

A doença periodontal como um fator agravante para a COVID-19

Periodontal disease as a worsening factor for COVID-19

DOI:10.34119/bjhrv7n1-031

Recebimento dos originais: 01/12/2023

Aceitação para publicação: 03/01/2024

Thaise Batista França

Graduada em Odontologia

Instituição: Universidade São Judas Tadeu

Endereço: Praça Dr. João Borges, sn, Centro, Caturama - BA

E-mail: ta.thaise@hotmail.com

Karoline Rocha da Silva

Pós-Graduada em Implantodontia

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic

Endereço: Largo do Rosario, 107, Centro, Mairiporã - SP

E-mail: rskaroline@hotmail.com

Alan Oliveira Pereira

Residente em Ortopedia e Traumatologia

Instituição: Hospital Santo Antônio - Obras Sociais Irmã Dulce (HSA - OSID)

Endereço: Av. Dendezeiros do Bomfim, 161, Roma, Salvador - BA

E-mail: alan_medxxii@hotmail.com

Fabricio Hallef Fontes Pedroso

Pós-Graduando em Implantodontia pela Universidade São Judas Tadeu

Instituição: Moretto Clínica Odontológica

Endereço: R. Dom Luís Felipe de Orleans, 763, Vila Mariana, São Paulo - SP

E-mail: fabriciopedrosodontista@gmail.com

Yeska Gabriele Silva Nascimento

Graduada em Odontologia

Instituição: Universidade São Judas Tadeu

Endereço: Rua Maria Lúcia Pettit, 04, Jd Kellarux, São Paulo - SP

E-mail: yeskagabriele99@outlook.com

RESUMO

Recentemente, vários estudos sugeriram hipóteses para a potencial ligação inicial entre periodontite e complicações da COVID-19. Pode-se especular que um aumento nas bactérias periodontopatogênicas devido à má higiene oral agrava o quadro da COVID-19, já que as bactérias periodontopatogênicas podem influenciar na infecção por SARS-CoV-2 por aumentar a expressão de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que funcionam como um receptor para o coronavírus. Outra sugestão, que sustenta esse vínculo, são fatores de risco compartilhados, que incluem obesidade, idade, diabetes e hipertensão, entre outros. As superinfecções bacterianas são comuns em casos graves de COVID-19 e a tempestade de citocinas que ocorrem nesta doença tem muitos componentes comuns com o perfil de expressão de citocinas da doença periodontal, diante dessa

semelhança observada na resposta inflamatória, podemos sugerir que há um relacionamento potencial entre COVID-19 e DP. O presente estudo foi composto mediante a compilação de 14 (quatorze) artigos publicados, em 2020 e 2021 e tem como principal objetivo realizar um levantamento bibliográfico através de uma revisão de literatura integrativa sobre uma possível relação entre doença periodontal e COVID-19, uma vez que o conhecimento sobre a conexão, se houver, entre a microbiota oral e complicações de COVID-19, são urgentes e necessários para estabelecer a importância da higiene oral e doenças bucais pré-existentes na gravidade e risco de mortalidade de COVID-19.

Palavras-chave: periodontite, doença periodontal, COVID-19.

ABSTRACT

Recently, several studies have suggested hypotheses for the potential initial link between periodontitis and COVID-19 complications. It can be speculated that an increase in periodontopathogenic bacteria due to poor oral hygiene aggravates the COVID-19 picture, as periodontopathogenic bacteria can influence SARS-CoV-2 infection by increasing the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which function as a receptor for the coronavirus. Another suggestion, which sustains this bond, are shared risk factors, which include obesity, age, diabetes and hypertension, among others. Bacterial superinfections are common in severe cases of COVID-19 and the cytokine storm that occurs in this disease has many common components with the cytokine expression profile of periodontal disease, given this similarity observed in the inflammatory response, we can suggest that there is a potential relationship between COVID-19 and PD. The present study was composed by compiling 14 (fourteen) published articles in 2020 and 2021 and aims to conduct a bibliographic survey through an integrative literature review on a possible relationship between periodontal disease and COVID-19, as knowledge on the connection, if any, between oral microbiota and COVID-19 complications is urgent and necessary to establish the importance of oral hygiene and pre-existing oral diseases in the severity and risk of COVID-19 mortality.

Keywords: periodontitis, periodontal disease, COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia foram relatados na China associados a um novo coronavírus, que foi identificado como "síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2" (SARS – CoV-2), que é filogeneticamente relacionado à classe de vírus que causa a síndrome respiratória aguda, incluindo SARS-COV e MERS-COV. Mais tarde, em janeiro de 2020, a doença foi denominada "COVID-19"¹. COVID-19 foi declarado pandemia pela OMS em 11 de março de 2020² e resultou em um enorme fardo sobre a sociedade e os órgãos de saúde³. O vírus foi transmitido de uma pessoa para outra por meio de contato direto ou indireto⁴, se espalhou rapidamente pelo mundo e hoje é considerada uma grande ameaça à saúde pública global⁵ causando pânico mundial devido à sua gravidade e rápida transmissão. Em poucos meses, se tornou emergência em saúde pública devido ao aumento no número de casos e a alta mortalidade, na ausência de tratamento eficaz⁶ e definitivo. Sobre tudo afetou

gravemente todos os órgãos de saúde de todos os países, e além disso cada indivíduo enfrenta vários problemas graves, no âmbito econômico e emocional⁴. Nenhum tratamento específico ainda é acessível, no entanto, as medidas envolvem restrição de deslocamento de pessoas, distanciamento social, isolamento do paciente quando contaminado e apoio à supervisão médica durante todo o curso da doença⁹.

Embora jovens adultos possam ser infectados com SARS-CoV-2, o risco de desenvolver a doença em sua forma grave aumenta com o envelhecimento. Adultos com mais de 65 anos de idade representam 80% das hospitalizações e têm um maior risco de morte em comparação com pacientes mais jovens⁵. De todos os infectados, uma porcentagem induz estado crítico, considerando a presença de comorbidade ou condição pré-existente, alguns exemplos são: diabetes, hipertensão, obesidade, asma, gravidez, doenças pulmonares, doenças hepáticas, disbiose oral, envelhecimento e gênero².

