

CAPÍTULO 02

INTER-RELAÇÃO, FISIOPATOLOGIA DA COVID- 19 E DA DOENÇA PERIODONTAL: QUAL CAMINHO SEGUIR?

Palavras-chave: Coronavirus infections; Dentistry; Periodontal Diseases

NATÁLIA FRANCO BRUM¹
FLÁVIA KOLLING MARQUEZAN²
PATRÍCIA KOLLING MARQUEZAN³

¹Discente – Odontologia, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

²Docente– Odontologia, Universidade Franciscana (UFN)

³Docente– Departamento de Microbiologia e de Parasitologia, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

INTRODUÇÃO

A Doença Periodontal (DP) caracteriza-se como uma doença infecciosa, a qual, apresenta como fator etiológico microrganismos específicos presentes no biofilme bucal que, em disbiose, acometem as estruturas de proteção e de sustentação dos dentes, culminando à perda de inserção de tecido ósseo e à deterioração dentária (MANCINI *et al.*, 2020; MATUCK *et al.*, 2020; MAROUF *et al.*, 2021; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021; UTOMO *et al.*, 2021; AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021; UTOMO *et al.*, 2021).

Nesse sentido, estima-se, que até 90% da população mundial seja afetada pela DP, tendo entre 10 a 15% dos pacientes sofrendo de formas graves (HAJISHENGALLIS, 2015). Além disso, diferentes fatores como tabagismo, diabetes, predisposição genética ou má higiene bucal induzem ao desequilíbrio microbiano e desestabilizam o sistema imunológico dos indivíduos, manifestando-se como fator de risco às doenças sistêmicas (BLOCH, 2019).

Com isso, a comunidade periodontal disbiótica se depara com um enigma de sobrevivência: de um lado, as bactérias periodontopatogênicas precisam evadir à morte imunomediada e, por outro lado, necessitam induzir à resposta inflamatória para obter nutrientes da degradação do tecido, como peptídeos de colágeno degradados e compostos contendo heme (BLOCH, 2019). Portanto, a imunossupressão, embora seja uma estratégia de evasão comum de muitos patógenos, não é uma opção viável às bactérias inflamatórias, já que essas podem manipular a interação com as respostas imunes do hospedeiro, visando elevar a aptidão bacteriana.

Dessa forma, há uma semelhança da DP com a atual pandemia da COVID-19, na qual

embora apresente o agente etiológico viral SARS-CoV-2-, também há ativação do sistema imunológico do hospedeiro e uma tempestade de citocinas. Em conjunto, as duas doenças contribuem para desestabilizar a homeostasia corpórea, dessa forma, faz com que a Odontologia urja como uma área de pesquisa, acerca da relação entre ambas as doenças. Assim, o presente estudo objetiva descobrir acerca de suas fisiopatologias, métodos profiláticos ou de controle, que possam ser desempenhados pelos Cirurgiões-Dentistas (CD) aos pacientes com a COVID-19, ressaltando a atuação dos referidos profissionais na saúde bucal e o seu reflexo à saúde geral.

MÉTODO

A presente revisão de literatura seguiu os preceitos de um estudo integrativo com método qualitativo, tornando-se uma revisão de escopo, a qual, por meio de pesquisas bibliográficas em livros e em artigos científicos sobre o tema, possibilitou-se a síntese de conhecimentos, com perspectivas futuras de incorporação e de aplicabilidade dos resultados.

