
O efeito da doença periodontal sobre a COVID-19

Effect of periodontal disease on COVID-19

André Pacheco Garacisi¹, Débora Dias da Silva Harmitt¹, Rívea Inês Ferreira-Santos¹

¹Curso de Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, Campinas-SP, Brasil.

Resumo

A piora dos sintomas de COVID-19 pode estar associada com a doença periodontal. A COVID-19 pode cursar de modo debilitante, até evoluir a óbito, e o agente etiológico SARS-CoV-2 tem sua entrada no organismo facilitada por receptores abundantes na mucosa bucal. O Cirurgião Dentista tem papel importante na interrelação supramencionada. Por isso, esta revisão bibliográfica exploratória teve como objetivo verificar se existe associação entre a periodontite e a COVID-19. O SARS-CoV-2 se replica em células epiteliais da bolsa periodontal. A liberação de citocinas no sangue de pacientes com periodontite pode se somar às citocinas produzidas durante a COVID-19 e agravar esta infecção viral, por causa da *tempestade de citocinas*. Algumas comorbidades podem ser agravadas por periodontite não controlada e a evolução da COVID-19 é menos favorável em pacientes portadores dessas comorbidades. A associação entre a periodontite e a COVID-19, de acordo com os achados, é verdadeira. Diante dessa constatação, o Cirurgião Dentista deve estar apto a identificar pacientes que possam apresentar risco de agravamento da COVID-19, instituir medidas de Promoção da Saúde e empreender esforços na execução de cuidados preventivos e assistenciais, para evitar a instalação e progressão da doença periodontal.

Descritores: Controle de doenças transmissíveis; Serviço de atendimento; Síndrome respiratória aguda grave; Resultado do tratamento; COVID-19

Abstract

Worsening symptoms of COVID-19 may be associated with periodontal disease. COVID-19 can have a debilitating course and even progress to death. The etiological agent SARS-CoV-2 has its entry into the body facilitated by abundant receptors in the oral mucosa. The Dental Surgeon has an important role in the aforementioned interrelationship. Therefore, this exploratory literature review aimed to analyze whether the association between periodontitis and COVID-19 do exists. SARS-CoV-2 replicates in epithelial cells of the periodontal pocket. Cytokines release in the blood of patients with periodontitis can add to the cytokines produced during COVID-19 and aggravate this viral infection, because of the cytokine storm. Some comorbidities may be worsened by uncontrolled periodontitis and the evolution of COVID-19 is less favorable in patients with those comorbidities. Based on the literature findings, there is a real association between periodontitis and COVID-19. In view of this fact, the Dental Surgeon must be able to identify patients who may be at risk of aggravation of COVID-19, institute Health Promotion measures and make efforts to provide preventive and curative oral healthcare, to avoid the installation and progression of periodontal disease.

Descriptors: Communicable disease control; Customer services; Severe acute syndrome respiratory; Treatment outcome; COVID-19

Introdução

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre o número crescente de casos classificados como pneumonia em uma cidade chamada Wuhan, em uma província chinesa. Em janeiro de 2020, a OMS classificou esse surto como uma emergência de saúde pública de âmbito internacional, a pandemia pelo vírus SARS-CoV-2. Desde o primeiro caso em Wuhan até setembro de 2022, 616.444.643 pessoas haviam sido contaminadas, resultando em 6.541.137 mortes em todo mundo. O Brasil foi o terceiro país mais afetado pela pandemia de SARS-CoV-2¹.

O SARS-CoV-2, ao entrar na cavidade bucal de pacientes com periodontite, consegue penetrar nas bolsas periodontais^{2,3}. O ambiente que a bolsa periodontal proporciona favorece a reprodução do SARS-CoV-2 e a entrada do vírus nas células do hospedeiro^{4,7}. As bactérias presentes nas bolsas periodontais produzem elevado nível de CD147, que seria uma das rotas que podem causar a instalação do referido vírus. A infecção por SARS-CoV-2 pode ocorrer a partir da proteína *spike* (S), que se liga à CD147, e o vírus infecta as células humanas⁴.

Existem dois mecanismos que podem explicar a provável associação entre periodontite e COVID-19. O primeiro mecanismo é o contato direto entre o vírus e os tecidos periodontais, pois estes apresentam altas concentrações de receptores como enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e CD147⁴. Outra relação sugere a tem a ver com as citocinas produzidas em ambas as afecções. As formas mais graves de COVID-19 estão relacionadas à tempestade de citocinas, que geraria edema pulmonar, danos teciduais e, por conseguinte, necessidade de ventilação mecânica em unidades de terapia intensiva (UTI). Muitas das citocinas produzidas na *tempestade de citocinas* da COVID-19 são liberadas por pacientes que apresentam periodontite^{8,9}, aventando-se uma sinergia entre as duas condições na produção de citocinas e efeito sistêmico.