A COVID-19 afeta pessoas de diferentes maneiras, com pacientes exibindo uma variedade de sintomas e gravidade⁹. A maioria dos pacientes apresentam sintomas leves, no entanto, alguns podem desenvolver doença grave como pneumonia, edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), disfunção de múltiplos órgãos ou mesmo a morte². O período médio para o aparecimento dos sintomas de COVID-19 é de cerca de 5,2 dias e o aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias tais como interleucinas e fator de necrose tumoral- α (TNF α) é a razão para o aumento da gravidade da doença em pacientes criticamente enfermos¹⁰. Uma característica saliente do COVID-19 é sua capacidade de desencadear uma reação imunológica excessiva no hospedeiro, denominada 'tempestade de citocina', que causa extensos danos aos tecidos, particularmente no tecido conjuntivo dos pulmões¹¹. Sendo assim, em casos graves de infecção por COVID-19, uma das principais causas de morte são falhas respiratórias associadas a inflamação excessiva (46,91%)⁵.

A doença periodontal é uma doença infecciosa e inflamatória multifatorial crônica que não só leva à destruição dos tecidos de suporte do dente, mas também pode ter efeitos adversos sistêmicos⁸, sendo considerada a principal causa de perda dentária e disfunção mastigatória em adultos. A gravidade da DP aumenta gradualmente com a idade, mostrando um aumento entre 30 e 40 anos de idade⁵. Esta doença é caracterizada por não resolução da inflamação crônica em resposta a uma disbiose no biofilme subgengival¹², que ocorre devido ao desequilíbrio entre a comunidade microbiana e o hospedeiro, nomeada disbiose ou resposta inflamatória exacerbada pelo anfitrião¹⁰. A DP é uma das doenças bucais mais comuns, que é causada devido a diferentes fatores etiológicos e pode ser chamada de doença oral pandêmica⁴, devido a sua alta prevalência.

Como consequência da má higiene oral, bactérias no biofilme desencadeiam uma reação inflamatória local e uma complexa rede de citocinas pró-inflamatórias promove o recrutamento de neutrófilos e outras células no local da infecção. Assim, a principal consequência da doença periodontal é a destruição do periodonto frente ao processo de resposta imune do hospedeiro contra bactérias patogênicas⁵. Além disso, a DP também aumenta o sistema de carga inflamatória sistêmica, à medida que os tecidos periodontais inflamados liberam citocinas pró-inflamatórias derivadas do hospedeiro e meios de destruição de tecidos para o sistema circulatório, isso pode ativar a reação de fase aguda no fígado e amplifica a inflamação sistêmica⁸. A inflamação crônica frequentemente leva à inflamação sistêmica de baixo grau e níveis aumentados de citocinas, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), Interleucina (IL) - 1 β , IL-4, IL-6 e IL-10, bem como CRP e ferritina¹². Vários estudos sugerem que citocinas ou produtos microbianos liberados sistemicamente em resposta à infecção oral causa inflamação em órgãos distantes, o que aumenta o desenvolvimento de doenças sistêmicas, como doença de Alzheimer, diabetes, doença cardíaca aterosclerótica e doença cerebrovascular¹¹.

A doença periodontal compartilha muitos fatores de risco com outras doenças, como tabagismo, estresse, dieta não saudável, controle glicêmico ou determinantes genéticos e socioeconômicos, no entanto, mecanismos específicos e patológicos foram identificados ligando diretamente a DP a essas comorbidades, como a translocação de patógenos para o sangue (por exemplo, bacteremia), inflamação sistêmica e autoimune induzindo danos¹². Uma vez que colonizam órgãos distantes, as bactérias orais podem contribuir para o início da doença nesses órgãos. Estudos anteriores demonstraram uma associação entre graves doença periodontal e pneumonia adquirida em hospital, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) e acidente vascular cerebral⁵. Entretanto, há evidências de que o tratamento periodontal leva a uma melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 e síndrome metabólica, bem como função renal melhorada associada ao diabetes e também melhora o equilíbrio do metabolismo de lipídios e glicose e biomarcadores associados à aterosclerose, como PCR sérica, IL-6, níveis de fibrinogênio e IL-1 β ¹², somado a isso, o tratamento periodontal também pode prevenir o aparecimento e agravamento da pneumonia por aspiração, DPOC e influenza¹³.

Recentemente, vários estudos sugeriram hipóteses para a potencial ligação inicial entre periodontite e complicações da COVID-19⁸. Pode-se especular que um aumento nas bactérias periodontopatogênicas devido à má higiene oral agrava COVID-19, já que as bactérias periodontopatogênicas podem influenciar na infecção por SARSCoV2 por aumentar a expressão de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que funciona como um receptor para o coronavírus³. Outra sugestão, que sustenta esse vínculo, são fatores de risco

compartilhados, que incluem obesidade, idade, diabetes e hipertensão^{3, 11} entre outros. As superinfecções bacterianas são comuns em casos graves de COVID-19⁸ e a tempestade de citocinas que ocorrem nesta doença tem muitos componentes comuns com o perfil de expressão de citocinas da doença periodontal⁸, diante dessa semelhança observada na resposta inflamatória, podemos sugerir que há um relacionamento potencial entre COVID-19 e DP. Além disso, há uma evidência crescente de coinfeção bacteriana em hospitalizações por COVID-19, enquanto pneumonia associada ao ventilador também é uma complicação relatada de pacientes hospitalizados com COVID-19. Disbiose oral como resultado de aumento do biofilme dentário na DP pode fornecer um ambiente para transporte oral de patógenos respiratórios e causar complicações da COVID-19³, portanto, pacientes com doença periodontal são mais propensos a desenvolver pneumonia adquirida em hospitais do que indivíduos saudáveis¹¹. Os mecanismos pelos quais o microbiota oral pode influenciar a doença respiratória é complicado e multifatorial, sendo afetado simultaneamente pelo ambiente, hospedeiro e fatores microbianos⁷. Melhorar a higiene oral associando à cuidados profissionais de saúde bucal frequentes reduzem a progressão ou ocorrência de doenças respiratórias, principalmente na população idosa e em unidades de terapia intensiva. Dessa maneira, tais medidas podem influenciar positivamente no controle e redução dos quadros graves de COVID-19¹³.

