

## A INFLUÊNCIA DOS CUIDADOS PERIODONTAIS SOBRE OS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS DE PACIENTES COM COVID-19

The influence of periodontal care on inflammatory biomarkers of patients with covid-19



### **Autores:**

#### **Luis Eduardo Benevides de Moraes**

Aluno do Curso de Habilitação em Odontologia Hospitalar- CEMOI-RJ Cirurgião Dentista pela Universidade Federal Fluminense- Niterói, RJ Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela Marinha do Brasil Especialista em Implantodontia pela UNIFESO - Teresópolis, RJ

#### **Natalia Tavares de Souza**

Aluna do Curso de Habilitação em Odontologia Hospitalar- CEMOI-RJ Cirurgiã Dentista pela Universidade Veiga de Almeida- RJ Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela UFRJ- RJ Mestre em Clínica Odontológica pela UFRJ - RJ Imersão em Estomatologia pela UFRGS- RS

#### **Julia Lamy**

Orientadora do Curso de Habilitação em Odontologia Hospitalar- CEMOI- RJ Cirurgiã Dentista pela Universidade Gama Filho-RJ Especialista em Dentística pela PUC- RJ Habilitação em Odontologia Hospitalar pelo CEMOI - Centro Multidisciplinar de Odontologia Intensiva Habilitação em Laserterapia pelo LELO- SP Oncologia: Imersão pelo Hospital Sírio Libanês- SP

**Instituição:** CEMOI - Centro Multidisciplinar de Odontologia I

### **Endereço para correspondência:**

Luis Eduardo Benevides de Moraes

Rua Figueiredo Magalhães, 437, apto 701, Copacabana, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 22031-011. Tel: 21 998822723.

e-mail: [luisedu\\_bm@hotmail.com](mailto:luisedu_bm@hotmail.com)

## RESUMO

A infecção causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), denominada pela Organização Mundial de Saúde como COVID-19 é capaz de provocar complicações graves em seres humanos, tais como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), tromboembolismo venoso, alterações cardiovasculares, lesões hepática e renal agudas, entre outras que podem levar à hospitalização e mortalidade do indivíduo. O mecanismo responsável por estas complicações seria uma suposta resposta hiperinflamatória do organismo que leva ao aumento de biomarcadores inflamatórios sanguíneos. Algumas condições de saúde como hipertensão arterial, diabetes, obesidade e doença renal crônica são apontadas como fatores de risco capazes de aumentar a morbidade da doença. Neste contexto, a literatura científica da atualidade sugere a associação entre a má qualidade de saúde bucal dos pacientes e o aparecimento destas doenças. Quadros infecciosos bucais como a doença periodontal crônica também são supostamente responsáveis por um aumento destes biomarcadores inflamatórios. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é avaliar, a partir de uma revisão da literatura disponível, o impacto dos cuidados de saúde bucal sobre os biomarcadores inflamatórios de pacientes portadores de COVID-19 hospitalizados.

**Palavras-chaves:** COVID-19; Saúde Bucal; Biomarcadores; Unidade de Terapia Intensiva.

## ABSTRACT

The infection caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), called by the World Health Organization as COVID-19, is able to cause serious complications in humans, such as Severe Acute Respiratory Syndrome, venous thromboembolism, cardiovascular alterations, liver and kidney injuries, among others that can lead to hospitalization and mortality of the individual. The mechanism responsible for these complications would be a supposed hyperinflammatory response of the body that leads to an increase in blood inflammatory biomarkers. Some health conditions such as high blood pressure, diabetes, obesity and chronic kidney disease are identified as risk factors capable of increasing the morbidity of the disease. In this context, the current scientific literature suggests an association between the poor quality of oral health of patients and the onset of these diseases. Oral infectious conditions such as chronic periodontal disease are also supposedly responsible for an

increase in these inflammatory biomarkers. The aim of this study is to evaluate, based on a review of the available literature, the impact of oral health care on inflammatory biomarkers in hospitalized patients with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; Oral Health; Biomarkers; Intensive Care Unit.

## INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma infecção causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) capaz de provocar graves complicações em seres humanos, levando em alguns casos à internação hospitalar e mortalidade do indivíduo. Em março de 2020, foi classificada como pandemia global pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e desde então tem levado milhões de pessoas a óbito em todo o mundo. A maioria dos pacientes portadores de COVID apresenta sintomas leves da doença e não necessitam de cuidados especiais. No entanto, uma parcela expressiva dos doentes estimada na ordem de 14% desenvolve condições severas que requerem hospitalização e 5% necessitam de terapia intensiva. (MAROUF et al. 2021) Algumas condições sistêmicas de saúde tais como a idade avançada, as doenças cardiovasculares, o diabetes, a obesidade, as imunodeficiências e a doença renal crônica são consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de formas graves da doença, contribuindo para uma maior morbidade e pior prognóstico dos pacientes. (BOTROS et al. 2020; KAMEL et al. 2021) Um estudo recente citou a hipertensão arterial, a obesidade e o diabetes como as três principais comorbidades relacionadas a manifestações severas da doença com necessidade de hospitalização de pacientes. (BOTROS et al. 2020) Indivíduos que desenvolvem formas graves da doença apresentam frequentemente uma resposta imune inflamatória exacerbada e dano tecidual generalizado, resposta esta também conhecida como síndrome da tempestade de citocinas. (KAMEL et al. 2021) Alguns estudos associam a mortalidade por COVID-19 a níveis séricos elevados de alguns biomarcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), D- dímero e ferritina, sugerindo uma forte correlação entre esta hiperinflamação exacerbada causada pelo vírus e o grau de severidade da doença. (MAROUF et al. 2021)

A odontologia hospitalar é a área da odontologia responsável por promover os cuidados de saúde bucal em pacientes hospitalizados e que possuem muitas vezes alta complexidade. O acúmulo do biofilme oral nestes pacientes pode influenciar na evolução do quadro de saúde, favorecendo o aparecimento de

doenças respiratórias como a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e infecções de origem odontogênica e não odontogênica. (KHEUR et al. 2020) Algumas infecções bucais como a gengivite e a periodontite crônica promovem um estágio de inflamação crônica sistêmica capaz de ocasionar um aumento dos níveis séricos de vários biomarcadores inflamatórios. (KAMEL et al. 2021) Estas doenças são caracterizadas por uma disbiose oral capaz de provocar uma inflamação crônica no biofilme subgengival. Diversos estudos demonstram que a periodontite pode impactar no estado de saúde geral dos pacientes. Alguns autores afirmaram que a periodontite está associada de forma independente ao diabetes, às doenças cardiovasculares, doença renal crônica, pneumonia e câncer, podendo levar à mortalidade prematura. (MAROUF et al. 2021) Os principais mecanismos pelos quais estas doenças bucais se relacionam com estas comorbidades seriam eventuais bacteremias provocadas pelo transporte de patógenos orais para o sangue, inflamações sistêmicas e danos autoimunes induzidos. Acredita-se que fatores inflamatórios exercem papel importante na associação entre a doença periodontal e as comorbidades. (PITONES-RUBIO et al. 2020) Da mesma maneira, os mesmos autores acreditam que a resposta inflamatória desregulada causada por estas doenças bucais pode constituir um fator de risco para casos severos de COVID-19.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é avaliar, a partir de uma revisão de literatura, a influência dos cuidados de saúde bucal sobre alguns biomarcadores inflamatórios de pacientes internados com COVID-19.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

A cavidade oral é considerada um importante nicho reservatório para diferentes tipos de microrganismos e hospeda mais de 700 tipos de espécies bacterianas. Estudos demonstram que a qualidade de saúde bucal pode impactar o estado de saúde geral dos pacientes de maneira significativa. Sugere-se que as infecções por patógenos orais podem provocar uma liberação de citocinas pró-inflamatórias e produtos microbianos capazes de causar inflamações em órgãos distantes, contribuindo para o desenvolvimento de diversas doenças como a doença de Alzheimer, diabetes, doença cardíaca aterosclerótica e doença cerebrovascular. (BOTROS et al. 2020) Os mesmos autores acreditam que pacientes com higiene oral deficiente possuem risco aumentado para o aparecimento de quadros graves de COVID-19 devido a uma maior propensão a desenvolverem comorbidades sistêmicas e defendem que a melhoria na qualidade de saúde bucal dos pacientes suscetíveis reduz o risco de