Realizou-se, entre o período de abril a maio de 2021, através de buscas distintas de materiais, com os descritores: *Coronavirus infections; Dentistry; Periodontal Diseases*, unidos pelos operadores booleanos “OR” e “AND”, nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, *Cochrane Library*, *Embase*, *PubMed* e *Web of Science*, estudos que contemplassem o período entre março de 2020 até final de abril de 2021, sendo, excepcionalmente, selecionados dois referentes ao desenvolvimento da DP, redigidos em 2015 e em 2019, devido às suas informações de relevância. Dessa maneira, incluíram-se aqueles que abordassem aspectos fisiológicos da COVID-19, bem como, o

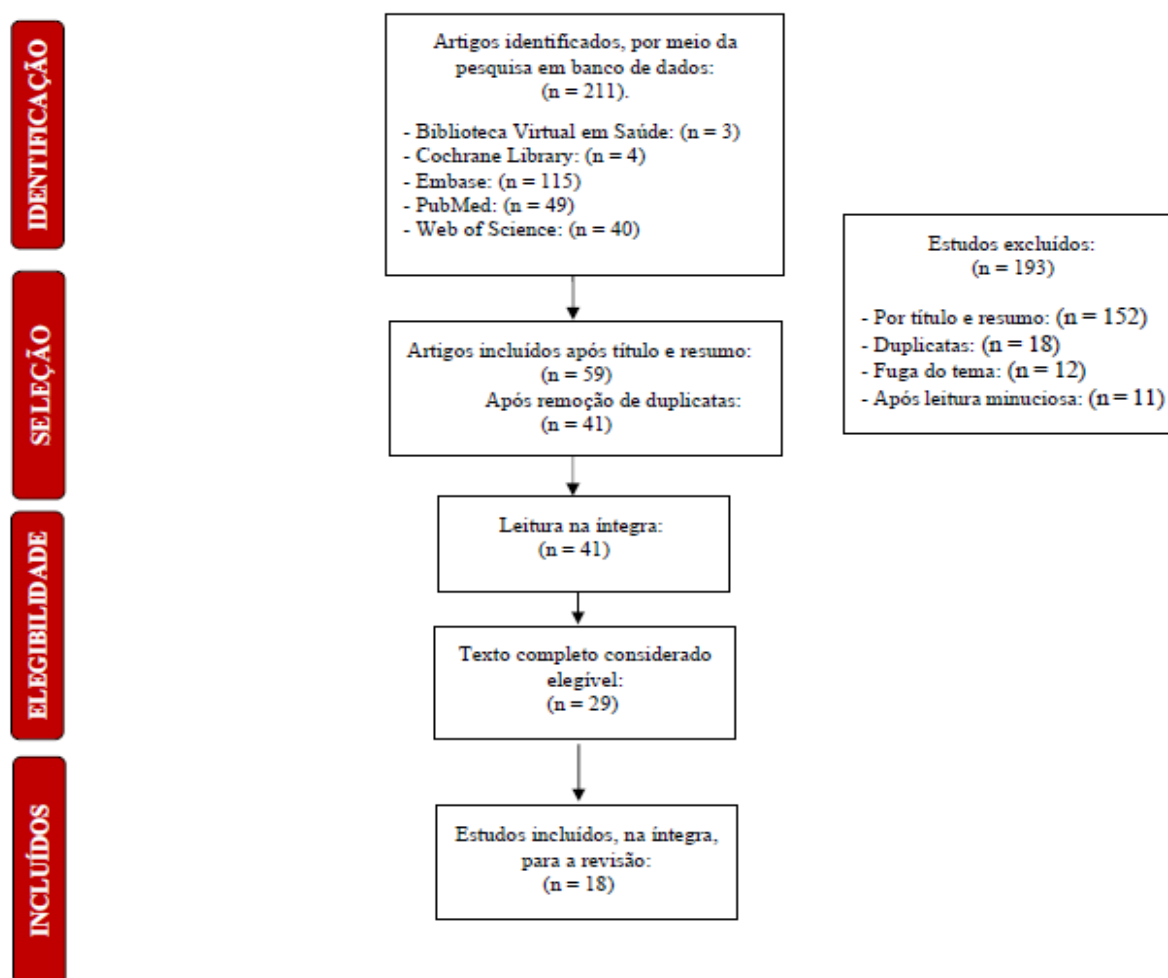
desenvolvimento da DP e as suas inter-relações, excluindo-se estudos que não contemplassem a temática abordada pelo presente trabalho.