O Cirurgião Dentista deve desempenhar um papel relevante na identificação de pacientes que possam apresentar a forma mais grave da COVID-19, por meio de uma anamnese minuciosa para identificar as comorbidades, hábitos desfavoráveis como tabagismo, e também diagnosticar a qualidade da saúde bucal. A doença periodontal pode ser um agravante de

comorbidades como a diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, além dos indícios de associar-se ao agravamento da COVID-19¹⁰.

A COVID-19 figura como problema sanitário emergente com repercussões imediatas e em longo prazo no Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as condições socioeconômicas do Brasil. Recursos financeiros foram e serão destinados à aquisição de insumos e material. Um exemplo prático se direciona à produção e aquisição de vacinas. Ademais, pacientes que apresentaram as formas mais graves da COVID-19 podem ter sequelas que demandarão não somente mais recursos do SUS para reabilitação, como afastamentos laborais extensos. Diante dessas implicações, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica para verificar a possível relação entre a periodontite e a COVID-19, bem como ressaltar a atuação do Cirurgião Dentista na identificação de fatores de risco para o agravamento da COVID-19 e realização de cuidados preventivos e assistenciais em Saúde Bucal, visando a minorar possíveis danos causados pela infecção por SARS-CoV-2.

Revisão da literatura

A entrada do SARS-CoV-2 no organismo é favorecida pela ACE2, pela furina e pela enzima protease transmembrana SS2 (TMPRSS2). Os receptores ACE2 são observados em grande número nos tecidos pulmonares, rins, nas células do miocárdio, na língua e nas glândulas salivares^{4,5}. Ressalta-se que os tecidos periodontais apresentam altas concentrações de ACE2 e CD147, receptores para o SARS-CoV-2^{4,6}. Elevada expressão da ACE2 estaria relacionada à maior gravidade da COVID-19⁸. Como a replicação viral acontece também na cavidade bucal, infere-se que as bolsas periodontais podem servir como reservatório para o SARS-CoV-2^{3,8,11}. Portanto, a higiene bucal e a terapia periodontal devem ser consideradas na redução da carga microbiana da cavidade bucal, visando a diminuir as cargas virais e limitar a disseminação do SARS-CoV-2⁸.

Muitas das citocinas produzidas na *tempestade de citocinas* da COVID-19 são liberadas por pacientes que apresentam periodontite^{2,5,9}. Na *tempestade de citocinas*, o organismo libera diversas citocinas como as interleucinas (IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10 e IL-17) e interferons⁴. Em casos de periodontite, o organismo produz em excesso as citocinas IL-6 e IL-17⁴. A COVID-19 pode causar a pneumonia intersticial e seu agravamento é associado a IL-6⁷. Durante o curso da doença periodontal ativa, é notado o aumento de células produtoras de IL-17 no tecido gengival⁹. Elevados níveis de IL-17 têm sido aferidos no sangue de pacientes com COVID-19. A implicação de se encontrar IL-17 no sangue é que a doença periodontal teria um desenvolvimento sistêmico e, por via comum da resposta inflamatória, é possível apontar uma associação entre a doença periodontal e efeitos adversos relacionados à COVID-19⁹.

A *tempestade de citocinas* causada pela infecção por SARS-CoV-2 pode se somar às citocinas produzidas nas bolsas periodontais e agravar a alteração pulmonar causada pela COVID-19⁶. A doença periodontal aumenta a resposta inflamatória nos pacientes, exacerbando os sintomas da COVID-19¹². Se o paciente portador da doença periodontal aceitar o tratamento e colaborar com higiene bucal satisfatória, identifica-se o declínio do nível de IL-17 nos tecidos periodontais e no sangue⁹. A gravidade da periodontite e a má higiene bucal podem contribuir para o agravamento da COVID-19¹³.

As doenças periodontais possuem o papel de determinar a condição de saúde bucal, além de serem fatores significativos para a fisiopatologia de várias condições sistêmicas¹⁴. Atualmente, existem diversas evidências da associação entre doenças periodontais com o desenvolvimento e agravamento de doenças respiratórias¹⁴. Essa relação pode ocorrer diretamente por aspiração de microrganismos ou até pela alteração de superfícies da mucosa, facilitando a colonização e reprodução de agentes infecciosos¹⁴. A COVID-19 causa alteração no tecido pulmonar e as metaloproteinases de matriz (MMPs) seriam as responsáveis por este quadro. Essas enzimas causam a degradação da matriz extracelular, assim remodelando o tecido pulmonar e fazendo com que o vírus consiga adentrar as células com mais facilidade. Em pacientes que vieram a óbito, foram observadas grandes quantidades de MMPs¹⁴. Durante o curso da doença periodontal, identifica-se no periodonto doente a produção da proteína colagenase-2, que é responsável pela degradação da matriz extracelular. Essa proteína é obtida a partir de leucócitos polimorfonucleares (PMNs). Com a liberação de PMNs, as MMPs são ativadas, assim aumentando a degradação da matriz e levando à alteração do tecido pulmonar¹⁴.

