

AVALIAÇÃO DE MANIFESTAÇÕES ORAIS E PERIODONTAIS EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM COVID-19

Camila Alves Costa¹, Ana Carolina Serafim Vilela¹, Suzane Aparecida de Oliveira¹, Tiago Dias Gomes², Alex Alves da Costa Andrade², Cláudio Rodrigues Leles¹, Nádia Lago Costa¹

¹Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás

²Hospital de Campanha para o Enfrentamento do Coronavírus do Estado de Goiás, Goiânia, Goiás.

INTRODUÇÃO

Tem sido reconhecido que infecções de origem bucal, especialmente as doenças periodontais, são capazes de afetar o curso e a patogênese de diversas doenças sistêmicas (BUI et al., 2019). Isso indica uma interação contínua e mútua entre redes inflamatórias e disbiose microbianas locais e sistêmicas (KLEINSTEIN, NELSON, FREIRE, 2020). Frente a isso, a pandemia da COVID-19 alertou os pesquisadores mundiais acerca da relação entre saúde bucal e sistêmica.

A cavidade oral e suas mucosas além de possuírem um papel relevante na transmissão, servindo como entrada no corpo do SARS-CoV-2, podem contribuir na patogenicidade da doença, como fator de proteção/agravação na infectividade e na progressão da infecção viral por SARS-CoV-2 (HERRERA et al., 2020). A partir disso, diversos estudos observacionais baseados especialmente em achados radiográficos ou de auto-relato de doença demonstraram uma possível relação entre doença periodontal, especialmente periodontite moderadas e severas, e apresentações agudas e desfechos graves de pacientes infectados pelo novo coronavírus (LARVIN et al., 2020; MAROUF et al., 2021; SIRIN, OZCELIK, 2021).

Diversas hipóteses de possíveis mecanismos dessa associação entre periodontite e piora do quadro clínico de pacientes com COVID-19 foram sugeridas, incluindo uma provável conexão inflamatória sistêmica através da tempestade de citocinas (DROZDZIK, 2022; SAHNI, GUPTA, 2020; TAMIMI, ALTIGANI, SANZ, 2022), translocação de SARS-CoV-2 em uma via periodontal-vascular-pulmonar pela ligação da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) (LLOYD-JONES et al., 2021), alterações na cascata de coagulação em ambas as doenças observadas por níveis sanguíneos elevados de dímero D, fatores de risco semelhantes entre ambas as doenças (HERRERA et al., 2020; PATEL, WOOLLEY, 2021; SAHNI, GUPTA, 2020; VIEIRA, 2021), e aspiração ou inoculação de patógenos periodontais no trato respiratório inferior desenvolvendo pneumonia associada à ventilação mecânica (AQUINO-MARTINEZ, HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021; BOTROS, IYER, OJCIUS, 2020; TAKAHASHI et al., 2021; TAMIMI, ALTIGANI, SANZ, 2022).

Existe uma vasta literatura mostrando níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias no soro sanguíneo, incluindo interleucina (IL) 6, IL-12 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), em pacientes com COVID-19 (LO PRESTI, et al., 2022; SINHA, MATTHAY, CALFEE, 2020; YE, WANG, MAO, 2020). Este aumento da resposta imune de forma exacerbada e desregulada foi denominado “tempestade de citocinas” e está relacionado a quadros severos da COVID-19 e eventualmente, morte, com elevada quantidade de citocinas circulantes, linfopenia severa, trombose e infiltrado de células mononucleares em múltiplos órgãos (HU et al., 2021). Além disso, em pacientes com periodontite, níveis mais elevados de IL-1, IL-6 e L-12 foram demonstrados no fluido crevicular gengival (FCG) e sistemicamente no soro sanguíneo, em comparação com pacientes periodontalmente saudáveis (DUARTE et al., 2014; HAJISHENGALLIS, 2022; TONETTI et al., 2017). Uma vez que a doença periodontal reflete na saúde sistêmica, o perfil inflamatório no FCG pode ser um importante biomarcador para monitorar a resposta imune e analisar possíveis relações entre periodonto e doenças sistêmicas.

O SARS-CoV-2 também foi amplamente encontrado no biofilme dentário supra e subgengival em pacientes com COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva (UTI) (GOMES et al.,

2021; GOMES et al., 2022). Portanto, em pacientes hospitalizados com COVID-19, uma questão interessante a ser investigada é se a presença do vírus pode alterar a condição supra ou subgengival do microbioma periodontal e se este novo microbioma está associado a maus resultados de pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Além disso, estudos em pacientes com COVID-19 têm apresentado uma relação entre a COVID-19 e o aparecimento de lesões bucais. Mecanismos diretos para o desenvolvimento da lesão têm sido propostos como a replicação viral gerando lesões específicas do SARS-CoV-2, a imunossupressão relacionada à doença (RODRÍGUEZ et al., 2020) e reação inflamatória em pacientes infectados que induz inflamação vascular (CHAUX-BODARD et al., 2020, IRANMANESH et al., 2020). Outros mecanismos, como falta de higiene oral (IRANMANESH et al., 2020), trauma devido à ventilação mecânica invasiva (IRANMANESH et al. 2020), reações secundárias à medicação (SAKAIDA et al., 2020), carga psicossocial (ANSARI et al., 2020). al., 2020) e lesões como possíveis coinfeções (TOMO et al., 2020, PATEL, WOOLLEY, 2020) têm sido indiretamente associadas ao desenvolvimento de lesões orais.

