



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

BRUNO PAGLIUSE

**RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E COVID-19:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Londrina
2022

BRUNO PAGLIUSE

**RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E COVID-19:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

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. Dra. Priscila Paganini Costa

Londrina
2022

Pagliuse, Bruno.

Relação entre doença periodontal e COVID-19: uma revisão de literatura / Bruno Pagliuse. - Londrina, 2022. 29 f.

Orientador: Priscila Paganini Costa.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Odontologia, 2022.

Inclui bibliografia.

1. Doença periodontal, Periodontite crônica, COVID-19, SARS-COV-2 - TCC. I. Paganini Costa, Priscila. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU 616.31

BRUNO PAGLIUSE

**RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E COVID-19:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

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

Prof. Priscila Paganini Costa
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Maria Beatriz Bergonse Pereira Pedriali
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, ____ de _____ de ____.

AGRADECIMENTOS

Agradecer primeiramente a Deus que me deu forças para chegar até aqui, a minha família que acreditou em mim e nunca me deixou desamparado.

Ao meu pai e minha mãe especialmente que acreditaram em mim e nunca me deixaram desistir, por mais difícil que fosse o momento.

Aos meus amigos que foram minha segunda família e toda minha força nesses cinco anos em Londrina.

Aos meus professores por todo o conhecimento compartilhado e palavras de incentivo.

À minha orientadora Prof.^a Priscila Paganini Costa que acreditou em mim e me incentivou a realizar esse trabalho de tamanha importância para minha formação.

A todos que fizeram parte de toda essa trajetória.

RESUMO

PAGLIUSE, Bruno. **Relação entre a doença periodontal e COVID-19**: uma revisão de literatura. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

A COVID-19 (*corona virus disease-19*) é uma infecção respiratória causada pelo SARS-COV-2 em que 14% dos casos evoluem para quadros graves, necessitando de ventilação mecânica, 5% necessitam de unidade de terapia intensiva e 2% evoluem a óbito. A cavidade oral é uma porta de entrada no hospedeiro para o vírus causador da COVID-19. A doença periodontal é a 6ª doença mais prevalente no mundo e trata-se de uma doença inflamatória crônica que acomete os tecidos de suporte do dente. A literatura científica tem buscado evidências sobre uma possível associação entre a doença periodontal e a COVID-19. O presente estudo tem como objetivo buscar essas informações disponíveis na literatura a fim de verificar uma possível associação. Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline/Pubmed com a combinação dos descritores: *periodontitis*, *periodontal disease*, *COVID-19*. Foram selecionados 24 artigos, publicados entre 2020 e 2021, em inglês, sendo estudos controlados ou revisão de literatura. Estudos controlados conduzidos com pacientes, demonstraram que aqueles com doença periodontal, possuem maiores chances de evoluir para quadros graves de COVID-19, podendo necessitar de ventilação mecânica e internação em UTI. Dessa forma, conclui-se que devido aos fatores de risco compartilhados, presença de marcadores imunológicos, pacientes com doença periodontal tem maiores chances de evoluir para quadros graves de COVID-19 devido a resposta imune que ocorre de forma exacerbada e pode alterar o curso da doença, gerando complicações e piorando o prognóstico do paciente.

Palavras-chave: Periodontite crônica; Doenças periodontais; COVID-19; SARS-COV-2.

ABSTRACT

PAGLIUSE, Bruno. **Relationship between the periodontal disease and COVID-19:** a literature review. 2022. Course conclusion paper in Dentistry – Health Science center University Estate of Londrina, Londrina, 2022.

COVID-19 (corona virus disease-19) is a respiratory infection caused by SARS-COV-2 in which 14% of cases progress to severe conditions, requiring mechanical ventilation, 5% require intensive care unit and 2% progress to death. The oral cavity is from a gateway to the host, of the virus causing COVID-19. Periodontal disease is the 6th most prevalent disease in the world and is a chronic inflammatory disease that affects the supporting tissues of the tooth. The scientific literature has sought evidence on a possible association between periodontal disease and COVID-19. The present study aims to seek this information available in the literature in order to verify this possible association. A search was performed in medline/pubmed databases with the combination of the descriptors: periodontitis, periodontal disease, COVID-19. Twenty-four articles were selected, published between 2020 and 2021, in English, being controlled studies or literature review. Controlled studies conducted with patients have shown that those with periodontal disease are more likely to progress to severe COVID-19 conditions, and may require mechanical ventilation and ICU admission. Thus, we conclude that due to shared risk factors, the presence of immunological markers, patients with periodontal disease are more likely to progress to severe COVID-19 due to an immune response that occurs in an exacerbated manner and may alter the course of the disease, generating complications and worsening the prognosis of the patient.

