

ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A COVID-19

ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND COVID-19

Júlia Machado S. Reis¹; Gilberto F. da Silva Junior²

RESUMO:

A COVID-19 é uma infecção respiratória causada pelo SARS-CoV-2, vírus altamente transmissível que rapidamente se espalhou por todo o mundo. A maioria dos indivíduos que contraem a doença apresentam apenas sintomas leves sem maiores complicações. Entretanto, alguns pacientes, principalmente aqueles com condições de saúde pré-existentes podem evoluir para quadros mais graves necessitando de cuidados intensivos e com risco fatal. As doenças periodontais consistem em condições inflamatórias crônicas que afetam gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar, resultantes de um acúmulo de placa bacteriana, estritamente dependente da susceptibilidade do hospedeiro e presença de periodontopatógenos para sua progressão. Condições sistêmicas podem alterar e agravar o quadro de doenças periodontais, assim como o inverso pode ocorrer, trazendo riscos à saúde. O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura, apresentando fatores capazes de justificar uma possível associação entre a doença periodontal e a COVID-19. Através da análise das referências pesquisadas foi possível concluir quanto à possibilidade de uma relação entre ambas as condições, principalmente considerando a maior susceptibilidade e gravidade da doença do coronavírus em pacientes com gengivite ou periodontite devido ao aumento da expressão de receptores e mediadores inflamatórios associados à tempestade de citocinas que determinam as formas mais severas da COVID-19.

Descritores: Doença periodontal, COVID-19, SARS-CoV-2

ABSTRACT

COVID-19 is a respiratory infection caused by SARS-CoV-2, a highly transmissible virus that has quickly spread across the world. Most individuals who are affected by the disease have only mild symptoms without complications. However, some patients, especially those with pre-existing health conditions, may evolve to severe conditions with fatal risk, requiring intensive care. Periodontal diseases consists of chronic inflammatory conditions that affect gingiva, periodontal ligament, cementum and alveolar bone, resulting from an accumulation of bacterial plaque, strictly dependent on host susceptibility and presence of periodontopathogens for progression. Systemic conditions can alter and worsen the periodontal diseases, as well as the opposite can occur, bringing health risks. The objective of this study was to review the literature, presenting factors which may justify a possible association between periodontal disease and COVID-19. Through the analysis of the researched references, it was possible to conclude about the possibility of a relationship between both conditions, especially considering the greater susceptibility and severity of the coronavirus disease in patients with gingivitis or periodontitis, due to increased expression of inflammatory receptors and mediators associated with cytokines storm that determine the most severe forms of COVID-19.

Keywords: Periodontal disease, COVID-19, SARS-CoV-2

1 Acadêmica do 10º período do Curso de Graduação em Odontologia do UNIFESO - 2022.

2 Professor do Curso de Graduação em Odontologia do UNIFESO. Especialista, mestre e doutor em periodontia pela UERJ.

INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, diversos casos de pneumonia de causa desconhecida surgiram na cidade de Wuhan na China (BRASIL, 2020). Análises realizadas no trato respiratório inferior desses pacientes identificaram que se tratava de uma infecção causada por um novo coronavírus, o SARS-CoV-2 e a doença foi nomeada COVID-19. Rapidamente a doença se espalhou por todo o mundo se tornando um dos maiores problemas de saúde pública da história. Os pacientes infectados com a COVID-19 podem desenvolver uma série de sintomas. A maioria apresenta quadros leves e se recuperam da infecção sem necessitar de atendimento hospitalar. Todavia, outros ficam gravemente doentes, levando a danos pulmonares, precisando de cuidados intensivos, com risco de desfecho fatal (HUANG, *et al*, 2020). Os indivíduos que possuem uma chance maior de agravamento da COVID-19 são aqueles que apresentam problemas de saúde pré-existentes, como obesidade, idade avançada e doenças sistêmicas como diabetes, cardiopatias, doenças respiratórias, câncer, entre outras (OPAS, 2020).

As doenças periodontais consistem em condições inflamatórias crônicas que afetam gengiva, ligamentos periodontais e osso alveolar, resultantes de um acúmulo de placa bacteriana, estritamente dependente da susceptibilidade do hospedeiro e presença de periodontopatógenos (PRESHAW *in* NEWMAN, 2016). Quando a lesão inflamatória está confinada à gengiva, denominamos gengivite, caracterizada pela presença de sinais clínicos de inflamação e sem apresentar perda de inserção (STEFFENS, MARCANTONIO, 2018). Dependendo de multifatores, associados a um biofilme disbiótico, os eventos imunoinflamatórios do organismo, na tentativa de um processo defensivo, estendem a doença afetando ligamento periodontal e osso alveolar, gerando extensa destruição tecidual, ocasionando um quadro de periodontite (MARSH *in* LANG, 2018).

