



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

SAUDE ORAL E DOENÇA NEURODEGENERATIVA: QUAL A RELAÇÃO? – REVISÃO SISTEMÁTICA

[Oral health and neurodegenerative disease: what is the relationship? – Systematic
Review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Maeva Cholet

Orientadora:

Doutora Amélia Maria Marques da Silva Rodrigues Sarmiento Assunção

Junho 2025

SAUDE ORAL E DOENÇA NEURODEGENERATIVA: QUAL A RELAÇÃO? – REVISÃO SISTEMÁTICA

[Oral health and neurodegenerative disease: what is the relationship? – Systematic
Review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Maeva Cholet

Orientadora:

Doutora Amélia Maria Marques da Silva Rodrigues Sarmiento Assunção

Junho 2025

AGRADECIMENTOS

Merci à ma professeure, Amélia Assunção, pour son accompagnement et sa patience tout au long de l'élaboration de cette thèse.

À mes grands-parents, Annie et Joël, merci pour votre soutien et votre amour inconditionnel.

Agradeço à minha professora, Amélia Assunção, pelo seu acompanhamento e paciência ao longo de toda a elaboração desta tese.

Aos meus avós, Annie e Joël, obrigada pelo vosso apoio e amor incondicional.

RESUMO

A saúde oral é cada vez mais reconhecida como um fator importante na saúde geral, particularmente em relação ao declínio cognitivo e às doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Esta revisão sistemática tem como objetivo explorar a relação entre a periodontite crónica, a infeção pelo vírus Herpes Simplex tipo 1 (HSV-1) e o risco de desenvolver doença cognitiva em pessoas com 65 anos ou mais. Para tal, foram selecionados oito estudos clínicos obtidos a partir das bases de dados PubMed e ScienceDirect, cumprindo critérios de inclusão e exclusão. Os resultados relatados nesses estudos sugerem que a inflamação crónica ligada à saúde oral, bem como as infecções virais persistentes, podem contribuir para a deterioração cognitiva. Por outro lado, certas intervenções, como o tratamento da periodontite ou a utilização de fármacos antivirais, poderão ter um efeito protetor contra a progressão destas patologias. Estas observações abrem caminho para novas investigações e realçam a importância de um tratamento abrangente que combine a saúde oral e a neurologia.

Palavras-chave: "Doença neurodegenerativa"; "Doença de Alzheimer"; "Deficiência cognitiva"; "Periodontite"; "Saúde oral"; "Vírus do Herpes Simplex".

ABSTRACT

Oral health is increasingly recognized as an important factor in general health, particularly in relation to cognitive decline and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. This systematic review aims to explore the relationship between chronic periodontitis, Herpes Simplex Virus type 1 (HSV-1) infection and the risk of developing cognitive impairment in people aged 65 and over. To this end, eight clinical studies were selected from the PubMed and ScienceDirect databases, meeting inclusion and exclusion criteria. The results reported in these studies suggest that chronic inflammation linked to oral health, as well as persistent viral infections, can contribute to cognitive deterioration. On the other hand, certain interventions, such as the treatment of periodontitis or the use of antiviral drugs, may have a protective effect against the progression of these pathologies. These observations pave the way for further research and highlight the importance of comprehensive treatment combining oral health and neurology.

Keywords: "Neurodegenerative disease"; "Alzheimer's disease"; "Cognitive impairment"; "Periodontitis"; "Oral health"; "Herpes Simplex Virus".

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	3
2.1. Metodologia.....	3
2.1.1. Identificação da questão de investigação.....	3
2.1.2. Objetivos.....	3
2.1.3. Fontes de informação e estratégia de investigação.....	4
2.1.4. Critérios de elegibilidade.....	4
2.1.5. Processo de seleção dos estudos.....	5
2.1.6. Processo de recolha de dados	5
2.1.7. Qualidade e risco de viés dos estudos selecionados	6
2.2. Resultados.....	6
2.2.1. Periodontite e Doença de Alzheimer	16
2.2.2 Infeção pelo vírus Herpes Simplex e Doença de Alzheimer	18
2.3. Discussão	22
2.3.1. Coerência global dos resultados	22
2.3.2. Contrastes metodológicos e temáticos.....	23
2.3.3. Comparação com a literatura existente e possíveis mecanismos patológicos	24
2.3.4 Perspetivas clínicas e investigação futura	26
3. CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma PRISMA	7
----------------------------------	---

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Avaliação global do risco de viés segundo as grelhas JBI	9
Tabela 2 Estudos de coorte.....	10
Tabela 3 Estudo transversal.....	11
Tabela 4 Estudo quasi-experimental	12
Tabela 5 Principais caraterísticas e resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática	13

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

25(OH)D	Calcifediol
A60	Infeções Anogenitais
ADL	Atividades da Vida Diária (do inglês <i>Activities of Daily Living</i>)
ALP	Fosfatase Alcalina (do inglês <i>Alkaline Phosphatase</i>)
APOE	Apolipoproteína E
ApoE ε4	Apolipoproteína E - Epsilon 4
Aβ	β-amiloide
Aβ40	β-amiloide 40
Aβ42	β-amiloide 42
CAL	Perda de Inserção Clínica (do inglês <i>Clinical Attachment Loss</i>)
CCI	Índice de Comorbilidade de Charlson (do inglês <i>Charlson Comorbidity Index</i>)
CDC/AAP	Centros de Controle e Prevenção de Doenças/Academia Americana de Periodontia (do inglês <i>Centers for Disease Control and Prevention/American Academy of Periodontology</i>)
CERAD	Consórcio para Estabelecer um Registo para a Doença de Alzheimer (do inglês <i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>)
CI	Intervalo de Confiança (do inglês <i>Confidence Interval</i>)
CMS	Centros de Medicare e Medicaid dos EUA (do inglês <i>Centers for Medicare & Medicaid Services</i>)
CRP/PCR	Proteína C-Reativa (do inglês <i>C-Reactive Protein</i>)
DA	Doença de Alzheimer
DSM-III-R	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 3ª edição revista

DSS	Teste de Substituição de Símbolos por Dígitos (do inglês <i>Digit Symbol Substitution Test</i>)
HEI	Índice de Alimentação Saudável (do inglês <i>Healthy Eating Index</i>)
HR	Rácio de Risco (do inglês <i>Hazard Ratio</i>)
HRS	Estudo de Saúde e Reforma (do inglês <i>Health and Retirement Study</i>)
HSV	Vírus Herpes Simplex
HSV-1	Vírus Herpes Simplex tipo 1
IB	Grau de Infecção (do inglês <i>Infection Burden</i>)
ICD-10	Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão (do inglês <i>International Classification of Diseases</i>)
ICD-9	Classificação Internacional de Doenças, 9ª revisão
IgG	Imunoglobulina G
IL-6	Interleucina 6
JBI	Instituto Joanna Briggs (do inglês <i>Joanna Briggs Institute</i>)
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MAR	Rácio de Adequação Médio (do inglês <i>Mean Adequacy Ratio</i>)
MMSE	Mini-Exame do Estado Mental (do inglês <i>Mini-Mental State Examination</i>)
NDI	Índice Nacional de Mortalidade dos EUA (do inglês <i>National Death Index</i>)
NfL	Cadeia Leve do Neurofilamento (do inglês <i>Neurofilament Light chain</i>)
NHANES	Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição dos EUA (do inglês <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>)
NHIRD	Base de Dados Nacional de Seguros de Saúde (do inglês <i>National Health Insurance Research Database</i>)

NINCDS-ADRDA	Instituto Nacional de Perturbações Neurológicas e de Comunicação e Associação para a Doença de Alzheimer e Perturbações Relacionadas (do inglês <i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association</i>)
NPR	Registo Nacional de Doentes (do inglês <i>National Patient Records</i>)
OR	Rácio de Probabilidades (do inglês <i>Odds Ratio</i>)
PC	Periodontite Crónica
PICO	População, Intervenção, Comparação, Desfecho
PPD	Profundidade à Sondagem (do inglês <i>Probing Pocket Depth</i>)
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (do inglês <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
RR	Risco Relativo
SMMT	Teste Mini Mental (do inglês <i>Score Mini Mental Test</i>)
SPDR	Registo Sueco de Medicamentos Prescritos (do inglês, <i>Swedish Prescribed Drugs Registry</i>)
sTREM2	Recetor Despoletador Solúvel Expresso em Células Mieloides 2 (do inglês <i>Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2</i>)
TICS	Entrevista por Telefone para o Estado Cognitivo (do inglês <i>Telephone Interview for Cognitive Status</i>)
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa (do inglês <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>)
t-tau	Proteína Tau Total
VZV	Vírus Varicella-Zoster
YKL-40	Proteína tipo quitinase-1 (do inglês <i>Chitinase-3-Like 1 Protein</i>)

1. INTRODUÇÃO

A cavidade oral é um ecossistema microbiano complexo e dinâmico, abrigando uma comunidade de quase 770 espécies bacterianas organizadas num biofilme conhecido como placa dentária. Esta microbiota oral desempenha um papel essencial na manutenção da homeostase local, mas também exerce uma influência importante na resposta inflamatória sistémica e na saúde geral (Lamont et al., 2018). No entanto, este equilíbrio pode ser perturbado por vários factores como a má higiene oral, o tabagismo ou a suscetibilidade genética, levando a uma disbiose caracterizada por um aumento de espécies patogénicas como a *Porphyromonas gingivalis* e a *Fusobacterium nucleatum* (Hajishengallis, 2015; Brahmhatt et al., 2024). Este desequilíbrio microbiano desencadeia uma inflamação crónica que conduz à periodontite - uma patologia dos tecidos de suporte dos dentes manifestada por bolsas periodontais, perda de inserção clínica (CAL) e reabsorção óssea alveolar (Tonetti et al., 2018).