Nesse sentido, ao total, encontraram-se 211 artigos, os quais foram excluídos, segundo tais critérios: título e resumo (59), sendo removidos os duplicados (18), além daqueles, os quais, disponibilizavam-se, somente, sob forma de resumo, não compactuando à proposta estudada caracterizados como fuga do tema ou, que ainda, fossem redigidos em idioma não compatível aos aptos à leitura, como espanhol, inglês ou português, restando-se 41 artigos.

Com isso, ocorreram suas posteriores submissões aos critérios de seleção, com base

na breve leitura e na compreensão dos achados, restando-se 29 artigos. Esses foram expostos à leitura minuciosa, refinando-se, ao final, em 18 artigos, com intuito de coletar dados e representá-los, por meio do fluxograma (**Figura 2.1**), o processo metodológico aplicado para a realização do presente trabalho. Descreveu-se ainda, o número de artigos encontrados, bem como a quantidade de excluídos pelos critérios de exclusão citados, até o refinamento final, em 18 artigos, incluídos a esta revisão de literatura, com o fito de possibilitar melhor confiabilidade e generalização das conclusões acerca do estudo.

Figura 2.1 Fluxograma sobre a seleção dos artigos



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao interagir com os tecidos gengivais e com as células imunológicas subjacentes, as bactérias anaeróbias obrigatórias, as quais compõem o complexo microbiano vermelho proposto pelo Socransky, induzem à secreção de citocinas como interleucinas (IL): IL-1, IL-6, IL-8, Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) e à liberação de marcadores inflamatórios como a Proteína C Reativa (PCR) pelo fígado que contribuem à exacerbação da resposta inflamatória e à desestruturação tecidual (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020). Sendo assim, cria-se um ambiente propício ao deslocamento de microrganismos presentes na cavidade oral ao restante do corpo, fato que afeta de forma local e de forma sistêmica (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; SAMPSON *et al.*, 2020; MARTU *et al.*, 2020; LARVIN *et al.*, 2020; MATUCK *et al.*, 2021; AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021; MAROUF *et al.*, 2021; TAKAHASHI *et al.*, 2020; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021; JAGANNATHAN *et al.*, 2021; UTOMO *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a COVID-19, doença ocasionada pelo Coronavírus, da família *Coronaviridae*, transcorre em decorrência do seu processo inflamatório e libera os mesmos mediadores inflamatórios da DP, uma vez que são doenças inflamatórias e com processos potencialmente interligados (MARTU *et al.*, 2020; MAROUF *et al.*, 2020; JAGANNATHAN *et al.*, 2021). Dessa maneira, o presente estudo visa identificar a relação entre ambas, baseando-se em evidências científicas até então publicadas, ao analisar a DP como fator de risco à COVID-19. Outrossim, procura compreender sobre possíveis medidas profiláticas ou até mesmo de controle da progressão da DP que possam ser realizadas pelos Cirurgiões-Dentistas, objetivando redu-

zir os agravos ou os novos óbitos causados pela COVID-19.

As doenças respiratórias, como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), tornam-se comprometedoras em pacientes contendo DP, devido ao deslocamento bacteriano oral na parte inferior do trato respiratório, ocasionando superinfecções. Em vista disso e devido à COVID-19 ser uma doença respiratória aguda potencialmente grave (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021; TAKAHASHI *et al.*, 2021; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021) e que provoca cerca de 80% das hospitalizações em adultos maiores de 65 anos de idade, tal relação faz-se muito favorável em pacientes contendo tais doenças de forma concomitante (AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021).

