

## Relação entre doença periodontal e COVID-19: revisão de literatura

Relationship between periodontal disease and COVID-19: literature review

Relación entre la enfermedad periodontal y la COVID-19: revisión de la literatura

Recebido: 04/07/2022 | Revisado: 18/07/2022 | Aceito: 19/08/2022 | Publicado: 27/08/2022

### **Bruno Pagliuse**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6019-4618>  
Universidade Estadual de Londrina, Brasil  
E-mail: [bpagliuse@gmail.com](mailto:bpagliuse@gmail.com)

### **Maria Beatriz Bergonse Pereira Pedriali**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8595-7108>  
Universidade Estadual de Londrina, Brasil  
E-mail: [mbetripedriali@uel.br](mailto:mbetripedriali@uel.br)

### **Fernanda Akemi Nakanishi Ito**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7849-5846>  
Universidade Estadual de Londrina, Brasil  
E-mail: [fenakanishi@uel.br](mailto:fenakanishi@uel.br)

### **Luciana Prado Maia**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5697-2587>  
Universidade Estadual de Londrina, Brasil  
E-mail: [luciana.maia@uel.br](mailto:luciana.maia@uel.br)

### **Priscila Paganini Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-5905>  
Universidade Estadual de Londrina, Brasil  
E-mail: [prpaganini@uel.br](mailto:prpaganini@uel.br)

### **Resumo**

A COVID-19 (*corona virus disease 2019*) é uma infecção respiratória causada pelo SARS-COV-2 em que 14% dos casos evoluem para quadros graves, 5% necessitam de unidade de terapia intensiva e 2% evoluem a óbito. A cavidade oral é uma das portas de entrada do vírus no hospedeiro. A periodontite 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 buscou evidências sobre uma possível associação entre a periodontite e a COVID-19. Esse estudo tem como objetivo buscar por informações disponíveis na literatura que confirmem uma associação entre as doenças. Foi realizada uma busca nas bases de dados Medline/ Pubmed com a combinação dos descritores: “periodontitis” ou “periodontal disease” ou “gum disease” e “COVID-19” ou “SARS-COV-2” ou “novel coronavírus” com publicação entre Agosto de 2021 e Janeiro de 2022, nos idiomas inglês e português. Foram encontrados 67 artigos, dos quais 20 foram selecionados, com base no título, resumo e idioma, apenas 14 estudos foram escolhidos para compor a revisão, de acordo com disponibilidade do texto completo na web e tipo do trabalho, priorizando pesquisas e revisões de literatura. Pacientes com periodontite e COVID-19, apresentam: fatores de risco compartilhados, presença de marcadores inflamatórios em quantidades elevadas e a presença de Sars-Cov-2 na cavidade oral, evidenciando as maiores chances de evoluir para quadros graves da doença. Estudos futuros são necessários para confirmar a associação direta entre a periodontite e COVID-19, que ainda não foi totalmente estabelecida.

**Palavras-chave:** Periodontite crônica; Citocinas; Enzima de conversão de angiotensina 2; SARS-COV-2.

### **Abstract**

COVID-19 (*corona virus disease 2019*) is a respiratory infection caused by SARS-COV-2 in which 14% of cases progress to severe conditions, 5% require intensive care units and 2% progress to death. The oral cavity is one of the gateways to the virus's entry into the host. Periodontitis 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 periodontitis and COVID-19. This study aims to search for information available in the literature that confirms an association between diseases. A search was performed in medline/pubmed databases with the combination of the descriptors: "periodontitis" or "periodontal disease" or "gum disease" and "COVID-19" or "SARS-COV-2" or "novel coronavirus" published between August 2021 and January 2022, in English and Portuguese. We found 67 articles, of which 20 were selected, based on title, abstract and language, only 14 studies were chosen to make up the review, according to availability of the full text on the web and type of work, prioritizing research and literature reviews. Patients with periodontitis and COVID-19 present: shared risk factors, presence of inflammatory markers in high amounts and the presence of Sars-Cov-2 in the oral cavity, evidencing the highest chances of developing severe conditions of the disease. Future studies are needed to confirm the direct association

between periodontitis and COVID-19, which has not yet been fully established.  
**Keywords:** Chronic periodontitis; Cytokines; Angiotensin 2 conversion enzyme; SARS-COV-2.

