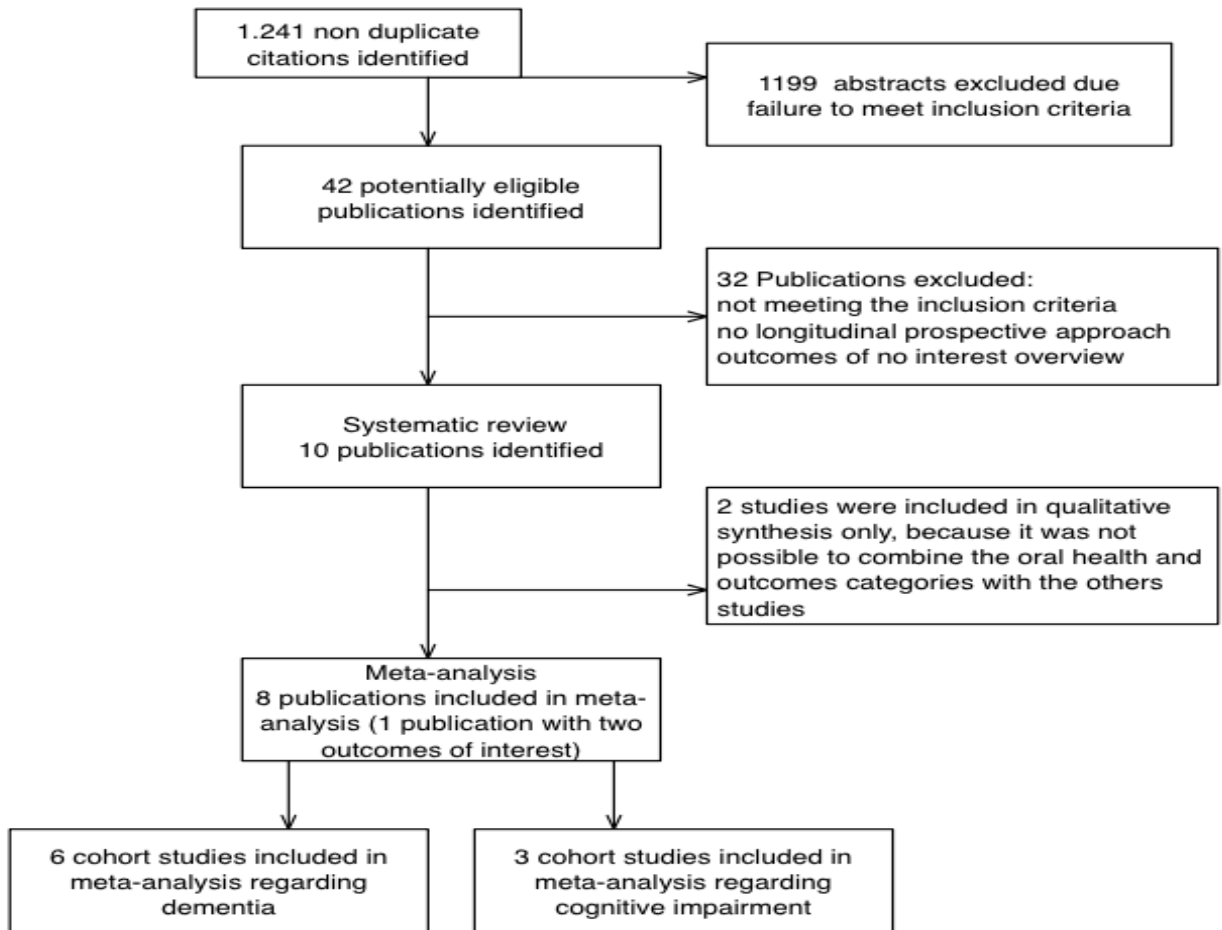
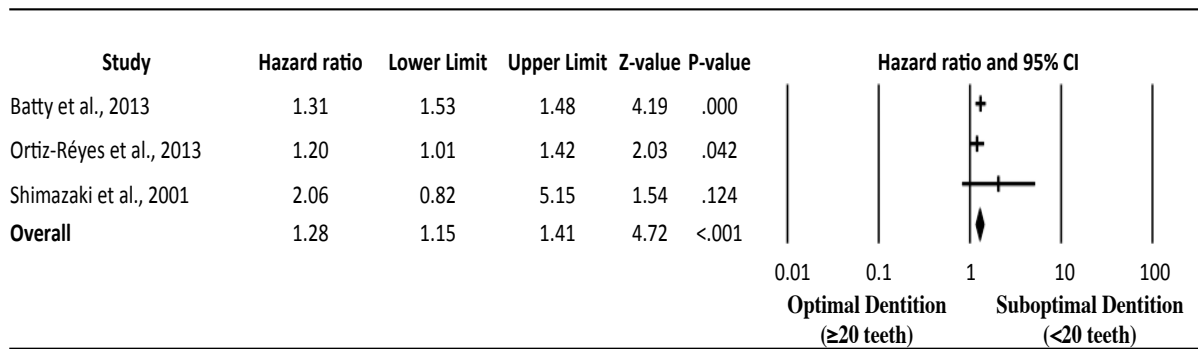
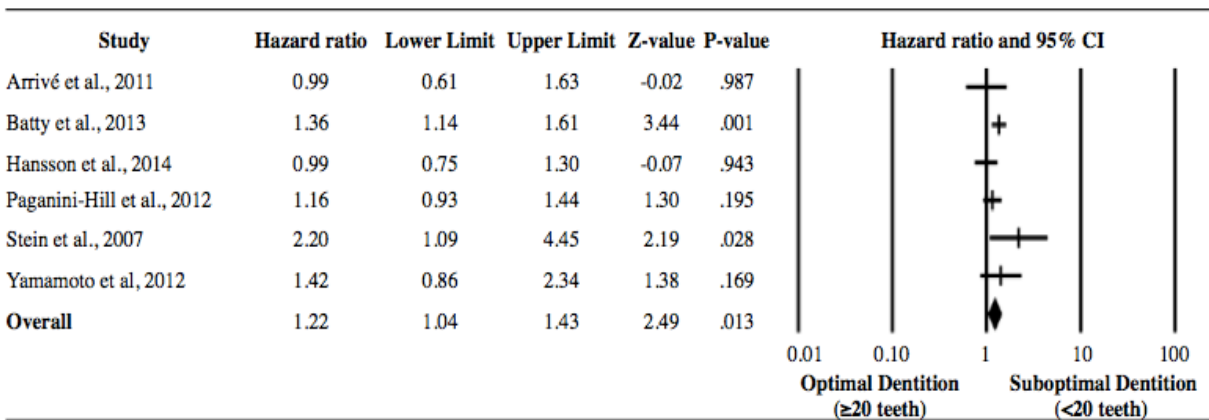


Figure 1: Flow chart of publication assessment and selection for inclusion in the systematic review and for meta-analysis.



Heterogeneity: $\text{Tau}^2=0.000$, $Q=1.74$, $df=2$, $p=0.42$, $I^2=0.000$

Figure 2. Forest plot showing the association of dentition status with the risk of cognitive decline.



Heterogeneity: $\text{Tau}^2=0.012$, $Q=7.52$, $df=5$, $p=0.185$, $I^2=33.49$

Figure 3. Forest plot showing the association of dentition status with the risk of dementia.

Supplementary information

Database(s): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

#	Searches	Results
1	cognitive defect/ or alzheimer disease/ or dementia/ or memory/ or Memory	358830
2	(cogniti* or dementia* or amentia* or alzheimer* or memory or	736269
3	1 or 2	742684
4	dental health/ or dentistry/ or mastication/ or periodontal disease/ or	191295
5	(masticat* or chew* or edent* or teeth or tooth loss or tooth losses or	183125
6	(dental or Oral Health or oral hygiene or prosthetic rehabilitation or	582495
7	4 or 5 or 6	700268
8	longitudinal study/ or Cohort analysis/ or prospective study/ or followup/	1139751
9	(longitudinal or prospective or incidence study or incidence studies or	2043178
10	8 or 9	2043178
11	3 and 7 and 10	936
12	Humans/	15127509
13	(humans or human or woman or women or men or man or elderly or aged or	17525396
14	12 or 13	17525396
15	11 and 14	905
16	limit 15 to yr="1990 -Current"	881
17	limit 16 to embase	692

Database(s): Embase 1974 to 2014 December 04

#	Searches	Results
1	cognitive defect/ or alzheimer disease/ or dementia/ or memory/ or	358830
2	(cogniti* or dementia* or amentia* or alzheimer* or memory or	736269
3	1 or 2	742684
4	dental health/ or dentistry/ or mastication/ or periodontal disease/ or	191295
5	(masticat* or chew* or edent* or teeth or tooth loss or tooth losses or	183125
6	(dental or Oral Health or oral hygiene or prosthetic rehabilitation or	582495
7	4 or 5 or 6	700268
8	longitudinal study/ or Cohort analysis/ or prospective study/ or followup/	1139751
9	(longitudinal or prospective or incidence study or incidence studies or	2043178
10	8 or 9	2043178
11	3 and 7 and 10	936
12	Humans/	15127509
13	(humans or human or woman or women or men or man or elderly or	17525396
14	12 or 13	17525396
15	11 and 14	905
16	limit 15 to yr="1990 -Current"	881
17	limit 16 to embase	692