aparecimento destas doenças, o que diminui indiretamente a morbidade e mortalidade das infecções por COVID-19. Um estudo também investigou o impacto da qualidade de saúde bucal sobre a morbidade dos casos de COVID-19, no tempo de recuperação dos pacientes e nos índices séricos de proteína C reativa (PCR). (KAMEL et al. 2021) Foi observada uma maior incidência de casos graves em pacientes que apresentavam higiene oral deficiente com índices aumentados deste importante biomarcador inflamatório. Os autores acreditam que os níveis aumentados de PCR estão ligados a uma produção exacerbada de citocinas inflamatórias que pode ser agravada pela má qualidade de saúde bucal dos doentes. Outro estudo realizado, também investigou a relação entre a severidade da doença e o mau estado de saúde bucal a partir de uma revisão dos prontuários odontológicos e radiografias intraorais de 137 pacientes previamente infectados pela doença. (ALI SIRIN & OZCELIK, 2021) Os resultados demonstraram que os pacientes que apresentavam um grau de destruição dentária e de perda de inserção periodontal elevados foram mais suscetíveis a desfechos piores da doença com taxas de hospitalização e mortalidade maiores. A literatura científica acredita que existem diversas explicações para esta correlação positiva entre infecções bucais e desenvolvimento dos casos graves de COVID. Acredita-se que a aspiração de bactérias periodontopatogênicas pode induzir a produção de uma enzima conhecida como enzima conversora de angiotensina (ECA) que favorece a entrada do novo coronavírus no organismo e também estimular a produção de citocinas inflamatórias no trato respiratório inferior. (TAKAHASHI et al. 2020) Afirma-se ainda que a periodontite severa induz uma via de resposta inflamatória capaz de exacerbar a tempestade de citocinas vista nas infecções graves pelo novo coronavírus. (SAHNI & GUPTA 2020) Em um estudo de caso-controle que também avaliou a associação entre a periodontite e a severidade das infecções por COVID em 568 pacientes foram observadas altas concentrações de PCR, D-dímero e leucometria aumentada no sangue dos doentes que foram a óbito. Os pacientes portadores de COVID e periodontite simultaneamente tiveram níveis mais altos de PCR e leucometria quando comparados aos pacientes sem periodontite, o que pode indicar uma possível associação entre a periodontite e complicações da COVID-19. (MAROUF et al. 2021) Estas conclusões são corroboradas por outro estudo, que também estabelece a relação entre a periodontite e complicações associadas à COVID-19. (COKE et al. 2021).

Diversos estudos destacam a importância da terapia periodontal na diminuição de biomarcadores inflamatórios de pacientes portadores de periodontite crônica. (SHIMADA et al. 2010) Foi observado que a terapia periodontal é eficaz na redução dos níveis de leptina, interleucina-6 (IL-6) e PCR. No

entanto, os autores reconhecem que novos estudos com amostras maiores de pacientes devem ser desenvolvidos. O D- dímero é um biomarcador que indica indiretamente a formação de trombos em diferentes regiões do corpo. É sabido que altos níveis deste biomarcador estão associados a doenças inflamatórias crônicas e a complicações graves em pacientes infectados pela COVID-19. Outro estudo avaliou a concentração de D-dímero sérico a partir de coletas de sangue de 40 indivíduos sistemicamente saudáveis e apresentando diferentes graus de periodontite. (DIKSHIT, 2015) O autor observou concentrações expressivamente maiores deste biomarcador no sangue dos pacientes que apresentaram graus severos de periodontite. Outro ponto importante enfatizado pelo autor é que a terapia periodontal foi altamente efetiva na redução das concentrações de D-dímero. Esta observação sugere que o tratamento periodontal pode influenciar positivamente na recuperação de pacientes com COVID-19 ou evitar o desencadeamento de formas graves da doença, porque contribui para a redução da inflamação e dos níveis séricos de D-dímero. Outros estudos também avaliaram os efeitos do tratamento da doença periodontal sobre diferentes biomarcadores inflamatórios e obtiveram resultados semelhantes.

A terapia fotodinâmica é uma modalidade terapêutica muito utilizada no tratamento de lesões orais causadas por vírus, bactérias, fungos, lesões vesiculobolhosas e mucosite oral causada por tratamento oncológico. Um estudo conduziu uma revisão sistemática em que foram incluídos 27 artigos sobre a eficácia da aplicação de laserterapia no tratamento de infecções virais na boca. (CONRADO et al. 2021) Existem evidências de que a terapia fotodinâmica inativa microrganismos patogênicos causando danos irreversíveis em estruturas fundamentais como proteínas e lipídeos. No entanto, dentro dos 27 estudos avaliados neste trabalho, nenhum avaliou a eficácia da laserterapia especificamente sobre o SARS-CoV-2 in vivo. Ainda assim, os autores acreditam que esta modalidade terapêutica pode ser aplicada para inibir a replicação do novo coronavírus na cavidade oral e tem potencial para se tornar um tratamento eficaz e seguro contra a COVID-19.