Para além dos seus efeitos locais, a periodontite é agora reconhecida como um fator sistémico implicado em várias doenças crónicas, incluindo patologias cardiovasculares, diabetes mellitus e doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (DA) (Ide et al., 2016; Chen et al., 2017). A DA, a principal causa de demência a nível mundial, representa um desafio crescente para a saúde pública no contexto do envelhecimento demográfico (GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, 2022). Caracteriza-se pela deposição no cérebro de péptidos beta-amilóides (A β) e de proteínas tau hiperfosforiladas, que conduzem à neuroinflamação, à disfunção sináptica e à morte neuronal progressiva.

Há um interesse crescente no papel dos factores inflamatórios periféricos como cofactores na fisiopatologia da DA. A presença de DNA bacteriano oral - notadamente de *P. gingivalis* - no cérebro de pacientes com DA, e a identificação de suas enzimas neurotóxicas (gingipainas), reforçam essa hipótese (Dominy et al., 2019). Paralelamente, as infecções virais crónicas, como as causadas pelo vírus Herpes simplex tipo 1 (HSV-1), capazes de persistir num estado latente no sistema nervoso e de se reactivarem silenciosamente com a idade, poderiam contribuir para a neuroinflamação e a progressão da neurodegeneração (Itzhaki, 2018; Ball et al., 2013).

Estudos recentes sugerem que a co-infecção do genótipo HSV-1/apolipoproteína E ϵ 4

(APOE ϵ 4) pode aumentar sinergicamente o risco de desenvolver DA, e que o uso de antivirais pode reduzir esse risco, abrindo novas perspectivas terapêuticas (Itzhaki et al., 2016; Tzeng et al., 2018). Estes dados, ainda emergentes, suportam a hipótese de que as doenças inflamatórias orais e as infecções virais latentes contribuem para a vulnerabilidade cerebral relacionada com a idade.

Neste contexto, parece essencial integrar dados clínicos, microbiológicos e virológicos em populações idosas, a fim de compreender melhor as interações entre a saúde oral, a inflamação sistêmica e o declínio cognitivo. O objetivo desta revisão sistemática é sintetizar os dados disponíveis sobre as ligações entre a periodontite, a infecção por HSV-1 e as doenças neurodegenerativas com declínio cognitivo, com especial incidência na doença de Alzheimer em indivíduos com 65 anos ou mais. Ao abordar as potenciais associações entre inflamação oral crônica, infecções virais latentes e neurodegeneração, esta análise ajuda a sensibilizar os profissionais de saúde e a orientar a investigação multidisciplinar futura.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Metodologia

2.1.1. Identificação da questão de investigação

A compreensão das interações entre a saúde oral e as doenças neurodegenerativas melhorou consideravelmente nos últimos anos, particularmente tendo em conta o aumento da demência relacionada com a idade. Entre os fatores orais suscetíveis de interferir com a função cognitiva, a periodontite crónica (PC) e a infeção pelo HSV-1 são de particular interesse. Estas duas condições, conhecidas pelo seu potencial inflamatório sistémico, estão agora a ser consideradas como possíveis cofatores na progressão de patologias como a DA.

Neste contexto, duas questões principais orientam esta revisão sistemática, com base numa estruturação de acordo com o modelo PICO:

- 1) Existe uma associação entre a PC e/ou a infeção por HSV-1 e o risco de desenvolver uma doença neurodegenerativa com uma componente cognitiva, em particular a DA?
- 2) Será que a intervenção terapêutica sobre a saúde oral, especialmente o tratamento da PC, pode reduzir este risco ou atrasar o declínio cognitivo?

Estas questões visam esclarecer as potenciais ligações entre focos inflamatórios orais, infeções crónicas latentes e processos neurodegenerativos, com base em dados clínicos recentes e diversificados.

2.1.2. Objetivos

O objetivo desta revisão é sistematizar e avaliar criticamente a evidência científica relativa à ligação entre alterações na saúde oral (como a periodontite ou a infeção por HSV-1) e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas com declínio cognitivo, em particular a DA. Pretende-se contribuir para uma melhor compreensão das interações entre a zona oral e o sistema nervoso central e abrir vias para uma gestão precoce e integrada dos fatores de risco modificáveis.

Para atingir este objetivo central, serão investigados os seguintes tópicos:

- Examinar as associações relatadas entre a PC, a infeção por HSV-1 e o défice cognitivo

- Identificar os mecanismos biológicos e inflamatórios na literatura para explicar o envolvimento destas duas condições nos processos neurodegenerativos
- Avaliar os efeitos potenciais de tratamento, como o tratamento periodontal ou a utilização de agentes antivirais, na progressão do declínio cognitivo

2.1.3. Fontes de informação e estratégia de investigação

A pesquisa bibliográfica foi realizada em maio de 2025, utilizando duas bases de dados, nomeadamente o *PubMed* e o *ScienceDirect*, selecionadas devido à sua abrangência complementar nos domínios biomédico e da saúde pública. Com o intuito de identificar publicações pertinentes ao problema de investigação em questão, foi implementada uma equação de pesquisa estruturada para cada plataforma, conforme o modelo PICO.

No *PubMed*, a estratégia baseou-se na seguinte combinação: ("*Neurodegenerative diseases*"[Title/Abstract] OR "*Alzheimer's disease*"[Title/Abstract] OR "*Cognitive impairment*"[Title/Abstract]) AND ("*Periodontitis*"[Title/Abstract] OR "*Oral health*"[Title/Abstract] OR "*Herpes Simplex Virus*"[Title/Abstract]). A *ScienceDirect* utiliza uma formulação equivalente: (*Alzheimer* OR *Cognitive impairment* OR *Neurodegenerative*) AND (*Oral health* OR *Periodontal disease* OR *HSV*) através da seleção dos campos *Title*, *Abstract* e *Keyword*, para garantir a coerência metodológica entre as duas bases de dados.

Para refinar a seleção, foram aplicados filtros da mesma forma em ambas as plataformas: apenas foram retidas as publicações em acesso aberto (texto integral gratuito), publicadas entre 2015 e 2025, e escritas em inglês, francês, espanhol ou português. Os resultados foram então exportados em formato bibliográfico e reunidos num ambiente de triagem assistida através da plataforma Rayyan, permitindo otimizar as fases de eliminação de duplicados e de análise da qualidade das publicações.

2.1.4. Critérios de elegibilidade

Foram também estabelecidos critérios de elegibilidade antes da seleção dos estudos. Foram incluídos artigos clínicos realizados em seres humanos, envolvendo participantes adultos com idade igual ou superior a 18 anos, e utilizando desenhos observacionais (coorte, caso-controlo ou transversal) ou de intervenção. Foram também considerados

estudos *in silico*, desde que baseados em dados clínicos, biológicos ou genéticos humanos, em particular de bases de dados públicas validadas, como a *PubMed* ou a *ScienceDirect*. Foram considerados apenas artigos que avaliassem a relação entre a doença periodontal ou a infecção pelo HSV e o desenvolvimento ou progressão de doenças neurodegenerativas associadas ao declínio cognitivo, em particular a DA. Na avaliação da relevância dos estudos, foi também tida em conta a presença de indicadores inflamatórios sistêmicos, tais como citocinas, biomarcadores séricos ou análises do líquido cefalorraquidiano (LCR).

Esta revisão não incluiu trabalhos experimentais realizados *in vitro* ou exclusivamente em modelos animais, estudos *in silico* não baseados em dados humanos ou estudos clínicos.

2.1.5. Processo de seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados em duas fases sucessivas. Inicialmente, os títulos e os resumos dos artigos identificados nas bases de dados foram examinados, de modo a excluir os que não satisfaziam os critérios de inclusão previamente definidos (ver secção 2.3). Em segundo lugar, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram analisados.

Esta seleção foi efetuada de forma independente por dois revisores. Em caso de desacordo sobre a inclusão ou exclusão de um artigo, a decisão final foi tomada após consulta de um terceiro revisor. Este processo garantiu maior rigor e objetividade na aplicação dos critérios PRISMA.

2.1.6. Processo de recolha de dados

Uma vez selecionados os estudos, os dados foram recolhidos através da leitura atenta e independente de cada artigo incluído. A informação considerada relevante foi extraída manualmente através de um quadro síntese previamente elaborado, especificamente concebido para responder aos objetivos da revisão.