Keywords: Chronic periodontitis; Periodontal disease; COVID-19; SARS-COV-2.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SARS-COV-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
ACE-2	Enzima conversora de angiotensina 2
IFN- γ	Interferon gama
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
IL-15	Interleucina 15
IL-17	Interleucina 17
COVID-19	Coronavírus disease 2019
IL1- β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
CD147	Grupo de diferenciação 147
TMRPSS2	Protease serina transmembrana 2
HSV	Herpes vírus simples
EBV	Epstein-barr vírus
HCMV	Citomegalovírus
IL-10	Interleucina 10
CRP	Proteína C reativa
Th17	Células auxiliares 17
LPS	Lipopolissacarídeos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1	DOENÇA PERIODONTAL	3
2.2	COVID-19.....	5
2.3	Vias de associação entre a COVID-19 e a doença periodontal	8
2.3.1	<i>Bolsa periodontal como reservatório de SARS-COV-2</i>	<i>8</i>
2.3.2	<i>Doença periodontal como fonte para inflamação sistêmica</i>	<i>8</i>
2.3.3	<i>Aspiração de bactérias periodontais por pacientes com COVID-19.....</i>	<i>9</i>
3	DISCUSSÃO	11
4	CONCLUSÃO.....	13
	REFERÊNCIAS.....	14

1 INTRODUÇÃO

SARS-COV-2 é um vírus da família do coronavírus, inicialmente conhecido como novo coronavírus, causador da doença denominada COVID-19, responsável pela declaração de pandemia em 11 de março de 2020. Trata-se de uma infecção respiratória responsável por cerca de 260 milhões de casos confirmados e 6 milhões de mortes pelo mundo segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Segundo dados analisados pela equipe de epidemiologia de resposta a emergências de pneumonia pelo novo coronavírus (NCPERE), em 2020, aproximadamente 14% dos casos confirmados desenvolvem quadros graves necessitando de suporte hospitalar e de oxigênio, 5% necessitam de unidades de terapia intensiva e ventilação mecânica e 2% evoluem a óbito (EPIDEMIOLOGY WORKING GROUP FOR NCIP EPIDEMIC RESPONSE, 2020).

Segundo Wu et al. (2020), pacientes que apresentam diabetes e doenças cardiovasculares tem maior risco de desenvolver quadros graves de COVID-19, assim como pacientes idosos e obesos (ZHOU et al., 2020). Esses casos graves são caracterizados por uma exacerbação na resposta imune, demonstrada pelos elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, conhecido como tempestade de citocinas (YANG et al., 2020a). Os níveis aumentados de citocinas favorecem a permeabilidade vascular, modificando os mecanismos de coagulação, além de induzir uma produção excessiva de macrófagos e apoptose de linfócitos, acarretando uma imunodeficiência no hospedeiro (SUKUMAR; TADEPALLI, 2021).

Uma das formas de transmissão do vírus entre os hospedeiros acontece a partir do contato direto por gotículas respiratórias, que podem ocorrer há uma distância menor que 2 metros de pessoa para pessoa ou através de contatos com superfícies contaminadas, tornando assim a cavidade oral uma importante via de contato entre o vírus e o hospedeiro. Após a entrada do vírus no organismo do hospedeiro, é necessário que a infecção ocorra, um dos mecanismos já conhecidos é por meio dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), que estão presentes nas células do pulmão, intestino, coração, rins e células epiteliais da mucosa oral, especialmente na língua (HERRERA et al., 2020).

A cavidade oral apresenta uma grande variedade de microrganismos, que muitas vezes atuam como agentes benéficos para que a microbiota não entre em disbiose e seja colonizada por microrganismos patogênicos. Se essa disbiose

acontece, algumas doenças podem acometer regiões da cavidade oral, exemplo disso é a doença periodontal, que é a sexta doença mais prevalente no mundo. A doença periodontal é uma doença infecciosa e inflamatória crônica que acomete cerca de 50% dos adultos em sua forma leve a moderada e cerca de 10% em sua forma severa (KASSEBAUM et al., 2014; PETERSEN; OGAWA, 2012a). A doença causa uma inflamação dos tecidos de suporte do dente, levando a destruição desses tecidos e até a perda dentária se não for tratada (MARSH; DEVINE, 2011).

A inflamação pode ser causada devido a uma disbiose no biofilme subgengival (CURTIS; DIAZ; VAN DYKE, 2020), que irá gerar uma resposta imunológica exacerbada do hospedeiro. Estudos têm mostrado que a doença periodontal pode causar impactos na saúde sistêmica, estando diretamente associada a doenças crônicas não transmissíveis como diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. E podem ainda compartilhar fatores de risco como idade, gênero, fumo, estresse, dieta, fatores hormonais, controle glicêmico e fatores sócio-econômicos (PIHLSTROMI et al., 2005; PETERSEN; OGAWA, 2012). Schenkein e colaboradores (2020) citam mecanismos patológicos como: bacteremia, inflamação sistêmica e destruição tecidual por mecanismo auto-imune, como associação direta entre a doença periodontal e doenças crônicas não transmissíveis.

Inflamações crônicas geralmente geram um baixo grau de inflamação sistêmica e elevados níveis de citocinas inflamatórias e mediadores inflamatórios (ACHARYA et al., 2017a; CHAPPLE; GENCO, 2013a; THOUNAOJAM, 2019) tais como: Interferon gama (IFN- γ), Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 15 (IL-15), interleucina 17 (IL-17) (MAHALLAWI et al., 2018)

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo buscar, na literatura disponível, evidências que possam estabelecer vias de ligação entre a doença periodontal e a COVID-19.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA PERIODONTAL

Anatomicamente podemos dividir os tecidos que protegem e sustentam os elementos dentais em: periodonto de proteção e de suporte/ sustentação. O periodonto de proteção é formado pela gengiva marginal livre e gengiva inserida, enquanto o periodonto de suporte é formado pelo cemento radicular, osso alveolar e o ligamento periodontal (NEWMAN et al., 2016).

