



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

LUCAS SOBRAL DE ROSSI

**A DOENÇA PERIODONTAL É UM FATOR DE RISCO
PARA A COVID-19?**

LONDRINA
2021

LUCAS SOBRAL DE ROSSI

**A DOENÇA PERIODONTAL É UM FATOR DE RISCO
PARA A COVID-19?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Estadual de Londrina - UEL, como
requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel
em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Phileo Pinge Filho

LONDRINA
2021

LUCAS SOBRAL DE ROSSI

**A DOENÇA PERIODONTAL É UM FATOR DE RISCO
PARA A COVID-19?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Estadual de Londrina - UEL, como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Phileno Pinge Filho
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Banca: Prof. Dr. Fabio Henrique Kwasniewski
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 30 de Abril de 2021.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a meus pais, Paulo e Jorgina, que foram os “homens fortes” que me proporcionaram os tais tempos fáceis para que eu pudesse estudar e viver fora da minha cidade natal sem maiores preocupações, prometo na medida do possível não me tornar um “homem fraco”, não ficar estagnado, sem direção e seguir seus passos para quem sabe um dia poder retribuir tudo o que recebi deles.

Ao Ilustríssimo Prof. Dr. Phileo Pinge Filho por sua grande paciência e compreensão, pelos conselhos insubstituíveis, pelo estímulo e oportunidades que me deu, sempre será lembrado por mim como um exemplo de professor dedicado.

Aos meus amigos da faculdade, nosso grupo chamado “Capivaras” a que tanto pedi ajuda academicamente e emocionalmente em todos os anos do curso. Agradeço principalmente aos meus amigos Leonardo, Juliana e Victor, estiveram comigo desde a primeira semana de faculdade, foram caronas, noites em claro estudando, festas, e algumas brigas, mas de modo geral, eu faria novamente tudo o que fiz com eles sem sombra de dúvidas, são especiais de mais e espero poder contar com eles próximos a mim, cada um a seu modo, na minha vida daqui em diante.

À minha namorada, Ana Paula, que não saiu do meu lado neste ano de 2020, talvez o mais exótico de nossas vidas, e sua família por me acolher e “quebrar alguns galhos”.

À UEL, não só uma faculdade, mas também uma experiência, me deu a oportunidade de conhecer pessoas e ideias, amadurecer e ter um gostinho da vida adulta. Entrei uma pessoa e posso afirmar com toda a certeza que saí diferente, e para o melhor.

“Existe uma teoria que diz que, se um dia alguém descobrir exatamente para que serve o Universo e porque ele está aqui, ele desaparecerá instantaneamente e será substituído por algo ainda mais estranho e inexplicável. Existe uma segunda teoria que diz que isso já aconteceu.”

- Douglas Adams

DE ROSSI, Lucas Sobral. **A doença periodontal é um fator de risco para a COVID-19?** 2021. 19 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2021.

RESUMO

O surgimento da COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), causada pelo vírus SARS-CoV-2, mudou o mundo e o nosso comportamento em várias ações comuns do dia a dia. O atendimento odontológico também se modificou, medidas mais rígidas de biossegurança e novos cuidados foram adotados. O expelir de gotículas ou aerossóis contendo o vírus constituem a principal via de transmissão da COVID-19, encontrando na atuação do cirurgião dentista, um grande potencial para o contágio. De outro lado, uma doença inflamatória predominantemente crônica, como a periodontal, vem sendo associada crescentemente como agravante de algumas doenças sistêmicas. Seguindo esta tendência, estudos têm sugerido possível relação com a COVID-19. Assim sendo, nosso objetivo foi o de realizar uma revisão de literatura sobre as evidências crescentes da relação entre a doença periodontal (DP) e a COVID-19. Esse estudo revelou a existência de condições que podem colaborar para o agravamento da COVID-19 em pacientes com doença periodontal. Essas patologias evoluem a partir do quadro inflamatório o que reforça a participação da DP como fator coadjuvante na COVID-19. De fato, a constatação da possibilidade de que as bolsas periodontais sirvam como reservatório do SARS-CoV-2, bem como a atividade de citocinas pró-inflamatórias, especialmente a IL-6 de origem periodontal, pois ela constitui um dos elementos chave da tempestade de citocinas que ocorre na COVID-19, o que contribui de maneira importante para o aumento da inflamação das vias aéreas superiores nos casos graves da COVID-19. Pode-se concluir que a periodontite pode desempenhar um papel importante na COVID-19, facilitando a ação do vírus bem como servindo como um agravante para a condição clínica do paciente.

Palavras-chave: Periodontite. Doença periodontal. COVID-19.

DE ROSSI, Lucas Sobral. **Is periodontal disease a risk factor for COVID-19?** 2021. 19 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2021.

ABSTRACT

The arrival of COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) caused by SARS-CoV-2 changed the world and our behavior in various situations on a daily basis. The practices of dental care changed too: reinforced biosecurity measures and new type of cares emerged. Expelling particles or aerosols containing the virus constitute the most important way of transmission of COVID-19, in a way that the exercise of the dental surgeon exhibits a great potential of infection. On the other hand, a predominantly chronic inflammatory disease such as the periodontal one is being associated with an increase in other systemic diseases severity. Following this trend, studies have suggested a possible relationship with COVID-19. Therefore, the objective of this study was a literature revision about the growing evidences between periodontal disease (PD) and COVID-19. This study revealed the existence of conditions that can corroborate with the aggravation of COVID-19 in patients with periodontal disease. This type of pathology evolves from an inflammatory condition that reinforces the participation of PD as a supporting factor in COVID-19. Indeed, the finding that the periodontal pockets can possibly act as reservoirs of the SARS-CoV-2, as well as the activity of pro-inflammatory cytokines, especially the IL-6 of periodontal origin, considering the fact that it constitutes a key element in the cytokine storm that occurs on COVID-19, which contributes in a great manner in the degree of inflammation of the upper airways in severe cases of COVID-19. It's possible conclude that periodontitis can perform an important role in COVID-19 progression, facilitating the action of the virus as well as being an aggravating factor for the clinical condition of the patient.