2 METODO

A presente revisão de literatura foi composta mediante a compilação de 14 (quatorze) artigos publicados, em 2020 e 2021 (busca encerrada em 06 de abril de 2021), limitando-se às línguas portuguesa e inglesa, utilizando-se como temáticas os termos “doença periodontal”, “periodontal diseases” e “COVID-19”, nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, após a leitura do texto completo e entendimento relacionado à temática proposta.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Bertolini e colaboradores em 2020, destacaram que a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) foi considerada o principal receptor para a entrada do SARSCoV-2 nas células humanas, e sabe-se que estão presentes não apenas nos pulmões, mas também na mucosa nasofaríngea, células salivares e células epiteliais orais. Além disso, parece haver evidências recentes mostrando que o fluido crevicular das bolsas periodontais de pacientes com doença periodontal podem abrigar SARSCoV2 e atuar como um potencial reservatório para o aumento da carga viral na cavidade oral de pacientes COVID-positivos. Os autores observaram

também que a DP ativa pode contribuir para a ligação do vírus e infecção do tecido devido à expressão elevada de proteases como furina e catepsina L, que desempenham um papel importante em permitir que o SARS-CoV-2 se ligue aos receptores ACE-2 e facilitando a fusão endossomal nas células hospedeiras. Os autores concluem que para combater a pandemia de COVID-19 de forma eficiente, é crucial reduzir a propagação da infecção não só realizando medidas extraordinárias de prevenção e segurança, mas também identificando possíveis reservatórios de vírus em pacientes COVIDpositivos, bem como identificar potenciais alvos para intervenção antiviral em Infecção por SARS-CoV-2. Este novo ponto de vista e de duas publicações recentes no campo periodontal destacam que a terapia periodontal pode ser considerada um parâmetro de cuidado no manejo clínico global de pacientes COVID-positivos, visando a redução do reservatório viral nas bolsas periodontais. O tratamento periodontal ativo pode diminuir a expressão de furina e catepsina L, reduzindo a capacidade do SARSCoV2 de infectar as células hospedeiras.

Rubio e colaboradores, em 2020, desenvolveram um trabalho onde a proposta era avaliar se a doença periodontal (DP) poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento grave da COVID-19 devido aos fatores de risco compartilhados. O histórico médico oral da DP pode ser uma característica para identificar um grupo de risco da COVID-19 grave. A relação sugerida entre DP e COVID-19 grave, são doenças que podem estar conectadas a fatores de risco estreitamente compartilhados entre elas. A maioria das comorbidades e fatores de risco relatados em pacientes com COVID-19 grave, também agrava o desenvolvimento de DP. Algumas dessas comorbidades foram citadas no decorrer do trabalho, sendo elas o fator envelhecimento, diabetes mellitus, hipertensão e doenças cardiovasculares, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fumantes, asmáticos, HIV, disbiose oral, etc, como fatores importantes relacionados tanto com a DP quanto com a COVID-19 grave. Foi relatado que pacientes hospitalizados com intubação ou algum outro mecanismo invasivo para salvar a vida do paciente, prejudicou sua saúde bucal. Além disso, existem outros fatores de risco como o uso de drogas rotineira ou experimental para atacar o vírus SARS-CoV-2, falta de higiene oral e outras comorbidades que produzem disbiose da microbiota oral que pode desencadear doenças bucais como doença periodontal. Dentro de uma análise metagenômica de pacientes com doença COVID-19 grave foi relatado o surgimento de gêneros *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, que estão associados com a doença periodontal. Além disso, o trabalho mostra que algumas pesquisas sugeriram que o vírus reconhece o receptor ACE-2, que está localizado na nasofaringe, como também na mucosa oral. Portanto, a entrada do vírus pode subverter o sistema imunológico e a microbiota oral do hospedeiro, desencadeando uma disbiose que

permite uma superinfecção, compreendendo assim a associação do DP com COVID-19 grave. Há evidências suficientes para propor que a DP atue como um fator de risco para COVID-19. Contudo, os autores sugerem que estudos futuros sobre o estado periodontal de pacientes com COVID-19, incluindo formulários de leve a grave, poderia permitir a identificação oportuna de pessoas em risco da doença grave e geração de recomendações relevantes.

Larvin e colaboradores, em 2020, realizaram um estudo com o objetivo de quantificar o impacto da doença periodontal na admissão hospitalar e mortalidade durante a pandemia da COVID-19. O estudo extraiu participantes do UK Biobank que haviam realizado um teste para COVID-19 entre março e junho de 2020 (n = 13.253), dos quais 1.616 foram positivos para COVID-19 (12%) e 11.637 eram negativos para COVID-19 (88%). Indicadores orais de saúde de gengivas doloridas ou sangrando e dentes soltos foram usados como substitutos para DP, participantes que não relataram nenhum dos indicadores mencionados foram usados como controle. Regressões logísticas multivariadas foram utilizadas para obter razões de probabilidades brutas e ajustadas de infecção por COVID-19, subsequente admissão hospitalar e mortalidade ajustado para dados demográficos, IMC, biomarcadores, estilo de vida e comorbidades. Dores e sangramento na gengiva e dentes soltos foram relatados em 2,7, 11,2 e 3,3% dos participantes com infecção por COVID-19, respectivamente. Risco de infecção por COVID-19 em participantes com gengivas doloridas ou sangrando e dentes soltos em comparação com os controles não aumentou. Participantes positivos para a COVID-19 com gengivas doloridas ou sangrando tiveram um maior risco de mortalidade, mas não admissão hospitalar. Os participantes com dentes soltos não apresentaram maior risco de admissão hospitalar ou mortalidade em comparação ao grupo controle. Por fim, os autores concluíram com base nos resultados apresentados que não havia evidências suficientes para ligar a doença periodontal com um aumento do risco de infecção por COVID-19. No entanto, entre os participantes positivos para COVID-19, foi significativamente maior a mortalidade para participantes que apresentavam a doença periodontal. Os autores acreditam que a utilização de registros de pacientes odontológicos e hospitalares vinculados melhorariam a compreensão do impacto da DP em resultados relacionados a COVID-19.

Siddharthan e colaboradores em 2020, avaliaram a associação entre DP e COVID 19, a semelhança observada na via de resposta inflamatória mostra que existe uma relação potencial entre as doenças, descobriu-se que há uma associação de consequência desfavorável da COVID-19 ao iniciar a tempestade de citocinas, que são elementos próximos com o perfil de citocinas de DP. Observou-se que a resposta inflamatória de células T helper 17 é observada na tempestade de citocinas e resultados desfavoráveis em edema pulmonar, que danifica o