Portanto, a associação direta deve ser usada com cautela, pois ainda não se pode afirmar com certeza a origem dessas lesões, se são causadas diretamente pelo SARS-CoV-2 ou se representam manifestações secundárias decorrentes de efeitos sistêmicos. Embora existam várias hipóteses sobre os aspectos relacionados à saúde bucal de pacientes com COVID-19, ainda há poucas evidências sólidas derivadas de dados clínicos, imunológicos e microbiológicos acerca da relação entre condições bucais deletérias e perfil biológico periodontal com a probabilidade de sintomas e desfechos agravados de COVID-19.

Embora existam várias hipóteses sobre os aspectos relacionados à saúde bucal de pacientes com COVID-19, ainda há poucas evidências sólidas derivadas de dados clínicos, imunológicos e microbiológicos acerca da relação entre condições bucais deletérias e perfil biológico periodontal com a probabilidade de sintomas e desfechos agravados de COVID-19.

OBJETIVOS

- Determinar a prevalência de manifestações orais nos indivíduos infectados pelo Sars-Cov-2;
- Avaliar a associação entre condições bucais deletérias, especialmente a periodontite, na incidência de sintomas severos e necessidades críticas de cuidados médicos, bem como nos desfechos graves de pacientes hospitalizados com COVID-19;
- Traçar o perfil de citocinas inflamatórias salivares, do fluido crevicular gengival e o perfil microbiológico da placa subgengival nos indivíduos infectados pelo Sars-Cov-2.

METODOLOGIA

O protocolo de pesquisa usado foi desenhado como um estudo observacional, seguindo as diretrizes STROBE para esse tipo de estudo (CUSCHIERI, 2019).

O presente trabalho foi desenvolvido no âmbito do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), no Hospital de Campanha para o Enfrentamento do Coronavírus (Hcamp) e no Laboratório de Imunoistoquímica e Análise da Saliva da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás (FO-UFG). O HC-UFG e o Hcamp foram os principais centros de saúde responsáveis pelo tratamento de pacientes suspeitos e/ou diagnosticados com COVID-19 na cidade de Goiânia, Goiás, Brasil.

O estudo foi desenvolvido em conformidade com os padrões éticos estabelecidos pela declaração de Helsinki e Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, sendo o mesmo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFG (CEP-UFG) e pelo Hcamp pela Secretaria Estadual de Saúde (CAEE 38088920.9.0000.5083 / 38088920.9.3001.5078 /

38088920.9.3002.5082). Confidencialidade e anonimato de informações relacionadas ao paciente foram também garantidos.

Todos os participantes foram questionados sobre a possibilidade de participação no estudo. Após leitura e confirmação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido os participantes ou responsáveis responderam a um questionário sócio-demográfico e de saúde geral, receberam uma avaliação oral e sondagem periodontal e foi realizada a coleta de amostras biológicas de fluido crevicular gengival. Dados médicos, sociodemográficos, história de internação e desfecho do paciente foram coletados posteriormente do prontuário dos mesmos.

Variáveis sócio-demográficas e preditoras médicas foram avaliadas por meio de questionários e coletadas dos prontuários dos pacientes. Variáveis preditoras orais incluindo estado periodontal, padrão de perda dentária, características prostodônticas, experiência de cárie, padrão de citocinas nas amostras de saliva, FCG e percentual de bactérias na placa subgengival foram avaliados após a admissão hospitalar e confirmação por exame de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR).

As variáveis preditoras foram testadas para uma possível associação com o nível de sintomas, tipo de sintomas, características de hospitalização e desfechos da COVID-19. Após, as variáveis periodontais e presença de lesões foram avaliadas por meio de modelo de equação estrutural.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação das manifestações orais se deu a partir de um estudo transversal observacional, em pacientes internados com diagnóstico de COVID-19 no HC e H-CAMP. Estes pacientes foram submetidos ao exame físico intraoral para rastreio de lesões em cavidade oral. Foram avaliados 276 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, e observou-se três principais padrões de lesões primárias: úlceras semelhantes a aftas, úlceras hemorrágicas e petéquias. Além disso, foram relatados sintomas como xerostomia e desordens de paladar como disgeusia, hipogeusia e ageusia.

Alguns relatos de caso foram publicados acerca de manifestações orais da COVID-19, como úlceras em dorso de língua (CHAUX-BODARD et al., 2020); desordens olfatórias e gustativas (DE MARIA et al., 2020); lesões ulcerativas, bolhas semelhantes a gengivite descamativa (CARRERAS-PRESAS et al., 2020), placas brancas, lesões semelhantes a aftas, petéquias e doenças oportunistas como candidíase (SANTOS et al., 2020). O que se questiona, no entanto, é se tais manifestações são, de fato, resultado da infecção viral, ou se são reflexo de uma deterioração sistêmica do organismo diante da doença, considerando a possibilidade de infecções oportunistas ou até reações adversas a medicamentos.