Diversas condições sistêmicas podem alterar e agravar o quadro da doença periodontal e conseqüentemente sua progressão. Dessa mesma forma, o inverso pode ocorrer, a doença inflamatória periodontal pode ter um efeito sistemicamente sobre diferentes órgãos. Assim sendo, compreende-se a periodontite como um fator de risco para doenças sistêmicas (BUI *et al.*, 2019).

Em um curto espaço de tempo, considerando um melhor entendimento sobre a nova doença, foram sendo publicados trabalhos científicos propondo diversas explicações plausíveis para associar a doença periodontal e a COVID-19. Além de compartilharem fatores de risco (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020), diversos mecanismos biológicos podem justificar a relação entre ambas as doenças. Pesquisas relatam inclusive maiores chances de contágio (ANAND *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021) e agravos do coronavírus em pacientes portadores de gengivite e periodontite (MAROUF *et al.*, 2021; LARVIN *et al.*, 2020).

Uma vez que surja um volume significativo de evidências que demonstrem a relação entre a doença periodontal e o aumento da susceptibilidade às variadas manifestações da COVID-19, certamente ocorrerão alterações nos protocolos de tratamento e de prevenção do coronavírus, de forma que o tratamento e manutenção da saúde periodontal passem a ser parte do cuidado para os pacientes infectados. Sendo assim, se torna de importância acadêmica uma leitura cuidadosa das referências associando as duas infecções.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Este trabalho tem como objetivo primário realizar uma revisão de literatura referente à possível associação entre a doença periodontal e a COVID-19.

Objetivos secundários:

- Identificar o papel da cavidade oral na transmissão e contágio pela COVID-19
- Apresentar e discutir evidências epidemiológicas que avaliam a possibilidade dessa associação
- Pesquisar mecanismos que justifiquem a plausibilidade biológica para a associação entre as diferentes condições

REVISÃO DE LITERATURA

1. Doença Periodontal

As doenças periodontais, gengivite e periodontite estão relacionadas à presença de diversos fatores, sendo o principal a presença do biofilme e os microrganismos a ele aderidos, que geram uma resposta imunoinflamatória nos hospedeiros, principalmente naqueles susceptíveis à doença. Além de fatores de risco ambientais e genéticos capazes de favorecer a instalação e perpetuação de lesões periodontais (PRESHAW *in* NEWMAN, 2016).

O biofilme dental depende de uma sequência de fatores para se estabelecer e se organizar. A colonização bacteriana no esmalte dentário, inicialmente, ocorre por meio da cobertura de uma película derivada de componentes salivares, a película adquirida. Por meio dela, os primeiros microrganismos conseguem colonizar e estabelecer, a princípio, uma ligação mais fraca e reversível. Caso não haja a remoção, os colonizadores são capazes de se multiplicar e tornar o ambiente mais anaeróbio, favorecendo a coagregação de outras bactérias e formando um biofilme maduro, bem estruturado de difícil remoção e resistente à defesa do hospedeiro (MARSH *in* LANG, 2018). As bactérias são capazes de induzir a inflamação dos tecidos por meio de liberação de substâncias nocivas e ativando a resposta imunoinflamatória, sendo essa a principal causa do dano tecidual (TEUGHELIS *et al.*, 2016).

A lesão inflamatória, quando delimitada à gengiva é caracterizada por sinais clínicos como gengiva edemaciada, apresentando sangramento em 10% ou mais dos sítios dentais, sem presença de perda de inserção, sendo denominada gengivite (STEFFENS, MARCANTONIO, 2018). Caso não haja uma intervenção, o biofilme se estende subgengivalmente, em contato com o dente e o epitélio da bolsa, tornando o ambiente extremamente favorável para os periodontopatógenos por estar em contato constante com produtos derivados do sangue e por ser um ambiente anaeróbio. Isso contribui para a predominância de espécies Gram-negativas. O organismo, na tentativa de um processo defensivo, ativa processos imunológicos que afetam os tecidos de suporte dos dentes e, conseqüentemente, há a migração apical do epitélio juncional formando bolsas periodontais e destruição progressiva do aparato de inserção dental (TEUGHELIS *et al.*, 2016).