### Resumen

COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019) es una infección respiratoria causada por el SARS-COV-2 en la que el 14% de los casos progresan a condiciones graves, el 5% requieren unidades de cuidados intensivos y el 2% progresan a la muerte. La cavidad oral es una de las puertas de entrada del virus en el huésped. La periodontitis es la 6ª enfermedad más prevalente en el mundo y es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a los tejidos de soporte del diente. La literatura científica ha buscado evidencia sobre una posible asociación entre periodontitis y COVID-19. Este estudio tiene como objetivo buscar información disponible en la literatura que confirme una asociación entre enfermedades. Se realizó una búsqueda en bases de datos medline/pubmed con la combinación de los descriptores: "periodontitis" o "periodontal disease" o "gum disease" y "COVID-19" o "SARS-COV-2" o "novel coronavirus" publicado entre agosto de 2021 y enero de 2022, en inglés y portugués. Se encontraron 67 artículos, de los cuales 20 fueron seleccionados, en base al título, resumen y lenguaje, solo se eligieron 14 estudios para conformar la revisión, según la disponibilidad del texto completo en la web y el tipo de trabajo, priorizando la investigación y las revisiones bibliográficas. Los pacientes con periodontitis y COVID-19 presentan: factores de riesgo compartidos, presencia de marcadores inflamatorios en altas cantidades y la presencia de Sars-Cov-2 en la cavidad oral, evidenciando las mayores posibilidades de desarrollar condiciones graves de la enfermedad. Se necesitan estudios futuros para confirmar la asociación directa entre la periodontitis y la COVID-19, que aún no se ha establecido completamente.  
**Palabras clave:** Periodontitis crónica; Citoquinas; Enzima de conversión de angiotensina 2; SARS-COV-2.

## 1. Introdução

SARS-COV-2 é um vírus da família do coronavírus, inicialmente nomeado como novo coronavírus, responsável pela declaração de pandemia de COVID-19, uma infecção respiratória que atingiu cerca de 260 milhões de pessoas e causou cerca de 6 milhões de mortes pelo mundo segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (World Health Organization, 2020).

Dados analisados pela equipe de epidemiologia de resposta a emergências de pneumonia pelo novo coronavírus (NCPERE), em 2020, concluíram que 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 apenas 2% evoluem a óbito (Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, 2020).

Segundo Wu et al. (2020), pacientes que apresentam diabetes e doenças cardiovasculares têm 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., 2020). Esses elevados níveis, favorecem a permeabilidade vascular, modificando os mecanismos de coagulação, induzindo também uma produção excessiva de macrófagos e apoptose de linfócitos, o que acaba gerando uma imunodeficiência no hospedeiro (Sukumar & Tadepalli, 2021).

Uma das formas de transmissão do vírus entre os hospedeiros se dá a partir do contato direto por gotículas respiratórias. Esse contato ocorre quando o indivíduo contaminado libera gotículas contaminadas (através de espirro ou fala) há uma distância menor que 2 metros de outro indivíduo, ou então quando entra em contato com alguma superfície contaminada por essas gotículas e realiza contato com região nasal ou oral, estabelecendo assim uma via de contato importante entre o vírus e o hospedeiro. Após estabelecido o contato, é necessário que ocorra a infecção nas células hospedeiras. Um mecanismo já conhecido, é através dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), 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 vivem em simbiose evitando que a microbiota entre em disbiose e ocorra a colonização por microrganismos com potencial patogênico. Quando ocorre essa disbiose, algumas doenças podem acometer regiões da cavidade oral, exemplo disso é a doença periodontal, a sexta doença mais prevalente no mundo. A doença periodontal é uma doença infecciosa e inflamatória, que atinge os tecidos que compõem o periodonto. A gengivite é a forma inicial e reversível das doenças periodontais e atinge o tecido de proteção do periodonto, a

gingiva. Pode evoluir para sua forma crônica e irreversível, conhecida como periodontite, que atinge os tecidos do periodonto de suporte ou sustentação, são eles ligamento periodontal, cemento e osso alveolar (Newman et al., 2016). Essa condição está presente em cerca de 50% dos indivíduos, se apresentando de forma leve a moderada e aproximadamente em 10% na forma severa (Kassebaum et al., 2014; Petersen & Ogawa, 2012a).