No que diz respeito aos estudos encontrados, a DP apresenta-se como uma doença inflamatória em resposta ao acúmulo excessivo de biofilme dental bacteriano (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; MANCINI *et al.*, 2020; MARTU *et al.*, 2020; MANZALAWI *et al.*, 2020; LARVIN *et al.*, 2020; AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021; MAROUF *et al.*, 2021; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021; JAGANNATHAN *et al.*, 2021; UTOMO *et al.*, 2021). Assim, o agente etiológico bacteriano presente no ambiente bucal negligenciado propicia um nicho favorável ao seu acúmulo e à sua posterior disseminação. Diante do exposto, ao romper o suporte periodontal forma bolsas periodontais que permitem as bactérias liberarem mecanismos de virulência, endotoxinas, por meio dos vasos sanguíneos e ativarem a resposta imunológica, visando acometer órgãos secundários (MANCINI *et al.*, 2020; MATUCK *et al.*, 2020; MAROUF *et al.*, 2021; SUKUMAR & TADEPALLI,

2021; UTOMO *et al.*, 2021; AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021; UTOMO *et al.*, 2021).

Nesse âmbito, o vírus SARS-CoV-2, mostra-se o responsável pela COVID-19, o qual, apresenta RNA em fita simples (MANCINI *et al.*, 2020; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021) e diversas proteínas, entre elas a Dipeptidil Peptidase (DPP4) (MARTU *et al.*, 2020) e a glicoproteína 'Spike' (S), que se liga à Enzima Conversora de Angiotensina II (ECAII), presente, além do trato respiratório inferior na mucosa oral bem como nas glândulas salivares (MARTU *et al.*, 2020; MANZALAWI *et al.*, 2020; MATUCK *et al.*, 2020; MAROUF *et al.*, 2021; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021) e na língua (MARTU *et al.*, 2020; MATUCK *et al.*, 2020; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021).

A ECAII é capaz de regular as citocinas, as quais são liberadas em pacientes contendo qualquer ou ambas as doenças abrangidas (MANCINI *et al.*, 2020), estimulando a expressão de IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, Fator de Necrose Tumoral (TNF) e Proteína Quimio-atraente de Monócitos (MCP-1), presentes em infecções tanto bacterianas, DP, quanto virais, COVID-19 (MANCINI *et al.*, 2020; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021). A proteína (ECAII) faz com que a cavidade oral, assim como as bolsas periodontais tornem-se um local favorável à replicação e ao subsequente reservatório viral (MANZALAWI *et al.*, 2021; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021), visto que, ao produzirem proteases que ativam as proteínas virais há um aumento de tal infecção, dessa forma o vírus pode adentrar à circulação ou se misturar à saliva e ser deglutido (SUKUMAR & TADEPALLI, 2021). Além disso, contribui para que essa cavidade seja um ambiente de manifestações da COVID-19 através de lesões e de sangramentos apresentados, previamente, a

qualquer sintoma em pacientes contendo DP (MANZALAWI *et al.*, 2021).

Conforme os estudos realizados, há maior risco de admissão em UTI, uso de ventilação e óbito pela COVID-19 para aqueles apresentando DP de moderada à grave, tendo em vista o aumento nos níveis de IL-6, PCR, D-dímero e Ferritina (MAROUF *et al.*, 2021). No estudo post-mortem (MATUCK *et al.*, 2021) houve presença de SARS-CoV-2 no tecido periodontal de pacientes positivados para COVID-19, porém as crianças obtiveram o resultado negativo, por possuírem receptores ECA II em menores quantidades (MATUCK *et al.*, 2021; AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021). Logo, receptores ECAII entre vírus-hospedeiro fazem-se extremamente importantes para explicar o desenvolvimento de complicações aos enfermos contendo DP e COVID-19, uma vez que o vírus permaneceu no tecido periodontal e na saliva funcionando como meio de transmissibilidade e agravamento (MATUCK *et al.*, 2021; AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021).