Keywords: Periodontitis. Periodontal disease. COVID-19.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Partícula Viral e suas principais proteínas	19
Figura 2 – Vista geral de possível relação Doença Periodontal x COVID-19	23

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS	17
3	REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1	CARACTERÍSTICAS DA FAMÍLIA DE VÍRUS CORONAVIRIDAE	17
3.1	ORIGEM DO VÍRUS	17
3.1	ACE2 COMO PORTA DE ENTRADA DO VÍRUS	18
3.1	DOENÇA PERIODONTAL	20
4	DISCUSSÃO E RESULTADOS	21
4.1	DOENÇA PERIODONTAL E COVID-19: ONDE ESTAMOS?	21
5	CONCLUSÃO	23
	REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

As pandemias ao longo da história trouxeram além de diversas mudanças para a sociedade, muitos aprendizados, principalmente na área da saúde. A COVID-19 é considerada atualmente como a causadora da primeira grande pandemia do século XXI, depois da gripe suína (H1N1), e se transformou em um dos maiores desafios já enfrentado pela humanidade. Descoberta em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, a Covid-19 chegou ao Brasil provavelmente no fim de janeiro de 2020.¹

O Sars-CoV-2, causador da Covid-19, é chamado de “novo” Coronavírus porque ele faz parte de uma família maior de vírus que não se disseminaram a ponto de resultar em uma pandemia como a que estamos vivendo agora. Até 2002, só dois tipos eram conhecidos – e estavam relacionados a resfriados e eram considerados patógenos de menor importância para a população humana. Em novembro de 2002, a situação começou a mudar com o aparecimento da síndrome respiratória aguda grave (SARS) na província de Guangdong na China. O vírus contagiou cerca de 8.100 pessoas com uma taxa de mortalidade de 9,5% e foi denominado de Sars-CoV.²

Em 2012 surgiu a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) com aproximadamente 2.500 casos e 35% de taxa de mortalidade.^{3 4} Mais recentemente, em dezembro de 2019, foi reportado na cidade chinesa de Wuhan um grande aumento no número de casos de pneumonia e em janeiro de 2020 foi constatado que o causador do surto também era um vírus da família Coronaviridae.⁵

Os pacientes contaminados pela nova variante do Coronavírus apresentaram sintomas como pneumonia, febre e tosse, já nos casos mais graves foram relatados casos de insuficiência respiratória e infiltração pulmonar.^{6 7} Em fevereiro de 2020 foi então publicado um primeiro estudo mostrando por PCR (do inglês *polymerase chain reaction*) que o Coronavírus

¹ FRANÇA, E.B.; *et. al.* **Óbitos por COVID-19 no Brasil: quantos e quais estamos identificando?.** Revista Brasileira de Epidemiologia, 2020. 23: p. e200053.

² GILBERT, G.L. **Commentary: SARS, MERS and COVID-19 — new threats; old lessons.** International journal of epidemiology, 2020. 49(3): p. 726-28.

³ ZHONG, N.S.; *et. al.* **Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China,** in February, 2003. Lancet (London, England), 2003. 362(9393): DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2. p. 1353-8.

⁴ ZAKI, A.M.; *et. al.* **Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia.** The New England journal of medicine, 2012. 367(19): DOI: 10.1056/NEJMoa1211721. p. 1814-20.

⁵ WANG, C.; *et. al.* **A novel coronavirus outbreak of global health concern.** The Lancet, 2020. 395(10223): DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30185-9. p. 470-73.

⁶ *Ibidem.*

⁷ GRALINSKI, L.E.; MENACHERY, V.D. **Return of the Coronavirus: 2019-nCoV.** Viruses, 2020. 12(2). DOI: 10.3390/v12020135.

responsável era um *Betacoronavírus* que apresentava características novas em relação aos vírus de anos anteriores.⁸ Devido ao novo vírus ter como variante mais próxima o SARS-CoV, foi estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que seu nome seria SARS-CoV-2 e a síndrome respiratória que se estabelece após o contágio se chamaria COVID-19. Segundo o relatório da OMS, até o dia 21 de março de 2021 foram reportados no mundo aproximadamente 3.291.360 casos confirmados e 2.703.780 morte.⁹

Pessoas de todas as faixas etárias estão suscetíveis a infecção, porém há indicações que pessoas que apresentem comorbidades como diabetes, doenças cardíacas e hipertensão, estão sob um maior risco.^{10 11 12}

A cavidade bucal já foi indicada como uma importante área de detecção e de transmissão do vírus SARS-CoV-2,^{13 14} porém, faltam estudos que relacionem a condição bucal com a progressão da COVID-19 no hospedeiro.

Pesquisas apontam que cerca de 40% da população mundial apresenta algum grau de doença periodontal.^{15 16} Doença periodontal é um termo que abrange desde doenças de gengiva quanto do periodonto (os tecidos de sustentação dos dentes). São doenças inflamatórias que se caracteriza pela perda destes tecidos de sustentação.^{17 18} A relação entre doenças periodontais e outras doenças sistêmicas importantes já é bem conhecida, podemos citar diabetes, doenças

⁸ WU, F.; *et al.* **A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.** Nature, 2020. 579(7798): DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3. p. 265-69.