tecido e eleva à infecção do pulmão causada por SARS-CoV-2. Verificou-se elevada geração de IL-17 entre indivíduos que têm gengivite e DP, quando comparadas com indivíduos saudáveis, além disso, níveis mais elevados de IL-17 são vistos no soro de um indivíduo que tem doença periodontal. Esta apoia a realidade de que níveis mais elevados de citocinas, que são encontrados no tecido da gengiva inflamado, replica no nível de citocina sistêmica. Sobre COVID-19, indivíduos que possuem manifestação elevada e precisam de internação em UTI, mostra inclinação nos níveis de citocinas. Indivíduos que têm DP tem alta chance de desenvolver pneumonia adquirida em hospital, portanto, melhorar a higiene oral ajuda a declinação de colonização ao longo da região orofaríngea e reduz a complicação do sistema respiratório, o que é mais significativo nos indivíduos mais velhos e os pacientes internados em UTI, pois estes indivíduos são mais suscetíveis a obter complexidades sérias que estão associadas a COVID19. Com base nos estudos parece evidente que a saúde periodontal tem um efeito indireto sobre COVID-19, por isso, deve ser dada importância para manter saúde periodontal e manter uma higiene bucal cuidadosa e boa na situação de COVID-19. Martinez e colaboradores em 2021, observaram que a disseminação de bactérias periodontopatogênicas para o trato respiratório inferior pode criar condições para infecção pulmonar grave por COVID-19, visto que a disseminação dessas bactérias nos pulmões pode aumentar o acúmulo de células senescentes relacionadas à idade e facilitar a fixação de células SARS-CoV-2 de forma mais eficiente e a sua replicação. Os autores também consideraram como a senescência prematura induzida por bactérias periodontopatogênicas poderia influenciar o curso da infecção pulmonar por COVID-19, portanto, a identificação de DP severa ativa pode ser um parâmetro clínico oportuno e válido para a estratificação de risco de pacientes idosos com COVID-19. Além de destacar o papel da saliva como reservatório para bactérias periodontopatogênicas e SARS-CoV-2. Os autores concentraram-se no papel potencial da infecção bacteriana periodontal pré-existente na gravidade de COVID-19 em pessoas idosas. Especificamente, destacaram que *Porphyromonas translocadas gingivalis*, um patógeno periodontal proeminente com maior prevalência em adultos mais velhos, pode facilitar a replicação do SARS-CoV-2 em células pulmonares por meio de diferentes mecanismos. Também consideraram como a inoculação de patógenos orais no trato respiratório durante a ventilação mecânica invasiva pode agravar a inflamação pulmonar mediada por SARS-CoV-2 e a resposta imunológica. Além disso, observaram que a mucosa oral desempenha um papel crucial como portal para infecção por SARS-CoV-2, uma vez que as células epiteliais orais expressam altamente ACE2, ressaltando que ACE2 é crucial para a ligação e replicação das células SARS-CoV-2. Os autores concluíram que pacientes mais velhos podem apresentar aumento da gravidade de

COVID-19, entretanto, isso permanece mal-entendido. Por outro lado, o status periodontal dos idosos foi esquecido. Dado que a má higiene oral e a aspiração de bactérias periodontopatogênicas podem agravar infecção pulmonar por COVID-19, higiene bucal adequada pode ser um fator crucial para prevenir a exacerbação da inflamação pulmonar. Além disso, a diminuição da carga viral na cavidade oral pode reduzir o risco de transmissão de SARS-CoV-2 e o uso de enxágues bucal podem impedir a disseminação do COVID-19. Embora vários fatores estejam implicados na patogênese da infecção pulmonar por COVID-19 grave, a higiene oral deficiente e a doença periodontal são parâmetros importantes a serem considerados em pessoas idosas com COVID-19.

Bao e colaboradores em 2020, descreveram os patógenos, ou seja, vírus, bactérias e fungos, envolvidos em co-infecções de pacientes com COVID-19, enfatizando o papel potencial do microbioma oral no prognóstico desses pacientes. A lavagem broncoalveolar (BALF) de pacientes com COVID-19 revelou a presença de níveis elevados de bactérias comensais orais e respiratórias superiores e é bem conhecido que um eixo de aspiração pulmonar-oral é um fator-chave que leva a muitas doenças infecciosas e, supõe-se que a cavidade oral seja um reservatório para patógenos potenciais que estão envolvidos no local e em doenças sistêmicas. O sequenciamento revelou que os grupos de bactérias *Leptotrichia buccalis*, *Veillonella parvula*, *Capnocytophaga gingivalis* e *Prevotella Melaninogenica* foram super-representados no BALF de paciente com COVID-19. A microbiota mencionada pode ser encontrada na cavidade oral humana, com o nível elevado de bactérias orais encontradas no BALF de pacientes COVID-19, é importante notar que ocorre a coinfeção entre microbiota e SARS-CoV-2 nos pulmões dos pacientes. Estudos em casos confirmados de SARS mostraram que a coinfeção foi uma das maiores complicações, especialmente em quem passou por internação prolongada, ventilação mecânica de longo prazo e terapia com glicocorticóides, que são fatores de risco para infecção oportunista, visto que pessoas em repouso de longo prazo não conseguem tossir tão facilmente ou tão bem, o que permite o muco acumulado pode estagnar e reduzir a depuração de agentes potencialmente patogênicos e irritantes. Os autores observaram que as principais vias de entrada da microbiota oral nas vias aéreas são fatores de risco, como higiene oral deficiente, tosse, aumento da inalação em condições normais ou anormais e ventilação mecânica, além da hipóxia pulmonar que estimula o crescimento de anaeróbios e anaeróbios facultativos derivados de microbiota oral. Devido a diferentes fatores de risco, vários tipos de microrganismos orais podem ser detectados nos pulmões, como *Treponema denticola*, *P. gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Veillonella parvula*, que são patógenos periodontais detectados nos pulmões de pacientes de

UTI. Muitos estudos relataram que o principal mecanismo fisiopatológico para o desenvolvimento de VAP (pneumonia associada ao ventilador) é a colonização orofaríngea, visto que no processo de intubação orotraqueal, as bactérias podem migrar rapidamente da cavidade oral e do trato respiratório superior para os pulmões, a VAP frequentemente ocorre em pacientes que requerem ventilação mecânica, levando a alta mortalidade, com uma incidência de 5% a 67% e a hipóxia criada no pulmão desses pacientes é um ambiente adequado para o crescimento de bactérias anaeróbias, incluindo as da microbiota oral, portanto, mais atenção deve ser dada a infecções potenciais decorrentes da microbiota oral antes, e durante a ventilação mecânica. Os autores destacam ainda que a *Prevotella* está envolvida no aumento da gravidade clínica de COVID-2019, ou seja, a *Prevotella* desempenha um papel no surto COVID-2019 e deve-se prestar atenção a compreender os mecanismos da doença e melhorar os resultados do tratamento, visto que a inflamação pulmonar foi associada ao enriquecimento do microbioma pulmonar com *Prevotella*, estes organismos principalmente ativa o receptor toll-like 2 e aumenta a expressão de citocinas inflamatórias, incluindo IL-23 e IL-1. Os estudos demonstram que as manifestações patológicas como hemorragia intrapulmonar, necrose e a infiltração de neutrófilos ocorre após infecção por *P. gingivalis* e também o dano do tecido pulmonar está associado à resposta inflamatória sistêmica, manifestado por níveis elevados de TNF, IL-6, IL-17 e Proteína C reativa, e essas lesões patológicas são significativamente dependente da atividade de *P. gingivalis*, além disso o SARS-CoV2 também pode induzir respostas imunológicas excessivas e aberrantes não eficazes do hospedeiro que estão associados a patologia pulmonar grave e levam à morte, portanto, distúrbios imunológicos e estimulação inflamatória crônica de longo prazo provavelmente serão a chave condutiva para um mau prognóstico, no entanto, mais estudos de mecanismo são necessários para confirmar isso. Os autores concluem que existem muitas questões importantes não resolvidas no campo das coinfeções inclusive que os maus hábitos de higiene oral podem levar ao acúmulo de muitos microrganismos periodontais na cavidade oral e a disbiose oral pode acelerar o declínio da função pulmonar, portanto, medidas de higiene oral, como a remoção de cálculo e biofilme da língua, ajuda a reduzir isso, principalmente para proteger as pessoas que são vulneráveis a infecções respiratórias. No entanto, as diretrizes atuais para a gestão de COVID-19 quase não enfatizam os cuidados bucais.