Ademais, tal tecido apresenta fibroblastos produzindo a proteína Galectina-3 que realiza a ligação vírus-bactéria com consequente indução à resposta imunológica (MARTINEZ *et al.*, 2021). Entretanto, não se sabe em qual fase da doença ocorre a migração do vírus ao periodonto, sendo o tamanho amostral pequeno e com enfermos contendo quadros graves como a utilização de ventilação mecânica e tubos orais/nasais, podendo o tecido periodontal apresentar-se diferente em estágios mais leves da COVID-19.

Dessa forma, após a infecção viral pelo SARS-CoV-2 há resposta imunológica do hospedeiro frente a essa em dois estágios fases, o primeiro é uma resposta imune inata (MARTU *et al.*, 2020) que libera Interferons

(IFN): IFN-I, IFN -2, TNF- α e IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, Fator Estimulador de Colônia de Granulócitos (G-CSF), MCP-1, Proteína 10 Induzida por IFN- α (IP-10) e Proteínas Inflamatórias Induzidas por Macrófagos (MIP-1, MIPI-B) (HAJIZADEH *et al.*, 2021), não sendo as IL-4, IL-5 e IL-13 as responsáveis pela gravidade da COVID-19 (HAJIZADEH *et al.*, 2021). Enquanto que, no segundo estágio, promove-se uma resposta autoimune através da tempestade de citocinas, com ativação de células imunológicas como: neutrófilos, células T/dendríticas, IL-1, IL-4, IL-6, IL-1 β , IL-10, IFN- γ , TNF- α e Proteína Quimioatraente de Monócitos-1, visando à destruição tecidual (MARTU *et al.*, 2020), principalmente, em pacientes com necessidade de ventilação, potencializando o quadro quando houver presença de bactérias periodontopatogênicas (SUKUMAR & TADEPALLI, 2021).

Em pacientes contendo somente DP agressiva tem-se IL-2 e TNF- α em elevação, enquanto àqueles abrangendo doenças crônicas e DP há a presença de IL-1A, IL-1B, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-10 e TNF- α (HAJIZADEH *et al.*, 2021). Ou seja, ambas as patologias (DP e COVID-19) requerem a presença de patógenos obtidos, por exemplo, por meio da aspiração, os quais podem estar presentes na mucosa oral e se disseminarem ao restante corpóreo através da liberação dos próprios mediadores de virulência. A DP, como a COVID-19, pode ser agravada por fatores de risco em associação aos seus agentes etiológicos como: comorbidades (cardiovasculares, imunológicas, nutricionais e respiratórias), estilo de vida (tabagismo, sedentarismo e má nutrição) e fatores individuais (idade, sexo e genes) (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; SAMPSON *et al.*, 2020; MARTU *et al.*, 2020; LARVIN *et al.*, 2020;

MAROUF *et al.*, 2021; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021; UTOMO *et al.*, 2021).

Pessoas em idade avançada são mais propensas a desenvolverem DP, uma vez que, apresentam maior dificuldade em realizar corretamente a sua higiene bucal sozinhas, além de utilizarem medicamentos (produzem a xerostomia e/ou aumento de tecido gengival, possibilitando um nicho ecológico favorável aos microrganismos) e serem portadoras de comorbidades, também compondo o grupo de risco à COVID-19 severa (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; SAMPSON *et al.*, 2020; MANCINI *et al.*, 2020; MARTU *et al.*, 2020; LARVIN *et al.*, 2020; AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021; MAROUF *et al.*, 2021). As bactérias periodontopatogênicas realizam senescência prematura em pessoas de idade avançada, dessa forma há um acúmulo celular nos pulmões o que torna mais provável que essas se disseminem ao trato respiratório e se adiram ao referido órgão, através dos Lipopolissacarídeos (LPS) (AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021). Por serem capazes de interagir com a proteína “S” do SARS-CoV-2 auxiliam à sua replicação celular, ocasionando impactos quanto à gravidade da infecção pela DP e pela COVID-19, já que, o acúmulo celular reduz a reparação tecidual e eleva a inflamação local (AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021).