⁹ FOLHA INFORMATIVA COVID-19. **Escritório da OPAS e da OMS no Brasil.** 2021 [cited 2021 22/02]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 21 abr. 2021.

¹⁰ WANG, D.; *et al.* **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan.** China. JAMA, 2020. 323(11): DOI: 10.1001/jama.2020.1585. p. 1061-69.

¹¹ ZHOU, F.; *et al.* **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** The Lancet, 2020. 395(10229): DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3. p. 1054-62.

¹² WU, C.; *et al.* **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.** JAMA internal medicine, 2020. 180(7): DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. p. 934-43.

¹³ BAGHIZADEH FINI, M. **Oral saliva and COVID-19.** Oral Oncol, 2020. 108: DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104821. p. 104821.

¹⁴ *Id.* **What dentists need to know about COVID-19.** Oral Oncol, 2020. 105: DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104741. p. 104741.

¹⁵ BOUZIANE, A.; *et. al.* **Global prevalence of aggressive periodontitis: A systematic review and meta-analysis.** Journal of clinical periodontology, 2020. 47(4): DOI: 10.1111/jcpe.13266. p. 406-28.

¹⁶ SLOTS, J. **Periodontitis: facts, fallacies and the future.** Periodontology 2000, 2017. 75(1): DOI: 10.1111/prd.12221. p. 7-23.

¹⁷ *Ibidem.*

¹⁸ KUMAR, S. **Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis.** Dental clinics of North America, 2019. 63(1): DOI: 10.1016/j.cden.2018.08.005. p. 69-81.

cardiovasculares e síndrome metabólica.^{19 20 21}

Sabemos que o expelir de gotículas contendo o vírus SARS-CoV-2 é a principal via de transmissão da COVID-19, o que transforma o cirurgião dentista, um alvo potencial para o contágio. Por outro lado, uma doença inflamatória predominantemente crônica, como a periodontal, apresenta inúmeros estudos de correlação com condições sistêmicas e, seguindo esta tendência, estudos têm sugerido possível relação com a COVID-19.

Assim sendo, decidimos realizar uma revisão de literatura sobre as evidências crescentes da relação entre a doença periodontal (DP) e a COVID-19 fazendo a seguinte pergunta: A doença periodontal é um fator de risco para a COVID-19?

¹⁹ LAMSTER, I.B.; PAGAN, M. **Periodontal disease and the metabolic syndrome**. Int Dent J, 2017. 67(2): DOI: 10.1111/idj.12264. p. 67-77.

²⁰ SANZ, M.; *et. al.* **Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report**. Journal of clinical periodontology, 2020. 47(3): DOI: 10.1111/jcpe.13189. p. 268-88.

²¹ PRESHAW, P.M.; *et. al.* **Periodontitis and diabetes: a two-way relationship**. Diabetologia, 2012. 55(1): DOI: 10.1007/s00125-011-2342-y. p. 21-31.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão integrativa da literatura foi construída mediante a análise de 52 artigos publicados a partir de 2002, que trouxessem como palavras chave: “periodontics”, “periodontal diseases” e “COVID-19”, nas bases de dados Pubmed e Google Academic.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CARACTERÍSTICAS DA FAMÍLIA DE VÍRUS CORONAVIRIDAE

Coronaviridae é uma família de vírus encapsulados. São organizados em quatro gêneros, dois deles (alpha e beta) contém os vírus que infectam humanos: HCoV-229E e HCoVNL63 do gênero alpha e MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2 do gênero beta [Figura 1].²² Enquanto os Alphacoronavírus causam doenças no sistema respiratório superior apenas em pessoas com imunodeficiências os Betacoronavírus induzem síndromes respiratórias severas.²³ Os Coronavírus contêm a maior cadeia de RNA entre os vírus desse tipo. Na Classificação de Baltimore são apresentados como vírus classe IV por apresentarem RNA de cadeia positiva, (+) ssRNA, de modo que o RNA é usado diretamente para a síntese proteica.

3.2 ORIGEM DO VÍRUS

A principal hipótese para a origem dos vírus da família Coronaviridae tem como base animais como o hospedeiro original, no caso dos Coronavírus que infectam humanos esse animal seria o morcego²⁴. Sequências de RNA encontradas tanto em SARS-CoV-2 como no SARS-CoV, que inicialmente infectava morcegos, indicam que o novo surto teve origem do

²² WOO, P.C.Y.; *et. al.* **Coronavirus Diversity, Phylogeny and Interspecies Jumping.** 2009. 234(10): DOI: 10.3181/0903-mr-94. p. 1117-27.

²³ SU, S., *et. al.* **Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses.** Trends in microbiology, 2016. 24(6): DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003. p. 490-502.

²⁴ GE, X.Y.; *et. al.* **Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor.** Nature, 2013. 503(7477): DOI: 10.1038/nature12711. p. 535-8.

contato com o animal o que possibilitou a adaptação do vírus a um novo hospedeiro.^{25 26}

3.3 ACE2 COMO PORTA DE ENTRADA DO VÍRUS

A maior parte dos membros da família Coronaviridae carregam genes que codificam 4 proteínas estruturais: *M*, proteína de membrana; *E*, glicoproteínas do envelope *S*, proteína spike; *N*, nucleoproteína.²⁷ O vírus SARS-CoV-2 adere e funde sua membrana com as células do hospedeiro por meio da proteína estrutural transmembrana chamada Spike (S), proteína esta que caracteriza a superfície viral com uma aparência pontiaguda ou de uma coroa [Figura 1].