Database(s): PsycINFO 1806 to December Week 1 2014

#	Searches	Results
1	cognition/ or cognitive assessment/ or cognitive impairment/ or exp	144019
2	(cogniti* or dementia* or amentia* or alzheimer* or memory or	575088
3	1 or 2	575447
4	exp oral health/ or dentistry/ or chewing/	1361
5	(masticat* or chew* or edent* or teeth or tooth loss or tooth losses or	4176
6	(dental or Oral Health or oral hygiene or prosthetic rehabilitation or	9163
7	4 or 5 or 6	12557
8	exp longitudinal studies/ or Cohort analysis/ or Followup Studies/	28552
9	(longitudinal or prospective or incidence study or incidence studies or	218385
10	8 or 9	218385
11	3 and 7 and 10	122
12	cognition/ or cognitive assessment/ or cognitive impairment/ or exp	144019
13	(cogniti* or dementia* or amentia* or alzheimer* or memory or	575088
14	12 or 13	575447
15	exp oral health/ or dentistry/ or chewing/	1361
16	(masticat* or chew* or edent* or teeth or tooth loss or tooth losses or	4176
17	(dental or Oral Health or oral hygiene or prosthetic rehabilitation or	9163
18	15 or 16 or 17	12557
19	exp longitudinal studies/ or Cohort analysis/ or Followup Studies/	28552
20	(longitudinal or prospective or incidence study or incidence studies or	218385
21	19 or 20	218385
22	14 and 18 and 21	122
23	(humans or human or woman or women or men or man or elderly or aged	1880428
24	22 and 23	96
25	limit 24 to yr="1990 -Current"	91

Database(s): EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to October 2014, EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to November 2014, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 4th Quarter 2014

#	Searches	Results
1	(cogniti* or dementia* or alzheimer* or memory or memori* or overinclusion* or amentia*).mp.	4233
2	(Parodontoses or Parodontosis or Periodontitis).mp. [mp=ti, ab, tx, kw,	158
3	(masticat* or chew* or edent* or tooth loss or tooth losses or	587
4	(dental or Oral Health or oral hygiene or prosthetic rehabilitation or prosthetic treatment* or occlus* or denture* or bite-force or dental	2114
5	2 or 3 or 4	2324
6	(longitudinal or prospective or incidence study or incidence studies or incidence analysis or incidence analyses or cohort* or concurrent study	20894
7	(humans or human or woman or women or men or man or elderly or aged or senior citizen or senior citizens or seniors or adult or adults or people or peoples or patient or patients or individual or individuals).mp.	45194
8	1 and 5 and 6	231
9	8 and 7	231
10	limit 9 to yr="1991 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	231

3.2 Manuscrito II

Cognitive status of edentate elders wearing complete denture: Does quality of denture matter?"

Daiane Cerutti-Kopplin, Elham Emami, Juliana Balbinot Hilgert, Fernando Neves Hugo, Dalva Maria Pereira Padilha

ABSTRACT

Background: Emerging evidence suggests that an individual's level of mastication may play a role in their cognitive status. This suggests that in edentate individuals wearing complete denture, non-optimal mastication via inadequate denture could be related to cognitive status.

Objectives: To examine the impact of quality of denture on cognitive status of a sample of elderly edentate Brazilian individuals wearing complete denture.

Methods: This study is a cross-sectional analysis of data collected from 117 edentate elders (mean age 73.7 ± 5.6 years) wearing complete denture, in southern Brazil. Cognitive impairment was assessed using the Brazilian version of the Mini-Mental State Examination (MMSE). Clinical examination was conducted to evaluate the quality of dentures by use of the FAD (Functional Assessment of Dentures) instrument. Masticatory ability was assessed by self-reported questions.

Results: The mean MMSE score for the total sample was 23.1 (SD=4.4) and was associated with age ($p=0.001$), education ($p<0.0001$), depressive symptoms ($p=0.003$), as well as the masticatory ability ($p=0.001$) and functional quality of dentures ($p<0.0001$). Unsatisfactory masticatory ability was more frequent in edentate individuals with lower FAD score ($p<0.0001$) and led to a lower MMSE total score. Unsatisfactory masticatory ability was associated with MMSE scores ($p=0.002$) after adjustment.

Conclusion: The study results support the potential role of optimal functional quality of dentures in maintaining cognitive activity in elders. This association may be explained via

mastication pathway.

Clinical Significance: The potential beneficial effect of functional dentures on cognitive status via mastication could encourage preventive strategies to decrease substantial risk of morbidity in elders.

INTRODUCTION

Cognitive impairment is among the major public health concerns as a result of global increased life expectancy, and population aging (1). Elders with this cognitive disorder suffer from memory loss, judgment impairment, and abnormal behavior (2, 3), and are at risk for developing dementia, especially Alzheimer's disease (4). The risk factors for cognitive impairment can be divided into two major categories: non-modifiable (e.g., age, sex, genetic factors, etc.) and modifiable (e.g., hypertension, diabetes, dietary habits, physical activity, cognitive activity) (5-7) risk factors. Despite extensive research, no definitive curative approach exists for this cognitive deficit (3).

Preventive interventions may potentially delay the onset of cognitive impairment among the elderly and thereby decrease the associated public health burden (5, 8). Poor oral health and non-optimal mastication have been introduced as potential modifiable risk factors for cognitive impairment (9-14). In fact, the regular sensory stimulation in the course of mastication increases the cerebral blood flow and the number of pyramidal cells in the hippocampus (15-20). This region of the brain is important for the formation and retrieval of episodic memory in humans (21, 22). Insufficient mastication capacity and lack of afferent stimulation by masticatory receptors may negatively impact the neurotransmitter function, and may lead to a decrease in amount of acetylcholine, which is responsible for the stimulation of electrical flow between the neurons (9, 10).

Longitudinal cohort studies have linked poor oral health and cognitive impairment such as dementia and Alzheimer's disease (13, 23-25). Accordingly, an association between tooth

number and cognitive status has been reported (11, 13, 14, 23-26). Furthermore, a number of case-series suggest that restoration of tooth loss and masticatory function by adequate prosthesis can lead to an improvement in functional brain activity (17, 20, 27). However, to our knowledge there is no solid evidence on the role of functional quality of denture in the cognitive status of edentate elders. Therefore, the objective of the present study was to test the hypothesis that quality of denture, via the mastication pathway, will influence the cognitive status in edentate elders.

METHODS

Study design and participants

This manuscript reports the results of cross-sectional analysis of selected data collected at the second follow-up of an ongoing cohort study on the association of oral health, nutritional status, and quality of life of community-dwelling elders in the city of Carlos Barbosa, Southern Brazil (28, 29). Participants were randomly selected from the municipality register of persons aged 60 years or over. The cohort has been followed since 2004 and the second follow-up included data of 389 (213 edentate) participants, evaluated between March and December of 2012. The participants were invited by telephone call or were visited in person when a telephone number was not available. The final sample for this cross-sectional study consists of 117 edentate individuals wearing maxillary and mandibular complete dentures, who have undergone both Functional Assessment of Dentures (FAD) (30) and Mini-Mental State Examination (MMSE) (31). The State University of Campinas Institutional Review Board approved the study protocol. All study participants gave written informed consent before the study.

Assessment of cognitive status, quality of denture, and masticatory ability

Cognitive status was assessed with the Brazilian version of the Mini-Mental State Examination (MMSE), with higher scores indicating better cognitive status (32). A trained

and calibrated dentist assessed the functional quality of denture as well the history of complete tooth loss for completely edentate elders. The quality of dentures was clinically examined by use of the FAD (Functional Assessment of Dentures) validated instrument (30). The FAD measure has nine items, which allow the evaluation of the freeway space, occlusion, retention, and stability of dentures. The total range of the scale is 0–9 points, with higher scores indicating better functional quality. Furthermore, masticatory ability was self-assessed by the use of a composite measure (changes in dietary intake, avoiding hard-to-chew foods, and chewing only soft foods because of difficult chewing) (33, 34).

Assessment of co-variables

Information on socio-demographic characteristics (age, sex, years of education, income), lifestyle factors (physical and mental activity, alcohol use, and smoking status), and medical history (diabetes, hypertension, heart disease) was obtained using self-administered questionnaires (28). The Geriatric Depression Scale (GDS) (35) and the short-form Mini Nutritional Assessment (MNA) (36) were used for screening depressive symptoms and nutritional status, respectively.

Statistical analysis

In order to obtain frequency counts, percentages, and means, and to test for normality, the data were subjected to descriptive statistical tests. Independent t-test, one-way ANOVA, and Pearson correlation were used to test group-differences and the association between the independent variables and cognitive status. The total 9-item FAD score was calculated in continuous format and was included in the bivariate analyses. Masticatory ability was considered as unsatisfactory if 2 of the 3 items of the composite variable were confirmatory. Linear regression models were used to examine the effect of explanatory variables on cognitive status after adjusting for statistically significant confounders. Independent variables with results $p \leq 0.05$ from univariate analyses were incorporated into the regression analyses.