Tal infecção apresenta-se mais provável ao sexo masculino, assim como, esse representa maior risco à DP por fatores imunológicos ainda não totalmente compreendidos (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; SAMPSON *et al.*, 2020; MARTU *et al.*, 2020). Outrossim, diabéticos constituem um grupo de risco para ambas as doenças (PITONES RUBIO *et al.*, 2020; SAMPSON *et al.*, 2020; MARTU *et al.*, 2020; LARVIN *et al.*, 2020; MATUCK *et al.*, 2020; AQUINO-MARTINEZ &

HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021; SUKUMAR & TA-DEPALLI, 2021), visto que, os mediadores inflamatórios dessas dificultam o metabolismo da glicose, o que ocasiona maior resistência à insulina (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020).

Além da comorbidade citada, pacientes hipertensos e pacientes cardíacos representam outras condições de risco, visto que essas doenças contêm elevados níveis de PCRs, as quais também são expressas em maior quantidade durante a presença de DP e/ou da COVID-19, fazendo com que haja descontrole da resposta imunológica, devido às suas super expressões (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; MARTU *et al.*, 2020; MAROUF *et al.*, 2020).

Nesse sentido, doenças imunológicas, nutricionais e respiratórias, assim como o tabagismo, também representam risco aos que estão com COVID-19 ou DP, devido às alterações imunológicas que elevam a expressão de receptores ECAII, sendo esses tanto virais, quanto bacterianos (BALAJI *et al.*, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; MARTU *et al.*, 2020; MATUCK *et al.*, 2020; (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021; TAKAHASHI *et al.*, 2021).

Ademais, visto que, a DP pode influenciar o desenvolvimento de Artrite Reumatoide e essa faz-se tratada com Cloroquina e Hidroxicloroquina (Antivirais) em pessoas contendo, em conjunto, a COVID-19, percebe-se o potencial de tais fármacos aos enfermos portadores da doença citada pela boa resposta apresentada (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; MARTU *et al.*, 2020). Em vista disso, um dos agentes etiológicos relacionados ao início dessa doença é a bactéria *Porphyromonas gingivalis* -(*P.gingivalis*) a qual também se encontra na bolsa periodontal e produz resposta disbiótica através da liberação de citocinas M1 e M2 pelos LPS

(UTOMO *et al.*, 2021), além de inibir a produção de mediadores como IL-12p70, imprescindíveis à liberação de produtos antivirais como a célula Natural Killer (NK) e IFN- γ criando intolerância às endotoxinas (UTOMO *et al.*, 2021).

Dessa forma, pela resposta imune ser, em situações normais, de Linfócitos T de perfil TH1, em direção ao TH2, essas, ao polarizarem os macrófagos, modificando o sistema imunológico (de TH1 para TH3), fazem com que as células NK e TH1, necessárias para o sistema antiviral, sejam inibidas. Assim, ocorrerá resposta imunológica ineficiente ao SARS-CoV-2, já que, não haverá células produtoras de mediadores inflamatórios, como a TH1, que liberaria IFN (UTOMO *et al.*, 2021).

A espécie bacteriana discredita quando presente em pacientes com DP facilita a replicação de SARS-CoV-2 em células presentes na mucosa bucal posto que, eleva a IL-6 presente em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pela COVID-19, agravando o seu quadro (MARTU *et al.*, 2020; AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021), o qual é controlado, juntamente, à redução de tal marcador inflamatório quando realizada a terapia periodontal (MARTU *et al.*, 2020; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021; JAGANNATHAN *et al.*, 2021; UTOMO *et al.*, 2021).

A cepa *Fusobacterium nucleatum* também libera diversos fatores de virulência, como o Ácido Butírico (AB) o qual faz-se presente na saliva de pacientes contendo DP e no fluido bronco alveolar de pacientes com doenças respiratórias. O citado permite que a bactéria estimule a ECAII e por consequência, induza à expressão de mediadores manifestados em pacientes contendo a COVID-19 como IL-6 e IL-8, causando condições inflamatórias severas, assim como aumen-

tando o risco de óbito (TAKAHASHI *et al.*, 2021).