Räisänen e colaboradores em 2020, observaram que os estudos mostraram a DP como uma inflamação crônica de baixa carga sendo associada a várias doenças a DP como uma inflamação crônica de baixa carga sendo associada a várias doenças sistêmicas crônicas, incluindo diabetes, doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão

e câncer. Essas mesmas doenças, bem com a velhice, são fatores de risco para graves infecções por COVID-19. Este estudo avaliou se o teste não invasivo do fluido oral do ponto de contato baseados em biomarcadores, como a metaloproteinase de matriz ativa 8 (aMMP-8), poderia ser benéfico para a triagem interdisciplinar e identificação de indivíduos com DP grave e colapso periodontal ativo durante a pandemia de COVID-19 para encaminhá-los à prevenção da doença periodontal direcionada. Com isso teriam uma estratégia de saúde bucal preventiva proposta com testes pontuais para mitigar o risco de efeitos adversos sistêmicos da DP e possivelmente também o risco de infecções graves por COVID19, especialmente entre pacientes mais velhos e aqueles com condições de saúde subjacentes. Além disso, também pode aumentar a conscientização sobre a DP entre os indivíduos e incentivá-los a buscar cuidados bucais antes que a mesma progrida para um estágio grave, afinal, a DP é uma das doenças mais prevalentes no mundo. Por fim, o estudo apresentou uma tecnologia de ponto de atendimento de fluido oral rápido com base em AMMP-8 que teve resultados exitosos no diagnóstico da doença periodontal. Existem dados suficientes para garantir pesquisas adicionais para determinar os benefícios do uso do teste de ponto de atendimento AMMP-8 também fora do consultório do dentista, por exemplo, nas mãos de profissionais médicos em relação a doenças crônicas sistêmicas, como diabetes e DCV. Finalmente, se houver uma causalidade entre DP e infecções graves por COVID-19, a análise de fluido oral AMMP-8 pode ajudar a avaliar o risco de deterioração e complicações. Portanto, novas pesquisas sobre a associação entre os níveis de AMMP-8 em fluidos orais e a gravidade de COVID-19 parece importante.

Sampson e colaboradores em 2020, investigaram a conexão entre complicações da COVID-19, saúde bucal e doença periodontal, assim como as comorbidades mais elevadas do risco de complicações do COVID-19 também causa desequilíbrios no microbioma oral e aumenta o risco de doença periodontal. Analisaram também a conexão entre a alta carga bacteriana na boca e complicações pós virais, e como melhorar a saúde bucal pode reduzir o risco de complicações do COVID-19. As quatro principais comorbidades associadas com o risco aumentado de complicações e morte por COVID-19 também estão associadas com biofilmes orais alterados e DP, daí porque a ligação entre a pobre saúde bucal e complicações de COVID-19 é sugerido.

Bactérias periodontopatogênicas implicam na inflamação sistêmica, bacteremia, pneumonia e até morte, e essas bactérias estão presentes no metagenoma de pacientes gravemente infectados com SARS-CoV-2. Mais pesquisas devem ser realizadas sobre a conexão, se houver, entre o microbioma oral e complicações de COVID-19, tais pesquisas são urgentes e necessárias para estabelecer a importância da higiene oral e doenças bucais pré-

existentes na gravidade e risco de mortalidade de COVID-19. Sugere-se que a má higiene oral seja considerada um risco para complicações pós virais, particularmente em pacientes já predispostos a biofilmes alterados devido a diabetes, hipertensão ou doença cardiovascular. Recomenda-se que a higiene oral seja mantida, se não melhorada, durante uma infecção por SARSCoV-2, a fim de reduzir a carga bacteriana patogênica na cavidade oral e o risco potencial de uma superinfecção bacteriana. Bactérias presentes em pacientes com COVID-19 grave estão associadas com a cavidade oral e a melhora da higiene oral pode desempenhar um papel na redução do risco de complicações.

Cruz e colaboradores em 2020, realizaram um estudo onde os critérios de inclusão foram usados para avaliar a associação entre mediadores, alterações sistêmicas, doenças respiratórias, pneumonia, doença cardíaca, arteriosclerose, nascimento parto prematuro, COVID-19 e como critério de exclusão, artigos científicos que não tiveram associação entre mediadores inflamatórios, alterações sistêmicas, doenças respiratórias, pneumonia, doença cardíaca, arteriosclerose, parto prematuro e odontologia hospitalar. Os autores relatam que a principal causa da inflamação patogênica de COVID-19 é a indução de uma cascata de citocinas, sugerindo a comparação de proteínas virais de SARS-CoV e SARS-CoV-2 por sua capacidade de modular respostas pró-inflamatórias. Entre as respostas do hospedeiro ao vírus, há relatos de níveis aumentados de marcadores inflamatórios com proteína C reativa e citocinas pró-inflamatórias. Hipertensão arterial crônica, doença pulmonar obstrutiva, diabetes e doenças cardíacas como fatores de risco para o agravamento da COVID19, associando o aumento de fatores inflamatórios tais como interleucinas, fator de necrose tumoral- α e proteína C reativa com o agravamento da doença. Apesar das pesquisas mostrarem que existem biológico e imunológico plausibilidade da ação próinflamatória de mediadores de origem periodontal no corpo do hospedeiro, no entanto, em pacientes com COVID-19 em estado crítico, os autores sugerem que mais estudos são necessários para evidenciar esta relação.

Botros e colaboradores em 2020, observaram que a maioria dos pacientes com complicações graves de COVID-19 tem condições subjacentes, como obesidade, diabetes e hipertensão. A pesquisa também mostrou que a saúde bucal precária pode aumentar complicações de doenças sistêmicas como diabetes, doença renal crônica e doença hepática. Embora COVID-19 possa afetar vários órgãos do corpo, incluindo os rins e o fígado, a principal causa de mortalidade é devida à capacidade do SARSCoV-2 de infectar o trato respiratório, levando a pneumonia grave. Observaram também que a cavidade oral é um reservatório significativo para patógenos respiratórios, e pacientes com doença periodontal são mais propensos a desenvolver pneumonia adquirida em hospitais do que indivíduos saudáveis.