O início da gengivite geralmente ocorre devido ao acúmulo de biofilme supragengival, ao redor dos dentes, o que causa uma inflamação reversível e localizada do tecido gengival. Esse biofilme tende a migrar no sentido subgengival e, devido a fatores imunológicos e microbiológicos, essa inflamação pode progredir para os tecidos de suporte do dente de forma irreversível, levando a destruição de cemento, ligamento periodontal e osso alveolar até a perda dentária se não for tratada (Marsh & Devine, 2011). A disbiose causada no biofilme subgengival (Curtis et al., 2020) é capaz de gerar uma resposta imunológica exacerbada do hospedeiro de modo a desencadear uma descarga de citocinas pró-inflamatórias neste organismo, favorecendo algumas doenças crônicas. Além de compartilhar fatores de risco que são modificadores da doença, como idade, gênero, fumo, estresse, dieta, fatores hormonais, controle glicêmico e fatores sócio-econômicos (Pihlstrom et al., 2005; Petersen & Ogawa, 2012b). Alguns estudos, conduzidos por Carrizales-Sepúlveda et al., (2018); Sanz et al., (2020); Seymour et al., (2007), têm mostrado que a periodontite causa impactos na saúde sistêmica, pois está diretamente relacionada a doenças crônicas não transmissíveis como diabetes mellitus e doenças cardiovasculares.

Schenkein e colaboradores (2020) citam mecanismos patológicos como: bacteremia, inflamação sistêmica e destruição tecidual por mecanismo auto-imune como associação direta entre a periodontite 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- $\gamma$ ), Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 15 (IL-15), interleucina 17 (IL-17) (Mahallawi et al., 2018).

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo buscar, na literatura científica disponível, evidências que pudessem confirmar a associação entre a doença periodontal e a COVID-19.

## 2. Metodologia

Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed e Portal Regional da BVS, utilizando os descritores: “periodontitis” ou “periodontal disease” ou “periodontal bacteria” ou “gingival disease” e “COVID-19” ou “SARS-COV-2” ou “novel coronavirus”, com intervalo de publicações selecionadas entre agosto de 2021 a janeiro de 2022 por dois pesquisadores (B.P e P.P.C.). Foram encontrados 67 artigos, dos quais 20 foram selecionados em uma primeira triagem, com base no título, resumo, idioma e ano de publicação. Em um segundo momento, foi feita uma nova seleção em que apenas 14 artigos foram selecionados, apresentando como critérios de inclusão: pesquisa ou revisão de literatura, possuírem texto completo disponível na web, em idioma inglês ou português. Foram excluídos artigos que possuíam apenas título e resumo disponíveis e revisões do tipo carta ao editor.

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa do tipo qualitativa (Cordeiro et al., 2007; Pereira et al., 2018), que apresenta grande relevância no âmbito científico, pois trata-se de uma doença pandêmica atual, que ainda acomete uma grande parte da população e que ainda apresenta questões a serem investigadas como a possível associação com a doença periodontal. Esta revisão incluiu diferentes estudos previamente realizados sobre as duas condições, de forma que, por meio de criteriosa análise de informações disponíveis, seja possível relacionar as informações encontradas, estabelecendo vias de associação que ainda não foram confirmadas, porém são fortemente apoiadas em embasamento científico presente na literatura disponível.

### 3. Resultados e Discussão

Na busca realizada pelos pesquisadores B.P. e P.P.C. utilizando os descritores citados na metodologia, foram encontrados um total de 67 artigos, dos quais 20 foram selecionados com base no título e resumo. Apenas 14 foram escolhidos para compor a revisão, sendo eles 10 revisões de literatura e 4 de pesquisa, sendo 2 estudos caso controle e 2 estudos transversais. As principais características dos artigos de revisão de literatura estão sintetizadas na Tabela 01. E as principais características dos artigos de pesquisa estão agrupadas na Tabela 2. Dessa forma, foi possível analisar individualmente o achado de cada estudo para assim podermos relacionar as evidências encontradas.

**Tabela 1** - Revisões de literatura realizadas entre 2020 e 2021 que buscaram evidências na relação entre doença periodontal e COVID-19.