Em outra visão, citocinas liberadas pelo osso alveolar durante a DP, como a IL-17, equivalem-se aos marcadores da gravidade da COVID-19 (AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021; SUKUMAR & TADEPALLI, 2021). Dessa maneira, a presença da espécie *P. gingivalis* em pacientes com DP e COVID-19 afeta a defesa imunológica, retardando a ativação da IL-17 ao facilitar o progresso da infecção (AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021).

Além da bactéria periodontopatogênica, *P. gingivalis*, em 80% dos pacientes com graves quadros da COVID-19 houve baixa carga de linfócitos sanguíneos devido ao alto índice bacteriano composto por *Fusobacterium*, *Prevotella* e *Staphylococcus*, bactérias, as quais, responsabilizam-se por infecções bacterianas secundárias, ocasionando mais de 50% dos óbitos pós-COVID-19 (SAMPSON *et al.*, 2020). Nesse sentido, conforme Patel & Woolley, o paciente contendo lesão periodontal necrosante aguda e a COVID-19, além de elevada carga bacteriana (*Treponema* e *Veillonella*), apresentou maior probabilidade de quadros graves da COVID-19 manifestando lesões vesicobolhosas bucais.

Aos que necessitaram de intubação oral, experimentou-se um aumento microbiano ao trato respiratório facilitando infecções nosocomiais (SAMPSON *et al.*, 2020). Além disso, o mesmo estudo relatou que pacientes que utilizam Hidroxicloroquina em conjunto ao antibiótico Azitromicina, em comparação com aqueles que não realizaram o tratamento, mostraram melhoria em seus casos (SAMPSON *et al.*, 2020). Com isso, depreende-se a importância e o impacto das bactérias ao agravamento do COVID-19, já que o antibió-

tico apresentou bom desempenho na cura de uma infecção viral, na qual muitos casos graves são desenvolvidos como resultado da atividade viral conjunta a microrganismos como bactérias derivadas da DP.

De mesmo modo, analisada a presença de infecções bacterianas em pacientes contendo COVID-19 (MARTU *et al.*, 2020), as infecções bacterianas orais (DP) aumentam a probabilidade de casos graves e até mesmo, óbitos pela COVID-19, embora o risco em necessitar de internação hospitalar por essas não tenha muito impacto.

O SARS-CoV-2 eleva os níveis de Furina e de Catepsina, da mesma forma que ocorre com a DP, que além desses, eleva mediadores inflamatórios (BALAJI *et al.*, 2021; JAGANNATHAN *et al.*, 2021). Essas proteínas estimulam o SARS-CoV-2 a infectar células hospedeiras, já que, a Furina cliva a glicoproteína viral 'S' em S1 e S2 para que o receptor da subunidade S2 se una à ECAII nas células hospedeiras e o vírus se funda a essas. Logo, níveis elevados de tal protease na DP crônica aumentam o risco de infecção com SARS-CoV-2 (BALAJI *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Consoante a todas às evidências abordadas, conclui-se que os fatores de virulência liberados pela COVID-19, assim como pela DP, desregulam os receptores ECAII e as citocinas pró-inflamatórias envolvidos em suas progressões, fato que contribui para o agravamento da primeira doença mencionada.

Com isso, o fator higiene bucal mostra-se como uma forma profilática a quadros graves casos da COVID-19 (MARTINEZ *et al.*, 2021; MAROUF *et al.*, 2021). Dessa forma, a negligência desse aspecto aumenta a probabilidade de infecções bacterianas, o que explica o motivo de 52% dos enfermos contendo a

COVID-19 e apresentarem bom quadro de saúde, sem quaisquer condição predisponente, terem tido seu quadro agravado (SAMPSON *et al.*, 2020).