Collinearity between the variables was verified and goodness of fit was ensured. The level of statistical significance was set at $p \leq 0.05$. The analyses were carried out using the SPSS package for statistical analysis (version 20 SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

The sample was comprised of 92 (78.6%) women and 25 (21.4%) men. The mean age of the sample population was 73.7 (SD 5.6) years, with a median of 73 years. Among the individuals, 77.8% reported elementary school as the highest level of education, 60.7% lived in an urban area, most of them were married (70.1%), and 60.7% had a monthly income of less than two times the Brazilian minimum wage (± 540 USD).

The total FAD mean score was 5.7 ± 2.1 , and according to this clinical measure the majority of elders (80%) had adequate maxillary denture, however 67.5% of participants had non-retentive and non-stable mandibular dentures. Unsatisfactory masticatory ability was more frequent in completely edentate individuals with lower FAD total score ($p < 0.001$) and led to a lower MMSE total score. Figure 1 shows a different linear relationship between MMSE total score and FAD total score across the groups based on satisfactory or unsatisfactory masticatory ability, indicating an interaction between FAD total score and masticatory ability. The mean of MMSE score in the total sample was 23.1 (SD=4.4) and was associated with age ($p=0.001$), education ($p < 0.0001$), and depressive symptoms ($p=0.003$), as well as perceived masticatory disability ($p=0.001$) and functional quality of dentures ($p < 0.0001$). Table 2 shows the final model of the regression analyses on the risk factors of cognitive status in this group. According to this model, perceived masticatory disability was associated with cognitive status ($p=0.002$) after adjusting for significant risk factors including age, years of education, and depression. The final model predicted about 25% of the variation of the MMSE score ($R^2=0.246$). Masticatory disability contributed to about six percent changes in MMSE score ($\Delta R^2=0.063$, $p=0.002$).

DISCUSSION

This study was performed to test the hypothesis that cognitive status is influenced by the quality of dentures via masticatory ability. In line with our hypothesis, the results suggested that the cognitive status of elders might be influenced by the quality of their dentures. The mechanism that may explain such an association is the masticatory pathway, as suggested by previous animal studies (15, 16, 38) showing that impaired masticatory function leads to the impairment of learning and spatial memory. Interestingly, these studies were able to show a temporal and dose-response association, which supports a causal relationship (38).

Our study results are in line with the results of case-series (17, 20, 27), cross-sectional (33), and longitudinal cohort studies (13, 23, 25), indicating that the quality of dentures (17, 20, 27), masticatory disability (33), and use of dentures (13, 23, 25) can be considered as an early marker of physical and cognitive status of elders in different populations. These studies included samples of elders from the United States (13, 23), Sweden (33), and Japan (25), with follow-up periods from 4 (25) to 18 years (13). However, similar to other studies, the oral health variable only explained a relatively small percentage of decline in cognitive status after adjusting for covariates such as socio-demographics, depressive symptoms, and health behaviors.

According to the literature, the association of oral health and cognitive status could be bidirectional and different pathways can be used to explain this link (9, 10). These include systemic inflammation caused by periodontal disease; masticatory deficiency due to tooth loss, and *nutritional pathway* (9, 10). On the other hand, individuals with cognitive impairment tend to have poorer oral hygiene than healthy patients, which can increase the risk of oral diseases in this population.

In a recent study done by Peres et al. (39), edentate Brazilians were 3.3 times more likely to be at risk for severe cognitive impairments than those having 10 or more teeth. Similarly,

Tsakos et al. (26) used a generalized equations model and showed that tooth loss was independently associated with cognitive decline in a cohort of English community-dwelling individuals aged 50 and older who were followed for 10 years. Yamamoto et al. (25) followed a cohort of 4,425 elderly Japanese individuals for four years and showed that having few teeth without any denture was associated with higher risk of dementia after adjusting for potential confounders.

According to Ono et al. (9), although in edentate individuals there is no sensory input from teeth and the periodontal ligaments, masticatory sensory stimulus can be transmitted from the masticatory muscles, temporomandibular joint, and mucous membrane to the hippocampus and via the trigeminal nerve. However, it should be noted that elders with cognitive impairment could have decreased masticatory capacity because of age-related atrophy of mastication muscles, or other pathways such as reduced ability to chew food, sensory feedback via gingival tissues in the absence of periodontal receptors, and associated reduced force production (40). Thus functional quality of dentures appeared to be an important factor in helping to preserve bone and muscle tissue. If this is the case, having dentures might represent an advantage. The problem is that not all dentures are properly fitted, and many people do not replace them over time, experiencing masticatory disability. Within this cross-sectional study those who wore adequate dentures had masticatory ability and were less likely to present cognitive decline.

Furthermore, the trigeminal nerve stimulus is increased when an individual with adequate denture chews well (17, 20, 27). In fact, the sensory information that is sent through mastication to the brain can maintain the learning and memory function of the brain (9). Therefore, we can deduce that quality of denture can play a role in maintaining cognitive status by providing better mastication and mucous membrane stimulus (9). However, in none of the previous community-based studies was the quality of denture assessed. To our

knowledge, our study is the first that aimed to take into account the role of adequate denture in the assessment of cognitive status in edentate elders by clinical examination and the use of a validated measurement tool. Previous studies reported that the association between tooth loss and cognitive impairment or dementia was stronger in people who didn't use dentures (13, 25).

The bivariate analyses of the present study confirmed these results since masticatory disability occurred mostly in edentate individuals with lower functional denture quality, who subsequently had lower scores in cognitive status. Such results show that the masticatory pathway mediates the association between oral health and cognitive status, and it has therefore been used in the regression model among potential predictors.

The present study has several potential limitations. First, the study design was cross-sectional, so caution must be used in the interpretation of the observed associations. However, there is emerging evidence from large-cohort longitudinal studies regarding the role of oral health in cognitive status, which may help to elucidate the mechanism (11, 13, 14, 23-25). Secondly, cognitive status and mastication performance were ascertained by use of self-reported measures. Thirdly, even though depressive symptoms, age, and education were added to the multivariate model in order to account for their potential as confounders, we were not able to take into account several residual confounders, such as genetic and vascular risk factors. Moreover, we do not to assume that the analyses, even adjusted for confounders, establish the 'causal part' of the association between masticatory ability and cognitive function. Long-term cohort studies that integrate epidemiological and clinical data with neuropathological and neuroimaging information are needed to better understand the underlying mechanisms that link both oral status and mastication performance to neurodegeneration.

Cognitive impairment is a major public health issue, and the development of preventive strategies is needed to decrease substantial risk of morbidity in elders.

CONCLUSION

These results suggest that cognitive status may be influenced by functional denture quality via the mastication pathway. There is a need for large-scale cohort studies with comprehensive assessments of oral health status, masticatory function, and cognitive activity with both objective and subjective measurement tools.

REFERENCES

1. Agüero-Torres H, Thomas VS, Winblad B, Fratiglioni L. The impact of somatic and cognitive disorders on the functional status of the elderly. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(10):1007-12.
2. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2002;16(4):203-12.
3. Fotuhi M, Hachinski V, Whitehouse PJ. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nature reviews Neurology*. 2009;5(12):649-58.
4. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*. 2004;256(3):183-94.
5. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2014;14:643.
6. Gerstorf D, Herlitz A, Smith J. Stability of sex differences in cognition in advanced old age: the role of education and attrition. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2006;61(4):P245-9.

7. de Bruijn RF, Akoudad S, Cremers LG, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. Determinants, MRI correlates, and prognosis of mild cognitive impairment: the Rotterdam Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;42 Suppl 3:S239-49.
8. Moritz DJ, Kasl SV, Berkman LF. Cognitive functioning and the incidence of limitations in activities of daily living in an elderly community sample. *American journal of epidemiology*. 1995;141(1):41-9.
9. Ono Y, Yamamoto T, Kubo KY, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil*. 2010;37(8):624-40.
10. Weijenberg RAF, Scherder EJA, Lobbezoo F. Mastication for the mind--the relationship between mastication and cognition in ageing and dementia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):483-97.
11. Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A, 3rd, Dietrich T, Garcia RI. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):713-8.
12. Kim J-M, Stewart R, Prince M, Kim S-W, Yang S-J, Shin I-S, et al. Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in a Korean community population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007;22(9):850-5.
13. Paganini-Hill A, White SC, Atchison KA. Dentition, dental health habits, and dementia: the Leisure World Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1556-63.
14. Reyes-Ortiz CA, Luque JS, Eriksson CK, Soto L. Self-reported tooth loss and cognitive function: Data from the Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (Hispanic EPESE). *Colomb Med*. 2013;44(3):139-45.
15. Onozuka M WK, Mirbod SM, Ozono S, Nishiyama K, Karasawa N, et al. . Reduced mastication stimulates impairment of spatial memory and degeneration of hippocampal neurons in aged SAMP8 mice. 1999;826(1):148-53.