<b>Autores e ano de publicação</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Principais achados</b>	<b>Conclusão</b>
Farias et al. (2021)	Realizar uma revisão de literatura, evidenciando a relação entre a doença periodontal e a COVID-19.	O biofilme da bolsa periodontal pode ser usado para detecção da COVID-19 e, posteriormente, para uma possível identificação de grupos de risco de forma grave.	Higiene oral e doença periodontal sob controle, reduz a gravidade dos sintomas de COVID-19 e a morbidade relacionada.
Takahashi et al. (2021)	Comprovar que a boa higiene oral tem potencial de evitar o agravamento da COVID-19	Bactérias periodontais promovem a infecção pelo Sars-Cov-2 pelo aumento da expressão da ACE-2. Expressão de citocinas pró-inflamatórias secretadas no trato respiratório inferior devido à aspiração de bactérias periodontais levam ao agravamento da COVID-19. Proteases de bactérias periodontais promovem a infecção pelo Sars-Cov-2 devido à clivagem da proteína S.	Bactérias de origem periodontal estão envolvidas no agravamento da COVID-19 e a manutenção de uma boa higiene oral tem o potencial de prevenir o agravamento da doença.
Aquino-Martinez et al. (2021)	Realizar uma revisão de literatura concentrada em como a disseminação de bactérias periodontais nos pulmões pode agravar o acúmulo de células senescentes relacionadas a idade, facilitando assim a infecção e replicação viral pelo Sars-Cov-2	O acúmulo de células senis é comum em idosos. Quando senis, as células se tornam menos funcionais e apresentam maior suscetibilidade para a infecção por patógenos. <i>P. gingivalis</i> induz a senescência celular através da liberação de LPS.	A aspiração ou inoculação de bactérias de origem periodontal causam a disseminação desses patógenos no trato respiratório inferior, o que causa uma aceleração da senescência celular, tornando as células pulmonares mais suscetíveis a infecção por patógenos como Sars-Cov-2, facilitando assim sua replicação viral.
Badran et al. (2021)	Realizar uma revisão de literatura para confirmar a hipótese de que a bolsa periodontal serve como um reservatório do Sars-Cov-2	A bolsa periodontal tem um ambiente favorável para a replicação viral, como já constatado com vírus da família <i>Herpes simplex</i> , sendo possível que esses vírus da bolsa periodontal cheguem à cavidade oral através do fluido crevicular gengival.	A bolsa periodontal pode servir como um nicho anatomicamente favorável para replicação e armazenamento de Sars-Cov-2 e outros vírus.
Kara et al. (2020)	Enfatizar que a doença periodontal pode ser um fator predisponente para desenvolver complicações de COVID-19	Galectinas tem um papel na homeostase do sistema imune e a Galectina-3, tem a mesma morfologia da proteína S do Sars-Cov-2, que apresenta papel chave na sua infecção, além de estar associada a formas graves da doença periodontal.	Acreditam haver evidências suficientes para relacionar a periodontite e a infecção de COVID-19. Como exemplo, a galectina-3 imunologicamente mediada e o aumento da infecção viral celular. Sendo importante manter a periodontite sob controle para não evoluir para formas severas.
Pitones-Rubio et al. (2020)	Identificar como a doença periodontal está associada a complicações de COVID-19 e identificar os grupos de risco.	Fatores e comorbidades como: diabetes, obesidade, idade avançada, hipertensão e seus mecanismos estão estritamente relacionados à doença periodontal e os mesmos fatores são associados ao risco de progressão da COVID-19.	É possível que a associação entre a doença periodontal e a COVID-19 na sua forma severa não seja causal, sugerindo assim que a prevenção ou tratamento da doença periodontal não impeça diretamente a progressão da COVID-19, sendo necessários mais estudos para confirmar a afirmação.

Sukumar & Tadepalli (2021)	Revisar as evidências que ligam COVID-19, citocinas inflamatórias e a doença periodontal	O aumento na produção e secreção de citocinas inflamatórias é o principal fator no agravamento da COVID-19, sendo a doença periodontal uma das responsáveis por esse aumento.	Evidências atuais sugerem que o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias é a principal causa dos eventos adversos relacionados a COVID-19. É essencial a manutenção da higiene oral e saúde periodontal para preservar a saúde geral, já que a higiene oral deficiente pode exagerar a infecção pelo Sars-Cov-2.
Santana et al. (2021)	Realizar uma revisão sistemática de literatura para contrastar a associação da diabetes mellitus 2 com a doença periodontal e o risco aumentado de infecção pelo Sars-Cov-2	ACE-2 é amplamente distribuída em células do pulmão, fígado e cavidade oral, além disso o eixo ACE2/Ang-(1-7)/Mas é desregulado em estado de disbiose e inflamação no tecido periodontal, assim como a atividade da ACE-2 é modificada no diabetes em casos de hiperglicemia crônica.	Hiperglicemia descontrolada tem potencial de aumentar o risco de desenvolver periodontite e desenvolver uma superexpressão da ACE-2 no tecido periodontal de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Uma vez que esses eventos são essenciais para a infecção do Sars-Cov-2 e desenvolvimento da forma leve a severa da COVID-19.
Tamimi et al. (2021)	Avaliar as evidências científicas que estudam os possíveis mecanismos envolvidos na associação entre a COVID-19 e a periodontite.	Presença de Sars-Cov-2 na bolsa periodontal de pacientes com COVID-19. Periodontite atua como fonte de inflamação sistêmica. Periodontite serve de fonte direta de patógenos nos pulmões devido a broncoaspiração.	Periodontite e COVID-19 compartilham características em comum, como comorbidades semelhantes e efeitos sobre inflamação sistêmica, que podem ser considerados como riscos para desenvolver quadros graves de COVID-19. Entretanto mais estudos são necessários para confirmar a associação
Campisi et al. (2021)	Levantar a hipótese de que a associação entre a COVID-19 e a periodontite pode ser feita por duas vias: pela ACE-2 e receptores CD147 e indiretamente pela expressão de moléculas pró-inflamatórias.	Bactérias periodontais como <i>Fusobacterium nucleatum</i> tem o potencial de aumentar a expressão da ACE-2 nas células epiteliais, assim como induzir a produção de IL-6 e IL-8, sugerindo que pacientes que aspiram esses patógenos têm maior potencial de evoluir para quadros graves de COVID-19.	Mais estudos são necessários para analisar a associação e/ou os riscos de periodontite em pacientes com COVID-19, que podem apresentar maiores riscos de agravamento da doença e verificar a hipótese de que moléculas que atuam contra a proteína S, podem ser úteis para interromper a infecção do Sars-Cov-2 e consequentemente a produção de citocinas, que tem potencial de agravar o curso da doença.