Se a perda de inserção ocorrer em dois ou mais sítios interproximais não adjacentes, apresentando 3mm ou mais na vestibular ou lingual de pelo menos dois dentes, classificamos como periodontite. Dependendo do grau e estágio da doença, o paciente pode apresentar maior destruição do aparato de inserção formando bolsas mais extensas, mobilidade dentária, envolvimento de furca e perda de elementos (STEFFENS, MARCANTONIO, 2018).

Dentre os fatores modificadores da doença periodontal, capazes de alterar o curso e conseqüentemente sua progressão, estão as condições sistêmicas do organismo. Desta mesma forma, a doença inflamatória periodontal pode ter um efeito sistemicamente sobre diferentes órgãos, por ser capaz de liberar toxinas e disseminar produtos inflamatórios via corrente sanguínea. Diversas doenças já foram associadas às doenças periodontais, principalmente com a periodontite, representando um fator de risco para pacientes sistemicamente comprometidos principalmente aqueles com doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, câncer, infecções respiratórias e pneumonias (BUI *et al.*, 2019).

2. COVID-19

O SARS-CoV-2 é caracterizado como o novo coronavírus, pertencente à família de vírus que causam infecções respiratórias, responsável por causar a doença da COVID-19. O quadro clínico da infecção pode variar de acordo com o paciente. A maior parte dos infectados apresenta sintomas de um resfriado simples, relatando febre, cansaço, tosse seca, congestão nasal, dores no corpo, dores de cabeça, dor de garganta, náusea ou vômito, tonturas ou calafrios e diarreia. Estes necessitam apenas de acompanhamento da atenção básica de saúde e orientações sobre medidas de precauções em isolamento domiciliar. No entanto, outros evoluem para uma pneumonia grave, que demanda atendimentos hospitalares para realização do isolamento e tratamento (LIMA, 2020).

A maioria dos indivíduos que tende a desenvolver formas mais severas da doença, necessitando muitas vezes de cuidados intensivos, uso de oxigênio e tendo possível desfecho fatal, são pacientes com comorbidades e problemas de saúde pré-existentes, como pessoas com sessenta anos ou mais e aquelas que apresentam comorbidades, como problemas pulmonares e cardíacos, hipertensão, diabetes, obesidade e câncer (OPAS, 2020).

Quantidades aumentadas de citocinas pró-inflamatórias foram associadas à inflamação e dano pulmonar extenso (HUANG *et al.*, 2020). As principais causas da morte por COVID-19 são insuficiências respiratórias associadas à inflamação excessiva (46,91%), seguida por choque séptico (19,75%), insuficiência de múltiplos órgãos (16,05%) e parada cardíaca (8,64%). Sabendo que as insuficiências respiratórias são causadas pelos danos pulmonares ocasionados pela COVID-19, os pacientes que possuem alguma doença respiratória apresentam alto risco de mortalidade (CALLENDER *et al.*, 2020).

3. Doença Periodontal e COVID-19

Em geral, a contaminação pelo SARS-CoV-2 pode ocorrer de duas formas. A principal, segundo a Organização Mundial de Saúde (2020), acontece de forma direta por meio de contatos próximos, em distâncias menores que um metro, através de gotículas geradas por uma pessoa infectada, expelidas ao falar, tossir ou espirrar. Além desta, o contágio pode ser de forma indireta por superfícies contaminadas ou pela transmissão aérea, visto que gotículas grandes tendem a se depositar rapidamente no ar. Sendo assim, a saliva e a cavidade oral desempenham papel importante na disseminação do vírus (HERRERA *et al.*, 2020).

Essas secreções infecciosas, ao entrarem em contato com a mucosa oral, nasal e ocular tendem a infectar o indivíduo. Contudo, para que haja a infecção, é preciso que o vírus se una à superfície e reconheça o receptor da célula hospedeira. Há evidências que a enzima conversora de angiotensina (ECA2) é a principal receptora do SARS-CoV-2 nas células, podendo ser encontradas no coração, rins, pulmões, trato respiratório inferior, íleo, esôfago, bexiga (BEYERSTEDT, CASARO, RANGEL, 2021), além de ser altamente identificada em tecidos orais e gengivais como nas células epiteliais da língua, mucosa oral e de glândulas salivares (XU, H. *et al.*, 2020). Inclusive, de acordo com Xu, J. *et al.* (2020), a expressão de ECA2 nas glândulas salivares menores, é mais alta do que nos pulmões, podendo representar potenciais reservatórios para infecções assintomáticas.