A doença periodontal é definida como um conjunto de doenças complexas, multifatoriais, infecciosas e inflamatórias, que afetam os tecidos periodontais. A inflamação pode ocorrer de forma reversível e localizada devido à presença de biofilme dental supragengival e fatores imunológicos, chamada de gengivite (LOE et al., 1965), e pode ou não, progredir para a sua forma irreversível, a periodontite. Essa progressão pode ocorrer devido a fatores genéticos, resposta imune do hospedeiro e presença de bactérias gram-negativas (LINDHE et al., 1975; LOE et al., 1978). Atualmente as doenças periodontais são divididas de acordo com uma classificação, que a divide em 3 tipos (CATON et al., 2018).

1. Saúde Periodontal, Condições e Doenças Gengivais:

- 1.1- Saúde Periodontal e Saúde Gengival;
- 1.2- Gengivite Induzida por Biofilme;
- 1.3- Doenças Gengivais não Induzida por Biofilme.

2. Periodontite:

- 2.1- Periodontite Necrosante;
- 2.2- Periodontite como Manifestações Direta de Doenças Sistêmicas;
- 2.3- Periodontite.

3. Outras Condições que afetam o Periodonto:

- 3.1- Manifestações Periodontais de Doenças ou Condições Sistêmicas;
- 3.2- Abscessos Periodontais e Lesões Endoperiodontais;
- 3.3- Condições e Deformidade Mucogengivais;
- 3.4 Forças Oclusais Traumáticas;
- 3.5- Fatores Relacionados ao Dente e às Próteses.

A presença de edema, hiperemia e sangramento à sondagem são

características clínicas que podem estar presentes tanto na gengivite quanto na periodontite (NEWMAN et al., 2016), porém na periodontite os sítios acometidos apresentam o rompimento das fibras do ligamento periodontal, que levam a perda de inserção conjuntiva e óssea e a formação de bolsas periodontais, devido a mudanças imunoinflamatórias (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1999; NEWMAN, 2020).

Inicialmente existe uma película que é fortemente aderida a superfície dentária, chamada de biofilme dental (LOE; THEILADE; JENSEN, 1965; PAGE; SCHROEDER, 1976). Essa película favorece a adesão microbiana à superfície dentária, podendo estar presente nas regiões supra ou subgengival, apresentando uma alta variedade de microrganismos. No estado de saúde, existem cerca de 1000 espécies diferentes presentes no biofilme dental, sendo entre elas microrganismos gram-positivos, e microrganismos com potencial patogênico (CUGINI et al., 2013; HAJISHENGALLIS, 2014), conhecidos atualmente como patobiontes, que interagem de forma simbiótica no meio (CURTIS; DIAZ; VAN DYKE, 2020; LAMONT; HAJISHENGALLIS, 2015). Apesar de serem peça chave, apenas a presença de microrganismos não é suficiente para desencadear o processo de doença, é necessário a presença de outros fatores como, fatores ambientais, genéticos e modificadores (DENIS F. KINANE, 2001; KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017).

Quando existe o acúmulo de biofilme dental, uma resposta inflamatória é desencadeada, promovendo conseqüentemente uma alteração na microbiota oral (FERES et al., 2016). Essa resposta resulta em um aumento da quantidade de fluido do sulco gengival. Esse fluido, por sua vez, apresenta em sua composição imunoglobulinas, subprodutos bacterianos, produtos de degradação do colágeno, citocinas e remanescentes de células imunes, favorecendo a formação de um meio cada vez mais anaeróbico e a proliferação de algumas espécies em detrimento de outras e, causando assim um desequilíbrio entre os microrganismos ali presentes (CUGINI et al., 2013; HAJISHENGALLIS, 2014).

As células epiteliais presentes nos tecidos periodontais, agem como uma barreira física contra patógenos. Quando a infecção bacteriana ocorre, essas células sofrem uma danificação pelos subprodutos bacterianos, e devido a esse dano, são liberadas citocinas inflamatórias e quimiocinas, que irão servir para o recrutamento de células de defesa polimorfonucleares, como neutrófilos e granulócitos. Na doença periodontal, o antígeno presente no sulco gengival favorece o recrutamento de

neutrófilos para o sulco gengival ou bolsa periodontal, de modo a remover o que está causando a injúria ao hospedeiro por meio do processo de fagocitose. Em casos em que a carga bacteriana é muito elevada, pode ocorrer uma degranulação das células de defesa, de forma que ocorrerá uma liberação de subprodutos tóxicos, que irão causar uma destruição tecidual na região em questão (BENAKANAKERE; KINANE, 2011).