Vários mecanismos podem explicar a capacidade dos patógenos orais para agravar a infecção pulmonar, incluindo aspiração de patógenos para o trato respiratório inferior, especialmente em indivíduos de risco. Portanto, melhorar a higiene oral pode reduzir a colonização orofaríngea e o risco de doenças respiratórias. Além disso, os autores destacam que pacientes com COVID-19 apresentam sintomas de febre, tosse, dispneia e outras complicações associadas à síndrome do desconforto respiratório agudo, entretanto, uma característica saliente do COVID-19 é sua capacidade de desencadear uma reação imunológica excessiva no hospedeiro, denominada 'tempestade de citocinas', que causa danos extensos aos tecidos, particularmente no tecido conjuntivo dos pulmões. Paralelamente, há evidências crescentes de um link entre DP e doenças sistêmicas não orais, vários estudos sugerem que citocinas ou produtos microbianos liberados sistemicamente em resposta à infecção oral causa inflamação em lugares distantes, o que aumenta o desenvolvimento de doenças sistêmicas. Os autores concluíram que adultos mais velhos e pessoas de qualquer idade com problemas médicos graves como doença pulmonar crônica, diabetes, doenças cardíacas condições ou doença renal crônica estão em alto risco de desenvolver doença grave devido à infecção por SARS-CoV-2. Ao mesmo tempo, a má saúde bucal aumenta o risco de desenvolver as mesmas condições médicas. Portanto, melhorar a saúde bucal em pessoas de qualquer idade, reduzindo o risco de não desenvolver doenças sistêmicas orais, podem reduzir a morbidade por COVID-19, embora a associação entre saúde bucal e a gravidade dos sintomas de COVID-19 parecer lógica, é necessário mais pesquisas para demonstrar a associação.

Marouf e colaboradores em 2021, realizaram um estudo de caso-controle onde foi usando o sistema nacional de prontuários eletrônicos de saúde do Estado do Qatar entre fevereiro e julho de 2020. Os casos foram definidos como pacientes que sofreram complicações COVID-19 (óbito, UTI admissões ou ventilação assistida), e os controles foram COVID-19 pacientes que receberam altas sem maiores complicações. As condições periodontais foram avaliadas usando radiografias da mesma base de dados. Associações entre DP e complicações pela COVID-19 foram analisadas usando modelos de regressão logística ajustados para demonstração de fatores gráficos, médicos e comportamentais. No total, 568 pacientes foram incluídos. Depois de ajustar para possíveis fatores de confusão, DP foi associada à complicação COVID19, incluindo morte, admissão na UTI e necessidade de ventilação assistida. Da mesma forma, os níveis sanguíneos de glóbulos brancos, dímero D e a proteína C reativa foram significativamente maiores em pacientes COVID-19 com DP. Com esses resultados apresentados os autores concluíram que a doença periodontal foi associada a maior risco de

admissão na UTI, necessidade de ventilação assistida e morte de pacientes COVID-19, e com aumento dos níveis sanguíneos de biomarcadores ligados a piores resultados da doença.

Takahashi e colaboradores em 2021, observaram que as bactérias periodontopatogênicas estão envolvidas em doenças respiratórias, incluindo pneumonia de aspiração e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e outras doenças sistêmicas, como diabetes e doenças cardiovasculares. Pacientes com essas doenças têm uma taxa de agravamento e mortalidade de COVID-19 aumentadas, porque a aspiração de bactérias periodontopatogênicas induz a expressão da enzima conversora de angiotensina 2, um receptor para SARS-CoV-2, e produção de citocinas inflamatórias na parte inferior trato respiratório, a má higiene oral pode levar ao agravamento da COVID-19. Por outro lado, os cuidados bucais, incluindo o tratamento periodontal, previnem o aparecimento de pneumonia e influenza e a exacerbação da DPOC. A chance reduzida de receber cuidados orais profissionais devido a longo prazo hospitalização de pacientes com COVID-19 pode aumentar o agravamento risco de infecção no trato respiratório inferior. Pode-se supor que bactérias periodontopatogênicas estão envolvidas no agravamento de COVID-19 e portanto, o manejo de uma boa higiene oral contribui potencialmente para sua prevenção. Os autores concluem que a gravidade e mortalidade de COVID-19 são maiores nos indivíduos infectados com SARS-CoV-2 com comorbidades, como DPOC, pneumonia, diabetes e doenças cardiovasculares, ressaltando que todas as doenças estão intimamente relacionadas à DP e bactérias periodontopatogênicas. Além disso, o SARS-CoV-2 pode invadir facilmente o tecido periodontal de um paciente com lesões periodontais quando há sangramento, que é a entrada de bactérias periodontopatogênicas e endotoxinas nos vasos sanguíneos e podem levar à bacteremia e endotoxemia, aumentando assim a gravidade de COVID-19 em indivíduos com infecção moderada por SARS-CoV-2. Embora as bactérias periodontopatogênicas tenham induzido a expressão de ACE2 via células epiteliais respiratórias, é importante garantir o envolvimento de bactérias periodontopatogênicas no agravamento de COVID-19. No entanto, na medida em que a má higiene oral pode estar contribuindo para o agravamento de COVID-19, o tratamento da doença periodontal e a manutenção de uma boa higiene são cruciais para manter a saúde geral.

Santos e colaboradores em 2020, realizaram uma revisão de literatura construída mediante a compilação de 10 (dez) artigos encontrados nas bases de dados Pubmed e Science Direct, sobre as evidências crescentes de uma possível relação entre a doença periodontal (DP) e a COVID-19, não somente por serem patologias que evoluem a partir do quadro inflamatório, que é em que se ampara uma possível relação “DP/COVID-19”, evidências apontam, por exemplo, à possibilidade de que as bolsas periodontais servem como reservatório do SARS-