16. Maeda N KT, Osawa K, Yamamoto Y, Sumida H, Masuda T, et al. Effects of long-term intake of a fine-grained diet on the mouse masseter muscle. . *Acta Anat (Basel)*. 1987;128(4):326-33.
17. Hosoi T MM, Shibuya N, Yoneyama Y. Influence of denture treatment on brain function activity. *Japanese Dental Science Review*. 2011;47:56-66.
18. Scherder E, Posthuma W, Bakker T, Vuijk PJ, Lobbezoo F. Functional status of masticatory system, executive function and episodic memory in older persons. *J Oral Rehabil*. 2008;35(5):324-36.
19. Hirano Y, Obata T, Kashikura K, Nonaka H, Tachibana A, Ikehira H, et al. Effects of chewing in working memory processing. *Neurosci Lett*. 2008;436(2):189-92.
20. Morokuma M. Influence of the functional improvement of complete dentures on brain activity. *Nihon Hotetsu Shika Gakkai zasshi*. 2008;52(2):194-9.
21. Henke K. A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature reviews Neuroscience*. 2010;11(7):523-32.
22. Tulving E, Markowitsch HJ. Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*. 1998;8(3):198-204.
23. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(10):1314-22; quiz 81-2.
24. Batty GD, Li Q, Huxley R, Zoungas S, Taylor BA, Neal B, et al. Oral disease in relation to future risk of dementia and cognitive decline: prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Eur Psychiatry*. 2013;28(1):49-52.
25. Yamamoto T, Kondo K, Hirai H, Nakade M, Aida J, Hirata Y. Association between self-reported dental health status and onset of dementia: a 4-year prospective cohort study of

- older Japanese adults from the Aichi Gerontological Evaluation Study (AGES) Project. *Psychosom Med.* 2012;74(3):241-8.
26. Tsakos G, Watt RG, Rouxel PL, de Oliveira C, Demakakos P. Tooth loss associated with physical and cognitive decline in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(1):91-9.
27. Narita N, Kamiya K, Yamamura K, Kawasaki S, Matsumoto T, Tanaka N. Chewing-related prefrontal cortex activation while wearing partial denture prosthesis: pilot study. *Journal of prosthodontic research.* 2009;53(3):126-35.
28. De Marchi RJ, Hugo FN, Hilgert JB, Padilha DM. Association between number of teeth, edentulism and use of dentures with percentage body fat in south Brazilian community-dwelling older people. *Gerodontology.* 2012;29(2):e69-76.
29. Hugo FN, Hilgert JB, de Sousa Mda L, Cury JA. Oral status and its association with general quality of life in older independent-living south-Brazilians. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2009;37(3):231-40.
30. Corrigan PJ, Basker RM, Farrin AJ, Mulley GP, Heath MR. The development of a method for functional assessment of dentures. *Gerodontology.* 2002;19(1):41-5.
31. Almeida OP. [Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil]. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* 1998;56(3b):605-12.
32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research.* 1975;12(3):189-98.
33. Lexomboon D, Trulsson M, Wardh I, Parker MG. Chewing ability and tooth loss: Association with cognitive impairment in an elderly population study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(10):1951-6.

34. Nakanishi N, Fukuda H, Takatorige T, Tatara K. Relationship between self-assessed masticatory disability and 9-year mortality in a cohort of community-residing elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(1):54-8.
35. Almeida OP, Almeida SA. [Reliability of the Brazilian version of the abbreviated form of Geriatric Depression Scale (GDS) short form]. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* 1999;57(2b):421-6.
36. Tsai AC, Lai MY. Mini Nutritional Assessment and short-form Mini Nutritional Assessment can predict the future risk of falling in older adults - results of a national cohort study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2014;33(5):844-9.
37. Peat J, Barton B. *Medical Statistics: A Guide to Data Analysis and Critical Appraisal:* BMJ Books; 2005.
38. Watanabe K, Ozono S, Nishiyama K, Saito S, Tonosaki K, Fujita M, et al. The molarless condition in aged SAMP8 mice attenuates hippocampal Fos induction linked to water maze performance. *Behavioural brain research.* 2002;128(1):19-25.
39. Peres MA, Bastos JL, Watt RG, Xavier AJ, Barbato PR, D'Orsi E. Tooth loss is associated with severe cognitive impairment among older people: findings from a population-based study in Brazil. *Aging & mental health.* 2014:1-9.
40. Grunheid T, Langenbach GE, Korfage JA, Zentner A, van Eijden TM. The adaptive response of jaw muscles to varying functional demands. *European journal of orthodontics.* 2009;31(6):596-612.

Table 1. Bivariate analyses: Association between Mini-Mental State Examination (MMSE) score and sample characteristics (N=117).

Variables	Mean (SD)	r	*p value
Age	73.70 (5.55)	-0.297	0.001
Years of complete tooth loss	35.93 (11.65)	0.022	0.811
	n (%)	MMSE Mean (SD)	**p value
Sex			
Male	25 (21.4)	23.80 (5.48)	0.396
Female	92 (78.6)	22.96 (4.05)	
Education			
≤ Elementary school	91 (77.8)	22.45 (4.38)	<0.0001
> Elementary school	26 (22.2)	25.54 (1.97)	
Income			
<2 Brazilian minimum wage	71 (60.7)	22.80 (4.70)	0.308
≥2 Brazilian minimum wage	46 (38.3)	23.65 (3.84)	
Marital Status			
Married/stable	82 (70.1)	23.32 (4.41)	0.498
Single	35 (39.9)	22.71 (4.36)	
Place of residence			
Rural	47 (40.2)	23.13 (4.14)	0.985
Urban	70 (59.8)	23.14 (4.57)	
Depressive symptoms			
No	99 (94.6)	23.64 (3.99)	0.003
Yes	18 (15.4)	20.39 (5.41)	
Diabetes			
No	94 (80.3)	23.31 (4.35)	0.236
Yes	21 (19.7)	22.05 (4.54)	
Hypertension			
No	33 (28.2)	24.15 (3.79)	0.117
Yes	84 (71.8)	22.74 (4.55)	
Heart disease			
No	90 (76.9)	23.44 (4.10)	0.166
Yes	27 (23.1)	22.11 (5.17)	
Nutrition status			
Normal	84 (71.8)	23.07 (4.53)	0.791
At risk of malnutrition	33 (27.3)	23.31 (4.03)	
Medication intake			
<3 per day	42 (35.9)	24.00 (3.52)	0.111
≥3per day	75 (64.1)	22.65 (4.75)	
Smoking status			
Never	98 (83.8)	23.04 (4.30)	0.494
Current	8 (6.8)	22.38 (7.05)	
Former	11 (9.4)	24.55 (2.38)	
Alcohol consumer			
No	82 (70.1)	22.95 (4.13)	0.486
Yes	35 (29.9)	23.57 (4.96)	
Mental activity			
Yes	89 (76.1)	23.40 (4.21)	0.240
No	28 (23.9)	22.29 (4.86)	
Physical activity			
Yes	59 (50.4)	23.69 (3.99)	0.165
No	58 (49.6)	22.57 (4.72)	
Masticatory ability			
Satisfactory	85 (72.6)	23.98 (3.88)	0.001
Unsatisfactory	32 (27.4)	20.91 (4.90)	
Functional Assessment of Dentures			
≥ 6	62 (53.0)	24.7 (3.2)	<0.0001
< 6	55 (47.0)	21.4 (4.9)	

*Pearson correlation **t-test

Table 2. Multivariate analyses: Association between Mini-Mental State Examination (MMSE) score, age, education, depressive symptoms, and masticatory ability with linear regression (N=117).

Dependent variable	Independent variables	B	SE B	95.0% CI for B	Beta	p-value
Score MMSE	(Constant)	38.855	4.714	29.52 to 48.20		<0.0001
	Age	-0.174	0.065	-0.32 to -0.05	-0.220	0.008
	≤ Elementary school	-2.329	0.86	-4.03 to -0.63	-0.222	0.008
	With depressive symptoms	-2.778	0.978	-4.72 to -0.84	-0.230	0.005
	Unsatisfactory masticatory ability	-2.479	0.798	-4.06 to -0.90	-0.253	0.002

Note: Last step - Adjusted R²= 0.151 ($p < .0001$) for step 1 (contains age and education). $\Delta R^2 = 5.8\%$ ($p = 0.001$) for step 2 (added depressive symptoms). $\Delta R^2 = 6.3\%$ ($p = .002$) for step 3 (added mastication disability).