Esse processo inflamatório ocorre como uma tentativa de livrar o hospedeiro do ataque que vem sofrendo, e quando isso não se concretiza, acontece o estabelecimento de um processo inflamatório crônico. A inflamação, em sua forma crônica, vai gerar uma grande liberação de citocinas inflamatórias, como por exemplo a interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que induzem reabsorção do osso alveolar pelos osteoclastos, degradação das fibras do ligamento periodontal pelas metaloproteinases e formação de tecido de granulação (GRAVES, 1999; PAGE, 1991; AL-MAJID et al., 2018) Esses subprodutos são liberados com a intenção de recrutar mais células de defesa e resolver o processo infeccioso estabelecido.

Os danos causados pelo processo inflamatório crônico estabelecido pela doença periodontal não ficam restritos à cavidade oral. Outras doenças de ordem sistêmica como a doença cardiovascular, artrite reumatóide, doença pulmonar crônica, diabetes mellitus, Alzheimer e câncer são também imunologicamente mediadas de forma crônica, não apresentando apenas um agente causador, mas sim uma associação de fatores, comuns entre si, que contribuem para a sua progressão, por isso muitos pesquisadores sugerem uma associação entre elas (ACHARYA et al., 2017b; CHAMBRONE et al., 2013; CHAPPLE; GENCO, 2013b; GENCO; SANZ, 2020; LOOS; VAN DYKE, 2020; MUÑOZ AGUILERA et al., 2020).

2.2 COVID-19

A infecção respiratória causada pelo vírus SARS-COV-2, que deu início a pandemia de COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) em março de 2020, foi responsável por cerca de 75 milhões de casos confirmados e mais de 1,6 milhões de mortes (WHO, 2020).

A doença trata-se de uma infecção do trato respiratório em que a maioria dos

pacientes desenvolvem sintomatologia leve a moderada como, por exemplo, febre baixa, tosse seca, incômodos na garganta, diarreia e outros sintomas que são autolimitantes e não tem progressão (LI; LU; ZHANG, 2020a). Porém, 14% desses pacientes que apresentam a doença podem evoluir para a forma severa, apresentando sinais de pneumonia, falta de ar, aumento da frequência respiratória e cardíaca, cianose, hipoxia e febre elevada (DEEKS et al., 2020a), necessitando de suporte hospitalar. Dentro do total, aproximadamente 5% dos casos necessitam de cuidados em unidade de terapia intensiva e 2% podem evoluir a óbito (EPIDEMIOLOGY WORKING GROUP FOR NCIP EPIDEMIC RESPONSE, 2020).

O alto número de casos em um curto período fez com que as formas de contágio fossem bem elucidadas para que fosse possível informar a população e assim evitar o aumento dos números. O contágio pode ocorrer tanto de forma direta, de hospedeiro para hospedeiro, quando estão a menos de 2 metros um do outro e gotículas contaminadas (devido a espirro ou fala) entram em contato com o organismo pelas narinas e/ou boca, como também de forma indireta, quando o hospedeiro tem contato com uma superfície contaminada e leva a mão até a boca, olhos ou narinas (CHEN et al., 2020; EPIDEMIOLOGY WORKING GROUP FOR NCIP EPIDEMIC RESPONSE, 2020).

Dessa forma, considerando as vias de contágio, percebe-se que a cavidade oral tem um importante papel no contágio e desenvolvimento da COVID-19. Após o contágio, é necessário que o vírus realize a infecção nas células do hospedeiro.

Uma das principais vias de infecção do vírus é por meio da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2), que é uma enzima contra reguladora envolvida na quebra da angiotensina-2, que antagoniza o sistema renina-angiotensina-aldosterona (BOURGONJE et al., 2020; GAO et al., 2020), e pela serina protease transmembrana II (TMPRSS2), altamente expressas na cavidade oral (HOFFMANN et al., 2020) como, por exemplo, em células epiteliais da língua, glândulas salivares, mucosa oral, tecido gengival, bolsas periodontais (HERRERA et al., 2020) e em outras regiões do corpo como células pulmonares. Outra via de infecção recentemente conhecida é por meio dos receptores celulares do grupo de diferenciação 147 (CD147), que se trata de um indutor de metaloproteinases da matriz e que são utilizados pelo vírus para se ligar às células dos hospedeiros. Esses receptores estão localizados nas membranas de células epiteliais da mucosa oral e pulmonares (WANG et al., 2020a).

Quando o vírus finalmente infecta as células hospedeiras, ele passa por um

período de incubação de 3 a 7 dias (DEEKS et al., 2020b);, depois desse período, começa a segunda fase, em que o vírus passa para a corrente sanguínea, percorrendo assim diversos órgãos e tecidos (DEEKS et al., 2020b; LI; LU; ZHANG, 2020b). Esse contato do vírus em diferentes partes do corpo resulta em uma deterioração da condição do paciente devido a danos causados em órgãos vitais como pulmões, rim, trato gastrointestinal, coração, devido a uma resposta imune exacerbada, conhecida como “tempestade de citocinas”, que contribui para o aumento da mortalidade da doença (HATMI, 2021; YE; WANG; MAO, 2020). A tempestade de citocinas é caracterizada por altos níveis de mediadores inflamatórios como interleucinas, fator de necrose tumoral, quimiocinas e marcadores inflamatórios como proteína C reativa e ferritina (SINHA; MATTHAY; CALFEE, 2020a; WIERSINGA et al., 2020).