CoV-2, bem como existiria uma relação entre a atividade das citocinas, o que ampliaria a sintomatologia da COVID-19. Os autores concluem que embora os estudos acerca da possível associação da DP com a COVID-19 ainda serem escassos, as hipóteses levantadas pelos artigos trazem resultados variados, cada um propondo um tipo de associação, com características e particularidades diferentes. Por exemplo, alguns estudos sugerem que a relação entre as doenças acontece por meio da elevação de citocinas presentes no paciente que possui DP e COVID-19 e, que com essa associação, podese acarretar o agravamento dos sintomas do vírus no corpo, outros sugerem que essa relação ocorre pelo fato da DP elevar os níveis de citocinas que por sua vez também são elevados na circulação sanguínea e por serem análogas às da reação imune ao SARS-CoV-2 estão em uma via comum, exacerbando, assim, a resposta inflamatória. Além disso, que a relação ocorre em razão da DP causar aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e estas promoverem a aderência do SARS-CoV2 no epitélio pulmonar, aumentando assim a severidade da COVID-19. Somado a isso, em outro estudo é apresentada outra possibilidade de relação entre a doença periodontal e a COVID-19, entretanto, essa associação processa-se em razão da produção de armadilhas extracelulares de neutrófilos (TNEs) verificadas no processo inflamatório da DP e em casos de infecção viral e, como na COVID-19 ocorre hiperinflação, sugere-se que pacientes com DP possuem mais risco para o desenvolvimento de condições adversas da COVID-19. Entretanto, ao analisar os fatores de risco para o desenvolvimento de casos mais graves da COVID-19, autores concluem que esses fatores também estão presentes na correlação da DP com algumas patologias e propõem uma associação, na qual atua como fator de risco para casos graves da COVID-19, por meio de fatores inflamatórios compartilhados pelas doenças, fatores microbianos que possibilitam a coinfeção. Também é apontada a ideia de que a bolsa periodontal serviria como um nicho para a infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Os autores sugerem que, com relação à análise das possíveis associações propostas pelos artigos estudados, caso sejam comprovadas, trarão mudanças significativas para o tratamento bem como entendimento do comportamento do SARS-CoV-2. Além disso, seria possível identificar grupos de risco para o desenvolvimento de casos mais graves da doença e realizar medidas preventivas e de promoção à saúde, como a terapia periodontal juntamente com um bom padrão de higiene oral sendo de grande relevância na prevenção contra o agravamento dos sintomas da COVID-19.

4 DISCUSSÃO

Com base nos estudos parece evidente que a saúde periodontal tem um efeito indireto sobre COVID-19⁴, por isso, mais pesquisas devem ser realizadas sobre a conexão entre o microbiota oral e complicações de COVID-19, elas são urgentes e necessárias para estabelecer a importância da higiene oral e doenças bucais pré-existentes na gravidade e risco de mortalidade por COVID-19⁹. Há evidências suficientes para propor que a DP atue como um fator de risco para COVID-19², embora os estudos acerca da possível associação da doença periodontal com a COVID-19 ainda serem escassos, as hipóteses levantadas pelos artigos trazem resultados variados, cada um propondo um tipo de associação, com características e particularidades diferentes¹⁴. Os estudos de Santos et al. (2020)¹⁴, Siddharthan et al. (2020)⁴, Botros et al. (2020)¹¹ corroboram quanto a potencial relação entre DP e COVID-19, visto os resultados desfavoráveis, que acontecem ao desencadear uma reação imunológica excessiva no hospedeiro, denominada 'tempestade de citocinas', causando danos extensos aos tecidos, particularmente no tecido conjuntivo dos pulmões. Os autores sugerem que a relação entre as doenças acontece por meio da elevação de citocinas presentes no paciente que possui DP e COVID-19 e, que com essa associação, pode-se acarretar o agravamento dos sintomas do vírus no corpo, sugere também que essa relação ocorre pelo fato da DP elevar os níveis de citocinas que por sua vez também são elevados na circulação sanguínea e por serem análogas às da reação imune ao SARS-CoV-2 formando uma via comum, e exacerbando, assim, a resposta inflamatória.

Em relação à entrada do vírus no organismo, Bertolini et al. (2020)¹, Rubio et al. (2020)² e Martinez et al. (2021)⁵, destacaram que a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) foi considerada o principal receptor para a entrada do SARSCoV-2 nas células humanas e sabe-se que estão presentes não apenas nos pulmões, mas também estão altamente expressas na mucosa nasofaríngea, células salivares e células epiteliais orais. Os autores observaram também que a doença periodontal ativa pode contribuir para a ligação do vírus e infecção do tecido devido à expressão elevada de proteases como furina e catepsina L, que desempenham um papel importante em permitir que o SARS-CoV-2 se ligue aos receptores ACE-2 e facilitando a fusão endossomal nas células hospedeiras, ressaltando que ACE2 é crucial para a ligação e replicação das células SARS-CoV-2. Enquanto isso, Takahashi et al. (2020)¹⁸ resalta que a aspiração de bactérias periodontopatogênicas induz a expressão da enzima ACE2, um receptor para SARS-CoV-2, e produção de citocinas inflamatórias na parte inferior do trato respiratório. Além disso, os autores observaram que o SARS-CoV-2 pode invadir facilmente o tecido periodontal de um paciente com lesões periodontais quando há sangramento, e que, é a entrada de bactérias

periodontopatogênicas e endotoxinas nos vasos sanguíneos podem levar à bacteremia e endotoxemia, aumentando assim a gravidade de COVID-19 em indivíduos com infecção moderada por SARS-CoV-2.

Quanto a aspiração de bactérias periodontopatogênicas, Sampson et al. (2020)⁹ e Rubio et al. (2020)², corroboram quanto a presença de bactérias periodontopatogênicas no metagenoma de pacientes gravemente infectados com SARS-CoV-2, que implicam na inflamação sistêmica, Khan et al. (2020)⁶ e Bao et al. (2020)⁷, reforça ainda que foram detectadas *Prevotella* superexpressas em pacientes com COVID-19 e que esta desempenha um papel no surto de COVID-19 por estar associada a gravidade da doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, visto que a inflamação pulmonar foi associada ao enriquecimento do microbioma com *Prevotella*. Ao analisar as condições subjacentes com maior risco para o desenvolvimento de casos mais graves da COVID-19, os autores Botros et al. (2020)¹¹, Rubio et al. (2020)², Takahashi et al. (2021)¹³ e Sampson et al. (2020)⁹, concordam quanto a ideia de que esses fatores também estão presentes na correlação da doença periodontal com algumas patologias e propõem uma associação, na qual a doença periodontal atua como fator de risco para casos graves da COVID-19, por meio de fatores de risco compartilhados pelas doenças, sendo eles obesidade, diabetes, hipertensão, fator envelhecimento, doença pulmonar crônica obstrutiva (DPOC), doenças cardíacas e doença crônica renal, ressaltando que as comorbidades e fatores de risco relatados em pacientes com COVID-19 grave, também agrava o desenvolvimento de DP.