Fonte: Autores.

**Tabela 2** – Pesquisas realizadas entre os anos de 2020 e 2021, que buscaram evidências na relação entre doença periodontal e COVID-19.

Autores, ano de publicação e país onde foi conduzido o estudo	Objetivo	Principais achados	Conclusão
Larvin et al. (2020)	Quantificar o impacto da doença periodontal na admissão hospitalar e risco de mortalidade em pacientes com COVID-19	O risco de infecção de COVID-19 em pacientes com e sem periodontite era o mesmo. Pacientes com COVID-19 e periodontite apresentam maiores riscos de mortalidade, mas não de admissão hospitalar.	Concluíram que não há evidências suficientes para associar a doença periodontal ao risco de infecção de COVID-19, entretanto existe uma maior chance de mortalidade entre pacientes positivos para COVID-19 e periodontite. Uma associação entre documentação odontológica e hospitalar melhoraria a compreensão do impacto da periodontite na admissão hospitalar.
Martuck et al. (2021)	Investigar a presença de Sars-Cov-2 no tecido periodontal.	Cinco entre sete pacientes que faleceram devido a complicações de COVID-19, apresentavam Sars-cov-2 no tecido periodontal.	A presença de Sars-Cov-2 no tecido periodontal de pacientes que faleceram por complicações de COVID-19, indica que esse tecido pode servir de reservatório e nicho de infecção para o vírus. Enaltecendo assim a importância da cavidade oral na patogênese.
Gupta et al. (2021)	Avaliar o fluido do sulco gengival (FCG) de 33 pacientes positivos para COVID-19, em busca de evidências de Sars-Cov-2.	Foi detectado E-gene de Sars-Cov-2 no fluido crevicular do sulco gengival e na saliva dos pacientes com COVID-19. Sendo comparados em relação a sua sensibilidade de detecção para o Sars-Cov-2.	A presença de Sars-Cov-2 tanto no GCF quanto na saliva, indica que possuem a mesma sensibilidade para a detecção do vírus no paciente, assim como funcionam como reservatórios do patógeno, o que pode aumentar o risco de transmissão.

Marouf et al. (2021)	Investigar a associação da periodontite com as complicações de COVID-19	568 pacientes foram incluídos. 40 apresentaram complicações de COVID-19, 33 destes apresentavam periodontite. Níveis sanguíneos de marcadores inflamatórios como leucócitos, proteína C reactiva (PCR), proteína D-dímero e Hb1ac eram significativamente elevados em pacientes com periodontite em comparação a aqueles sem periodontite.	Periodontite está associada ao risco de pacientes evoluírem a óbito, necessidade de admissão em UTI e uso de ventilação mecânica, assim como elevados níveis sanguíneos de marcadores imunológicos que estão diretamente associados a complicações da doença.
----------------------	---	--	---

Fonte: Autores.

De acordo com Tamimi et al. (2021), existem três principais vias de associação entre a COVID-19 e a periodontite citadas pela literatura científica: a hipótese de que a bolsa periodontal serve como reservatório para o Sars-Cov-2, a periodontite servindo como fonte de inflamação sistêmica, e a periodontite atuando como fonte direta de colonização de patógenos periodontais no pulmão de pacientes com COVID-19.