Os mediadores inflamatórios estão relacionados à resposta imune inata; porém quando esses níveis são extremamente elevados, esse processo acaba sendo nocivo ao hospedeiro, podendo gerar sérias complicações (SINHA; MATTHAY; CALFEE, 2020b).

Alguns fatores de risco estão associados à severidade da COVID-19, como por exemplo, sexo, idade avançada, diabetes mellitus, doença cardiovascular, hipertensão, doença pulmonar e doença renal crônica (RAJPAL; RAHIMI; ISMAIL-BEIGI, 2020; WANG et al., 2020b). Essas condições compartilham muitas características, que corroboram a sua associação à possibilidade de piorar o curso da doença. Algumas dessas condições, por exemplo, são capazes de alterar a expressão da enzima conversora de angiotensina-2, causando disfunção endotelial, provocando um estado inflamatório, que irá alterar a resposta imune inata e a resposta inflamatória (DHARMASHANKAR; WIDLANSKY, 2010; LIU et al., 2020). Essa alteração, que é comum a essas condições, sugerem que doenças crônicas, podem mudar o curso da COVID-19.

Uma doença que acomete grande parte da população e apresenta os mesmos fatores de risco associados é a doença periodontal. Trata-se de uma doença de extrema importância para a patogenia da COVID-19, já que ela acomete a cavidade oral, região em que as proteínas de membrana responsáveis pela infecção do vírus da COVID-19 (ACE-2 e TMRPSS2) são altamente expressas (COKE et al., 2021; DZIEDZIC; WOJTYCZKA, 2021; HERRERA et al., 2020)

Sabe-se bem que a bacteremia e a inflamação sistêmica são mecanismos que associam a doença periodontal e algumas doenças sistêmicas. Porém algumas vias

de associação entre a COVID-19 e a doença periodontal ainda estão sendo elaboradas.

2.3- Vias de associação entre a COVID-19 e a Doença Periodontal

2.3.1- Bolsa periodontal como reservatório de SARS-COV-2

A presença de vírus, como o herpes vírus simples (HSV), Epstein-barr (EBV) e citomegalovírus (HCMV), na bolsa periodontal já foi descrita anteriormente (CONTRERAS; NOWZARI; SLOTS, 2000). Isso indica que o ambiente na bolsa periodontal é favorável para o desenvolvimento viral, além de servir como um nicho para a infecção, já que o epitélio no interior da bolsa periodontal apresenta-se ulcerado, tornando uma via direta do vírus adentrar na corrente sanguínea (MILLER, 2014).

Um estudo conduzido em cadáveres, por Martuck et al. (2021), realizou biópsias incisionais no tecido gengival de 7 pacientes que faleceram devido a complicações de COVID-19. E constataram a presença de SARS-COV-2 no tecido gengival de 5 dos 7 pacientes que foram analisados. Esse resultado reforça a hipótese que a bolsa periodontal serve como um reservatório para o SARS-COV-2 e é um facilitador para a sua infecção.

2.3.2- Doença periodontal como fonte para inflamação sistêmica

Cerca de 50% dos adultos apresentam a doença periodontal em sua forma leve a moderada; porém, 10% dos adultos apresentam a forma severa da doença, que pode levar a perda dentária, devido a uma destruição tecidual nos tecidos de suporte do dente. Essa destruição tecidual ocorre devido a uma resposta inflamatória crônica devido a fatores epigenéticos e ambientais. Outras doenças crônicas apresentam as mesmas características inflamatórias (KASSEBAUM et al., 2014; PETERSEN; OGAWA, 2012a).

Inflamações crônicas geralmente levam a um baixo grau de inflamação sistêmica, apresentando elevados níveis de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-10, TNF- α e marcadores inflamatórios como proteína c reativa (CRP) e ferritina e uma baixa contagem de linfócitos T (ACHARYA et al., 2017b; CHAPPLE; GENCO, 2013a; THOUNAOJAM, 2019).

Um estudo conduzido por Marouf et al. (2021) analisou amostras sanguíneas de pacientes que apresentaram formas severas de COVID-19 e concluiu que os níveis sanguíneos de CRP, leucócitos e ferritina eram maiores naqueles que apresentavam periodontite do que naqueles que não apresentavam. Indicando que pacientes com doença periodontal apresentam maior inflamação sistêmica, aumentando as chances de complicações pela COVID-19.

Pacientes com periodontite severa apresentam uma resposta exacerbada das células Th17, essa resposta pode agir diretamente na tempestade de citocinas na COVID-19, favorecendo o aumento da permeabilidade vascular e formação de edema. (SAHNI; GUPTA, 2020).