## **DISCUSSÃO**

O presente trabalho teve como objetivo avaliar, a partir de uma revisão da literatura, a influência dos cuidados de saúde bucal sobre os biomarcadores inflamatórios de pacientes portadores de COVID-19. (MAROUF et al. 2021) Diversos estudos já comprovaram a associação entre a má qualidade de saúde bucal e o desenvolvimento de doenças sistêmicas consideradas fatores de

risco para infecções graves por COVID-19. (SHARMA et al. 2020; KAMEL et al. 2021; COTIC et al. 2017)

É sabido que a gengivite e a periodontite crônica são manifestações comuns de higiene bucal deficiente e muitas vezes, dificultam o controle glicêmico de pacientes diabéticos. Além disso, estas infecções bucais aumentam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, pneumonia e doença renal crônica. (MAROUF et al. 2021; SHARMA et al. 2020; MUNOZ- AGUILERA et al. 2020; GOMES-FILHO et al. 2020; NWIZU et al. 2020) Acredita-se que a saúde bucal deficiente pode aumentar de maneira indireta a morbidade e severidade das infecções pelo SARS-CoV-2. (BOTROS et al. 2020) Esta afirmação pode ser explicada pelo fato de indivíduos portadores destas doenças bucais serem reconhecidamente mais propensos a alterações no quadro geral de saúde que pioram o prognóstico e aumentam o risco para complicações graves da COVID e é corroborada por outros estudos analisados nesta revisão de literatura. (MAROUF et al. 2020; PITONES-RUBIO et al. 2020; ALI SIRIN & OZCELIK, 2020)

No mesmo sentido, autores acreditam que os níveis aumentados de PCR estão ligados a uma produção acentuada de citocinas inflamatórias que pode ser agravada pela má qualidade de saúde bucal dos doentes. Alguns estudos destacam a importância da terapia periodontal na diminuição de biomarcadores inflamatórios. (MAROUF et al. 2021; SHIMADA et al. 2010) Estes observaram que a terapia periodontal é eficaz na redução dos níveis séricos de leptina, interleucina-6 (IL-6) e PCR, e viabilizando melhor controle sistêmico de doenças metabólicas. Porém, ainda se fazem necessários mais estudos.

Uma literatura mais atualizada ainda correlaciona os casos graves de COVID-19 com infecções bucais. (TAKAHASHI et al. 2020; SAHNI & GUPTA, 2020; COKE et al. 2021) Estes acreditam que bactérias patogênicas orais encontradas em periodontopatias podem favorecer a entrada do novo coronavírus no organismo, chegando até o trato respiratório inferior. Relatam também complicações do COVID-19 associadas à periodontite. Este fato pode ser possivelmente explicado pelas altas concentrações de biomarcadores inflamatórios tais como o PCR, D-dímero, além de índices de leucometria aumentados, encontradas nos pacientes portadores de doença periodontal ativa quando comparados aos pacientes portadores de COVID-19 sem problemas periodontais. (MAROUF et al. 2021)

Foi observado que o D-dímero elevado é comumente encontrado em casos de periodontite, associando a terapia periodontal com diminuição deste marcador.

Em quadros de pacientes com COVID-19, foi indicado o tratamento periodontal por diminuir os biomarcadores inflamatórios e influenciar satisfatoriamente a recuperação. (DIKSHIT, 2015)

A odontologia cada vez se mostra mais importante na atuação na unidade de terapia intensiva. Pacientes hospitalizados se mostram vulneráveis sem os cuidados odontológicos, evidenciando a evolução do quadro de saúde. (MAROUF et al. 2021; TAKAHASHI et al. 2020; SAHNI & GUPTA, 2020; DIKSHIT, 2015) Estudos destacam importância da atuação do cirurgião dentista diante o COVID-19 em pacientes com periodontopatias. A resposta inflamatória desregulada causada por estas doenças bucais pode constituir um fator de risco para casos severos de COVID-19, sendo necessária a diminuição de biomarcadores inflamatórios com a terapia periodontal, melhorando a resposta do indivíduo.