Cappuyns, Gugerli, Mombelli (2005) reuniram diversos estudos que comprovam, por meio de exame de reação em cadeia de polimerase (PCR), a presença de vírus como herpes simples, Epstein Barr e citomegalovírus em tecidos gengivais de pacientes com doença periodontal em uma alta prevalência, além dos mesmos terem sido identificados também em placas subgengivais e no fluido gengival.

Santos *et al.* (2015), buscando descrever o funcionamento do sistema renina e angiotensina em tecidos periodontais de ratos e humanos, mostraram que os receptores do SARS-CoV-2 também foram expressos em tecidos periodontais. O estudo em humanos dividiu os voluntários de acordo com suas condições periodontais: saúde gengival, gengivite e periodontite e foram colhidas amostras gengivais para análise. Dos resultados obti-

dos, atividades funcionais do receptor ECA2 foram apresentadas em amostras dos três grupos, sendo expressas em tecidos periodontais e gengivais e fibroblastos do tecido conjuntivo gengival.

Diante da presença de receptores da COVID-19 em tecidos gengivais, da identificação anterior de outros vírus nos tecidos, Bradan *et al.*, 2020 levantam a hipótese de que bolsas periodontais poderiam ser nichos para o coronavírus, especialmente por representarem um ambiente biologicamente favorável para um reservatório do SARS-CoV-2, tendo uma dinâmica constante entre cavidade oral e sistema circulatório, podendo se replicar e atingir a cavidade oral de forma contínua.

Matuck *et al.* (2020) realizaram um estudo para identificar a presença do SARS-CoV-2 no tecido periodontal por meio de biópsia post-mortem em pacientes com desfecho fatal da COVID-19. Os espécimes do tecido periodontal, incluindo epitélio juncional, epitélio gengival oral adjacente e tecido conjuntivo, foram examinados por reação em cadeia de polimerase quantitativa em tempo real (RT-PCR) e exame histopatológico. Foram incluídos no estudo 7 pacientes e em 5 amostras dos tecidos analisados o vírus foi detectado. Mesmo após muitos dias dos primeiros sintomas, o RNA do vírus foi identificado.

Gomes *et al.* (2020), verificaram por meio de um estudo observacional a presença de SARS-CoV-2 no biofilme dentário de pacientes sintomáticos, que apresentaram resultados positivos para a COVID-19. Amostras do biofilme de 70 indivíduos foram coletadas das superfícies vestibulares e linguais de todos os dentes. A identificação da presença do vírus foi realizada por meio de RT-PCR. Dentre a população analisada, 13 foram positivos para detecção do SARS-CoV-2 no biofilme dental, confirmando assim, a hipótese de que biofilmes dentais são capazes de abrigar o RNA do vírus.

Segundo Takahashi *et al.* (2021) a presença de lesões com sangramento em bolsas periodontais pode incorrer em maior risco para entrada do SARS-CoV-2 nos tecidos. Contribuindo ainda para a entrada de periodontopatógenos e endotoxinas nos vasos, acometendo o paciente sistemicamente e conferindo uma maior gravidade aos pacientes acometidos pelas formas leves da COVID-19, que poderiam manifestar sintomas mais severos.

A doença periodontal, além das alterações intraorais, pode trazer consequências sistêmicas. A associação desta doença com doenças cardiovasculares, respiratórias, diabetes e alterações fisiológicas como obesidade, idade, gravidez já foi amplamente estudada (BUI *et al.*, 2019). Notavelmente, a doença periodontal e a COVID-19 possuem fatores de riscos compartilhados. As mesmas condições e comorbidades associadas a gengivite e periodontite são apontadas como fatores de risco para o desenvolvimento de condições graves determinadas pelo coronavírus. Sendo assim, essa relação sugere que a presença de doença periodontal pode ser um possível indicador de risco para casos mais graves da COVID-19, causando disbiose oral, intensificação das respostas inflamatórias no organismo e consequentes agravos nos pacientes infectados (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020).

O acometimento pulmonar relacionado a patógenos periodontais é extremamente discutido. Para pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), o risco destas infecções por aspiração se torna ainda maior (PORTO *et al.*, 2020). A conexão anatômica entre a cavidade oral e os pulmões representa uma oportunidade para a microbiota oral impactar a microbiota pulmonar. As infecções pulmonares em geral podem ser ocasionadas por bactérias, fungos, vírus e parasitas. Sendo assim, infecções orais, incluindo a doença periodontal, representam um risco para possíveis infecções pulmonares, considerando a multiplicidade de patógenos aderidos ao biofilme (MAMMEN, 2020). A aspiração das bactérias periodontais pode estimular a produção de citocinas inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6), que ampliam a inflamação sistêmica (TAKAHASHI *et al.*, 2021).