Badran et al. (2021) hipotizaram, em seu artigo de revisão de literatura, que a bolsa periodontal poderia ser um nicho anatomicamente favorável para o Sars-cov-2 e sua replicação. Segundo estes autores, a presença de outros vírus já foi detectada na bolsa periodontal como Herpes vírus simples, vírus Epstein Barr e citomegalovírus. No caso do Sars-Cov-2, sua presença na bolsa periodontal está associada a sua afinidade com os receptores específicos de membrana, aliada à hipótese de que exista uma afinidade com as células da bolsa periodontal, como células de revestimento epitelial dos fibroblastos do ligamento periodontal, o que favorece a colonização do vírus nesta região. Já Martuck et al. (2021) encontraram Sars-Cov-2 no próprio tecido gengival (epitélio oral externo, epitélio juncional e tecido conjuntivo) de pacientes que passaram por complicações durante longos períodos de internação em unidades de terapia intensiva e, posteriormente, faleceram de COVID-19. Ressalta-se que mesmo após longo período do contágio inicial, ainda existia a presença de vírus na cavidade oral, mostrando a sua importância na transmissão e a necessidade de manter a higiene oral do paciente satisfatória.

Seguindo essa mesma linha, Farias et al. (2021) relataram que o biofilme da bolsa periodontal pode ser usado para detecção de COVID-19 e identificar grupos de risco para o desenvolvimento da forma grave da doença caso seja confirmada a hipótese de que a bolsa funciona como reservatório para Sars-Cov-2. Gupta et al. (2020), por sua vez, detectaram E-genes de Sars-Cov-2 no fluido crevicular gengival (FCG) e na saliva de pacientes com COVID-19, reforçando que ambos os fluidos apresentam a sensibilidade para detecção do Sars-Cov-2 e podem ser propostos como instrumento futuro de diagnóstico da doença.

Uma outra hipótese seria de que as bactérias periodontopatogênicas do biofilme dentário poderiam estar relacionadas ao aumento das chances de infecção e progressão da COVID-19. Já foi visto anteriormente, em estudos conduzidos por Aquino-Martinez et al. (2021) e Takahashi et al. (2021), os quais relataram que bactérias da cavidade oral podem colonizar e agir em outras regiões do corpo por meio de seus fatores de virulência, implicando em diferentes consequências para a progressão de outras doenças. Isso porque esses microrganismos podem chegar a outras regiões do corpo por meio de broncoaspiração, inoculação durante intubação para ventilação mecânica e ao alcançar a corrente sanguínea, via ulceração no epitélio da bolsa periodontal.

Estudo realizado por Aquino-Martinez et al. (2021) mostraram, em sua revisão, que bactérias de origem periodontal como a *P. gingivalis*, tem a capacidade de induzir a senescência celular em células do pulmão, levando a uma redução da atividade celular e facilitando assim a infecção pelo Sars-Cov-2. Assim como Takahashi et al. (2021) citaram que essas

bactérias aumentam a expressão de receptores ACE-2 e tem potencial de clivar a proteína S do Sars-Cov 2 por meio da liberação de proteases.

No mesmo caminho, Campisi e colaboradores (2021) mostraram que bactérias periodontopatogênicas como *fusobacterium nucleatum*, além de favorecer a infecção pelo Sars-Cov-2 devido ao aumento da expressão de receptores ACE-2, favorecem a secreção de citocinas inflamatórias como a IL-6 e IL-8. Estes mecanismos podem aumentar o risco de infecção pelo vírus em pacientes com periodontite e gerar uma piora do quadro. De acordo com Sukumar e Tadepalli (2021), as evidências sugerem que o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias é uma das principais causas de eventos adversos relacionados à COVID-19. E a doença periodontal pode aumentar a liberação de citocinas, devido a uma alteração da microbiota, múltipla expressão viral, superinfecções bacterianas e pela aspiração de patógenos periodontais. Um outro estudo (Kara et al., 2020) mostrou que a presença de um estado inflamatório causado pela doença periodontal, gera um aumento na quantidade de Galectina-3, uma importante molécula inflamatória, que apresenta a mesma morfologia da proteína S do Sars-Cov-2, sugerindo assim, um aumento do risco de infecção nesta região.

Devido à presença de evidências do impacto da doença periodontal na COVID-19, autores como Larvin et al. (2021) buscaram confirmar se realmente existiria uma maior chance de infecção por pacientes com periodontite, porém não encontraram nenhuma relação que confirmasse esse risco elevado em relação a aqueles não possuem periodontite. Entretanto, após análise de dados do Biobanco nacional do Reino Unido, os autores conseguiram afirmar que há uma diferença entre o risco de hospitalização e mortalidade.