Para cada estudo, foram documentadas as características metodológicas, incluindo os nomes dos autores, o ano de publicação, o tipo de estudo, o protocolo, os participantes e os critérios utilizados para diagnosticar a doença periodontal ou a infecção por HSV-1 e

para diagnosticar a DA. Foram também recolhidos dados clínicos, biológicos e estatísticos, incluindo os biomarcadores inflamatórios analisados, os instrumentos de avaliação cognitiva utilizados (como o Mini-Exame do Estado Mental - MMSE - ou o Consórcio para Estabelecer um Registo para a Doença de Alzheimer - CERAD) e os principais resultados, expressos como medidas de associação (*odds ratio*, *hazard ratio*), acompanhados dos respetivos valores de significância estatística, sempre que estes foram comunicados.

Todas as informações extraídas foram agrupadas num quadro, incluindo tanto as características metodológicas dos estudos como os seus principais resultados. Este formato garante uma leitura comparativa coerente e facilita a análise transversal.

2.1.7. Qualidade e risco de viés dos estudos selecionados

Foi realizada uma avaliação crítica do risco de viés para cada um dos oito estudos incluídos, com base nas grelhas de avaliação do Joanna Briggs Institute (JBI), aplicadas de acordo com o tipo de delineamento metodológico.

2.2. Resultados

Após a pesquisa dos estudos e a eliminação das redundâncias, 733 artigos únicos foram submetidos a uma primeira fase de pré-seleção baseada na análise dos títulos e resumos. Esta filtragem inicial permitiu excluir 447 referências consideradas irrelevantes para o tema em estudo, nomeadamente pela ausência de uma relação explícita entre saúde oral e declínio cognitivo.

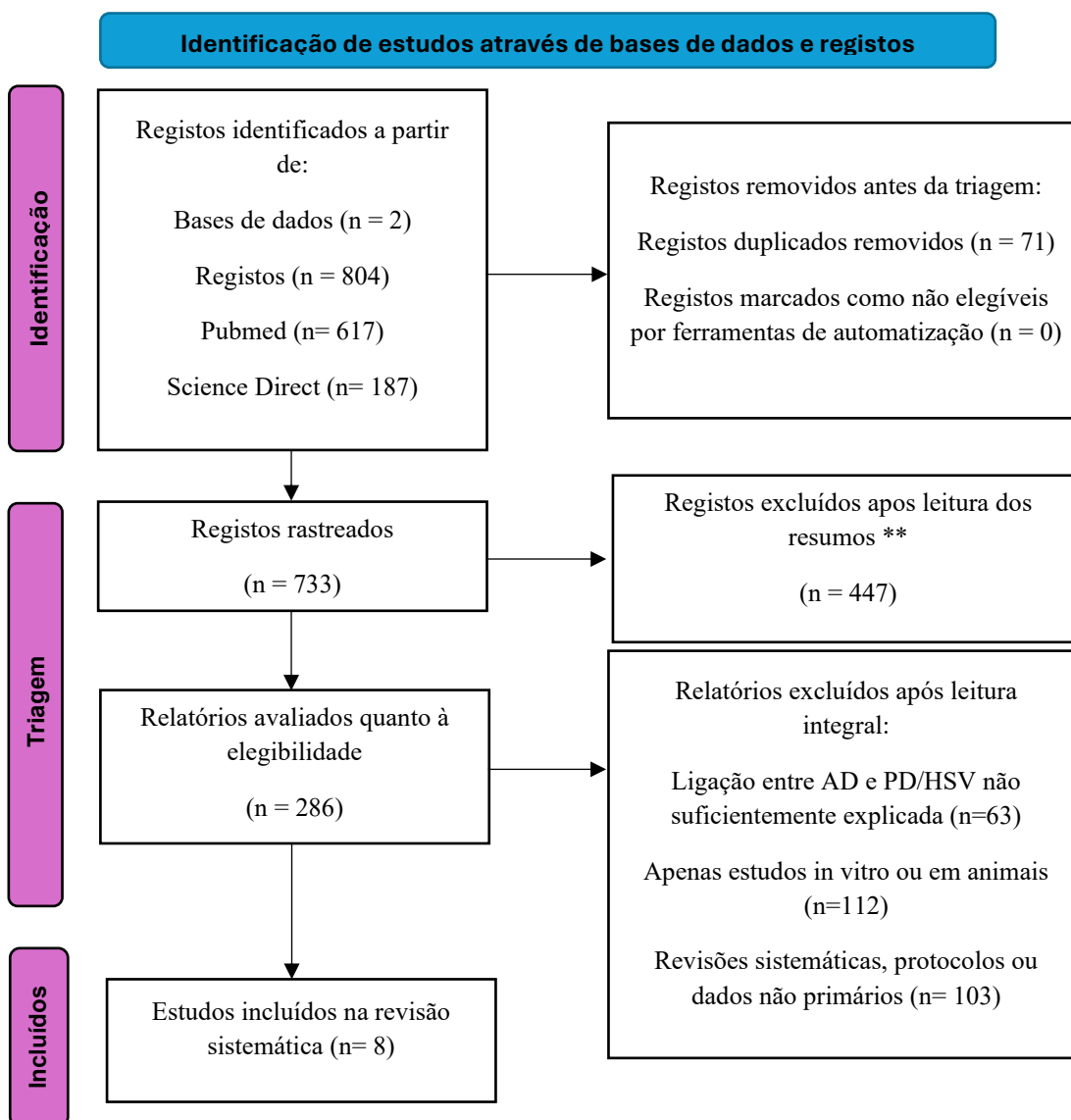
Os restantes 286 artigos foram avaliados em texto integral, com base em critérios de inclusão e exclusão definidos *a priori*. Durante esta fase, foram excluídas várias categorias de publicações: estudos em que a associação entre a DA e a doença oral (em particular a periodontite ou a infeção por HSV) não foi suficientemente explorada ou demonstrada (n = 63), e trabalhos experimentais *in vitro* ou realizados exclusivamente em modelos animais, que não permitiam um estudo clínico direto (n = 112). Por último, foram também excluídas da análise as revisões sistemáticas, os protocolos de estudo e outras publicações que não apresentavam dados primários (n = 103).

Foram selecionados 8 estudos originais para inclusão na revisão sistemática. Estes artigos

cumpriam os critérios metodológicos estabelecidos e abordavam diretamente uma ou outra das duas questões de investigação formuladas de acordo com o modelo PICO. Os resultados da pesquisa encontram-se no diagrama PRISMA representado na figura 1.

Figura 1

Fluxograma PRISMA



** Excluídos por serem irrelevantes para o tema em estudo, nomeadamente a ausência de uma relação explícita entre a saúde oral e o declínio cognitivo

As tabelas seguintes apresentam os resultados obtidos para cada critério, permitindo uma análise estruturada da qualidade metodológica dos estudos e das suas eventuais limitações (Tabela 1, 2, 3 e 4).

Tabela 1*Avaliação global do risco de viés segundo as grelhas JBI*

Autor (ano)	Tipo estudo	Grelha JBI utilizada	Número de critérios preenchidos / total	Apreciação global	Risco de viés
Beydoun et al. (2020)	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Checklist	9/11	Boa qualidade geral	Moderado
Beydoun et al. (2024)	Coorte prospetiva	JBI Cohort Checklist	9/11	Boa qualidade geral	Moderado
Chen et al. (2017)	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Checklist	10/11	Boa qualidade metodológica, com algumas imprecisões	Moderado
Lindman et al. (2021)	Coorte retrospectiva	JBI Cohort Checklist	9/11	Coorte bem construída	Moderado
Qi et al. (2024)	Coorte prospetiva	JBI Cohort Checklist	9/11	A autodeclaração limita a validade	Moderado
Murphy et al. (2021)	Coorte prospetiva	JBI Cohort Checklist	9/11	Bem ajustada, mas exposição autodeclarada	Moderado
Brahmbhatt et al. (2024)	Transversal	JBI Cross- Sectional Checklist	6/8	Fiável, mas não longitudinal	Moderado
Weidung et al. (2022)	Ensaio clínico	JBI Quasi- Experimental Checklist	8/9	Estudo piloto exploratório	Elevado

Tabela 2*Estudos de coorte*

Items JBI	Beydoun et al. (2020)	Beydoun et al. (2024)	Chen et al. (2017)	Lindman et al. (2021)	Qi et al. (2024)	Murphy, et al. (2021)
1. Os dois grupos eram semelhantes e foram recrutados na mesma população?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
2. As exposições foram medidas de forma semelhante para atribuir pessoas aos grupos expostos e não expostos?	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM
3. A exposição foi medida de forma válida e fiável?	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM
4. Os fatores de confusão foram identificados?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
5. Foram indicadas estratégias para lidar com fatores de confusão?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
6. Os grupos/participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
7. Os resultados foram medidos de forma válida e fiável?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
8. O tempo de acompanhamento foi comunicado e suficiente para que os resultados se verificassem?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
9. O acompanhamento foi completo e, se não foi, as razões para a perda de acompanhamento foram descritas e exploradas?	NÃO	NÃO	SIM	INCERTO	SIM	INCERTO
10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto?	NÃO	NÃO	INCERTO	INCERTO	SIM	NÃO
11. Foi utilizada uma análise estatística adequada?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