Um estudo de caso controle foi realizado por Marouf *et al.* (2021) buscando analisar as associações entre a periodontite e os casos graves da COVID-19. Foram utilizados os dados do serviço nacional de saúde do Qatar, incluindo pacientes que sofreram complicações da COVID-19. O estado periodontal dos pacientes foi analisado a partir de exames radiográficos disponíveis e por meio da porcentagem de perdas ósseas. 568 pacientes foram incluídos para análise. Destes, 258 foram caracterizados com periodontite moderada a grave

e 310 foram considerados com periodontite inicial ou saúde periodontal. Dos indivíduos que apresentaram a periodontite mais severa, 33 apresentaram complicações e alguns casos fatais, enquanto apenas 7 dos 310 sem periodontite tiveram casos mais graves.

Wang *et al.* (2021) realizaram um estudo de randomização mendeliana (RM), método de pesquisa que utiliza de variantes genéticas, para analisar relações causais entre fatores de risco e doença, para analisar se a doença periodontal poderia aumentar a susceptibilidade e gravidade do hospedeiro a COVID-19. Foram utilizadas análises de amostras da doença periodontal para investigar a possível relação causal do aumento de taxas de hospitalização de pacientes com COVID-19 geneticamente. Os resultados encontrados sugeriram que a doença periodontal pode ser um fator de risco para a susceptibilidade ao COVID-19. Foi também ressaltado que poderia intensificar a gravidade da doença, apoiando a relação entre ambas as doenças.

Os resultados do estudo de caso-controle feito por Anand *et al.* (2021) também revelaram significativa associação entre as doenças e um maior risco de gravidade para a COVID-19 em pacientes com doença periodontal, principalmente periodontite. Foi incluído no estudo um total de 150 pacientes. O grupo de casos foi composto por 79 pacientes que apresentaram PCR positivo para a infecção da síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus e 71 tiveram resultados negativos para a doença compondo o grupo controle. O exame periodontal completo foi realizado e foram registrados escores de placa, cálculo, mobilidade dentária, sangramento gengival, profundidade de bolsa a sondagem, recessão gengival e nível clínico de inserção. Os pacientes positivos para o coronavírus, também apresentaram maiores índices de biofilme gengival, cálculo, gengivite e periodontite grave quando comparados ao que apresentaram PCR negativo para COVID-19.

Kaur *et al.* (2022) realizaram um estudo comparativo entre dois grupos, ambos com 58 participantes. O grupo 1 contava com participantes com quadros moderados da COVID-19, em alas hospitalares. O grupo 2 incluiu pacientes contaminados com a doença, apenas em isolamento domiciliar, casos mais leves. Exames periodontais e radiográficos foram realizados para analisar a condição periodontal destes pacientes. Foi considerado um quadro de periodontite saudável ou inicial quando as perdas ósseas eram menores que 2mm e periodontite severa quando a destruição óssea era superior a 2mm. Dos resultados obtidos, 81% dos pacientes pertencentes ao grupo 1 apresentavam periodontite severa e do grupo 2 apenas 46,2%. Diante disso, o estudo observa que aqueles que sofriam com formas moderadas da COVID-19, também apresentaram a doença periodontal mais grave. No entanto, o estudo considera nos pacientes estudados a presença de comorbidades, idade, tabagismo e índice de massas corporal (IMC). E aqueles pertencentes ao grupo com periodontite severa, também apresentaram mais comorbidades existentes, IMC acima do normal e, em sua maior parte, eram pacientes acima de 60 anos.

O impacto da doença periodontal em internações hospitalares e risco de mortalidade durante a pandemia de COVID-19 foi analisado por Larvin *et al.* (2020). Uma amostra de 13.253 pacientes foi incluída no estudo. Os marcadores do estado da doença periodontal foram determinados pelos fatores: gengivas doloridas e apresentando sangramento para doença periodontal leve a moderada e dentes com mobilidade para doença periodontal grave. Aqueles que não apresentaram nenhum destes fatores foram incluídos no grupo controle. O resultado da pesquisa apontou que tanto os pacientes com doença periodontal leve a moderada quanto aqueles com formas graves não tiveram maiores riscos de infecção. Ao compararmos os grupos casos e controle, o risco de internações também não foi significativo. Contudo, a mortalidade dos pacientes apresentando gengivas doloridas ou com sangramento foi o dobro em comparação ao grupo que não apresentava nenhuma característica de doença periodontal.