2.3.3- Aspiração de bactérias periodontais por pacientes com COVID-19

A grande variedade de microrganismos na cavidade oral apresenta um papel muito importante no desenvolvimento de outras doenças, exemplo disso são as doenças respiratórias. Pacientes com periodontite apresentam maiores chances de desenvolver pneumonia nosocomial do que aqueles que não a possuem (AWANO et al., 2008; BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020). Essas bactérias podem infectar o trato respiratório devido à aspiração ou pela inoculação durante o processo de intubação para ventilação mecânica. A presença dessas bactérias no trato respiratório pode favorecer a progressão da COVID-19 e aumentar a taxa de mortalidade (TAKAHASHI et al., 2021). Isso pode ser explicado devido ao fato de que bactérias periodontais, como a *Fusobacterium nucleatum*, possuem a capacidade de aumentar a expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) nas células epiteliais pulmonares, além de promover um aumento na produção de citocinas inflamatórias por essas células, o que reforça a ideia de que quando a cavidade oral apresenta uma alta carga desses patógenos, e o paciente realiza a broncoaspiração, as chances de evoluir para quadros graves de COVID-19 é maior (SAMPSON; KAMONA; SAMPSON, 2020; TAKAHASHI et al., 2021). Outro fato que corrobora com essa hipótese é que outros patógenos como *Capnocytophaga* e *Veillonella* foram encontrados no fluido broncoalveolar de pacientes com COVID-19, esses microrganismos tem seu crescimento favorecido devido ao fato de que pacientes com COVID-19 apresentam hipoxia nas suas células, além de induzir uma senescência celular por LPS (lipopolissacarideo) que favorece a replicação de SARS-COV-2 nas células pulmonares (BAO et al., 2020; AQUINO-MARTINEZ; HERNÁNDEZ-VIGUERAS,

2021).

3 DISCUSSÃO

A pandemia de COVID-19, doença causada pelo novo SARS-COV-2, foi responsável por cerca de 260 milhões de casos e 6 milhões de mortes. Os casos que apresentam complicações e os que evoluem a óbito, podem ser explicados devido à chamada tempestade de citocinas, que ocorre devido a uma resposta imunológica exacerbada, que apresenta uma quantidade elevada de citocinas pro-inflamatórias e pela destruição tecidual (YANG et al., 2020b).

A mortalidade da COVID-19 representa cerca de 2% do total de casos (EPIDEMIOLOGY WORKING GROUP FOR NCIP EPIDEMIC RESPONSE, 2020). Pacientes que evoluem a essa condição, apresentam elevados níveis sanguíneos de IL-6, CRP, proteína D-dímero e ferritina, o que sugere uma ligação entre o processo inflamatório crônico e a severidade da doença (CHEN et al., 2020; RUAN et al., 2020).

O papel da cavidade oral na patogenia da COVID-19 é controverso. Evidências recentes sugerem que a mucosa oral tem um papel relevante na patogenia e transmissão da COVID-19, isso porque a principal rota de infecção do vírus nas células hospedeiras se dá pelos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), que é altamente expressa nas células epiteliais da língua, glândulas salivares, mucosa oral e tecido gengival (BOURGONJE et al., 2020; GAO et al., 2020). Fernandes Martuck et al. (2021); Gupta et al. (2021) observaram a presença de SARS-COV-2 no tecido gengival e em fluidos orais, como saliva e fluido do sulco gengival, sugerindo que a bolsa periodontal pode funcionar como um reservatório do vírus no corpo humano. Esses achados não indicam uma maior chance de infectividade do vírus, porém a sua presença em fluidos orais, associado a uma higiene oral deficiente, podem contribuir para um aumento da carga viral do hospedeiro, que está diretamente relacionada ao agravamento da doença e conseqüentemente o aumento da chance de transmissão (FAKHERAN; DEHGHANNEJAD; KHADEMI, 2020; HERRERA et al., 2020).

Muitos fatores de risco que estão associados a severidade da COVID-19, como fumo, idade avançada, diabetes mellitus, obesidade, hipertensão e doença cardiovascular, são também associados à periodontite. Isso porque essas condições são crônicas, apresentando um grau de inflamação sistêmica. Um estudo controlado realizado por Marouf e colaboradores (2020), concluiu que pacientes com periodontite apresentam maiores riscos de sofrer complicações da COVID-19, já que apresentam

níveis sanguíneos mais elevados de CPR, ferritina e leucócitos em comparação a pacientes que não possuíam periodontite.

Por outro lado, Larvin et al. (2020) realizaram um estudo no Reino Unido com pacientes de COVID-19 que tinham histórico de periodontite, com o objetivo de quantificar o impacto da periodontite na infecção da COVID-19. Não encontraram uma diferença de risco de infecção entre pacientes com e sem periodontite. Entretanto evidências que indicam que pacientes com periodontite apresentam um risco maior de admissão hospitalar e mortalidade do que aqueles que não tem periodontite, pois a carga bacteriana e o microbioma na cavidade oral influenciam o prognóstico da COVID-19, através de mecanismos como: bacteremia e inflamação sistêmica, que relacionam diretamente a doença periodontal a outras doenças crônicas como diabetes, doença cardiovascular e artrite reumatoide, que são consideradas comorbidades para COVID-19 (GENCO; SANZ, 2020; SCHENKEIN et al., 2020).