Tabela 3*Estudo transversal*

Items JBI	Brahmbhatt et al. (2024)
1. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?	SIM
2. Os sujeitos do estudo e o ambiente descritos em pormenor?	SIM
3. A exposição foi medida de forma válida e fiável?	SIM
4. Foram utilizados critérios objetivos e normalizados para medir a condição?	SIM
5. Foram identificados fatores de confusão?	NÃO
6. Foram indicadas estratégias para lidar com fatores de confusão?	NÃO
7. Os resultados foram medidos de forma válida e fiável?	SIM
8. Foi utilizada uma análise estatística adequada?	SIM

Tabela 4

Estudo quasi-experimental

Items JBI	Weidung et al. (2022)
1. É claro no estudo o que é a “causa” e o que é o “efeito” (ou seja, não há confusão sobre qual a variável que vem primeiro)?	SIM
2. Os participantes incluídos em quaisquer comparações eram semelhantes?	SIM
3. Os participantes foram incluídos em quaisquer comparações que recebessem tratamento/cuidados semelhantes, para além da exposição ou intervenção em causa?	SIM
4. Havia um grupo de controlo?	NÃO
5. Foram efetuadas várias medições do resultado antes e depois da intervenção/exposição?	SIM
6. O acompanhamento foi completo e, se não foi, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?	SIM
7. Os resultados dos participantes incluídos em quaisquer comparações foram medidos da mesma forma?	SIM
8. Os resultados foram medidos de forma fíável?	SIM
9. Foi utilizada uma análise estatística adequada?	SIM

A análise final do risco de viés baseou-se no número de critérios preenchidos, mas também na natureza das limitações identificadas. Certas deficiências metodológicas, como a ausência de um grupo de controlo, a baixa precisão das medições de exposição ou a utilização exclusiva de bases de dados administrativas, justificaram uma avaliação prudente, levando a uma classificação de risco de viés moderado ou elevado.

Dos oito estudos que foram incluídos nesta revisão sistemática, cinco investigaram a associação entre a infeção pelo HSV e o risco de demência, enquanto três exploraram a associação entre a PC e a DA. Os estudos selecionados incluíram principalmente coortes prospetivas ou retrospectivas, bem como um ensaio clínico piloto e um estudo transversal. Os dados desta extração são apresentados na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5

Principais características e resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor (ano)	Tipo de estudo	Protocolo	Participantes	Diagnóstico de DA	Diagnóstico de DP/HSV	Principais resultados	OR/RR/HR	Valor de p
Beydoun et al. (2020)	Estudo de coorte retrospectivo	NHANES III + Medicare/ND, acompanhamento até 26 anos, medição clínica e serológica da periodontite	6650 adultos, ≥45 anos (USA)	Códigos ICD-9, base Medicare	PPD/AL+ IgG contra agentes patogénicos	Associação entre aumento de alguns subtipos de IgG e incidência / mortalidade da DA	HR = 1,22 (95% CI: 1,04–1,43) para incidência AD	P = 0,012
Beydoun et al. (2024)	Estudo de coorte prospetivo observacional	Coorte nacional (EUA) baseada no NHANES III (1988–1994) ligada aos dados do CMS-Medicare, com até 30 anos de seguimento (até 2018)	≥45 anos; adultos dos EUA, com dados sorológicos completos para patogénicos periodontais e sistémicos;	Definido por códigos de diagnóstico (ICD-9: 331.0) nos dados do CMS-Medicare, após 1991, com critério de ≥1 diagnóstico válido em registos clínicos	DP: Relacionada com marcadores clínicos (CAL e PPD) e com sorologia (IgG para 19 bactérias periodontais, incluindo <i>P. gingivalis</i> e <i>S. oralis</i>); HSV-1 e HSV-2 incluídos no índice de carga infecciosa (IB), definidos por serologia (anticorpos IgG positivos)	HSV- 2 e hepatite C fortemente associados ao risco de demência geral; <i>P. gingivalis</i> e <i>S. oralis</i> associados ao risco aumentado de DA, em participantes com alta carga infecciosa (IB+)	<i>P. gingivalis</i> (IB+) → HR = 1,19; <i>S. oralis</i> (IB+) → HR = 1,26 HSV-2 → HR = 1,30	<i>P. gingivalis</i> (IB+) → p = 0,045 <i>S. oralis</i> (IB+) → p = 0,011 HSV-2 → p = 0,028
Brahmbhatt et al. (2024)	Estudo observacional Transversal	Análise dos dados do NHANES 2013-2014 numa amostra americana representativa	1265 adultos; ≥ 65 anos; 51% mulheres	(score DSS – <i>Digit Symbol Score</i>)	CDC/AAP (severo)	Associação significativa entre cognição reduzida e periodontite grave, reforçada pela ALP	Periodontite: OR = 0,98 por ponto DSS (IC 95%: 0,96-0,99) ALP: OR = 1,1	Periodontite: p = 0,018 ALP: p < 0,001
Chen et al. (2017)	Estudo de coorte retrospectiva populacional	Análise dos dados do seguro nacional de saúde em Taiwan (2003-2011)	9291 doentes com cancro da próstata; 18 672 participantes sem cancro da próstata (grupo de controlo), emparelhados 2:1 por idade, sexo e ano de inclusão	Definido por presença do código ICD-9-CM 331.0 (doença de Alzheimer)	Diagnóstico clínico de periodontite crónica (ICD-9-CM 523.4), confirmado por múltiplas visitas em ambulatório	Associação significativa após 10 anos de exposição : CP associada a risco 1,707 vezes maior de desenvolver DA	HR = 1,707	≥10 anos de exposição p= 0,0077

Autor (ano)	Tipo de estudo	Protocolo	Participantes	Diagnóstico de DA	Diagnóstico de DP/HSV	Principais resultados	OR/RR/HR	Valor de p
Weidung et al. (2022)	Ensaio clínico piloto de fase II, aberto, não randomizado	Estudo multicêntrico em dois hospitais universitários na Suécia 4 semanas de tratamento com valaciclovir em alta dose (500 mg 3x/dia na 1ª semana, 1000 mg 3x/dia nas semanas 2 a 4)	33 pacientes; idade média 72 anos	Diagnóstico clínico de DA de início tardio ou comprometimento cognitivo leve tipo DA, apoiado por exames de imagem cerebral e/ou biomarcadores no LCR	Sorologia HSV-1 IgG+ confirmada por ELISA	MMSE ↑; sTREM2 ↑; valaciclovir bem tolerado	—	MMSE: p = 0,023 sTREM2: p = 0,028
Lindman et al. (2021)	Estudo de coorte nacional retrospectiva	Registos suecos; pacientes ≥50 anos com HSV/VZV; 2005-2017	265.172 pacientes; sujeitos com diagnóstico de infecção por HSV ou VZV e/ou prescrições de antivirais	ICD-10 ou prescrição de anti demenciais	Diagnóstico de infecção por HSV baseado em códigos ICD e/ou prescrição de antivirais	Tratamento antiviral reduziu risco de demência (HR = 0,90); Indivíduos com HSV não tratados: risco superior de demência em relação a indivíduos com HSV tratados ou controlos	Indivíduos com: HSV não tratado vs controlos, HR=1,5; HSV tratado vs controlos, HR=0,90; Tratamento antiviral vs controlos, HR=0,89; HSV tratado vs não tratado, HR = 0,75	p < 0,001, exceto HSV tratado vs controlos (p=0,015)
Qi et al. (2024)	Estudo de coorte prospetivo	Coorte observacional, baseada no módulo “Dental Health” do Health and Retirement Study (HRS), com seguimento de 12 anos (2008–2020)	≥50 anos; Sintomas periodontais auto-relatado; a viver na comunidade; sem diagnóstico de demência aquando da inclusão; (517 mulheres /866 participantes)	TICS (Telephone Interview for Cognitive Status)	DP: Sintomas periodontais auto-relatados através de uma pontuação de 3 a 15; limiar ≥10 = sintomas presentes	Participantes com tratamento gengival: O TICS diminui 0,025 pontos / ano; risco de demência reduzido de 38%; Efeito mantido após ajuste completo, Nenhuma interação significativa de variáveis dos participantes, exceto rendimento	Efeito do tratamento gengival na demência: HR=0,62	p = 0,012

Autor (ano)	Tipo de estudo	Protocolo	Participantes	Diagnóstico de DA	Diagnóstico de DP/HSV	Principais resultados	OR/RR/HR	Valor de p
Murphy et al. (2021)	Estudo de coorte prospectivo	Serologia HSV1 IgG, 9 anos; cognição e demência avaliadas clinicamente	1915 adultos, idade média 71 anos	DSM-III-R, NINCDS-ADRDA	HSV-1 serologia IgG (positivo ≥ 1.1)	Declínio cognitivo significativo em doentes positivos para HSV-1; sem associação com risco de demência ou DA	Para risco de demência: HR = 1,18 (95% CI: 0,83–1,68)	p = 0,21