Foi levantada a hipótese de que casos de lesões periodontais necrosantes irão aumentar juntamente com a infecção por SARS-CoV-2, a COVID-19¹⁵. Seria frequente a presença de *Prevotella intermedia* (encontrada na GUN – gengivite ulcerativa necrosante) em pacientes com COVID-19¹⁵. Pacientes que sofrerem a coinfeção por SARS-CoV-2 e *Prevotella intermedia* podem desenvolver casos de doenças periodontais necrosantes¹⁵.

O SARS-CoV-2 tem como alvo o tecido periodontal e este pode contribuir com a presença do vírus no organismo durante um período prolongado¹¹. Em adição, pacientes com periodontite fazem a aspiração de bactérias que podem infectar os pulmões, principalmente, sob uso de ventiladores mecânicos. Este fator aumentaria a probabilidade do agravamento da COVID-19¹⁶.

Discussão

Cerca de 80% dos casos de infecção por SARS-CoV-2 associam-se a manifestações clínicas leves¹⁷, que podem não ser reconhecidas de imediato. Entretanto,

o SARS-CoV-2 tem como alvo o tecido periodontal, o que pode contribuir com a presença do vírus no organismo e sua transmissibilidade durante um período prolongado^{2,4,11}. Manifestações bucais associadas à COVID-19 têm sido registradas^{2,15,18} e estas alterações podem preceder os sintomas sistêmicos¹⁸. Ao evidenciarem a boca como *porta de entrada* para o SARS-CoV-2^{4,7}, é aumentada a responsabilidade do Cirurgião Dentista quanto à prevenção de fatores associados ao desenvolvimento da COVID-19 e também ao reconhecimento dos aspectos clinicopatológicos desta doença.

Além do transporte de microrganismos da boca para o pulmão, identificam-se outros modos de invasão do SARS-CoV-2 no organismo e progressão desfavorável da COVID-19. No epitélio sulcular e no epitélio da bolsa periodontal, observam-se o receptor ACE2 e a enzima TMPRSS2, que proporcionam a entrada do SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro^{2,7}. Quando o SARS-CoV-2 entra no organismo pela via mediada por TMPRSS2, a infectividade do vírus é aumentada². Pacientes que apresentam a forma severa da COVID-19 acabam por expressar um alto nível de ACE2 e da TMPRSS2⁷.

A periodontite proporciona o aumento do mecanismo de aprisionamento de neutrófilos extracelulares, ditos NETS, que se relaciona ao dano tecidual por mecanismos imunológicos do próprio organismo⁷. Níveis exacerbados de NETS foram encontrados em pacientes com a forma grave da COVID-19⁷, o que associa as reações imunológicas de ambas as doenças.

A COVID-19 pode evoluir em 3 estágios: primeiramente, por ativação do sistema imune inato, em que o paciente ainda se apresenta assintomático. No segundo estágio, há sintomas da COVID-19 com agravamento progressivo e aumento da produção de anticorpos, com a conseqüente exacerbação de um processo inflamatório. O terceiro e último estágio é a ocorrência da *tempestade de citocinas*⁵. Com o avanço da doença periodontal, a quantidade de citocinas produzidas pelo organismo ao nível sistêmico é aumentada⁹. A periodontite e a COVID-19 compartilhariam a mesma via de resposta inflamatória. A doença periodontal proporcionaria maiores níveis sistêmicos de citocinas, que seriam associados a sinais e sintomas da COVID-19². Em pacientes que vieram a óbito por COVID-19, contou-se um nível elevado da IL-6 circulando pelo organismo².

Ao evoluir da revisão de literatura, ratificou-se a associação entre periodontite e agravamento da infecção por SARS-CoV-2¹³⁻¹⁴, bem como a interrelação de periodontite, COVID-19 e comorbidades^{7,14,16}. A taxa de mortalidade por COVID-19 é maior em pacientes que apresentam diabetes mellitus, hipertensão arterial, câncer, problemas circulatórios, cardíacos e renais crônicos¹⁰. Algumas das referidas comorbidades também podem ser indiretamente agravadas em decorrência da periodontite e vice versa¹⁰, a exemplo da *diabetes mellitus*.