Foi confirmado que o tratamento efetivo da periodontite apresenta resultados significativos na inflamação sistêmica e melhora o controle metabólico do organismo (MONTERO *et al.*, 2020). Cuidados bucais adequados são importantes para prevenção de inflamação pulmonar mais grave, visto que a má higiene oral e aspiração de bactérias periodontais podem agravar a infecção pulmonar por COVID-19. Reduzir a carga bacteriana da boca pode reduzir o risco de coinfeções e conseqüentemente de complicações da doença. A utilização de

enxaguantes bucais e eliminação do biofilme por profissionais pode auxiliar a reduzir a disseminação do vírus durante o tratamento clínico dos pacientes (GOMES *et al.*, 2020). Diante disso, se faz necessário a presença de cirurgiões dentistas na equipe multidisciplinar hospitalar para auxiliar na redução e controle de infecções e consequentes agravos a saúde (CFO, 2020).

DISCUSSÃO

A cavidade oral além de desempenhar papel fundamental na transmissão do vírus da COVID-19, representa uma via potencial de colonização e infecção para o aparecimento da doença por ser uma das mais importantes vias de conexão do ambiente externo com o organismo (HERRERA *et al.*, 2020) e principalmente por conter os receptores de ECA2 (Xu *et al.*, 2020). Os tecidos periodontais passam a ser também alvos potenciais do SARS-CoV-2, principalmente em pacientes apresentando doenças periodontais, devido à presença desse receptor em tecidos gengivais e fibroblastos dos ligamentos periodontais e gengiva comprovada por Santos *et al.* (2015) e estudos relatados por Cappuyns, Gugerli, Mombelli (2005) mostrando a presença de diferentes vírus em tecidos gengivais de pacientes que possuem doença periodontal.

O vírus foi identificado em biofilmes, fator indispensável para a instalação e progressão da doença periodontal, em pacientes acometidos pelo coronavírus no estudo de Gomes *et al.* (2020). Dessa forma, o sistema imunológico do indivíduo apresenta dificuldade de combater o processo infeccioso, devido à estruturação da composição do biofilme e, conseqüentemente, a carga viral permaneceria elevada e o vírus constantemente presente na cavidade oral. Os microrganismos aderidos ao biofilme contribuem para a progressão da doença periodontal causando danos teciduais, perda de estrutura (TEUGHELIS *et al.*, 2016) e conseqüentemente bolsas periodontais (PRESHAW *in* NEWMAN, 2016).

Bradán, *et al.* (2020) levantam a hipótese de que bolsas periodontais representam um meio biologicamente propício para que o SARS-CoV-2 se ligue aos receptores presentes nos tecidos periodontais, onde são capazes de se manter e se replicar constantemente na cavidade oral. O estudo pós-mortem realizado por Matuck *et al.* (2020) reforça essa possibilidade quando pacientes positivos para o coronavírus, apresentavam o vírus da COVID-19 nos espécimes de tecido periodontal examinados. Além disso, comprovando a capacidade de um reservatório potencial do SARS-CoV-2, amostras virais se mantinham nos tecidos de alguns pacientes após diversos dias de sintomas, ou seja, a infecção viral do tecido persistia mesmo em pacientes com evolução prolongada da doença. Nestes casos, pode ser considerada ainda uma dinâmica na cavidade oral, por meio do fluido gengival, se misturando à saliva e ingressando no sistema capilar periodontal e, a partir daí, circulando pela corrente sanguínea.

O sangramento presente em pacientes que apresentam a doença periodontal (STEFFENS, MARCANTONIO, 2018) segundo Takahashi *et al.* (2021) pode favorecer a entrada do SARS-CoV-2 nos tecidos e ainda atingir o sistema circulatório, contribuindo para o agravamento sistêmico do paciente e conseqüentes casos mais graves da doença. O estudo de Larvin *et al.* (2020) mostra que pacientes que apresentavam gengivas doloridas ou com sangramento apresentaram o dobro de mortalidade quando comparados a outros grupos.

O efeito sistêmico da doença periodontal é intensamente estudado. A doença periodontal pode atingir o organismo de diferentes maneiras e, conseqüentemente, atuar como um fator de risco para doenças sistêmicas, como diabetes, alterações cardiovasculares, infecções respiratórias em geral (BUI *et al.*, 2019). Fatores como idade ou obesidade podem alterar o curso da doença periodontal, contribuindo para sua progressão. Esses fatores também são amplamente associados à progressão e agravamento da COVID-19. Essa relação indica que, possivelmente, a condição periodontal poderia contribuir para respostas inflamatórias exacerbadas no organismo, acelerando a progressão e determinando agravos nos pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2 (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020). O estudo realizado por Kaur *et al.* (2022) apresenta dados apontando que

indivíduos com quadros moderados do coronavírus eram aqueles que possuíam periodontite severa. Sendo que dentro desse mesmo grupo estavam pacientes com mais comorbidades, doenças sistêmicas pré-existentes, idade avançada e IMC mais elevado, que apresentaram o risco de periodontite grave 4,43 vezes maior quando comparados aos que não apresentavam comorbidades.