O tratamento periodontal urge com efeitos benéficos às doenças respiratórias, conforme observado em casos com DPOC, ao obter-se redução nas respostas inflamatórias fornecidas pelas bactérias periodontais, assim como na expressão de ECAII, o que postergaria o desenvolvimento de COVID-19 (MARTINEZ *et al.*, 2021).

A prescrição ao uso de antissépticos (MARTU *et al.*, 2020; AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021) contendo Clorexidina 0,02% ou soluções com Peróxido de Hidrogênio, Cloreto de Cetilpiridínio e/ou Iodopovidona aos pacientes com suspeita da COVID-19, mostram-se eficazes à manutenção do equilíbrio da

microbiota oral, por serem antimicrobianos que agem tanto em bactérias Gram-positivas quanto nas Gram-negativas, assim como em vírus Influenza A e Herpes. (MARTU *et al.*, 2020).

Por fim, devido à carência de estudos observacionais abrangendo pacientes com COVID-19 e com DP, em diversos estágios, retifica-se a necessidade de tais pesquisas, buscando verificar se a terapia periodontal precoce auxiliaria ao controle da COVID-19. Com isso, ao ser realizada a profilaxia dentária após a detecção da primeira doença (DP) deve avaliar se com essa medida o quadro inflamatório seria reduzido. Ademais, tornam-se imprescindíveis maiores pesquisas abrangendo tais enfermidades, juntamente ao âmbito odontológico, ressaltando que a atuação do Cirurgião-Dentista na saúde bucal reflete à saúde geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AQUINO-MARTINEZ & HERNÁNDEZ-VIGUERAS. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. *Journal of Clinical Medicine*, v.10, n.2, 2021.

BALAJI, T. M. *et al.* Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID-19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. *Medical Hypotheses*, v.144, p. 109936, 2020.

BLOCH, S. *et al.* Nonulosonic acids contribute to the pathogenicity of the oral bacterium *Tannerella forsythia*. *Interface Focus*, v.9, n.2, p. 20180064, 2019.

HAJIZADEH, F. *et al.* Cytokine Profiles in Periodontitis and COVID-19. *Dental Hypotheses*, v.12, n.1, p.36, 2021.

HAJISHENGALLIS, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, v.15, n.1, p.30, 2015.

JAGANNATHAN, R. *et al.* Chronic Periodontal Disease and COVID - 19 Complications: Mechanistic Links Through Increase of CD14+ CD16+ Monocytes Blood Count. *Dental Hypotheses*, v.12, n.1, p. 39, 2021.

LARVIN, H. *et al.* The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Medicine*, v. 7, p. 604980, 2020.

MANCINI, L. *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Possible Correlation between COVID-19 and Periodontal Disease. *Applied Sciences-Basel*, v. 10, n.18, 2020.

MANZALAWI, R. *et al.* Gingival bleeding associated with COVID-19 infection. *Clinical Case Reports*, v. 9, n. 1, p. 294, 2021.

MAROUF, N. *et al.* Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 48, n. 4, p. 483, 2021.

MARTU, M. *et al.* COVID-19 and periodontal disease - Ethio-pathogenic and Clinical Implications. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, v. 12, n. 4, p. 116, 2020.

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

PATEL & WOOLLEY. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Diseases*, v. 27, p. 768, 2021.

PITONES-RUBIO, V. *et al.* Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Medical Hypotheses*, v. 144, p. 109969, 2020.

SAMPSON, V. *et al.* Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? *British Dental Journal*, v. 228, n. 12, p. 971, 2020.

SUKUMAR & TADEPALLI. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *The Journal of International Medical Research*, v. 49, n. 3, p. 3000605211002695, 2021.

TAKAHASHI, Y. *et al.* Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *Journal of Oral Science, Japan*, v. 63, n.1, p.1, 2020.