ADL: Atividades da Vida Diária; **ALP:** *Alkaline Phosphatase*; **APOE:** Apolipoproteína E; **ApoE ϵ 4:** Apolipoproteína E - epsilon 4; **CAL:** Perda de inserção clínica; **CCI:** Índice de Comorbilidade de Charlson; **CI:** Intervalo de Confiança; **CMS:** Centros de Medicare e Medicaid dos EUA; **CP:** Periodontite crônica; **CRP:** Proteína C-reativa; **DA:** Doença de Alzheimer; **DSS:** Teste de Substituição de Símbolos por Dígitos; **DSM-III-R:** Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 3ª edição revista; **HEI:** Índice de Alimentação Saudável; **HR:** Rácio de Risco; **HSV:** Vírus Herpes Simplex; **IB:** Grau de Infecção; **ICD-9:** Classificação Internacional de Doenças, 9ª revisão; **ICD-10:** Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão; **IgG:** Immunoglobulin G; **IL-6:** *Interleukin 6*; **MAR:** Rácio de Adequação Médio; **MMSE:** Mini-Exame do Estado Mental; **NDI:** Índice Nacional de Mortalidade dos EUA; **NHANES:** Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição dos EUA; **NINCDS-ADRDA:** Instituto Nacional de Perturbações Neurológicas e de Comunicação e Associação para a Doença de Alzheimer e Perturbações Relacionadas; **OR:** Rácio de Probabilidades; **PPD:** Profundidade à sondagem; **RR:** Risco Relativo; **sTREM2:** *Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2*; **SMMT:** Teste Mini Mental; **TNF- α :** *Tumor Necrosis Factor alpha*; **VZV:** Vírus Varicella-Zoster.

2.2.1. Periodontite e Doença de Alzheimer

Três estudos incluídos nesta revisão sistemática examinaram a associação entre a PC e o risco de desenvolver a DA (ou o declínio cognitivo associado). Estes estudos, baseados em grandes bases de dados populacionais ou coortes longitudinais, utilizaram uma variedade de processos de avaliação de periodontite, desde medição de critérios clínicos objetivos até auto-relato por cada paciente. Os critérios de avaliação cognitiva baseiam-se em pontuações validadas ou diagnósticos estabelecidos a partir de registos nacionais.

Chen et al. (2017) realizaram um estudo de coorte retrospectivo com base na Base de Dados Nacional de Seguros de Saúde de Taiwan (NHIRD) de pacientes com 50 anos ou mais. A amostra incluiu 9.291 pessoas diagnosticadas com PC (código ICD-9-CM 523.4), identificadas durante pelo menos duas consultas externas entre 1997 e 2004. Estes doentes foram comparados com 18 672 controlos sem periodontite, de acordo com a idade, o sexo e o ano de inclusão (rácio 1:2). O diagnóstico da DA baseou-se na presença do código 331.0 da Classificação Internacional de Doenças, 9ª Revisão, com Modificações Clínicas (CID-9-CM) nos registos clínicos. Os autores não utilizaram um teste neuropsicológico específico: os casos de DA foram detetados com base nos diagnósticos registados na base de dados médica, o que reflete a prática clínica habitual a nível nacional.

Os resultados mostraram que, após dez anos de acompanhamento, os pacientes expostos a PC tinham um risco 1,707 vezes maior de desenvolver DA do que os controlos (HR ajustado = 1,707; IC 95%: 1,152-2,528; $p = 0,0077$). A análise multivariada teve em conta as comorbilidades associadas à demência, o Índice de Comorbilidade de Charlson (CCI) e o nível de urbanização. Estes resultados sugerem que a periodontite crónica pode contribuir para o desenvolvimento da DA, possivelmente através de inflamação sistémica persistente e mecanismos vasculares envolvendo agentes patogénicos periodontais.

Estes dados sugerem que a gestão dos sintomas periodontais pode ajudar a retardar o declínio cognitivo e a reduzir o risco de demência nos idosos, potencialmente através da redução da inflamação sistémica.

Qi et al. (2024) realizaram um estudo de coorte prospetivo do *Health and Retirement Study* (HRS), envolvendo uma amostra de 866 adultos com 50 anos ou mais com sintomas periodontais auto-relatados. Esses sintomas incluíam sangramento gengival, dor ou sensibilidade dentária e evitação de certos alimentos, avaliados por meio de uma

pontuação que variava de 3 a 15. Os participantes com uma pontuação ≥ 10 foram considerados como tendo doença periodontal. A exposição a PC foi definida por auto-relato de ter recebido tratamento gengival nos dois anos anteriores ao inquérito, incluindo raspagem, cirurgia periodontal ou cuidados especializados. O funcionamento cognitivo foi medido através do *Telephone Interview for Cognitive Status* (TICS), um teste composto por três partes: recordação imediata e retardada (20 pontos), subtração de 7s em série (5 pontos) e contagem decrescente (2 pontos), num total de 27 pontos. O diagnóstico de demência foi feito de acordo com o algoritmo de Langa-Weir, que classifica os indivíduos com uma pontuação no TICS ≤ 6 (ou, para os inquiridos por procuração, uma pontuação ≥ 6 nas limitações funcionais) como tendo demência. Os resultados mostraram que os participantes que receberam tratamento gengival tiveram um declínio mais lento na sua pontuação TICS (diferença média anual = -0,025; IC 95%: -0,044 a -0,005; $p = 0,022$), bem como um risco reduzido de desenvolver demência ao longo de 12 anos de acompanhamento (HR ajustado = 0,62; IC 95%: 0,41-0,93; $p = 0,012$), independentemente de fatores sociodemográficos, clínicos, comportamentais e de seguro dentário.

Brahmbhatt et al. (2024) analisaram dados de 1265 adultos com 65 anos ou mais do Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição dos EUA (NHANES) 2013-2014 num estudo transversal que explorou a ligação entre a saúde periodontal e a função cognitiva. A periodontite grave foi definida de acordo com os critérios dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças/Academia Americana de Periodontia (CDC/AAP), incluindo CAL de pelo menos 6 mm em dois locais interproximais e profundidade de sondagem ≥ 5 mm em pelo menos um local separado. A função cognitiva foi medida usando uma bateria de testes derivados do protocolo do CERAD, incluindo em particular o Teste de Substituição de Símbolos de Dígitos (DSS). Este teste, frequentemente utilizado nos idosos, avalia a velocidade de processamento, a atenção e certas capacidades executivas. Foi calculada uma pontuação global (0 a 100), sendo que os valores mais elevados indicam um melhor desempenho cognitivo.

Após o ajustamento para os principais fatores de confusão (idade, sexo, diabetes, tabagismo, estatuto socioeconómico), os resultados mostraram que uma melhor pontuação cognitiva estava associada a uma menor probabilidade de sofrer de periodontite grave (OR = 0,98; IC 95%: 0,96-0,99; $p = 0,018$). Os autores observaram também que níveis elevados de fosfatase alcalina (ALP), um marcador de atividade óssea

e inflamação, reforçaram esta associação (interação significativa: $p < 0,001$).

Estes resultados sugerem que um estado inflamatório subjacente, refletido em particular por uma ALP elevada, poderia acentuar o impacto de uma saúde periodontal deficiente na função cognitiva dos idosos.

Para além do trabalho sobre a periodontite, vários estudos incluídos nesta revisão exploraram o papel das infeções herpéticas, particularmente as associadas ao HSV-1, nos processos neurodegenerativos associados à DA.

2.2.2 Infeção pelo vírus Herpes Simplex e Doença de Alzheimer

Cinco estudos incluídos nesta revisão exploraram o papel potencial do HSV, principalmente HSV-1, no desenvolvimento da DA. A maioria baseia-se em coortes prospetivas ou retrospectivas de grande escala, incorporando medidas serológicas de exposição viral, marcadores cognitivos normalizados e, por vezes, tratamentos antivirais. Os critérios de diagnóstico da demência variam de estudo para estudo, indo desde códigos administrativos a avaliações clínicas exaustivas.

Beydoun et al. (2020) é um estudo de coorte prospetivo baseia-se numa amostra de 2975 adultos americanos com 45 anos ou mais, retirados da base de dados NHANES III (1988-1994) e acompanhados até 2018 utilizando dados dos Centros de Medicare e Medicaid dos EUA (CMS). Explora a associação entre vários marcadores de periodontite, tanto clínicos como bacterianos, e o risco de demência, com particular ênfase na carga infecciosa cumulativa (IB), medida pela seropositividade a nove agentes patogénicos persistentes. Os marcadores clínicos incluíram PPD e CAL, enquanto os marcadores microbiológicos se basearam nos níveis séricos de IgG contra agentes patogénicos periodontais, tais como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* ou *Fusobacterium nucleatum*. A pontuação IB foi estratificada (IB elevado versus IB baixo) para analisar os efeitos de interação entre infeções sistémicas e doença periodontal. Após o ajustamento para numerosas co-variáveis (sociodemográficas, nutricionais, comportamentais, entre outras), os resultados mostraram que certas bactérias, nomeadamente *P. gingivalis* e *Streptococcus oralis*, estavam associadas a um risco acrescido de DA nos participantes com um IB elevado. O estudo também indicou que o complexo vermelho-verde de agentes patogénicos periodontais, combinado com uma carga infecciosa elevada, estava associado a um risco acrescido de demência por todas as causas, particularmente em

grupos étnicos minoritários.