Com relação à maior susceptibilidade à COVID-19 possivelmente apresentada por indivíduos com doença periodontal, esta não foi identificada no estudo realizado por Larvin *et al.* (2020) em pacientes com doença periodontal leve a moderada e grave. Entretanto, o estudo de Anand *et al.* (2021) mostra que, entre os grupos estudados, a maior parte dos pacientes que possuíam índices elevados de biofilme gengival, cálculo e periodontite grave também possuíam testes positivos para o novo coronavírus. Wang *et al.* (2021) reforçaram essa afirmativa por meio de análise das variantes genéticas de ambas as doenças, comprovando que há um aumento da contaminação pela COVID-19 em pacientes com doença periodontal, além destes apresentarem maior risco de COVID grave, aumentando a frequência de hospitalizações.

A disseminação de bactérias periodontais para o trato respiratório cria uma condição favorável para infecções graves pela COVID-19 (AQUINO- MARTINEZ; HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021), principalmente em pacientes em UTI (PORTO *et al.*, 2020). Os patógenos periodontais, ao serem aspirados induzem a expressão do receptor da COVID-19 nas células, a ECA2, além disso, aumentam a expressão de mediadores inflamatórios como IL-6 (TAKAHASHI *et al.*, 2021), associada a inflamações e danos pulmonares extensos (HUANG *et al.*, 2020). Podem ainda, aumentar carga inflamatória, ocasionando inflamação sistêmica exacerbada (ANAND *et al.*, 2021), que representa a principal causa de morte por COVID-19 (CALLENDER *et al.*, 2020).

Marouf *et al.* (2021) mostram em seu estudo que o risco de adversidades, incluindo casos fatais para a COVID-19 em pacientes com periodontite moderada a grave foi maior quando comparado aos pacientes com periodontite leve ou com saúde periodontal. Entretanto, os dados encontrados no estudo de Larvin *et al.* (2020) apontam que tanto os pacientes com manifestações leve a moderada da doença periodontal quanto os portadores de formas severas não tiveram maiores riscos de infecção quando comparados aos pacientes com saúde periodontal. Para o mesmo autor, o número de internações não foi significativo. Entretanto, a mortalidade de pacientes com gengivas com características de inflamação foi maior do que naqueles com aspecto saudável.

A condição de saúde do paciente com coronavírus pode ser agravada em casos de higiene oral precária. Visto isso, para reduzir a inflamação sistêmica dos indivíduos (MONTERO *et al.*, 2020), período de internação e riscos de infecções, o atendimento odontológico e cuidados de higiene oral nas Unidades de Terapia Intensiva se fazem necessários (CFO, 2020). Uma vez comprovada a existência de uma ligação direta entre a doença periodontal e casos adversos do coronavírus, a manutenção da saúde periodontal pode, inclusive, se tornar parte fundamental do tratamento dos pacientes infectados (MAROUF *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

- A cavidade oral representa uma das principais formas de disseminação e contaminação pelo SARS-CoV-2. Os tecidos periodontais também são alvo da colonização do vírus por apresentarem receptores compatíveis
- A doença periodontal e a COVID-19 apresentam diversos fatores de risco em comum, o que sugere uma plausibilidade biológica para a associação entre as duas condições
- A presença biofilme e bolsas periodontais torna os pacientes mais susceptíveis à COVID-19 e mantém cargas virais elevadas
- Casos mais graves da doença do coronavírus podem ser identificados com frequência em pacientes com doença periodontal, devido ao aumento de receptores e mediadores inflamatórios associados à de tempestades de citocinas e que determinam as formas mais severas da COVID-19