A proteína S é dividida em 2 subunidades, S1 e S2, sendo a primeira responsável pela aderência a célula hospedeira e a segunda pela fusão das membranas permitindo a entrada do material genético no meio intracelular.²⁸ Também foi demonstrado que tanto SARS-CoV quanto SARS-CoV-2 podem infectar células BHK, que não expressam ACE2 naturalmente, quando estas são estimuladas (transfecção transiente ou temporária) a produzir ACE2 em suas membranas indicando que essa proteína poderia ser o receptor para proteína S possibilitando a invasão viral.^{29 30 31}

Foi demonstrado que existe uma mutação na proteína S especificamente dos vírus SARS-CoV-2.³² Esta mutação caracteriza-se por uma região entre as subunidades S1 e S2 que pode ser clivada por furina, uma protease presente na célula alvo. Quando a proteína S se liga a ACE2, a furina presente na membrana da célula atacada acaba por clivar em S1 e S2 a proteína Spike, S1 então se mantém ligada a ACE2 enquanto que subunidade S2 inicia todo o processo de fusão de membrana para que o RNA viral seja depositado no interior da célula.

²⁵ ZHANG, C.Y. WEI, J.F. HE, S.H. **Adaptive evolution of the spike gene of SARS coronavirus: changes in positively selected sites in different epidemic groups.** BMC Microbiol, 2006. 6: DOI: 10.1186/1471-2180-6-88. p. 88.

²⁶ ZHOU, P.; *et. al.* **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature, 2020. 579(7798): DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. p. 270-73.

²⁷ RABAAN, A.A.; *et. al.* **SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview.** Le infezioni in medicina, 2020. 28(2): p. 174-84.

²⁸ BELOUZARD, S.; CHU, V.C.; WHITTAKER, G.R. **Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites.** 2009. 106(14): DOI: 10.1073/pnas.0809524106 %J Proceedings of the National Academy of Sciences. p. 5871-76.

²⁹ LI, W.; *et. al.* **Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus.** Nature, 2003. 426(6965): DOI: 10.1038/nature02145. p. 450-54.

³⁰ TSENG, C.T.; *et. al.* **Apical entry and release of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus in polarized Calu-3 lung epithelial cells.** Journal of virology, 2005. 79(15): DOI: 10.1128/jvi.79.15.9470-9479.2005. p. 9470-9.

³¹ WALLS, A.C.; *et. al.* **Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein.** Cell, 2020. 181(2): DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058. p. 281-92 e6.

³² *Ibidem.*

A Enzima Conversora de Angiotensina (do inglês Angiotensin Conversion Enzyme – ACE) é uma enzima dependente de zinco responsável por processos como a pressão arterial e função renal.³³ Juntamente com a renina ela atua no chamado eixo renina-angiotensina. A renina inicia a cadeia clivando o angiotensinogênio em angiotensina I para então esta ser clivada pela ACE em angiotensina II.³⁴ Já a ACE2 é uma enzima homóloga a ACE descoberta em 2000.³⁵ Estudos posteriores sugerem que a ACE2 tem funções reguladoras da vasoconstrição degradando a Ang II em um heptapeptídeo, a angiotensina 1-7 (Ang 1-7), esta é incapaz de ativar o receptor de Ang II.³⁶ A ACE2 é encontrada em células de órgãos como coração e pulmão e em tecidos como o endotelial.^{37 38}

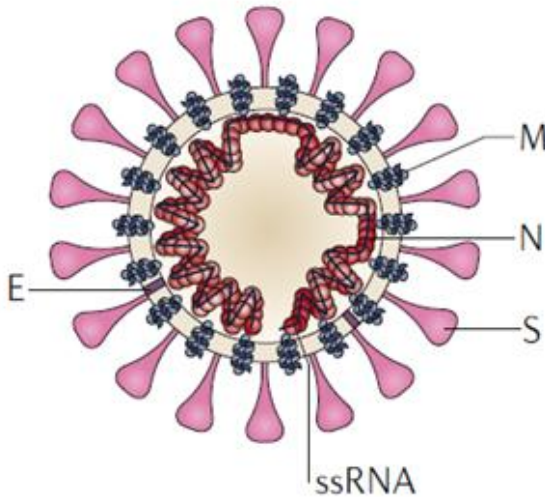


Ilustração esquemática de um vírus da família Coronaviridae e suas principais proteínas: M, proteína de membrana; E, glicoproteínas do envelope; S, proteínas spike; N, nucleoproteína; ssRNA, genoma viral

³³ BERNSTEIN, K.E.; *et. al.* **A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme.** Pharmacological reviews, 2013. 65(1): DOI: 10.1124/pr.112.006809. p. 1-46.

³⁴ CORVOL, P.; WILLIAMS, T.A.; SOUBRIER, F. **Peptidyl dipeptidase A: Angiotensin I-converting enzyme, in Methods in Enzymology.** 1995, Academic Press. p. 283-305.

³⁵ DONOGHUE, M.; *et. al.* **A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9.** Circulation research, 2000. 87(5): DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1. p. E1-9.

³⁶ SANTOS, C.F.; *et. al.* **Functional Local Renin-Angiotensin System in Human and Rat Periodontal Tissue.** PLoS One, 2015. 10(8): DOI: 10.1371/journal.pone.0134601. p. e0134601.