Além disso, verificou-se que o PPD é preditivo do risco de demência em indivíduos com baixo IB, enquanto os marcadores séricos associados a vários agentes patogênicos mostraram uma associação mais forte com a mortalidade por DA. O estudo conclui que pode haver um efeito sinérgico entre os agentes patogênicos periodontais e a carga infecciosa nos mecanismos que conduzem à neurodegeneração.

Lindman et al. (2021) é um estudo de coorte retrospectivo realizado na Suécia com 265 172 indivíduos com 50 anos ou mais. Os participantes tinham um diagnóstico de infecção sintomática por HSV ou VZV ou uma prescrição de antivirais entre 2005 e 2017. Os dados foram extraídos de dois registos nacionais: o Registo Nacional de Doentes (NPR) para diagnósticos clínicos (classificados de acordo com a classificação ICD-10) e o Registo Sueco de Medicamentos Prescritos (SPDR) para tratamentos dispensados. As infecções por HSV foram identificadas utilizando códigos específicos da CID-10: as infecções por HSV corresponderam aos códigos A60 (infecções anogenitais) e B00 (infecções cutâneas, oculares ou neurológicas), enquanto as infecções por VZV foram identificadas pelos códigos B01 (varicela) e B02 (zona). A presença de infecção ativa por HSV ou VZV foi determinada com base em diagnósticos clínicos (segundo a CID-10) ou pela prescrição de antivirais, conforme registado nos sistemas de saúde suecos. O resultado primário foi o início da demência. Esta foi identificada quer pelo diagnóstico (códigos F00, F01, F03 da CID-10), quer pela prescrição de medicamentos anti demência (donepezil, rivastigmina, galantamina ou memantina). Foram excluídas as pessoas que já sofriam de demência no início do acompanhamento. Os autores observaram que a infecção ativa por HSV ou VZV foi associada a um risco aumentado de demência incidente. Contudo, entre os indivíduos tratados com antivirais, este risco foi significativamente atenuado, sugerindo um possível efeito protetor do tratamento antiviral.

Os resultados deste estudo mostraram que os doentes que tinham recebido tratamento antiviral apresentavam um risco reduzido de demência (HR ajustado = 0,89; IC 95%: 0,86-0,92; $p < 0,001$). Pelo contrário, os que tinham uma infecção por HSV sem tratamento tinham um risco aumentado (HR ajustado = 1,50; 95% CI: 1,29-1,74). Nos indivíduos que tinham simultaneamente um diagnóstico de infecção e tratamento antiviral, o risco também foi reduzido (HR = 0,90; 95% CI: 0,82-0,98). Estes resultados apoiam a ideia de que o tratamento antiviral poderia ter um efeito neuroprotetor, particularmente no

contexto de infecções sintomáticas por HSV, e confirmam o papel potencial destes vírus no desenvolvimento da demência.

Murphy et al. (2021) realizaram um estudo de coorte prospetivo de 1.915 adultos norte-americanos com uma idade média de 71 anos para avaliar a associação entre a infeção por HSV-1 e o resultado cognitivo. A seropositividade ao HSV-1 foi determinada por ensaio de IgG, com um limiar $\geq 1,1$. Os participantes foram seguidos durante nove anos, com avaliação regular do seu estado cognitivo. O diagnóstico de demência baseou-se em critérios clínicos estabelecidos, em particular os do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 3ª edição revista (DSM-III-R) e da classificação do Instituto Nacional de Perturbações Neurológicas e de Comunicação e Associação para a Doença de Alzheimer e Perturbações Relacionadas (NINCDS-ADRDA). Não foram utilizados testes cognitivos normalizados, como o MMSE; a avaliação baseou-se em entrevistas clínicas, na história clínica e no funcionamento global dos doentes.

O estudo revelou que a exposição ao HSV-1 estava associada a um declínio cognitivo mais rápido durante o acompanhamento, mas sem um aumento estatisticamente significativo do risco de demência (HR = 1,18; 95% CI: 0,83-1,68; $p = 0,21$). Estes resultados sugerem um possível impacto do HSV-1 na cognição, sem ligação confirmada ao desenvolvimento de demência.

Os resultados mostraram que os doentes que tinham recebido tratamento antiviral apresentavam um risco reduzido de demência (HR ajustado = 0,89; IC 95%: 0,86-0,92; $p < 0,001$). Pelo contrário, os que tinham uma infeção por HSV sem tratamento tinham um risco aumentado (HR ajustado = 1,50; 95% CI: 1,29-1,74). Nos indivíduos que tinham simultaneamente um diagnóstico de infeção e tratamento antiviral, o risco também foi reduzido (HR = 0,90; 95% CI: 0,82-0,98).

Estes resultados apoiam a ideia de que o tratamento antiviral poderia ter um efeito neuroprotetor, particularmente no contexto de infeções sintomáticas por herpes, e confirmam o papel potencial dos vírus do herpes no desenvolvimento da demência.

Weidung et al. (2022) é um pequeno ensaio clínico de fase II realizado na Suécia que incluiu 33 doentes com idade igual ou superior a 65 anos com DA em fase inicial, portadores do genótipo *APOE ε4* e seropositivos para HSV-1. Os doentes foram recrutados em Umeå e Uppsala e receberam valaciclovir oral durante quatro semanas, 500 mg três vezes por dia na primeira semana e depois 1000 mg três vezes por dia nas

três semanas seguintes. Não foi utilizado qualquer placebo. Os critérios de inclusão também exigiam biomarcadores compatíveis com a DA (diminuição da A β 42 e aumento da p-tau no líquido cefalorraquidiano, ou atrofia do hipocampo em imagens cerebrais). O principal objetivo era avaliar a tolerabilidade, a exequibilidade e a segurança do tratamento. Além disso, foram medidos vários marcadores biológicos no LCR, incluindo a proteína tau total (t-tau), a cadeia leve do neurofilamento (NfL), a proteína YKL-40 e o sTREM2. O desempenho cognitivo foi avaliado utilizando o MMSE, administrado antes e depois da intervenção.

Os resultados mostraram que 32 dos 33 participantes completaram a intervenção de dose completa. Não foram observados quaisquer eventos adversos graves relacionados com o tratamento, mas 18% dos doentes sofreram efeitos secundários moderados e transitórios (fadiga, dores de cabeça, náuseas, etc.). Registou-se uma melhoria significativa da pontuação MMSE (mediana antes: 23; depois: 24; $p = 0,023$), bem como um aumento do nível de sTREM2 no líquido cefalorraquidiano ($p = 0,028$). O nível de sTREM2, considerado como um marcador da ativação microglial, foi associado noutros estudos a um abrandamento do declínio cognitivo e a uma melhor preservação dos volumes hipocampais. No entanto, não foram observadas alterações significativas nos níveis de tau, p-tau, NfL ou amiloide (A β 40/42). O aciclovir foi detetado no LCR em concentrações consistentes com a inibição do HSV-1 ($5,29 \pm 2,31 \mu\text{mol/L}$). Estes resultados sugerem que o valaciclovir em dose elevada é bem tolerado em doentes com Alzheimer em fase inicial e pode ter um efeito benéfico na neuroinflamação e na função cognitiva. No entanto, a brevidade da intervenção e a ausência de um grupo de controlo limitam a interpretação dos resultados, que têm de ser confirmados por ensaios controlados aleatórios de maior dimensão.

Beydoun et al. (2024) é um estudo de coorte retrospectivo que analisou dados do inquérito nacional americano NHANES III (1988-1994), ligado às bases de dados CMS e ao Índice Nacional de Mortalidade dos EUA (NDI), com acompanhamento até 2013. O objetivo era avaliar a associação entre marcadores clínicos e serológicos de periodontite e a incidência de demência por todas as causas ou DA em adultos com 45 anos ou mais. A exposição foi medida a dois níveis: (i) a resposta imunitária humoral (IgG) a 19 agentes patogénicos periodontais, incluindo *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *Treponema denticola* e *Streptococcus intermedius*; (ii) marcadores clínicos de periodontite, tais como a PPD e a CAL, avaliados

durante exames parciais da boca. Os diagnósticos de demência foram extraídos dos códigos ICD-9 presentes nas bases de dados da Medicare, utilizando um algoritmo normalizado validado. A análise envolveu uma amostra final não ponderada de 6.823 participantes. Os modelos estatísticos foram ajustados para um grande número de variáveis sociodemográficas, clínicas e comportamentais, incluindo o índice de massa corporal, o Índice Cintura-Quadril (ICC), o estado dentário, o nível de escolaridade, o tabagismo, os biomarcadores nutricionais (vitaminas, antioxidantes, 25(OH)D) e os níveis de inflamação sistêmica (proteína C reativa - PCR, interleucina-6 - IL-6).