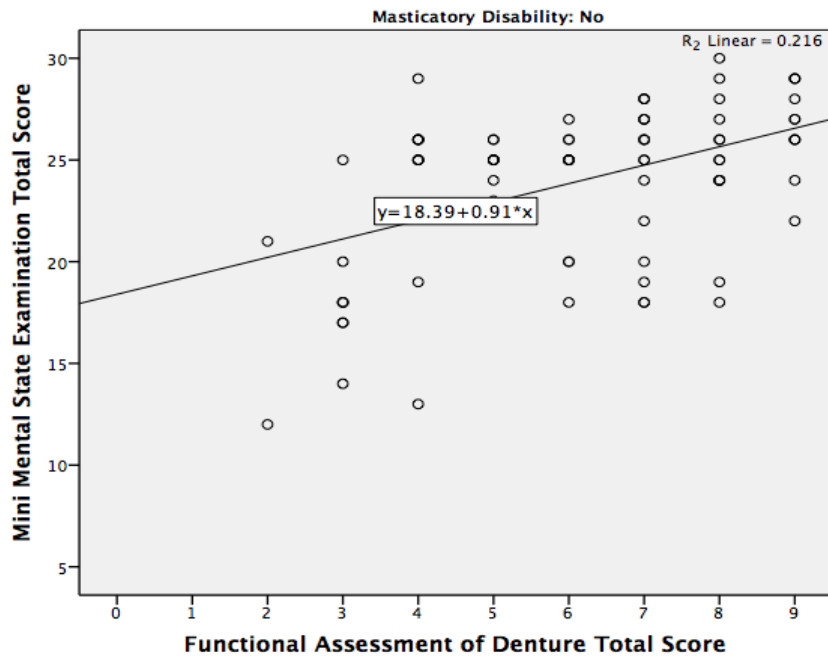
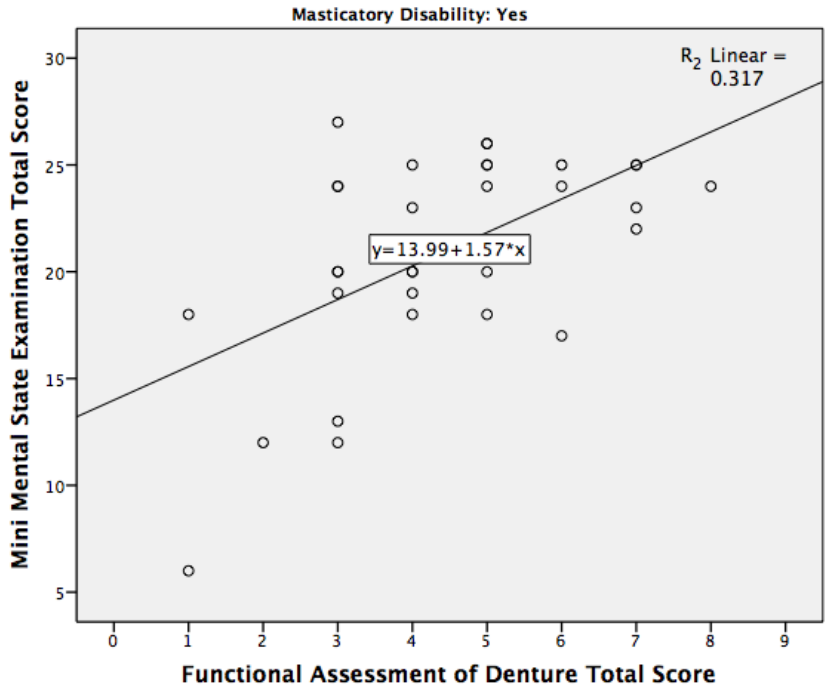


Figure 1. Scatter plots of mini mental total score and functional assessment of denture total score for individuals without masticatory disability and with masticatory disability.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Prevenção é a chave de todas as políticas relacionadas com a saúde pública. O crescimento da incidência e prevalência da demência ocorrido nos últimos anos e sua escala epidêmica prospectada para o futuro imediato é um alerta para a importância da sua prevenção. Estudos que elucidem os mecanismos causais que levam a essa condição são de fundamental importância para alcançar métodos curativos e estratégias de prevenção eficazes.

A identificação e modulação dos fatores potencialmente modificáveis antes do início (prevenção primária) ou durante o curso da doença (prevenção secundária) tem sido objeto de atenção entre os profissionais da saúde. Neste cenário, estudos que indicam a associação entre saúde bucal e função cognitiva vêm sendo desenvolvidos nas últimas duas décadas.

Cognição e saúde bucal podem estar relacionados de maneira complexa e bidirecional. O comprometimento da saúde bucal pode ser um "fator de risco para" e, ao mesmo tempo, uma "consequência de" processos neurodegenerativos. Além disso, o estado dental pode ser um marcador de fatores subjacentes comuns, como idade ou baixo nível socioeconômico.

A literatura discutida na fundamentação teórica desta tese e na meta-análise de estudos de coorte prospectivos sugere uma relação entre saúde bucal/mastigação e cognição. Os resultados da análise transversal realizada para a presente tese concordam com esses achados, sendo que a correlação entre a qualidade funcional da prótese, via habilidade mastigatória, e cognição global foi encontrada e mantida significativa, mesmo após o ajuste do modelo estatístico para confundidores importantes como sexo, idade, educação e sintomas depressivos. Esta associação foi subjetivamente e objetivamente estudada pela primeira vez em um estudo epidemiológico na presente tese, contribuindo com achados de pesquisas experimentais (68-70). Nestes estudos, indivíduos idosos usuários de prótese total ajustadas, que mastigam confortavelmente, apresentam um maior impulso sensorial de mecanorreceptores provenientes dos músculos mastigatórios, inervação da articulação

temporo-mandibular e mucosa bucal em direção a regiões específicas do sistema nervoso central. Nesta perspectiva, seria interessante avaliar o efeito crônico de reabilitações protéticas na função cognitiva de indivíduos idosos edentados, através de estudos longitudinais.

Um aspecto limitante do presente estudo foi a sua natureza transversal, a qual não permite que processos causais sejam testados. Todavia, alguns critérios que reforçam uma relação causal, como consistência, temporalidade, gradiente biológico, controle de fatores confundidores e sentido epidemiológico, puderam ser testados em estudos experimentais e longitudinais discutidos na presente tese.

Os estudos experimentais em modelo animal, por exemplo, substanciaram a hipótese de uma relação causal entre mastigação e função cognitiva, sendo que a mastigação comprometida promoveu danos físicos e comportamentais à cognição, os quais foram agravados quando a hipofunção mastigatória manteve-se por um período de tempo maior, e diminuiu quando a função mastigatória foi restaurada. Os estudos experimentais em humanos sugerem um aumento do desempenho cognitivo, como resultado da mastigação, e a literatura que aborda as respostas físicas à hipofunção parece ser consistente e preencher os outros critérios para causalidade, como temporalidade e gradiente dose-resposta. Porém, ao contrário dos estudos experimentais, estudos observacionais, especialmente aqueles com desenho transversal, como é o caso do estudo desenvolvido para esta tese, não podem atender a esses critérios facilmente, mas, ainda assim, trazem uma relação entre a mastigação e cognição em estudos populacionais. No entanto, os resultados da meta-análise de estudos longitudinais prospectivos, parte desta tese, ratificam a relação de longo prazo que indivíduos com um menor número de dentes (<20) têm um risco maior de desenvolver declínio cognitivo e demência. Na maioria dos estudos, fatores como escolaridade, idade, sexo e estado nutricional não explicaram a associação do número de dentes com os desfechos de estado cognitivo. Contudo, os dados disponíveis ainda são insuficientes para determinar o papel da mastigação

no declínio cognitivo e na demência.

Portanto, com base nas evidências epidemiológicas, a causalidade da associação independente entre essas duas condições permanece obscura. Uma possível transposição de resultados alcançados em estudos experimentais em modelo animal para seres humanos deve ser cautelosa, porém, não descartada, sendo necessários mais estudos para se chegar a afirmar, definitivamente, a relação entre funções mastigatórias e cognitivas em humanos.

Apesar disso, provas insuficientes não devem impedir que seja feita uma recomendação firme a favor da manutenção da saúde bucal, enfatizando que, além dos proventos básicos da função mastigatória, a sua manutenção pode ser um aliado contra o desenvolvimento de declínio cognitivo e demência.

Por considerarmos que a demência na terceira idade não é um destino, e por desconhecermos ainda aspectos fundamentais dessa doença, postulamos, como profissionais da saúde, que não há justificativa para a atitude de “nada existe para fazer”.

5 REFERÊNCIAS:

1. United Nations. World Population Ageing 2013. New York, USA: Department of Economic and Social Affairs PD; 2013 ST/ESA/SER.A/348.
2. Camarano AA. O novo paradigma demográfico. *Ciencia & saude coletiva*. 2013;18:3446-.
3. Ramos LV, RP.; Kalache, A. . Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. *Rev Saúde Pública*.21:13.
4. Veras RR, LR.; Kalache, A. . Crescimento da população idosa no Brasil: transformações e conseqüências na sociedade. . *Rev Saúde Pública*. 1987;21:8.
5. Kalache A. Envelhecimento populacional no Brasil: uma realidade nova. *Cadernos de Saúde Pública*. 1987;3:217-20.
6. Denton FT, Spencer BG. Chronic health conditions: changing prevalence in an aging population and some implications for the delivery of health care services. *Canadian journal on aging = La revue canadienne du vieillissement*. 2010;29(1):11-21.
7. Brizzee KR, Ordy JM. Age pigments, cell loss and hippocampal function. *Mechanisms of ageing and development*. 1979;9(1-2):143-62.
8. McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Jr., Holland D, et al. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(6):457-65.
9. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2013;9(1):63-75.e2.
10. Rockwood K, Bouchard RW, Camicioli R, Leger G. Toward a revision of criteria for the dementias. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2007;3(4):428-40.