Bactérias de origem periodontal tem a capacidade de alterar a expressão de respostas do organismo. Exemplo disso é o aumento da expressão dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), principal via de infecção do vírus nas células hospedeiras. Esse aumento pode acontecer em células da cavidade oral e em células pulmonares quando há broncoaspiração, o que pode facilitar a infecção pelo SARS-COV-2 e induzir a produção de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-8 por células epiteliais pulmonares (HAYATA et al., 2019). Isso reforça o fato de que, se pacientes com sintomas leves de COVID-19 realizarem a broncoaspiração de bactérias de origem periodontal, podem evoluir para sintomatologia grave e agravo da doença (TAKAHASHI et al., 2021).

Shen et al. (2020) identificaram a presença de bactérias da cavidade oral em amostras de líquido broncoalveolar de pacientes com COVID-19. Esse achado pode ser relacionado a mecanismos que facilitam a replicação de SARS-COV-2 em células pulmonares, já que existe uma infecção prévia por bactérias de origem periodontal. Mecanismos como senescência celular induzida por LPS, exacerbação da inflamação local em resposta ao SARS-COV-2 e diminuição da resposta imune devido a mecanismos da *P. gingivalis*, alteram o ciclo de replicação viral, favorecendo o aumento da sua carga, podendo causar pneumonia e respostas locais como edema e aumento da permeabilidade vascular.

4 CONCLUSÃO

- Ainda não foi identificado uma associação direta entre a presença da doença periodontal e o aumento do risco de infecção pelo SARS-COV-2 e desenvolvimento de COVID-19.
- Evidências científicas reforçam a hipótese de que a doença periodontal serve como fator de risco para o agravamento da COVID-19 a partir de: marcadores imunológicos sanguíneos, presença de vírus no tecido gengival e fluidos orais e presença de bactérias periodontais em outras regiões do corpo.
- Adicionalmente, mecanismos da doença periodontal podem exacerbar a resposta inflamatória de algumas doenças sistêmicas que são também fatores de risco para o agravamento da COVID-19.
- Portanto, a cavidade oral tem um papel importante na infecção e patogênese da COVID-19 e o cuidado com a saúde bucal é imprescindível para a redução da carga viral e bacteriana, que pode interferir no agravamento da COVID-19 e aumento do risco de mortalidade.

REFERÊNCIAS

ACHARYA, A. B. et al. Cytokine ratios in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 11, n. 4, p. 277–278, out. 2017.

AL-MAJID, A. et al. Matrix Metalloproteinase-8 as an Inflammatory and Prevention Biomarker in Periodontal and Peri-Implant Diseases. **International Journal of Dentistry**, v. 2018, p. 1–27, 16 set. 2018.

AQUINO-MARTINEZ, R.; HERNÁNDEZ-VIGUERAS, S. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 2, p. 279, 14 jan. 2021.

AWANO, S. et al. Oral Health and Mortality Risk from Pneumonia in the Elderly. **Journal of Dental Research**, v. 87, n. 4, p. 334–339, 1 abr. 2008.

BAO, L. et al. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 31 jul. 2020.

BENAKANAKERE, M.; KINANE, D. F. Innate Cellular Responses to the Periodontal Biofilm. In: [s.l: s.n.]. p. 41–55.

BOTROS, N.; IYER, P.; OJCIUS, D. M. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? **Biomedical Journal**, v. 43, n. 4, p. 325–327, ago. 2020.

BOURGONJE, A. R. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (*ACE2*), *SARS-CoV-2* and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (*COVID-19*). **The Journal of Pathology**, v. 251, n. 3, p. 228–248, 10 jul. 2020.

BUI, F. Q. et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. **Biomedical Journal**, v. 42, n. 1, p. 27–35, fev. 2019.

CATON, J. G. et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, p. S1–S8, jun. 2018.

CHAPPLE, I. L. C.; GENCO, R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **Journal of Periodontology**, v. 84, n. 4- s, p. S106–S112, abr. 2013.

CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, fev. 2020.

CONTRERAS, A.; NOWZARI, H.; SLOTS, J. Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 15, n. 1, p. 15–18, fev. 2000.

CUGINI, C. et al. *Porphyromonas gingivalis*: keeping the pathos out of the biont. **Journal of Oral Microbiology**, v. 5, n. 1, p. 19804, 1 jan. 2013.

CURTIS, M. A.; DIAZ, P. I.; VAN DYKE, T. E. **The role of the microbiota in periodontal disease** **Periodontology 2000** Blackwell Munksgaard, , 1 jun. 2020.

DEEKS, J. J. et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection and COVID-19: accuracy of signs and symptoms; molecular, antigen, and antibody tests; and routine laboratory markers. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 24 abr. 2020a.

DEEKS, J. J. et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection and COVID-19: accuracy of signs and symptoms; molecular, antigen, and antibody tests; and routine laboratory markers. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 24 abr. 2020b.

DHARMASHANKAR, K.; WIDLANSKY, M. E. Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions. **Current Hypertension Reports**, v. 12, n. 6, p. 448–455, 21 dez. 2010.

EPIDEMIOLOGY WORKING GROUP FOR NCIP EPIDEMIC RESPONSE, C. C. FOR D. C. AND P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. **Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi**, v. 41, n. 2, p. 145–151, 10 fev. 2020.