Em adultos com idade igual ou superior a 65 anos, um nível mais elevado de IgG contra *P. gingivalis* foi associado a um risco acrescido de DA (HR ajustado = 1,51; IC 95%: 1,08-2,12; p = 0,017). Outro composto de várias espécies bacterianas (incluindo *F. nucleatum*, *Capnocytophaga ochracea* e *Campylobacter rectus*) foi também associado à mortalidade específica da DA (HR = 1,46; 95% CI: 1,09-1,96; p = 0,017). No entanto, não foi observada uma associação significativa com marcadores clínicos isolados, tais como PPD ou CAL. Os resultados também indicaram efeitos de interação entre estas exposições e determinadas variáveis demográficas (idade, sexo, origem étnica).

Este estudo sugere uma ligação entre a resposta imunitária a certos agentes patogênicos periodontais e o risco de demência, particularmente nos idosos. Os autores sublinham a importância de prosseguir a investigação, nomeadamente através de ensaios aleatórios controlados, para avaliar o impacto do tratamento periodontal na prevenção de doenças neurodegenerativas.

2.3. Discussão

2.3.1. Coerência global dos resultados

A abordagem sistemática adotada para a seleção dos artigos, com base em critérios PICO precisos e numa grelha PRISMA rigorosamente aplicada, permitiu obter um conjunto de estudos clínicos relevantes e homogêneos. A exclusão deliberada de estudos *in vitro*, modelos animais e revisões teóricas permitiu que a análise se centrasse nos dados da prática humana, aumentando assim o seu valor clínico. A diversidade geográfica e contextual dos estudos selecionados, que vão desde grandes bases de dados nacionais a ensaios clínicos específicos, também permitiu integrar perspectivas complementares.

Os estudos incluídos nesta revisão demonstraram uma tendência consistente que apoia a

hipótese de que determinados fatores infecciosos e inflamatórios, como a PC ou a infecção por HSV, podem estar associados ao declínio cognitivo e ao risco de demência. Embora nem todos os resultados sejam estatisticamente significativos, emerge uma grande convergência temática: os indivíduos expostos a estas condições apresentam, em média, um funcionamento cognitivo mais afetado ou uma maior probabilidade de desenvolver demência ao longo do tempo. Esta tendência é tanto mais significativa quanto aparece repetidamente numa variedade de contextos metodológicos e geográficos, reforçando a hipótese de uma ligação biológica plausível entre estas exposições e o declínio cognitivo.

A coerência observada reside não só nas conclusões finais, mas também nos instrumentos utilizados para medir as exposições e os resultados: a maioria dos estudos baseia-se em critérios de diagnóstico reconhecidos e em ajustamentos estatísticos rigorosos. Além disso, o facto de terem sido identificados sinais semelhantes em bases de dados independentes, como o NHANES, o HRS ou o estudo de Roterdão, confere uma certa solidez aos resultados. Esta comparação entre exposições de natureza diferente, mas ligadas por mecanismos inflamatórios ou neurodegenerativos comuns, sugere um terreno biológico favorável ao agravamento progressivo das funções cognitivas no contexto de lesões sistémicas crónicas.

2.3.2. Contrastes metodológicos e temáticos

Embora rigorosamente estruturada, esta revisão tem algumas limitações que devem ser salientadas. O número reduzido de estudos incluídos reduz o alcance das conclusões e impossibilita a generalização dos resultados a todas as populações humanas.

Apesar de uma coerência geral nas tendências observadas, os estudos incluídos nesta revisão apresentam diferenças notáveis na metodologia e no objeto de estudo, que devem ser tidas em conta na interpretação dos resultados. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão são estudos de coorte, mas estes variam entre protocolos retrospectivos baseados em bases de dados administrativas e abordagens prospetivas com recolha de dados longitudinais. Esta distinção tem um impacto direto na qualidade da medição das exposições e dos resultados. Por exemplo, alguns estudos definiram a periodontite com base em marcadores clínicos objetivos, enquanto outros se basearam em declarações subjetivas ou códigos de diagnóstico gerais, o que pode introduzir um viés de classificação.

Do mesmo modo, a definição de perturbações cognitivas não é uniforme. Enquanto vários estudos utilizaram critérios de diagnóstico clínico validados para identificar a demência ou a DA, outros utilizaram testes de rastreio cognitivo simplificados ou dados de registos médicos sem confirmação neuropsicológica aprofundada. Estas diferenças de definição e de rigor na medição dos resultados podem explicar certas discrepâncias entre os estudos, nomeadamente quando não foi estabelecida uma associação significativa.

Por último, existem contrastes temáticos entre os estudos centrados na identificação de fatores de risco e os que exploram abordagens preventivas. Enquanto alguns estudos se limitam a observar a presença ou ausência de infeção ou periodontite, outros avaliam o efeito de intervenções específicas, como tratamentos antivirais ou terapia periodontal, na trajetória cognitiva. Esta passagem de uma abordagem puramente descritiva para uma perspetiva interventiva reforça o interesse clínico de certos resultados, mas também acrescenta uma maior heterogeneidade aos protocolos analisados.

Apesar destas reservas, esta revisão fornece uma visão útil do estado atual do conhecimento, destacando as áreas de interação entre saúde oral, infeções crónicas e declínio cognitivo. Pode, assim, servir de base para orientar a investigação futura, mas também para sensibilizar os profissionais para as questões cognitivas associadas a certas condições orais frequentemente encontradas na prática clínica.

2.3.3. Comparação com a literatura existente e possíveis mecanismos patológicos

Os resultados desta revisão são amplamente consistentes com as tendências relatadas na literatura recente, tanto do ponto de vista clínico como mecanicista. Vários estudos realizados fora desta seleção PRISMA confirmam a existência de uma ligação entre certas patologias orais e o declínio cognitivo nos idosos. Por exemplo, o estudo longitudinal de Nilsson et al. (2018) encontrou uma associação significativa entre a gravidade da periodontite e o declínio cognitivo durante um período de acompanhamento de seis anos, reforçando a ideia de uma relação progressiva entre a gravidade da periodontite e a deterioração da função cognitiva.

Em termos de virologia, outros estudos sugeriram igualmente que a infeção por HSV-1 poderia ser um fator que contribui para a génese ou o agravamento de determinadas demências, embora os resultados permaneçam heterogéneos em função das populações estudadas e dos métodos de deteção utilizados. Esta variabilidade pode ser explicada,

nomeadamente, por diferenças na definição dos resultados clínicos, pela diversidade genética (como a presença do alelo *APOE ε4* da apolipoproteína E - APOE) ou pela qualidade dos dados relativos à recorrência e à carga viral efetiva.

Para além das associações estatísticas observadas, vários mecanismos fisiopatológicos ajudam a explicar como condições crónicas como a periodontite ou a infeção por HSV-1 podem contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de perturbações cognitivas relacionadas com a idade. Estas duas condições partilham características fundamentais: ativação imunitária sistémica persistente, libertação de mediadores pró-inflamatórios e potenciais danos na barreira hemato-encefálica, favorecendo a entrada de sinais ou agentes patogénicos no tecido cerebral.

No caso da PC, foram identificadas bactérias como a *P. gingivalis* no cérebro de pacientes com DA. Dominy et al. (2019) demonstraram que estes agentes patogénicos produzem enzimas denominadas gingipaínas, capazes de induzir uma resposta neurotóxica e de favorecer a acumulação de proteínas beta-amilóides no cérebro, resultados apoiados por Kamer et al. (2020). Harding et al. (2017) propuseram um modelo integrativo que associa o desequilíbrio da microbiota oral, a neuroinflamação e o declínio cognitivo. Estes resultados apoiam a ideia de que as doenças orais podem atuar como cofatores agravantes na progressão da DA.

Um estudo recente de bioinformática realizado por Ge et al. (2024) pôs em evidência as vias inflamatórias partilhadas pela periodontite e pela DA, nomeadamente a ativação do sistema do complemento e as cascatas de citocinas. Esta sobreposição molecular sugere que estas duas doenças poderiam alimentar-se mutuamente através de um terreno inflamatório sistémico comum, cujos efeitos se propagariam ao sistema nervoso central.

A danificação da barreira hemato-encefálica pode também estar envolvida na patologia cerebral. Os estados inflamatórios crónicos, como os causados por infeções orais ou herpes, podem alterar a integridade da barreira, facilitando a migração de citocinas, toxinas bacterianas e mesmo agentes patogénicos para o cérebro. Esta quebra de proteção contribui para ativar as células microgliais, que desempenham um papel central na resposta imunitária cerebral, mas cuja ativação crónica é conhecida por manter um círculo vicioso de neuroinflamação.

No caso do HSV-1, a infeção latente ou recorrente pode perturbar o equilíbrio imunitário do cérebro através de repetidas reativações silenciosas. O estudo de Weidung et al. (2022)

mostrou que o tratamento antiviral à base de Valaciclovir conduziu a um aumento do sTREM2 no LCR, um biomarcador da ativação microglial. Isto sugere que o vírus desempenha um papel precoce nas vias neuro-imunes envolvidas na DA e que o seu controlo poderá alterar o desenvolvimento desta patologia.