Em busca de comprovar dados como esse, Marouf et al. (2021) também analisaram dados de pacientes com COVID-19 e periodontite, constatando que os níveis sanguíneos de PCR, ferritina, proteína D-dímero e leucócitos estavam elevados em pacientes que apresentavam periodontite quando comparados com aqueles que não a apresentavam. Estes dados evidenciam que esses pacientes apresentam maiores chances de desenvolver quadros graves da doença, com necessidade de admissão hospitalar, de ventilação mecânica e evolução para óbito. Com resultados como esses, acredita-se que mecanismos imuno-inflamatórios da doença periodontal estão relacionados à progressão da COVID-19.

Algumas doenças crônicas também possuem a capacidade de atuar como fatores modificadores de outras doenças, podendo também estar relacionados à progressão dos casos de COVID-19. O Diabetes mellitus e a doença cardiovascular são comorbidades em comum entre a COVID-19 e a periodontite segundo Pitones-Rubio et al. (2020). A exemplo disso, existe o fato de que o estado de hiperglicemia crônica é capaz de aumentar a expressão dos receptores ACE-2, assim como o estado causado pela disbiose do biofilme dentário pode desregular o eixo ACE2/Ang-(1-7)/MasR (Santana et al., 2021). Isso reforça, mais uma vez, a necessidade de manter a doença periodontal sob controle para que seu estado inflamatório não contribua para o aumento da inflamação sistêmica e secreção de moléculas inflamatórias, a principal causa da progressão e agravo da COVID-19.

#### **4. Conclusão**

Uma associação direta entre a periodontite e o aumento do risco de infecção pelo SARS-COV-2 e desenvolvimento de COVID-19 ainda não pode ser afirmada. Entretanto, evidências científicas reforçam a hipótese de que a doença periodontal está associada à 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, principalmente no trato respiratório. Os mecanismos imunológicos frente à agressão ao hospedeiro causada pela periodontite contribuem para o desenvolvimento de uma resposta imune exacerbada com excesso de proteínas inflamatórias e parecem ser o principal fator de risco para o agravo da COVID-19. Adicionalmente, alguns mecanismos da doença periodontal podem alterar a resposta inflamatória de doenças sistêmicas, como Diabetes mellitus e doença cardiovascular, que servem como fatores de risco para o agravo da COVID-19. Novos estudos são

necessários de forma que seja possível confirmar as hipóteses levantadas e as vias de associação entre as duas doenças, que atualmente funcionam como comorbidades.