FAKHERAN, O.; DEGHANNEJAD, M.; KHADEMI, A. Saliva as a diagnostic specimen for detection of SARS-CoV-2 in suspected patients: a scoping review. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 100, 22 dez. 2020.

FERES, M. et al. The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth. **Periodontology 2000**, v. 72, n. 1, p. 30–53, out. 2016.

FERNANDES MATUCK, B. et al. Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. **Journal of Oral Microbiology**, v. 13, n. 1, 1 jan. 2021.

GAO, Y.-L. et al. <p>Role of Renin-Angiotensin System in Acute Lung Injury Caused by Viral Infection</p>. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 13, p. 3715–3725, out. 2020.

GENCO, R. J.; SANZ, M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 7–13, 8 jun. 2020.

GUPTA, S. et al. SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid. **Journal of Dental Research**, v. 100, n. 2, p. 187–193, 1 fev. 2021.

HAJISHENGALLIS, G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. **Molecular Oral Microbiology**, v. 29, n. 6, p. 248–257, dez. 2014.

HATMI, Z. N. A Systematic Review of Systematic Reviews on the COVID-19 Pandemic. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 3, n. 2, p. 419–436, 26 fev. 2021.

HAYATA M et al. The Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* Induced Proinflammatory Cytokine Production by Human Respiratory Epithelial Cell Lines and in the Lower Respiratory Organs in Mice. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 53, n. 1, p. 49–61, 7 jun. 2019.

HERRERA, D. et al. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? **Clinical Oral Investigations**, v. 24, n. 8, p. 2925–2930, 1 ago. 2020.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, abr. 2020.

KASSEBAUM, N. J. et al. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. **Journal of Dental Research**, v. 93, n. 11, p. 1045–1053, 26 nov. 2014.

LARVIN, H. et al. The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. **Frontiers in Medicine**, v. 7, 23 nov. 2020.

LI, T.; LU, H.; ZHANG, W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 687–690, 1 jan. 2020a.

LI, T.; LU, H.; ZHANG, W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 687–690, 1 jan. 2020b.

LIU, H. et al. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Aging and disease**, v. 11, n. 3, p. 668, 2020.

LOOS, B. G.; VAN DYKE, T. E. **The role of inflammation and genetics in periodontal disease** *Periodontology 2000* Blackwell Munksgaard, , 1 jun. 2020.

MAHALLAWI, W. H. et al. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. **Cytokine**, v. 104, p. 8–13, abr. 2018.

MARSH, P. D.; DEVINE, D. A. How is the development of dental biofilms influenced by the host? **Journal of Clinical Periodontology**, v. 38, p. 28–35, mar. 2011.

MICHAEL G. NEWMAN et al. **Carranza periodontia clínica**. 12. ed. [s.l: s.n.].

MILLER, C. S. Viruses: are they really culprits for periodontal disease? A critical review? **Journal of Investigative and Clinical Dentistry**, v. 5, n. 3, p. 243–243, ago. 2014.

PETERSEN, P. E.; OGAWA, H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. **Periodontology 2000**, v. 60, n. 1, p. 15–39, out. 2012a.

PETERSEN, P. E.; OGAWA, H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. **Periodontology 2000**, v. 60, n. 1, p. 15–39, out. 2012b.

RAJPAL, A.; RAHIMI, L.; ISMAIL-BEIGI, F. Factors leading to high morbidity and mortality of <scp>COVID</scp> -19 in patients with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes**, v. 12, n. 12, p. 895–908, 2 dez. 2020.

RUAN, Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 846–848, 3 maio 2020.

SAHNI, V.; GUPTA, S. **COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection** **Medical Hypotheses** Churchill Livingstone, , 1 nov. 2020.

SAMPSON, V.; KAMONA, N.; SAMPSON, A. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? **British Dental Journal**, v. 228, n. 12, p. 971–975, 26 jun. 2020.

SCHENKEIN, H. A. et al. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 90–106, 8 jun. 2020.

SHEN, Z. et al. Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 713–720, 28 jul. 2020.

SINHA, P.; MATTHAY, M. A.; CALFEE, C. S. Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 9, p. 1152, 1 set. 2020a.

SUKUMAR, K.; TADEPALLI, A. **Nexus between COVID-19 and periodontal disease** *Journal of International Medical Research* SAGE Publications Ltd, , 2021.

TAKAHASHI, Y. et al. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. **Journal of Oral Science**, v. 63, n. 1, p. 1–3, 2021.

THOUNAOJAM, N. Effects of chronic periodontitis in serum ferritin levels before and 1 month after nonsurgical periodontal therapy: An intervention study. **International Journal of Preventive and Clinical Dental Research**, v. 6, n. 2, p. 32, 2019.

WANG, K. et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, p. 283, 4 dez. 2020a.

WANG, X. et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. **Research**, v. 2020, p. 1–17, 19 abr. 2020b.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782, 25 ago. 2020.

YANG, Y. et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 1, p. 119- 127.e4, jul. 2020a.

YANG, Y. et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. **Journal of Allergy and Clinical**

Immunology, v. 146, n. 1, p. 119- 127.e4, jul. 2020b.

YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. 607–613, jun. 2020.

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**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020.