11. Chertkow H. Diagnosis and treatment of dementia: introduction. Introducing a series based on the Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2008;178(3):316-21.
12. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2011;7(3):137-52.
13. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta neuropathologica*. 2012;123(1):1-11.
14. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):119-28.
15. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2014;10(2):e47-92.
16. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2009;22(3):181-7.
17. Dartigues JF. Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century. *The Lancet Neurology*. 2009;8(12):1082-3.
18. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349(9064):1546-9.
19. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1991;41(4):479-86.

20. Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learning & memory* (Cold Spring Harbor, NY). 2004;11(1):43-9.
21. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological reports* : PR. 2015;67(2):195-203.
22. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011;7(3):270-9.
23. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011;7(3):263-9.
24. Tayeb HO, Yang HD, Price BH, Tarazi FI. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: beyond cholinesterase inhibitors. *Pharmacology & therapeutics*. 2012;134(1):8-25.
25. Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, Jr., Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1996;16(14):4491-500.
26. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(1):98-106.

27. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of neurology*. 2004;55(3):306-19.
28. Nordberg A. Dementia in 2014. Towards early diagnosis in Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2015;11(2):69-70.
29. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*. 2000;54(11):2072-7.
30. Vina J, Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20 Suppl 2:S527-33.
31. Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Annals of neurology*. 2014;75(4):563-73.
32. Morris JC, Aisen PS, Bateman RJ, Benzinger TL, Cairns NJ, Fagan AM, et al. Developing an international network for Alzheimer research: The Dominantly Inherited Alzheimer Network. *Clinical investigation*. 2012;2(10):975-84.
33. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2014;14:643.
34. van Praag H. Exercise and the brain: something to chew on. *Trends in neurosciences*. 2009;32(5):283-90.
35. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature neuroscience*. 1999;2(3):266-70.

36. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JC, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Archives of neurology*. 2010;67(7):819-25.
37. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2002;8(3):448-60.
38. Opdebeeck C, Martyr A, Clare L. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Neuropsychology, development, and cognition Section B, Aging, neuropsychology and cognition*. 2015:1-21.
39. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2012;11(11):1006-12.
40. Calero MD, Navarro E. Relationship between plasticity, mild cognitive impairment and cognitive decline. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2004;19(5):653-60.
41. Dellow PG, Lund JP. Evidence for central timing of rhythmical mastication. *The Journal of physiology*. 1971;215(1):1-13.
42. Ono Y, Yamamoto T, Kubo KY, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil*. 2010;37(8):624-40.
43. Takahashi T, Miyamoto T, Terao A, Yokoyama A. Cerebral activation related to the control of mastication during changes in food hardness. *Neuroscience*. 2007;145(3):791-4.
44. van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolecular medicine*. 2008;10(2):128-40.
45. Onozuka M WK, Mirbod SM, Ozono S, Nishiyama K, Karasawa N, et al. . Reduced mastication stimulates impairment of spatial memory and degeneration of hippocampal neurons in aged SAMP8 mice. 1999;826(1):148-53.

46. Onozuka M, Watanabe K, Fujita M, Tomida M, Ozono S. Changes in the septohippocampal cholinergic system following removal of molar teeth in the aged SAMP8 mouse. *Behavioural brain research*. 2002;133(2):197-204.
47. Maeda N KT, Osawa K, Yamamoto Y, Sumida H, Masuda T, et al. Effects of long-term intake of a fine-grained diet on the mouse masseter muscle. . *Acta Anat (Basel)*. 1987;128(4):326-33.
48. Yamamoto T, Hirayama A. Effects of soft-diet feeding on synaptic density in the hippocampus and parietal cortex of senescence-accelerated mice. *Brain research*. 2001;902(2):255-63.
49. Nose-Ishibashi K, Watahiki J, Yamada K, Maekawa M, Watanabe A, Yamamoto G, et al. Soft-diet feeding after weaning affects behavior in mice: Potential increase in vulnerability to mental disorders. *Neuroscience*. 2014;263:257-68.
50. Kato T, Usami T, Noda Y, Hasegawa M, Ueda M, Nabeshima T. The effect of the loss of molar teeth on spatial memory and acetylcholine release from the parietal cortex in aged rats. *Behavioural brain research*. 1997;83(1-2):239-42.
51. Yamazaki K, Wakabayashi N, Kobayashi T, Suzuki T. Effect of tooth loss on spatial memory and trkB-mRNA levels in rats. *Hippocampus*. 2008;18(6):542-7.
52. Ekuni D, Tomofuji T, Irie K, Azuma T, Endo Y, Kasuyama K, et al. Occlusal disharmony increases amyloid-beta in the rat hippocampus. *Neuromolecular medicine*. 2011;13(3):197-203.
53. Watanabe K, Ozono S, Nishiyama K, Saito S, Tonosaki K, Fujita M, et al. The molarless condition in aged SAMP8 mice attenuates hippocampal Fos induction linked to water maze performance. *Behavioural brain research*. 2002;128(1):19-25.

54. Oue H, Miyamoto Y, Okada S, Koretake K, Jung CG, Michikawa M, et al. Tooth loss induces memory impairment and neuronal cell loss in APP transgenic mice. *Behavioural brain research*. 2013;252:318-25.
55. Kubo KY, Ichihashi Y, Kurata C, Iinuma M, Mori D, Katayama T, et al. Masticatory function and cognitive function. *Okajimas folia anatomica Japonica*. 2010;87(3):135-40.
56. Frota de Almeida MN, de Siqueira Mendes Fde C, Gurgel Felicio AP, Falsoni M, Ferreira de Andrade ML, Bento-Torres J, et al. Spatial memory decline after masticatory deprivation and aging is associated with altered laminar distribution of CA1 astrocytes. *BMC neuroscience*. 2012;13:23.
57. Weijnenberg RAF, Scherder EJA, Lobbezoo F. Mastication for the mind--the relationship between mastication and cognition in ageing and dementia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):483-97.
58. Muramoto T, Takano Y, Soma K. Time-related changes in periodontal mechanoreceptors in rat molars after the loss of occlusal stimuli. *Archives of histology and cytology*. 2000;63(4):369-80.
59. Grady CL, McIntosh AR, Craik FI. Age-related differences in the functional connectivity of the hippocampus during memory encoding. *Hippocampus*. 2003;13(5):572-86.
60. Prenderville JA, Kennedy PJ, Dinan TG, Cryan JF. Adding fuel to the fire: the impact of stress on the ageing brain. *Trends in neurosciences*. 2015;38(1):13-25.
61. Hamrick MW, Ding KH, Pennington C, Chao YJ, Wu YD, Howard B, et al. Age-related loss of muscle mass and bone strength in mice is associated with a decline in physical activity and serum leptin. *Bone*. 2006;39(4):845-53.

62. Yamamoto Y, Tanaka S, Tsubone H, Atoji Y, Suzuki Y. Age-related changes in sensory and secretomotor nerve endings in the larynx of F344/N rat. *Arch Gerontol Geriatr.* 2003;36(2):173-83.
63. Hasegawa Y, Ono T, Hori K, Nokubi T. Influence of human jaw movement on cerebral blood flow. *J Dent Res.* 2007;86(1):64-8.
64. Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K, et al. Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res.* 2002;81(11):743-6.
65. Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K, et al. Age-related changes in brain regional activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res.* 2003;82(8):657-60.
66. Wilkinson L, Scholey A, Wesnes K. Chewing gum selectively improves aspects of memory in healthy volunteers. *Appetite.* 2002;38(3):235-6.
67. Baker JR, Bezance JB, Zellaby E, Aggleton JP. Chewing gum can produce context-dependent effects upon memory. *Appetite.* 2004;43(2):207-10.
68. Hosoi T MM, Shibuya N, Yoneyama Y. Influence of denture treatment on brain function activity. *Japanese Dental Science Review.* 2011;47:56-66.
69. Kimoto K, Ono Y, Tachibana A, Hirano Y, Otsuka T, Ohno A, et al. Chewing-induced regional brain activity in edentulous patients who received mandibular implant-supported overdentures: a preliminary report. *Journal of prosthodontic research.* 2011;55(2):89-97.
70. Narita N, Kamiya K, Yamamura K, Kawasaki S, Matsumoto T, Tanaka N. Chewing-related prefrontal cortex activation while wearing partial denture prosthesis: pilot study. *Journal of prosthodontic research.* 2009;53(3):126-35.

71. Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, Reynolds CA, et al. Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. *Alzheimer's and Dementia*. 2006;2(2):110-7.
72. Kondo K, Niino M, Shido K. A case-control study of Alzheimer's disease in Japan--significance of life-styles. *Dementia (Basel, Switzerland)*. 1994;5(6):314-26.
73. Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Iwamoto J, Tomioka K, et al. Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive impairment: Findings from the fujiwara-kyo study. *Behavioral and Brain Functions*. 2010;6:77.
74. Syrjala AM, Ylostalo P, Sulkava R, Knuuttila M. Relationship between cognitive impairment and oral health: results of the Health 2000 Health Examination Survey in Finland. *Acta odontologica Scandinavica*. 2007;65(2):103-8.
75. Bergdahl M, Habib R, Bergdahl J, Nyberg L, Nilsson LG. Natural teeth and cognitive function in humans. *Scandinavian journal of psychology*. 2007;48(6):557-65.
76. Batty GD, Li Q, Huxley R, Zoungas S, Taylor BA, Neal B, et al. Oral disease in relation to future risk of dementia and cognitive decline: prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Eur Psychiatry*. 2013;28(1):49-52.
77. Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A, 3rd, Dietrich T, Garcia RI. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):713-8.
78. Reyes-Ortiz CA, Luque JS, Eriksson CK, Soto L. Self-reported tooth loss and cognitive function: Data from the Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (Hispanic EPESE). *Colomb Med*. 2013;44(3):139-45.
79. Paganini-Hill A, White SC, Atchison KA. Dentition, dental health habits, and dementia: the Leisure World Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1556-63.

80. Yamamoto T, Kondo K, Hirai H, Nakade M, Aida J, Hirata Y. Association between self-reported dental health status and onset of dementia: a 4-year prospective cohort study of older Japanese adults from the Aichi Gerontological Evaluation Study (AGES) Project. *Psychosom Med.* 2012;74(3):241-8.
81. Stein PS, Kryscio RJ, Desrosiers M, Donegan SJ, Gibbs MB. Tooth loss, apolipoprotein E, and decline in delayed word recall. *J Dent Res.* 2010;89(5):473-7.
82. Scherder E, Posthuma W, Bakker T, Vuijk PJ, Lobbezoo F. Functional status of masticatory system, executive function and episodic memory in older persons. *Journal of oral rehabilitation.* 2008;35(5):324-36.
83. Lexomboon D, Trulsson M, Wardh I, Parker MG. Chewing ability and tooth loss: Association with cognitive impairment in an elderly population study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(10):1951-6.
84. Miura H, Yamasaki K, Kariyasu M, Miura K, Sumi Y. Relationship between cognitive function and mastication in elderly females. *J Oral Rehabil.* 2003;30(8):808-11.
85. Laudisio A, Marzetti E, Pagano F, Bernabei R, Zuccala G. Masticatory dysfunction is associated with worse functional ability: a population-based study. *Journal of clinical periodontology.* 2010;37(2):113-9.
86. Roque M, Salva A, Vellas B. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (NutriAlz Trial). *The journal of nutrition, health & aging.* 2013;17(4):295-9.
87. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain research bulletin.* 2006;69(1):1-19.
88. Okada K, Enoki H, Izawa S, Iguchi A, Kuzuya M. Association between masticatory performance and anthropometric measurements and nutritional status in the elderly. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10(1):56-63.

89. De Marchi RJ, Hugo FN, Padilha DM, Hilgert JB, Machado DB, Durgante PC, et al. Edentulism, use of dentures and consumption of fruit and vegetables in south Brazilian community-dwelling elderly. *J Oral Rehabil.* 2011;38(7):533-40.
90. Kim JM, Stewart R, Prince M, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, et al. Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in a Korean community population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(9):850-5.
91. Scholey A, Haskell C, Robertson B, Kennedy D, Milne A, Wetherell M. Chewing gum alleviates negative mood and reduces cortisol during acute laboratory psychological stress. *Physiology & behavior.* 2009;97(3-4):304-12.
92. Ono Y, Kataoka T, Miyake S, Cheng SJ, Tachibana A, Sasaguri KI, et al. Chewing ameliorates stress-induced suppression of hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience.* 2008;154(4):1352-9.
93. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European journal of pharmacology.* 2008;583(2-3):174-85.
94. Grabe HJ, Schwahn C, Volzke H, Spitzer C, Freyberger HJ, John U, et al. Tooth loss and cognitive impairment. *Journal of clinical periodontology.* 2009;36(7):550-7.
95. Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment.* 2008;4(5):865-76.
96. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, de Leon MJ. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2008;13(4):437-49.
97. McGeer PL, McGeer EG. Polymorphisms in inflammatory genes and the risk of Alzheimer disease. *Archives of neurology.* 2001;58(11):1790-2.

6 ANEXOS

6.1 Parecer do Comitê de Ética



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "**Fatores de risco para a saúde bucal em idosos independentes, com ênfase no estado nutricional e na fragilidade: Estudo de coorte de base populacional**", protocolo nº 017/2011, dos pesquisadores Luísa Helena do Nascimento Tôrres, Fernando Neves Hugo e Maria da Luz Rosário de Sousa, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 10/01/2013.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project "**Risk factors for oral health among independently living older adults with emphasis on the nutritional status and frailty: A population-based cohort study**", register number 017/2011, of Luísa Helena do Nascimento Tôrres, Fernando Neves Hugo and Maria da Luz Rosário de Sousa, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at 01/10/2013.

Profa. Dra. Livia Maria Andaló Tenuta

Secretária

CEP/FOP/UNICAMP

Prof. Dr. Jacks Jorge Junior

Coordenador

CEP/FOP/UNICAMP

6.2 Termo de consentimento livre e esclarecido



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido UNICAMP

Título do projeto de pesquisa: *“Fatores de risco para a saúde bucal em idosos independentes, com ênfase no estado nutricional e na fragilidade: estudo de coorte de base populacional”*.

A Faculdade de Odontologia de Piracicaba está convidando você a participar de uma pesquisa intitulada: *“Fatores de risco para a saúde bucal em idosos independentes, com ênfase no estado nutricional e na fragilidade: estudo de coorte de base populacional”* sob responsabilidade da Prof^a Maria da Luz Rosário de Sousa, Luísa Helena do Nascimento Tôrres e Prof. Fernando Neves Hugo. Para tanto, solicitamos sua colaboração, aceitando participar desta pesquisa que será desenvolvida junto aos Encontros dos Grupos de Convivência para Terceira Idade de Carlos Barbosa, RS, e, eventualmente, em alguma Unidade Básica de Saúde do município. Este termo pode ser apresentado pelo próprio cirurgião-dentista que realizará o exame bucal ou por um entrevistador.

No Brasil, de acordo com a literatura, este é um dos poucos trabalhos de que temos conhecimento que estuda a saúde bucal dos idosos de uma coorte e seus fatores associados. Nesse contexto, estudos longitudinais são importantes para a identificação de indicadores ligados aos problemas prevalentes na população idosa, como a perda dentária, e contribuem de maneira significativa para um conhecimento mais abrangente das particularidades deste grupo etário que se encontra em crescimento e que requer cuidados direcionados às peculiaridades oriundas do próprio processo de envelhecimento. Os objetivos da pesquisa incluem avaliar determinantes de agravos à saúde bucal em uma coorte de idosos independentes residentes em Carlos Barbosa, RS, verificar a incidência de perda dentária entre idosos residentes em Carlos Barbosa, RS, durante período de oito anos e avaliar fatores de risco, com ênfase ao estado nutricional (IMC) e fragilidade, para a perda dentária entre idosos residentes em Carlos Barbosa, RS, durante período de oito anos. Será realizado um exame da sua boca e serão verificadas suas medidas de peso, altura, velocidade para caminhar, força na mão e serão feitas algumas perguntas sobre a saúde do seu corpo e boca. Será utilizado um questionário com informações sócio-demográficas, comportamentais, de acesso aos serviços, de história médica, de depressão, de atividade física e fragilidade. Não haverá grupo de comparação neste trabalho nem placebo. Não há métodos alternativos para