³⁷ ZOU, X., *et. al.* **Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection.** Front Med, 2020. 14(2): DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0. p. 185-92.

³⁸ HAMMING, I., *et. al.* **Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.** J Pathol, 2004. 203(2): DOI: 10.1002/path.1570. p. 631-7.

Figura 1: Partícula Viral e suas principais proteínas.³⁹

3.4 DOENÇA PERIODONTAL

A mucosa oral se inicia imediatamente ao final do vermelhão do lábio. Ela é constituída pela junção do tecido conjuntivo e um tecido epitelial pavimentoso estratificado apresentando algumas áreas queratinizadas enquanto outras sem revestimento[36]⁴⁰. Este tecido está constantemente sofrendo algum tipo de agressão, seja biológica por meio de microrganismos, química, pelas mudanças de pH geradas pela ingestão de alimentos ou alterações salivares, e mecânica devido ao processo da mastigação. Quando se trata de periodontite, as estruturas mais relevantes são o espaço biológico periodontal e os tecidos de inserção dentário. O espaço biológico periodontal é definido como a área adjacente ao elemento dentário composto estruturalmente por 3 partes: sulco gengival, epitélio funcional e inserção conjuntiva; cada espaço apresentando aproximadamente um milímetro de profundidade⁴¹. O espaço biológico periodontal é o principal elemento das doenças periodontais, constantemente irrigado por líquido crevicular, composto por anticorpos e fatores pró-inflamatórios, tem como papel atacar a placa bacteriana dentaria mantendo-a controlada e em equilíbrio.^{42 43} Quando este controle não é eficaz, a população microbiana foge do controle de modo a gerar uma resposta imunológica exacerbada e com aumento na quantidade de macrófagos locais, tanto M1 quanto M2 além de uma tempestade de ocitocinas como IL-1, IL-6, IL-11 como também IL-17 e TNF- α .^{44 45} A inflamação resultante é a responsável por causar danos ao periodonto lesando fibras colágenas e reabsorvendo tecido ósseo alveolar.

³⁹ CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.L. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** Nat Rev Microbiol, 2019. 17 (3): p. 181-192.

⁴⁰ WANG, S.S.; *et. al.* **The maintenance of an oral epithelial barrier.** Life Sci, 2019. 227: DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.029. p. 129-36.

⁴¹ VACEK, J.S.; *et. al.* **The dimensions of the human dentogingival junction.** The International journal of periodontics & restorative dentistry, 1994. 14(2): p. 154-65.

⁴² SUBBARAO, K.C.; *et. al.* **Gingival Crevicular Fluid: An Overview.** Journal of pharmacy & bioallied sciences, 2019. 11(Suppl 2): p. S135-S39. DOI: 10.4103/JPBS.JPBS_56_19.

⁴³ ELEY, B.M.; COX, S.W. **Proteolytic and hydrolytic enzymes from putative periodontal pathogens: characterization, molecular genetics, effects on host defenses and tissues and detection in gingival crevice fluid.** Periodontology 2000, 2003. 31: DOI: 10.1034/j.1600-0757.2003.03107.x. p. 105-24.

⁴⁴ GRAVES, D. **Cytokines that promote periodontal tissue destruction.** J Periodontol, 2008. 79(8 Suppl): DOI: 10.1902/jop.2008.080183. p. 1585-91.

⁴⁵ GARAIKOA-PAZMINO, C., *et. al.* **Characterization of macrophage polarization in periodontal disease.** Journal of clinical periodontology, 2019. 46(8): DOI: 10.1111/jcpe.13156. p. 830-39.

4 DISCUSSÃO E RESULTADOS

4.1 DOENÇA PERIODONTAL E COVID-19: ONDE ESTAMOS?

A pandemia pelo SARS-CoV-2 fez com que muitos cirurgiões-dentistas modificassem seus procedimentos de atendimento. Conhecimentos sobre infecção cruzada, infecções respiratórias, formação de aerossóis e biossegurança já fazem parte do cotidiano desses profissionais. Recomendações para procedimentos odontológicos foram publicadas recentemente e orientam a execução de procedimentos em odontologia no sentido de provocar um menor formação de aerossóis e proporcionar maior segurança aos cirurgiões-dentistas, neste momento de pandemia pelo SARS-CoV-2.⁴⁶

Até o presente momento, os estudos de casos clínicos revelaram que apenas casos graves da COVID-19 podem apresentar manifestações na cavidade oral, destas, podemos destacar o aparecimento de úlceras e de eritemas na região do palato, porém, também existem relatos de gengivite descamativa seguida de dor.^{47 48}

Para a compreensão das relações existentes entre a doença periodontal e a COVID-19 alguns pontos devem ser considerados. Por exemplo, já foi demonstrado que o sulco gengival pode servir de reservatório para espécies de vírus como o citomegalovírus, vírus do herpes simples, Epstein-barr e HPV.^{49 50} Em adição, células da mucosa epitelial oral também expressam ACE-2 em grande quantidade tornando-se em uma porta de entrada para o vírus SARS-CoV-2.^{51 52} Em estados patológicos, como o da periodontite, a mucosa oral e principalmente o líquido crevicular do sulco gengival apresentam osteopontina, uma proteína com papel na biomineralização que se mostra em níveis constantes no organismo, porém elevada em

⁴⁶ JB, F.; DE CAMARGO, A.; MPSM, P. **Cuidados Odontológicos na era do COVID-19: recomendações para procedimentos odontológicos e profissionais.** Rev Assoc Paul Cir Dent, 2020. 74(1): p. 18-21.