## Referências

- Acharya, A. B., Thakur, S., Muddapur, M. V., & Kulkarni, R. D. (2017). Cytokine ratios in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11(4), 277–278. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.007>
- Aquino-Martinez, R., & Hernández-Viguera, S. (2021). Severe COVID-19 lung infection in older people and periodontitis. In *Journal of Clinical Medicine* (10(2), 1–17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm10020279>
- Badran, Z., Gaudin, A., Struillou, X., Amador, G., & Soueidan, A. (2020). Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Medical Hypotheses*, 143. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907>
- Campisi, G., Bizzoca, M. E., & Io Muzio, L. (2021). COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head and Face Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13005-021-00267-1>
- Carrizales-Sepúlveda, E. F., Ordaz-Farías, A., Vera-Pineda, R., & Flores-Ramírez, R. (2018). Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart, Lung and Circulation*, 27(11), 1327–1334. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.102>
- Casillas Santana, M. A., Arreguín Cano, J. A., Dib Kanán, A., Dipp Velázquez, F. A., Munguía, P. D. C. S., Martínez Castañón, G. A., Castillo Silva, B. E., Sámano Valencia, C., & Salas Orozco, M. F. (2021). Should We Be Concerned about the Association of Diabetes Mellitus and Periodontal Disease in the Risk of Infection by SARS-CoV-2? A Systematic Review and Hypothesis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5). <https://doi.org/10.3390/medicina57050493>
- Chapple, I. L. C., & Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, 84(4-s), S106–S112. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340011>
- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34(6), 428–431. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>
- Curtis, M. A., Diaz, P. I., & van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. In *Periodontology 2000* (83(1), 14–25). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, C. C. for D. C. and P. (2020). 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*, 41(2), 145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
- Farias, L. S., Silva, M. F. C., Rocha, E. P., & Cunha, P. de O. (2021). Relação entre a Covid-19 e a Doença Periodontal: O que sabemos após 1 ano de pandemia? – Revisão de Literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(6), 26783–26791. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-263>
- Fernandes Matuck, B., Dolhnikoff, M., Maia, G. V. A., Isaac Sendyk, D., Zarpellon, A., Costa Gomes, S., Duarte-Neto, A. N., Rebelo Pinho, J. R., Gomes-Gouvêa, M. S., Sousa, S. C. O. M., Mauad, T., Saldiva, P. H. do N., Braz-Silva, P. H., & Silva, L. F. F. da. (2021). Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *Journal of Oral Microbiology*, 13(1). <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1848135>
- Gupta, S., Mohindra, R., Chauhan, P. K., Singla, V., Goyal, K., Sahni, V., Gaur, R., Verma, D. K., Ghosh, A., Soni, R. K., Suri, V., Bhalla, A., & Singh, M. P. (2021). SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid. *Journal of Dental Research*, 100(2), 187–193. <https://doi.org/10.1177/0022034520970536>
- Herrera, D., Serrano, J., Roldán, S., & Sanz, M. (2020). Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clinical Oral Investigations*, 24(8), 2925–2930. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03413-2>
- Kara, C., Çelen, K., Dede, F. Ö., Gökmenoğlu, C., & Kara, N. B. (2020). Is periodontal disease a risk factor for developing severe Covid-19 infection? The potential role of Galectin-3. In *Experimental Biology and Medicine* (245(16), 1425–1427). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1535370220953771>
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. L., & Marcenes, W. (2014). Global Burden of Severe Periodontitis in 1990–2010. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1045–1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
- Larvin, H., Wilmott, S., Wu, J., & Kang, J. (2020). The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.604980>
- Mahallawi, W. H., Khabour, O. F., Zhang, Q., Makhdoum, H. M., & Suliman, B. A. (2018). MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine*, 104, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.01.025>
- Marouf, N., Cai, W., Said, K. N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V. R., Hssain, A. A., Nicolau, B., Sanz, M., & Tamimi, F. (2021). Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(4), 483–491. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>
- Marsh, P. D., & Devine, D. A. (2011). How is the development of dental biofilms influenced by the host? *Journal of Clinical Periodontology*, 38, 28–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01673.x>
- Michael, G., Newman, H. T., Perry, R., & Klokkevold, F. A. C. (2016). *Carranza periodontia clínica* (12th ed.).
- Petersen, P. E., & Ogawa, H. (2012). The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology 2000*, 60(1), 15–39. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00425.x>

- Pitones-Rubio, V., Chávez-Cortez, E. G., Hurtado-Camarena, A., González-Rascón, A., & Serafin-Higuera, N. (2020). Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Medical Hypotheses*, *144*, 109969. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109969>
- Sanz, M., del Castillo, A. M., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D'Aiuto, F., Bouchard, P., Chapple, I., Dietrich, T., Gotsman, I., Graziani, F., Herrera, D., Loos, B., Madianos, P., Michel, J. B., Perel, P., Pieske, B., Shapira, L., Schechter, M., Tonetti, M., & Wimmer, G. (2020). Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. *Global Heart*, *15*(1), 1. <https://doi.org/10.5334/gh.400>
- Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R., & Sanz, M. (2020). Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology 2000*, *83*(1), 90–106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>
- Seymour, G. J., Ford, P. J., Cullinan, M. P., Leishman, S., & Yamazaki, K. (2007). Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clinical Microbiology and Infection*, *13*, 3–10. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01798.x>
- Sukumar, K., & Tadepalli, A. (2021). Nexus between COVID-19 and periodontal disease. In *Journal of International Medical Research* (49(3)). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/03000605211002695>
- Takahashi, Y., Watanabe, N., Kamio, N., Kobayashi, R., Iinuma, T., & Imai, K. (2021). Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *Journal of Oral Science*, *63*(1), 1–3. <https://doi.org/10.2334/josnusd.20-0388>
- Tamimi, F., Altigani, S., & Sanz, M. (2022). Periodontitis and coronavirus disease 2019. In *Periodontology 2000*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/prd.12434>
- Thounaojam, N. (2019). 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*, *6*(2), 32. [https://doi.org/10.4103/INPC.INPC\\_29\\_19](https://doi.org/10.4103/INPC.INPC_29_19)
- World Health Organization. (2020). *COVID-19 Weekly Epidemiological Update Global epidemiological situation*. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---22-december-2020>
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., & Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, *180*(7), 934. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Yang, Y., Shen, C., Li, J., Yuan, J., Wei, J., Huang, F., Wang, F., Li, G., Li, Y., Xing, L., Peng, L., Yang, M., Cao, M., Zheng, H., Wu, W., Zou, R., Li, D., Xu, Z., Wang, H., & Liu, Y. (2020). 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*, *146*(1), 119–127.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, *395*(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)