Finalmente, a elevação de enzimas inflamatórias, como a ALP, observada em alguns dos estudos incluídos, bem como a presença de anticorpos IgG contra agentes patogénicos periodontais ou herpéticos, sublinham o papel da estimulação imunitária prolongada. Esta inflamação persistente de baixo grau pode promover lesões cerebrovasculares silenciosas e acelerar a degeneração neuronal.

No seu conjunto, estes elementos sugerem que um estado inflamatório crónico, sustentado por infeções bacterianas ou virais periféricas, poderá enfraquecer progressivamente certas estruturas cerebrais. Nos idosos, esta vulnerabilidade parece estar aumentada, nomeadamente face a ataques recorrentes da esfera oral ou à reativação de infeções latentes como o HSV-1.

2.3.4 Perspetivas clínicas e investigação futura

Os resultados apresentados nesta revisão levantam uma série de questões clínicas que requerem uma análise mais aprofundada. A recorrência das associações observadas entre saúde oral, infeção por HSV e declínio cognitivo sugere que cuidados orais rigorosos podem desempenhar um papel mais importante do que se pensava anteriormente na prevenção do envelhecimento cerebral. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, estes dados servem para lembrar que as infeções crónicas, que são frequentemente silenciosas, podem ter efeitos sistémicos a longo prazo, particularmente na função cognitiva.

No domínio da periodontologia, estes resultados levam-nos a reconsiderar o valor do tratamento precoce e regular da periodontite, não só para preservar a integridade dos tecidos dentários de suporte, mas talvez também para limitar a inflamação periférica crónica suscetível de influenciar outros órgãos, como o cérebro. Em termos de infeções virais, a possibilidade de um efeito protetor ligado aos medicamentos antivirais contra o HSV-1 abre uma via interessante, que precisa de ser confirmada por ensaios clínicos em maior escala.

Em termos de investigação, seria desejável a realização de estudos prospetivos mais

normalizados, com definições homogêneas de exposição, um acompanhamento prolongado e avaliações cognitivas validadas. A exploração conjunta de fatores imunológicos, genéticos e microbiológicos permitiria também compreender melhor os mecanismos subjacentes às associações observadas. Por fim, do ponto de vista da saúde pública, estes resultados reforçam o valor de uma abordagem integrada entre as disciplinas médicas e dentárias, particularmente no acompanhamento de pacientes idosos.

3. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática evidenciou várias associações entre patologias orais crônicas, como a periodontite e as infecções por HSV, e um risco acrescido de declínio cognitivo em adultos mais velhos, incluindo a DA. Embora os estudos disponíveis não estabeleçam uma relação causal direta, as tendências observadas parecem consistentes e são apoiadas por hipóteses mecanicistas sólidas. A inflamação de baixo grau, frequentemente associada a estas doenças crônicas, poderá desempenhar um papel fundamental na aceleração dos processos neurodegenerativos.

Os estudos analisados nesta revisão, apesar da sua diversidade metodológica, convergem para a ideia de que um desequilíbrio imuno-inflamatório de origem periférica, nomeadamente oral ou viral, poderia afetar a vulnerabilidade cerebral ao envelhecimento patológico. Neste contexto, certas afeções orais poderiam constituir um fator modificável na progressão das perturbações cognitivas, nomeadamente nas formas associadas à DA.

Estes conhecimentos reforçam a importância de uma abordagem preventiva integrada, na qual a monitorização da saúde oral é vista como uma componente complementar da estratégia global de preservação da função cognitiva. Serão necessários estudos clínicos mais robustos e mais bem padronizados que incorporem parâmetros biológicos, cognitivos e infecciosos para validar e alargar estas ligações. No entanto, os resultados aqui apresentados proporcionam uma reflexão útil para clínicos e investigadores na interface entre a neurologia, a medicina dentária e a saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ball, M. J., Lukiw, W. J., Kammerman, E. M., & Hill, J. M. (2013). Intracerebral propagation of Alzheimer's disease: strengthening evidence of a herpes simplex virus etiology. *Alzheimer's & Dementia*, 9(2), 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.07.005>
- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Hedges, D. W., Erickson, L. D., Gale, S. D., Weiss, J., El-Hajj, Z. W., Evans, M. K., & Zonderman, A. B. (2024). Infection burden, periodontal pathogens, and their interactive association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. *Alzheimer's & Dementia*, 20(9), 6468–6485. <https://doi.org/10.1002/alz.14141>
- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Hossain, S., El-Hajj, Z. W., Weiss, J., & Zonderman, A. B. (2020). Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 75(1), 157–172. <https://doi.org/10.3233/JAD-200064>
- Brahmbhatt, Y., Alqaderi, H., & Chinipardaz, Z. (2024). Association Between Severe Periodontitis and Cognitive Decline in Older Adults. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(12), 1589. <https://doi.org/10.3390/life14121589>
- Chen, C. K., Wu, Y. T., & Chang, Y. C. (2017). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6>
- Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., Nguyen, M., Haditsch, U., Raha, D., Griffin, C., Holsinger, L. J., Arastu-Kapur, S., Kaba, S., Lee, A., Ryder, M. I., Potempa, B., Mydel, P., Hellvard, A., Adamowicz, K., Hasturk, H., & Potempa, J. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 5(1), eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Public Health*, 7(2), e105–e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
- Ge, F., Zhao, Y., Zheng, J., Xiang, Q., Luo, P., Zhu, L., & He, H. (2024). Discovering common pathogenetic processes between periodontitis and Alzheimer's disease by bioinformatics and system biology approach. *BMC Oral Health*, 24(1), 1074. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04775-9>
- Hajishengallis G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews. Immunology*, 15(1), 30–44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
- Harding, A., Gonder, U., Robinson, S.J., Crean, S., & Singhrao, S.K. (2017). Exploring the association between Alzheimer's disease, oral health, microbial endocrinology and nutrition. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 398. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00398>

- Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., Fuller, J., Ibbett, P., Raybould, R., Thomas, R., Puenter, U., Teeling, J., Perry, V. H., & Holmes, C. (2016). Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PloS One*, 11(3), e0151081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>
- Itzhaki, R. F., Lathe, R., Balin, B. J., Ball, M. J., Bearer, E. L., Braak, H., Bullido, M. J., Carter, C., Clerici, M., Cosby, S. L., Del Tredici, K., Field, H., Fulop, T., Grassi, C., Griffin, W. S., Haas, J., Hudson, A. P., Kamer, A. R., Kell, D. B., Licastro, F., ... Whittum-Hudson, J. A. (2016). Microbes and Alzheimer's Disease. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 51(4), 979–984. <https://doi.org/10.3233/JAD-160152>
- Itzhaki R. F. (2018). Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease. *Frontiers In Aging Neuroscience*, 10, 324. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00324>
- Kamer, A.R., Pirraglia, E., Tsui, W., Rusinek, H., Mosconi, L., McHugh, P., et al. (2020). Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiology of Aging*, 95, 165–175. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.013>
- Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature reviews. Microbiology*, 16(12), 745–759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- Lindman, K., Hemmingsson, E. S., Weidung, B., Brännström, J., Josefsson, M., Olsson, J., Elgh, F., Nordström, P., & Lövheim, H. (2021). Herpesvirus infections, antiviral treatment, and the risk of dementia—a registry-based cohort study in Sweden. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 7(1), e12119. <https://doi.org/10.1002/trc2.12119>
- Murphy, M. J., Fani, L., Ikram, M. K., Ghanbari, M., & Ikram, M. A. (2021). Herpes simplex virus 1 and the risk of dementia: a population-based study. *Scientific Reports*, 11(1), 8691. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87963-9>
- Nilsson, H., Berglund, J.S., Renvert, S., & Persson, G.R. (2018). Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(5), 578–588. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12884>
- Qi, X., Zhu, Z., Wang, K., Zheng, Y., Li, A., & Wu, B. (2024). Association of Gum Treatment with Cognitive Decline and Dementia Risk among Older Adults with Periodontal Symptoms: A 12-Year Prospective Cohort Study. *Neuroepidemiology*, 1–10. Advance online publication. <https://doi.org/10.1159/000540086>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89 Suppl 1, S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Tzeng, N. S., Chung, C. H., Lin, F. H., Chiang, C. P., Yeh, C. B., Huang, S. Y., Lu, R. B., Chang, H. A., Kao, Y. C., Yeh, H. W., Chiang, W. S., Chou, Y. C., Tsao, C. H., Wu, Y. F., & Chien, W. C. (2018). Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections—a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Neurotherapeutics*, 15(2), 417–429. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0611-x>

Weidung, B., Hemmingsson, E. S., Olsson, J., Sundström, T., Blennow, K., Zetterberg, H., Ingelsson, M., Elgh, F., & Lövheim, H. (2022). VALZ-Pilot: High-dose valacyclovir treatment in patients with early-stage Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 8(1), e12264. <https://doi.org/10.1002/trc2.12264>