⁴⁷ PATEL, J.; WOOLLEY, J. **Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19.** Oral diseases, 2021. 27 Suppl 3: p. 768-69. DOI: 10.1111/odi.13462. p. 18-21.

⁴⁸ VIEIRA, A.R. **Oral manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19).** Oral diseases, 2021. 27 Suppl 3: DOI: 10.1111/odi.13463. p. 770.

⁴⁹ PARRA, B.; SLOTS, J. **Detection of human viruses in periodontal pockets using polymerase chain reaction.** Oral microbiology and immunology, 1996. 11(5): DOI: 10.1111/j.1399-302x.1996.tb00183.x. p. 289-93.

⁵⁰ CAPPUYNS, I.; GUGERLI, P.; MOMBELLI, A. **Viruses in periodontal disease – a review.** 2005. 11(4): DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01123.x>. p. 219-29.

⁵¹ GUO, Y.R.; *et. al.* **The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status.** Military Medical Research, 2020. 7(1): p. 1-10.

⁵² XU, H.; *et. al.* **High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa.** International journal of oral science, 2020. 12(1): DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x. p. 8.

pacientes com periodontite crônica.⁵³ A osteopontina em altos níveis pode desencadear na expressão de proteínas quinases ativadas por miogênio p38 que por sua vez estimulam o fator nuclear kappa B (NFκB) resultando em elevados níveis de furina,⁵⁴ outra proteína importante para a ação do SarsCoV-2 como demonstrado anteriormente. Também deve ser considerado a interleucina 6 (IL-6), em especial aquela de origem periodontal, pois ela constitui um dos elementos chave da tempestade de citocinas que ocorre na COVID-19, o que contribui de maneira importante para o aumento da inflamação das vias aéreas superiores nos casos graves da COVID-19.⁵⁵ Essas relações são apresentadas na Figura 2.

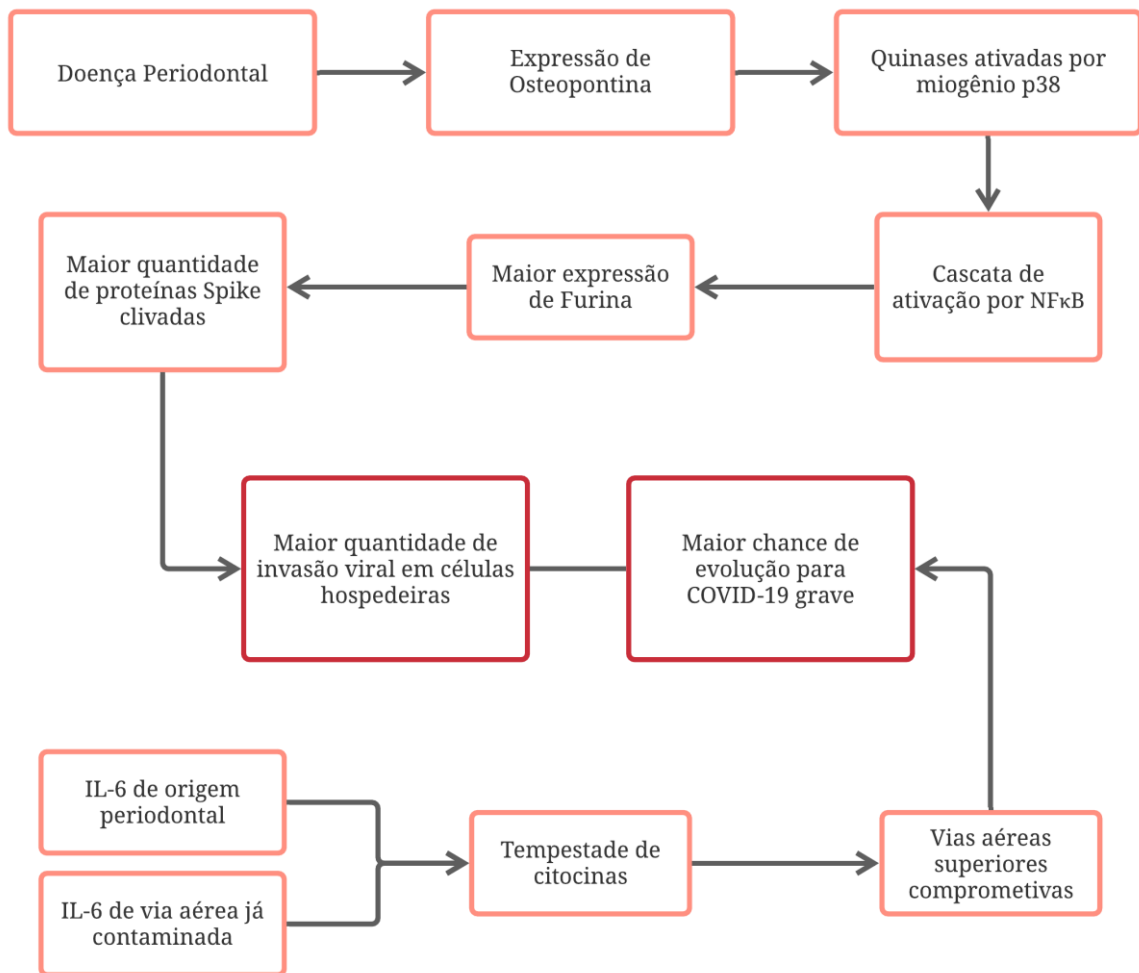


Figura 2: Vista geral de possível relação Doença Periodontal x COVID-19.