Santos et al. (2020)¹⁴, Bertolini et al. (2020)¹ e Martinez et al. (2021)⁵ apontam a ideia de que a bolsa periodontal serviria como um nicho para a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e atua como um potencial reservatório para o aumento da carga viral na cavidade oral de pacientes COVID-positivos. Como visto nos estudos de Botros et al em, embora a COVID-19 possa afetar vários órgãos do corpo, incluindo os rins e o fígado, a principal causa de mortalidade é devida à capacidade do SARS-CoV-2 de infectar o trato respiratório, levando a pneumonia grave, Martinez et al. (2021)⁵, também consideraram como a senescência prematura induzida por bactérias periodontais poderia influenciar o curso da infecção pulmonar por COVID-19, portanto, a identificação da doença periodontal severa ativa pode ser um parâmetro clínico oportuno e válido para a estratificação de risco de pacientes com COVID-19, bem como que a terapia periodontal pode estar no protocolo de cuidado clínico global de pacientes COVID-positivos, visando a redução do reservatório viral nas bolsas periodontais. Considerando que a má higiene oral e a aspiração de bactérias periodontais podem agravar a infecção pulmonar por COVID-19, além do fato de as bactérias presentes em pacientes com

COVID-19 grave estarem associadas com a cavidade oral, os autores Sampson et al. (2020)⁹, Martinez et al. (2021)⁵, Siddharthan et al. (2020)⁴, Takahashi et al. (2021)¹³ e Bao et al. (2020)⁷ sugerem que a higiene bucal adequada pode ser um fator crucial para prevenir a exacerbação da inflamação pulmonar e recomendam que a higiene oral seja mantida, se não melhorada, durante uma infecção por SARS-CoV-2, a fim de reduzir a carga bacteriana na boca e o risco potencial de uma superinfecção bacteriana e a melhora da higiene oral pode desempenhar um papel na redução do risco de complicações.

Rubio et al. (2020)², Santos et al. (2021)¹⁴, Siddharthan et al. (2020)⁴ e Martinez et al. (2021)⁵ acreditam que a higiene oral deficiente e a doença periodontal são parâmetros importantes a serem considerados, assim como a utilização de registros odontológicos e hospitalares vinculados melhorariam a compreensão do impacto da doença periodontal e teria grande relevância na prevenção contra o agravamento dos sintomas da COVID-19. Os autores sugerem que, com relação à análise das possíveis associações propostas pelos artigos estudados, caso sejam comprovadas, trarão mudanças significativas para o tratamento bem como entendimento do comportamento do SARS-CoV-2, sendo assim, permitirá a identificação de pessoas com risco de desenvolver um caso grave da doença, além de realizar medidas preventivas e de promoção à saúde, como a terapia periodontal juntamente com um bom padrão de higiene oral. E, portanto, recomenda-se que deve ser dada importância para manter a saúde periodontal e higiene bucal cuidadosa para a prevenção do agravamento dos sintomas da COVID-19.

5 CONCLUSÃO

Considerando a escassez de estudos sobre o fato de que a doença periodontal atue como um fator de risco para a COVID-19, conclui-se que há plausibilidade biológica dessa ligação, devido a elevação de citocinas presentes no paciente que possui DP e COVID-19, essa associação pode acarretar no agravamento dos sintomas do vírus no corpo. Bem como a enzima ACE2 foi considerada o principal receptor para a entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas, sabe-se que estão presentes também na cavidade oral. Outro ponto mostrado no transcorrer do estudo foi que as bactérias periodontopatogênicas induz a expressão aumentada da enzima ACE2 e a bolsa periodontal atua como um potencial reservatório do vírus, causando um importante aumento da carga viral na cavidade oral de pessoas com COVID-19, piorando assim o quadro desses pacientes, além da possibilidade de entrada do vírus no organismo por meio de bacteremias decorrente das lesões periodontais. As comorbidades associadas ao risco aumentado de COVID-19 também estão associadas com a doença periodontal, portanto, para

um melhor prognóstico, a terapia periodontal junto com a instrução e prevenção na higiene oral pode ser considerada um parâmetro de cuidado no manejo clínico global de pacientes com COVID-19, uma vez que entendemos que a DP é um fator de risco. Contudo mais estudos são necessários para estabelecer um grau de ligação das doenças.

REFERÊNCIAS

1. Bertolini M, Pita A, Koo S, Cardenas A, Meethil A. Periodontal disease in the COVID-19 era: potential reservoir and increased risk for SARS-CoV-2. *Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr.* 2020; 20(supp1):e0134.
2. Rubio PV, Chávez-Cortez EG, Hurtado-Camarena A, González-Rascón A, Serafín-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness?. *Medical Hypotheses* 2020; 144(109969):1-7.
3. Larvin H, Wilmott S, Wu J and Kang J. The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. *Front. Med.* 2020; 7(604980):1-7.
4. Siddharthan S, Naing NN, Wan-Arfah N. Periodontal Disease and COVID 19. *Journal of Pharmaceutical Research International* 2020; 32(32):88-91.
5. Martinez R, Hernández-Vigueras S. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. *J. Clin. Med.* 2021; 10(279):1-17.
6. Khan AA, Khan Z. COVID-2019-associated overexpressed Prevotella proteins mediated host-pathogen interactions and their role in coronavirus outbreak. *Bioinformatics* 2020; 36(13):4065-4069.
7. Bao L, Zhang C, Dong J, Zhao L, Li Y, Sun J. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. *Front. Microbiol* 2020; 11(1840):1-13.
8. Räisänen IT, Umeizudike KA, Pärnänen P, Heikkilä P, Tervahartiala T, Nwhator SO, Grigoriadis A, Sakellarie D, Sorsa T. Periodontal disease and targeted prevention using aMMP-8 point-of-care oral fluid analytics in the COVID-19 era. *Medical Hypotheses* 2020; 144(110276): 1-6.
9. Sampson V, Kamona N, Sampson A. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections?. *British Dental Journal* 2020; 228(12):971-975.
10. Cruz TRS, Filho AML, Roriz CFF, Cruz MRS. Can COVID-19 in critically ill patients be aggravated by periodontal disease?. *Rev. Bra. Edu. Saúde* 2020; 10(3):31-34.
11. Botros N, Iyer P, Ojcius DM. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications?. *Biomedical Journal* 2020; 43(4):325-327.
12. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR, Hssain AA, Nicolau B, Sanz M, Tamimi F. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2021; 00:1-9.
13. Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N, Kobayashi R, Iinuma T, Imai K. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *Journal of Oral Science* 2021; 63(1):1-3.

14. Santos JPA, Silva JC, Silva JEM, Filho ESDD. Doença Periodontal e COVID-19: O que podemos inferir da literatura até o presente momento?. *Odontol. Clín.-Cient.* 2020; 19(3):238-242.