A máxima de que a *saúde começa pela boca* é verdadeiramente útil para a prevenção de doenças bucais e sistêmicas. Pacientes que colaboram com o tratamento periodontal e mantêm higiene bucal satisfatória, podem demonstrar o declínio do nível de IL-17 nos tecidos periodontais e no sangue⁹. A busca pela higiene bucal satisfatória deve fazer parte da rotina de todos, para que se reduza o risco de conseqüências graves da COVID-19¹³. Sob a análise dos trabalhos incorporados neste estudo, os Cirurgiões Dentistas têm o dever de incentivar práticas de Promoção da Saúde e realizar procedimentos odontológicos preventivos e assistenciais visando à manutenção da saúde periodontal.

Conclusão

O estado da arte sobre a associação entre a doença periodontal e a COVID-19 aponta realmente para um efeito da primeira afecção sobre a segunda, mediante diversos aspectos:

1. Ocorre a reprodução do agente etiológico SARS-CoV-2 na mucosa bucal, especificamente em células epiteliais da bolsa periodontal. Por conseguinte, a implementação de medidas para a manutenção de higiene bucal satisfatória e a adequada terapia periodontal, reduzirão os microrganismos patogênicos, a carga viral e a disseminação do SARS-CoV-2;
2. A liberação de citocinas sistemicamente, nos quadros clínicos de periodontite, pode se somar às citocinas produzidas no curso da COVID-19 e agravar esta infecção viral;
3. Algumas comorbidades, como a *diabetes mellitus*, podem ser agravadas por periodontite não controlada e a progressão da COVID-19 é menos favorável em pacientes com comorbidades influenciadas pela periodontite.

Referências

1. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [internet]. Baltimore: Johns Hopkins University (US); [cited 2022 Sept. 28]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi AR. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? *Rev Med Virol.* 2021; 31(6): e2226. doi: 10.1002/rmv.2226.
3. Farias LS, Carvalho e Silva MF, Rocha EP, Cunha PO. Relação entre a COVID-19 e a Doença Periodontal: O que sabemos após 1 ano de pandemia? – Revisão de Literatura. *Braz J Health Rev.* 2021; 4(6): 26783-91. doi: 10.34119/bjhrv4n6-263.
4. Campisi G, Bizzoca ME, Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head Face Med.* 2021; 17(1): 16. doi: 10.1186/s13005-021-00267-1.
5. Sukumar K, Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J Int Med Res.* 2021; 49(3): 3000605211002695. doi: 10.1177/03000605211002695.
6. Elisetti N. Periodontal pocket and COVID-19: Could there be a possible link? *Med Hypotheses.* 2021; 146: 110355. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110355.

7. Silvestre FJ, Márquez-Arrico CF. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? *Front Pharmacol.* 2022; 12: 789681. doi: 10.3389/fphar.2021.789681.
8. Brock M, Bahammam S, Sima C. The relationships among periodontitis, pneumonia and COVID-19. *Front Oral Health.* 2022; 2:801815. doi: 10.3389/froh.2021.801815.
9. Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 109908. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109908.
10. Gupta S, Saarikko M, Pfützner A, Räisänen IT, Sorsa T. Compromised periodontal status could increase mortality for patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2022b; 22(3): 314. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00065-2.
11. Matuck BF, Dolhnikoff M, Maia GVA, Sendyk DI, Zarpellon A, Gomes SC, et al. Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *J Oral Microbiol.* 2020; 13(1): 1848135. doi: 10.1080/20002297.2020.1848135.
12. Shamsoddin E. Is periodontitis associated with the severity of COVID-19? *Evid Based Dent.* 2021; 22(2): 66-8. doi: 10.1038/s41432-021-0179-x.
13. Anand PS, Jadhav P, Kamath KP, Kumar SR, Vijayalaxmi S, Anil S. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol.* 2022; 93(4): 584–90. doi:10.1002/JPER.21-0272.
14. Gupta S, Mohindra R, Singla M, Khera S, Sahni V, Kanta P, et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clin Oral Investig.* 2022a; 26(2): 1361-74. doi: 10.1007/s00784-021-04111-3.
15. Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis.* 2021; 27(Suppl. 3): 768–9. doi: 10.1111/odi.13462.
16. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2021; 48(4): 483-91. doi: 10.1111/jcpe.13435.
17. Ather A, Patel B, Ruparel NB, Diogenes A, Hargreaves KM. Coronavirus disease 19 (COVID-19): Implications for clinical dental care. *J Endod.* 2020; 46(5): 584-95. doi: 10.1016/j.joen.2020.03.008
18. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14578. doi: 10.1111/dth.14578.

Endereço para correspondência:

Rívea Inês Ferreira-Santos
Distrito Sanitário Sudoeste,
Avenida Ana Beatriz Bierrembach, 123 – Vila Mimosa
Campinas – SP, CEP 13050-060
Brasil

E-mail: rivea.ferreira@docente.unip.br

Recebido em 7 de dezembro de 2023
Aceito 14 de dezembro de 2023