⁵³ SHARMA, C.G.; PRADEEP. A.R. **Plasma and crevicular fluid osteopontin levels in periodontal health and disease.** *Journal of periodontal research*, 2007. 42(5): DOI: 10.1111/j.1600-0765.2007.00968.x. p. 450-5.

⁵⁴ KUMAR, V.; *et. al.* **P38 kinase is crucial for osteopontin-induced furin expression that supports cervical cancer progression.** *Cancer research*, 2010. 70(24): DOI: 10.1158/0008-5472.Can-10-1470. p. 10381-91.

⁵⁵ MEHTA, P.; *et. al.* **COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** *Lancet* (London, England), 2020. 395(10229): DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0. p. 1033-34.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cavidade oral pode abrigar um grande número de patógenos respiratórios, responsáveis na maioria das vezes pelo surgimento de uma resposta inflamatória pulmonar seguida da formação de um exsudato inflamatório. Ao mesmo tempo esses patógenos contribuem para a produção de citocinas pró-inflamatórias e de mediadores inflamatórios, característicos da doença periodontal. O impacto desse processo inflamatório em pacientes críticos com COVID-19 está sendo rapidamente revelado. Por outro lado, a pandemia pelo SARS-CoV-2 fez com que muitos cirurgiões-dentistas modificassem seus procedimentos de atendimento. Conhecimentos sobre infecção cruzada, infecções respiratórias, formação de aerossóis e biossegurança já fazem parte do cotidiano desses profissionais.

REFERÊNCIAS

- BAGHIZADEH FINI, M. **Oral saliva and COVID-19.** *Oral Oncol*, 2020. 108: DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104821. p. 104821.
- _____. **What dentists need to know about COVID-19.** *Oral Oncol*, 2020. 105: DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104741. p. 104741.
- BELOUZARD, S.; CHU, V.C.; WHITTAKER, G.R. **Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites.** 2009. 106(14): DOI: 10.1073/pnas.0809524106 %J Proceedings of the National Academy of Sciences. p. 5871-76.
- BERNSTEIN, K.E.; *et. al.* **A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme.** *Pharmacological reviews*, 2013. 65(1): DOI: 10.1124/pr.112.006809. p. 1-46.
- BOUZIANE, A.; *et. al.* **Global prevalence of aggressive periodontitis: A systematic review and meta-analysis.** *Journal of clinical periodontology*, 2020. 47(4): DOI: 10.1111/jcpe.13266. p. 406-28.
- CAPPUYNS, I.; GUGERLI, P.; MOMBELLI, A. **Viruses in periodontal disease – a review.** 2005. 11(4): DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01123.x>. p. 219-29.
- CORVOL, P.; WILLIAMS, T.A.; SOUBRIER, F. **Peptidyl dipeptidase A: Angiotensin I-converting enzyme, in Methods in Enzymology.** 1995, Academic Press. p. 283-305.
- CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.L. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** *Nat Rev Microbiol*, 2019. 17 (3): p. 181-192.
- DONOGHUE, M.; *et. al.* **A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9.** *Circulation research*, 2000. 87(5): DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1. p. E1-9.
- ELEY, B.M.; COX, S.W. **Proteolytic and hydrolytic enzymes from putative periodontal pathogens: characterization, molecular genetics, effects on host defenses and tissues and detection in gingival crevice fluid.** *Periodontology* 2000, 2003. 31: DOI: 10.1034/j.1600-0757.2003.03107.x. p. 105-24.
- FOLHA INFORMATIVA COVID-19. **Escritório da OPAS e da OMS no Brasil.** 2021 [cited 2021 22/02]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 21 abr. 2021.
- FRANÇA, E.B.; *et. al.* **Óbitos por COVID-19 no Brasil: quantos e quais estamos identificando?.** *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2020. 23: p. e200053.
- GARAICOA-PAZMINO, C., *et. al.* **Characterization of macrophage polarization in periodontal disease.** *Journal of clinical periodontology*, 2019. 46(8): DOI: 10.1111/jcpe.13156. p. 830-39.
- GE, X.Y.; *et. al.* **Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor.** *Nature*, 2013. 503(7477): DOI: 10.1038/nature12711. p. 535-8.
- GILBERT, G.L. **Commentary: SARS, MERS and COVID-19 — new threats; old lessons.** *International journal of epidemiology*, 2020. 49(3): p. 726-28.
- GRALINSKI, L.E.; MENACHERY, V.D. **Return of the Coronavirus: 2019-nCoV.** *Viruses*, 2020. 12(2). DOI: 10.3390/v12020135.
- GRAVES, D. **Cytokines that promote periodontal tissue destruction.** *J Periodontol*, 2008. 79(8 Suppl): DOI: 10.1902/jop.2008.080183. p. 1585-91.
- GUO, Y.R.; *et. al.* **The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status.** *Military Medical Research*, 2020. 7(1): p. 1-10.