## CONCLUSÕES

Dentro das limitações deste estudo é possível formular as seguintes conclusões:

A severidade dos casos de COVID-19 parece estar relacionada direta e indiretamente com o estado de saúde bucal dos pacientes. A forte correlação entre o estado de saúde oral, o estado de saúde sistêmico e o aumento de vários biomarcadores inflamatórios em pacientes portadores de infecções bucais observado nos estudos contribuem de forma significativa para uma hiperinflamação que leva a quadros mais graves da doença.

A terapia periodontal é capaz de promover uma redução das concentrações destes biomarcadores, contribuindo para a redução da morbidade e mortalidade por COVID-19. A terapia fotodinâmica parece ser uma modalidade terapêutica promissora no tratamento da COVID-19. No entanto ainda existem poucos estudos sobre a sua eficácia. Estudos in vivo são necessários para avaliar a eficiência da laserterapia sobre a replicação do SARS-CoV-2 na boca e na diminuição dos biomarcadores inflamatórios de pacientes.

A intervenção e acompanhamento do cirurgião-dentista em pacientes portadores de COVID-19 é muito importante porque reduz a inflamação e a colonização de microrganismos patogênicos, entre eles o SARS-CoV-2. Os cuidados de saúde bucal influenciam positivamente reduzindo as complicações da doença e o tempo de recuperação dos pacientes.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marouf, N.; Cai W.; Said, K.N.; Daas, H.; Diab, H.; Chinta, V.R.; Hssain, A.A.; Nicolau, B.; Sanz, M.; Tamimi, F. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2021; 48 (4), 483-491.
2. Botros N, Iyer P, Ojcius DM. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomed J.* 2020; 43(4): 325-327.
3. Kamel AHM, Basuoni A, Salem ZA, AbuBakr N. The impact of oral health status on COVID-19 severity, recovery period and C-reactive protein values. *Br Dent J.* 2021 Feb 24:1-7.
4. Kheur S, Kheur M, Gupta AA, Raj AT. Is the gingival sulcus a potential niche for SARS-Corona virus-2? *Med Hypotheses.* 2020; 143: 109892.
5. Pitones-Rubio V, Chávez-Cortez EG, Hurtado-Camarena A, González-Rascón A, Serafín-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med Hypotheses.* 2020; 144: 109969.
6. Sirin DA, Ozcelik F. The relationship between COVID-19 and the dental damage stage determined by radiological examination. *Oral Radiol.* 2021; 3: 1-10.
7. 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. *J Oral Sci.* 2020; 63(1): 1-3.
8. Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 109908.
9. Coke CJ, Davison B, Fields N, Fletcher J, Rollings J, Roberson L, Challagundla KB, Sampath C, Cade J, Farmer-Dixon C, Gangula PR. SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges. *J Clin Med.* 2021; 10(1): 156.



10. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol.* 2010; 81(8): 1118-23.
11. Dikshit S. Fibrinogen Degradation Products and Periodontitis: Deciphering the Connection. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(12): ZC10-2.
12. Conrado PCV, Sakita KM, Arita GS, Galinari CB, Gonçalves RS, Lopes LDG, Lonardon MVC, Teixeira JJV, Bonfim-Mendonça PS, Kioshima ES. A systematic review of photodynamic therapy as an antiviral treatment: Potential guidance for dealing with SARS-CoV-2. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021; 34: 102221.
13. Sharma L, Pradhan D, Srivastava R, Shukla M, Singh O, Pratik. Assessment of oral health status and inflammatory markers in end stage chronic kidney disease patients: A cross-sectional study. *J Family Med Prim Care.* 2020; 9(5): 2264- 2268.
14. Cotic J, Ferran M, Karisik J, Jerin A, Pussinen PJ, Nemec A, Pavlica Z, Buturovic-Ponikvar J, Petelin M. Oral health and systemic inflammatory, cardiac and nitroxid biomarkers in hemodialysis patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017; 22(4): e432-e439.
15. Munoz Aguilera E, Suvan J, Buti J, Czesnikiewicz-Guzik M, Barbosa Ribeiro A, Orlandi M, Guzik TJ, Hingorani AD, Nart J, D'Aiuto F. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(1): 28-39.
16. Gomes-Filho IS, Cruz SSD, Trindade SC, Passos-Soares JS, Carvalho-Filho PC, Figueiredo ACMG, Lyrio AO, Hintz AM, Pereira MG, Scannapieco F. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2020; 26(2): 439-446.
17. Nwizu N, Wactawski-Wende J, Genco RJ. Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. *Periodontol 2000.* 2020; 83(1): 213-233.