REFERÊNCIAS

- ANAND, P. S., et al. A Case Control Study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). **Journal of Periodontology** 2022 v. 93 p. 584-590. Jul. 2021.
- BEYERSTEDT, S.; CASARO, E. B.; RANGEL, E. B., COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression. And tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, 2021 p. 905-919 Jan. 2021.
- BRADAN, Z., et al. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? **Journal Medical Hypotheses Elsevier** v. 143 (2020) 109907. May. 2020.
- BRASIL. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. **Folha informativa sobre COVID-19**. Brasília. 2020. Disponível em <<https://www.paho.org/pt/covid19>>. Acesso em: 23 out 2021.
- BUI, F. Q., et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. **Biomedical Journal** v. 42 p. 27-35. Mar. 2019.
- CALAZANS, M. Dia nacional do controle da infecção hospitalar: CFO reforça a importância do cirurgião dentista na equipe multiprofissional. **CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA (CFO)**. Mai 2020. Disponível em <https://website.cfo.org.br/dia-nacional-do-controle-da-infeccao-hospitalar-cfo-reforca-a-importancia-do-cirurgiao-dentista-na-equipe-multiprofissional/>. Acesso em: 22 out. 2021.
- CALLENDER, L. A. et al. The Impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Intervention on COVID-19. **Frontiers Immunology** v. 11 a.1991. Aug. 2020.
- CAPPUYNS I., GUGERLI P., MOMBELLI A. Virus in periodontal disease – a review. **Oral Diseases** v. 11, a.4, p. 219-229. Jul. 2005.
- GOMES, S. C, et al. Dental Biofilm of Symptomatic COVID-19 patients harbours SARS-CoV-2. **Journal of Clinical Periodontology** 2021 v. 48 p. 880-885. May. 2021.
- HERRERA, D., et al. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? **Clinical Oral Investigations**. Aug. 2020.
- HUANG C., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet** v. 395 p. 497-506. Jan. 2020.
- KAUR, A., et al. Assessment of correlation of COVID-19 infection and periodontitis- A comparative study. **Journal Family Medical Primary Care**. v. 11(5) p.1913-1917. May. 2022.
- LARVIN, H. et al, The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. **Frontiers in Medicine** v. 7 article 604980. Nov. 2020
- LIMA, C. M. A. O. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). **Radiologia Brasileira [online]**. 2020, v. 53, n. 2 Acesso em: 19 June 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>> Apr. 2020.
- MAMMEN, M. J.; SCANNAPIECO, F. A.; SETHI S. Oral-lung microbiome interactions in lung diseases. **Wiley – Periodontology** 2000, v. 83, p. 234-241. Jun. 2020.
- MAROUF, N., et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case control study. **Journal of Clinical Periodontology**. Wiley p. 1-9 Doha. Jan. 2021.
- MARSH, P. D. Biofilme dentário. In LANG, N. P., LINDHE, J. Tratado de Periodontia Clínica e Implantodontia. 6ª ed., Rio de Janeiro, 2018 Cap. 8, p. 152-164.

- MATUCK, B. F., et al. Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study, **Journal of Oral Microbiology** 2020 v.13, 1848135, DOI: 10.1080/20002297.2020.1848135. São Paulo. Nov. 2020.
- MONTERO E., et al. Impact of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. Diabetes, Obesity & Metabolism. **Diabetes, obesity and metabolism. Journal of pharmacology and therapeutics Wiley** p. 2120-2131. Aug. 2020.
- PITONES-RUBIO, V., et al. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness?. **Medical Hypotheses**, v. 144 (2020): 109969. Jun. 2020.
- PORTO, A. N., et al. Periodontal and Microbiological Profile of Intensive Care Unit Inpatients. **The Journal of Contemporary Dental Practice** v. 17 p. 807-814. Oct. 2016.
- PRESHAW, P. M. Patogênese periodontal. In NEWMAN, M. G., TAKEIM, H. H. **Carranza Periodontia Clínica 12º ed.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 5, p. 68-92.
- SANTOS, C. F., et al. Functional Local Renin-Angiotensin System in Human and Rat Periodontal Tissue. **Plos One**. São Paulo. Aug. 2015.
- STEFFENS, J. P.; MARCANTONIO, R. A. C.; Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: guia Prático e Pontos-Chave. **Revista de Odontologia da UNESP**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 189-197. Jul/Ago. 2018.
- 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. Nov 2020.
- TEUGHEL, W., et al. Biofilme e microbiologia periodontal. In NEWMAN, M. G., TAKEIM H. H. **Carranza Periodontia Clínica, 12º ed.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 8, p. 110-156.
- WANG, Y., et al. Periodontal disease increases the host susceptibility to COVID-19 and its severity: a Mendelian randomization study. **Journal of Translational Medicine** v. 19, 528 (2021). Dec. 2021.
- XU, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**. Springer Nature (2020) 12:8. Feb. 2020.
- XU, J. et al. Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. **Journal of Dental Research** 2020 vol. 99. Apr. 2020.