- HAMMING, I., *et. al.* **Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.** *J Pathol*, 2004. 203(2): DOI: 10.1002/path.1570. p. 631-7.
- JB, F.; DE CAMARGO, A.; MPSM, P. **Cuidados Odontológicos na era do COVID-19: recomendações para procedimentos odontológicos e profissionais.** *Rev Assoc Paul Cir Dent*, 2020. 74(1): p. 18-21.
- KUMAR, S. **Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis.** *Dental clinics of North America*, 2019. 63(1): DOI: 10.1016/j.cden.2018.08.005. p. 69-81.
- _____; *et. al.* **P38 kinase is crucial for osteopontin-induced furin expression that supports cervical cancer progression.** *Cancer research*, 2010. 70(24): DOI: 10.1158/0008-5472.Can-10-1470. p. 10381-91.
- LAMSTER, I.B.; PAGAN, M. **Periodontal disease and the metabolic syndrome.** *Int Dent J*, 2017. 67(2): DOI: 10.1111/idj.12264. p. 67-77.
- LI, W.; *et. al.* **Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus.** *Nature*, 2003. 426(6965): DOI: 10.1038/nature02145. p. 450-54.
- MEHTA, P.; *et. al.* **COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** *Lancet* (London, England), 2020. 395(10229): DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0. p. 1033-34.
- PARRA, B.; SLOTS, J. **Detection of human viruses in periodontal pockets using polymerase chain reaction.** *Oral microbiology and immunology*, 1996. 11(5): DOI: 10.1111/j.1399-302x.1996.tb00183.x. p. 289-93.
- PATEL, J.; WOOLLEY, J. **Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19.** *Oral diseases*, 2021. 27 Suppl 3: p. 768-69. DOI: 10.1111/odi.13462. p. 18-21.
- PRESHAW, P.M.; *et. al.* **Periodontitis and diabetes: a two-way relationship.** *Diabetologia*, 2012. 55(1): DOI: 10.1007/s00125-011-2342-y. p. 21-31.
- RABAAN, A.A.; *et. al.* **SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview.** *Le infezioni in medicina*, 2020. 28(2): p. 174-84.
- SANTOS, C.F.; *et. al.* **Functional Local Renin-Angiotensin System in Human and Rat Periodontal Tissue.** *PLoS One*, 2015. 10(8): DOI: 10.1371/journal.pone.0134601. p. e0134601.
- SANZ, M.; *et. al.* **Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report.** *Journal of clinical periodontology*, 2020. 47(3): DOI: 10.1111/jcpe.13189. p. 268-88.
- SHARMA, C.G.; PRADEEP. A.R. **Plasma and crevicular fluid osteopontin levels in periodontal health and disease.** *Journal of periodontal research*, 2007. 42(5): DOI: 10.1111/j.1600-0765.2007.00968.x. p. 450-5.
- SLOTS, J. **Periodontitis: facts, fallacies and the future.** *Periodontology 2000*, 2017. 75(1): DOI: 10.1111/prd.12221. p. 7-23.
- SU, S., *et. al.* **Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses.** *Trends in microbiology*, 2016. 24(6): DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003. p. 490-502.
- SUBBARAO, K.C.; *et. al.* **Gingival Crevicular Fluid: An Overview.** *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 2019. 11(Suppl 2): p. S135-S39. DOI: 10.4103/JPBS.JPBS_56_19.
- TSENG, C.T.; *et. al.* **Apical entry and release of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus in polarized Calu-3 lung epithelial cells.** *Journal of virology*, 2005. 79(15): DOI: 10.1128/jvi.79.15.9470-9479.2005. p. 9470-9.
- VACEK, J.S.; *et. al.* **The dimensions of the human dentogingival junction.** *The International journal of periodontics & restorative dentistry*, 1994. 14(2): p. 154-65.
- VIEIRA, A.R. **Oral manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *Oral diseases*, 2021. 27 Suppl 3: DOI: 10.1111/odi.13463. p. 770.

- WALLS, A.C.; *et al.* **Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein.** *Cell*, 2020. 181(2): DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058. p. 281-92 e6.
- WANG, C.; *et al.* **A novel coronavirus outbreak of global health concern.** *The Lancet*, 2020. 395(10223): DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30185-9. p. 470-73.
- WANG, D.; *et al.* **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan.** *China. JAMA*, 2020. 323(11): DOI: 10.1001/jama.2020.1585. p. 1061-69.
- WANG, S.S.; *et al.* **The maintenance of an oral epithelial barrier.** *Life Sci*, 2019. 227: DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.029. p. 129-36.
- WOO, P.C.Y.; *et al.* **Coronavirus Diversity, Phylogeny and Interspecies Jumping.** 2009. 234(10): DOI: 10.3181/0903-mr-94. p. 1117-27.
- WU, C.; *et al.* **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.** *JAMA internal medicine*, 2020. 180(7): DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. p. 934-43.
- WU, F.; *et al.* **A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.** *Nature*, 2020. 579(7798): DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3. p. 265-69.
- XU, H.; *et al.* **High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa.** *International journal of oral science*, 2020. 12(1): DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x. p. 8.
- ZAKI, A.M.; *et al.* **Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia.** *The New England journal of medicine*, 2012. 367(19): DOI: 10.1056/NEJMoa1211721. p. 1814-20.
- ZHANG, C.Y. WEI, J.F. HE, S.H. **Adaptive evolution of the spike gene of SARS coronavirus: changes in positively selected sites in different epidemic groups.** *BMC Microbiol*, 2006. 6: DOI: 10.1186/1471-2180-6-88. p. 88.
- ZHONG, N.S.; *et al.* **Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China,** in February, 2003. *Lancet (London, England)*, 2003. 362(9393): DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2. p. 1353-8.
- ZHOU, F.; *et al.* **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *The Lancet*, 2020. 395(10229): DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3. p. 1054-62.
- ZHOU, P.; *et al.* **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** *Nature*, 2020. 579(7798): DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. p. 270-73.
- ZOU, X., *et al.* **Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection.** *Front Med*, 2020. 14(2): DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0. p. 185-92.