obtenção das informações pretendidas. Esta pesquisa não envolve riscos previsíveis para o paciente, uma vez que para os exames clínicos serão utilizados instrumentos descartáveis ou devidamente esterilizados, além disto, o examinador estará utilizando equipamentos de proteção individual (luvas, máscaras, gorro, óculos de proteção e avental). Estes exames clínicos e físicos realizados causam um desconforto mínimo. Para assegurar maior comodidade ao paciente, a entrevista será realizada em local reservado. Não haverá benefícios diretos pela participação nesta pesquisa. Os voluntários que apresentarem necessidades de tratamento curativo odontológico serão informados sobre essas necessidades de tratamento e devidamente encaminhados para atendimento odontológico na Unidade de Saúde da Família do bairro. A assistência dos sujeitos que apresentarem qualquer alteração bucal será realizada via Unidade Básica de Saúde ou Unidade de Saúde da Família de Carlos Barbosa, para a qual o voluntário será encaminhado. Em caso de dúvidas ou maiores esclarecimentos, a qualquer momento da pesquisa, entrar em contato com a Prof^a. Dr^a. Maria da Luz Rosário de Sousa (19 2106-5364) ou a cirurgiã-dentista Luísa Helena do Nascimento Tôrres (51 9955-1277), ou ainda através da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (19 2106-5209). Em caso de dúvida, quanto aos seus direitos como voluntário de pesquisa entrar em contato com: Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba; Avenida Limeira, 901. Caixa Postal 52, 13414-903 - Piracicaba, SP. Fone FAX: 19 2106-5349, e-mail: cep@fop.unicamp.br, endereço eletrônico: www.fop.unicamp.br/cep. Os voluntários receberão os esclarecimentos que se fizerem necessários antes, durante e depois da pesquisa com os pesquisadores responsáveis, relativos aos objetivos da pesquisa e a utilização das informações. Os voluntários terão a liberdade de sair da pesquisa a qualquer momento sem que haja qualquer penalidade ou prejuízo, sendo que os mesmos, se estiverem de acordo, poderão realizar os exames e entrevista. Os dados obtidos durante a pesquisa serão conservados em sigilo, ou seja, as identidades dos participantes não serão reveladas para propósito de publicação científica ou educativa. Não há previsão de ressarcimento de gastos aos pacientes, pois não há risco previsível pela participação na pesquisa. Não está prevista qualquer forma de indenização referente a possíveis danos visto que não há riscos previsíveis por se tratarem somente de exames bucal e físico e uma entrevista. Esperando contar com sua gentil colaboração, desde já agradecemos.

Consentimento livre e esclarecido:

Eu,

__ certifico que tendo lido o documento acima exposto e, suficientemente esclarecido(a), estou plenamente de acordo em participar da pesquisa, permito que os exames clínicos visuais e a entrevista sejam feitos, estou ciente que os resultados obtidos serão publicados para difusão do conhecimento científico e que a identidade do voluntário será preservada.

Por ser verdade, firmo o presente. Data: / / .

Nome por extenso: _____

Assinatura: _____ RG _____ Telefone: _____

2ª via – Voluntário

6.3 Questionário sociodemográfico

B1. Qual a sua idade? _____ anos (999). NR

B2. Qual é a sua data de nascimento? ____/____/_____ (99).NR

B3. Qual seu sexo? (0) Masculino (1) Feminino

B4. Qual a sua raça ou cor? (0) branco (1)pardo (2)negro (3)amarelo (5)indígena

B5. . Qual seu estado civil? (1) Solteiro (2) Casado/União estável/morando junto (3) Separado (4) Viúvo (5) Outro (99)NR

B6. Até que ponto (série) você estudou?

- (1) Menos que a quarta série.
- (2) Completou a quarta série.
- (3) Menos que a oitava série.
- (4) Completou a oitava série.
- (5) Menos que o Ensino secundário.
- (6) Completou o Ensino secundário.
- (7) Ensino Superior incompleto.
- (8) Ensino Superior completo.
- (9) Pós-graduação.
- (99) NR

- **Sendo assim**, quantos anos de estudo no total? _____ anos

B7. Qual a sua renda mensal (em reais)? _____

B8. Qual a renda mensal da sua família (em reais)? _____

B9. Você mora na região urbana ou rural da cidade? (0) urbana (1) rural

B10. Com quem o senhor mora?

- (1) Sozinho
- (2) Moro com familiares
- (3) Esposo (a)/ companheiro (a) somente
- (99) NR

B11. Número de pessoas vivendo na casa: _____ pessoas

B12. Você trabalha atualmente?

- (1) Não – desempregado
- (2) Não – Aposentado

- (3) Sim – 40h
- (4) Sim – 20h
- (5) Informalmente
- (99) NR

- Se **não trabalha**, qual era seu serviço? _____ e há quantos anos não trabalha?
_____ anos.

B13. Você considera que possui dinheiro suficiente para cobrir suas necessidades da vida diária?

- (0) Sim (1) Não (99) NR

6.4 Questionário de saúde geral

Você tem ou teve alguma doença?	Não	Sim, presente	Sim, passado	NR	
C1. Pressão alta / hipertensão	0	1	2	99	
C2. Artrite / reumatismo	0	1	2	99	
C3. Osteoporose	0	1	2	99	
C4. Câncer	0	1	2	99	
C5. Doença do coração	0	1	2	99	
C6. Derrame / AVC / Isquemia	0	1	2	99	
C7. Doença do pulmão (bronquite e enfisema)	0	1	2	99	
C8. Depressão	0	1	2	99	
C09. Alguma vez um médico falou que você tem diabetes, que alguns chamam de açúcar elevado no sangue? (Se não, vá para a questão D16)	Não 0	Sim 1		NR 99	
C10. Outras, quais?					
C11. Você toma algum remédio receitado por médico ou por conta própria? (Se não, pular as duas próximas questões)	Não 0	Sim, receita 1	Sim, conta 2	Ambos 3	NR 99
C12. Quais remédios?					
C13. Compra com recursos próprios esses medicamentos ou obtém no “Posto de Saúde”?	Não 0	Sim, meu \$ (1)	Sim, posto (2)	Sim, ambos (3)	NR 99

6.5 Questionário de habilidade mastigatória

Tabela 1: Questionário de Avaliação da Habilidade Mastigatória com prótese atual

Avaliação da Habilidade Mastigatória com a prótese atual	
1. Tem alterado a mastigação por causa da prótese?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
2. Consegue comer cenoura crua, amendoim ou carne?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
3. Você tem uma dieta somente macia?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

6.6 Escala de depressão geriátrica

Vou lhe fazer algumas perguntas para saber como o/a senhor/a vem se sentindo na última semana .	Sim	Não	NR
E1. Você está basicamente satisfeito com sua vida?	1	2	99
E2. Você deixou muito de seus interesses e atividades?	1	2	99
E3. Você sente que sua vida está vazia?	1	2	99
E4. Você se aborrece com frequência?	1	2	99
E5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	1	2	99
E6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?	1	2	99
E7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?	1	2	99
E8. Você sente que a sua situação não tem saída?	1	2	99
E9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	1	2	99
E10. Você se sente com mais problemas de memória do a maioria das pessoas da sua idade?	1	2	99
E11. Você acha maravilhoso estar vivo?	1	2	99
E12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?	1	2	99
E13. Você se sente cheio de energia?	1	2	99
E14. Você acha que a sua situação é sem esperanças?	1	2	99
E15. Você sente que a maioria das pessoas da sua idade está melhor que você?	1	2	99
E16. Total _____			

6.7 Mini exame do estado mental (MEEM)

Paciente: _____

Data de avaliação: _____ Avaliador: _____

Orientação

- Dia da Semana (1 ponto) ()
- Dia do Mês (1 ponto) ()
- Mês (1 ponto) ()
- Ano (1 ponto) ()
- Estação do ano (1 ponto) ()
- Local específico (andar ou setor) (1 ponto) ()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) ()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto) ()
- Cidade (1 ponto) ()
- Estado (1 ponto) ()

Memória Imediata

Fale três palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta.

PERA () GATO () BOLA () ()

Atenção e Cálculo

(100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (93,86,79,72,65)

(1 ponto para cada cálculo correto) ()

Evocação

Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente

(1 ponto por palavra) ()

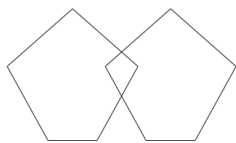
PERA () GATO () BOLA ()

Linguagem

- 1) Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) ()
- 2) Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto) ()
- 3) Comando: “pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos) ()
- 4) Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto) ()
- 5) Escrever uma frase (1 ponto) ()
- 6) Copiar um desenho (1 ponto) ()

ESCREVA UMA FRASE:

COPIE O DESENHO:



Score: (/ 30)

6.8 Instrumento de avaliação funcional da prótese.

	MEDIDAS AVALIADAS	CRITÉRIO	ESCORE	PONTUAÇÃO PACIENTE	
▼ Item 1					
1	Espaço livre funcional	3-7mm >7mm ou <3mm	1 0	Item 1 Item 1	
▼ Item 2					
2 (a)	oclusão	Balanceda Contato desigual	1 0	Item 2 Item 2	
▼ Item 3					
3(a)	Retenção superior	Resistência adequada Resistência não adequada	1 0	Item 3 Item 3	
▼ Item 4					
3(b)	Controle da Língua	Sim Não	1 0	Item 4 Item 4	
▼ Item 5					
4(a)	Estabilidade superior	Deslocamento lateral < ou = 5mm Deslocamento lateral > 5mm	1 0	Item 5 Item 5	
▼ Item 6					
4(b)	Estabilidade superior	Mínimo deslocamento Deslocamento pronunciado	1 0	Item 6 Item 6	
▼ Item 7					
5(1)	Estabilidade inferior (com a boca aberta)	Fica em posição Notável deslocamento	1 0	Item 7 Item 7	
▼ Item 8					
5(b)	Estabilidade inferior	Sem movimento Movimento pronunciado	1 0	Item 8 Item 8	
▼ Item 9					
5(c)	Estabilidade inferior	Sem movimento Movimento pronunciado	1 0	Item 9 Item 9	
TOTAL					