Em relação a saúde oral, os resultados demonstraram que, no geral, as más condições de saúde bucal foram altamente prevalentes e associadas a desfechos graves dos 128 pacientes hospitalizados com COVID-19. O índice de Eichner (classes B e C) foi associado à admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) e a periodontite foi significativamente associada à admissão na UTI (IRR = 1,44; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] = 1,07-1,95; P = 0,017), sintomas críticos (IRR = 2,56; IC 95% = 1,44-4,55; P = 0,001), e risco de morte (IRR = 2,05; IC 95% = 1,12-3,76; P = 0,020) quando ajustado para idade e comorbidades. Além disso, a análise periodontal detalhada foi realizada demonstrando que nos 214 pacientes avaliados, periodontite severa generalizada foi diretamente associada a uma maior sintomatologia severa-crítica na análise multidirecional, mesmo na presença de fatores de confusão, com consequentes efeitos indiretos na admissão na UTI e morte.

Uma hipótese para o potencial papel contributivo da periodontite para agravar a gravidade do COVID-19 foi proposta por Lloyd-Jones et al. (2021), assumindo uma via vascular-pulmonar oral

da infecção por SARS-CoV-2. Os autores sugeriram que o SARS-CoV-2 intraoral pode translocar o vírus da saliva para o sulco gengival/bolsa periodontal, evitando a imunidade da mucosa oral resposta e promovendo a subsequente, vascular direta entrega aos vasos pulmonares. Agravamento da doença pode estar relacionado à indução da expressão da enzima conversora de angiotensina 2, um receptor para SARS-CoV-2 e a consequente produção de citocinas inflamatórias no trato respiratório inferior e pulmonar primária vasculopatia. Também foi sugerido que a doença sistêmica colapso inflamatório observado em casos graves de COVID-19 pacientes e periodontite grave podem agravar a infecção por SARS CoV-2. Portanto, nossos achados reforçam os achados de Marouf et al. (2021),¹⁰ Gupta et al. (2022), e Anand et al. (2021), e fornecem informações clínicas sobre o status periodontal concomitante em pacientes hospitalizados, eliminando a probabilidade de diagnóstico incorreto de periodontite em pacientes previamente tratados com um periodonto reduzido saudável e oferecendo evidências robustas da associação de periodontite e COVID-19, mesmo após ajuste para comorbidades significativas.

A saliva e FCG coletados foram submetidos a técnica de citometria de fluxo [cytometric bead array (CBA)] para avaliação das citocinas pró (IL-17, INF- γ , TNF- α , IL-6, IL-2) e anti-inflamatórias (IL-10 e IL-4). As expressões dessas citocinas foram significativamente maiores nos grupos severo e crítico comparados aos grupos leve e controle ($p < 0,05$). No entanto, apenas para as citocinas pró-inflamatórias, em especial a IL-6 e TNF- α , que se observou um aumento progressivo e significativo desde os casos leves ($p < 0,05$). O nível de citocinas pró-inflamatórias dos pacientes que vieram a óbito foi significativamente maior do que aqueles com melhor prognóstico ($p < 0,05$). Por fim, o perfil inflamatório mostrou níveis aumentados de IL-12 e IL-6 no FCG de pacientes graves com COVID-19 e também naqueles com COVID-19 e periodontite.

Um crescente número de estudos sugere que a “tempestade de citocinas” esteja associada à gravidade da COVID-19 e um pior prognóstico. Entender esse mecanismo se torna fundamental para buscar meios de controlá-lo e evitar danos sistêmicos. A tempestade de citocinas é responsável por sintomas graves no trato pulmonar (LO PRESTI, et al., 2022; SINHA et al., 2020; YE, WANG, MAO, 2020). Uma série de estudos envolvendo “tempestade de citocinas” encontraram maiores concentrações IL-2, IL2R, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MCP-3, IL-1ra, MIP1A, IFN- γ e TNF- α no plasma de pacientes com COVID-19 internados em UTI do que em pacientes não internados, indicando assim a relação da tempestade de citocinas com a severidade da doença e um pior prognóstico (QIN et al., 2020; LIU et al., 2020; HUANG et al., 2020; WAN et al., 2020). Em um estudo de Liao e colaboradores (2020), observou-se que os níveis de citocinas em pacientes com quadro severo de COVID-19 que sobreviveram à doença foram diminuindo gradativamente a níveis comparáveis aos casos leves.

CONCLUSÕES

A partir dos resultados e dentro das limitações do presente trabalho, podemos concluir que, no geral, há observamos uma alta prevalência de doenças bucais e perda dentária em pacientes hospitalizados com COVID-19. Dentre as condições bucais avaliadas, a periodontite se destacou por sua associação com piores desfechos da COVID-19, mesmo quando ajustado para idade e presença de comorbidades. Assim, em uma análise multidirecional, a periodontite severa e generalizada mostrou um impacto direto na piora dos sintomas de pacientes hospitalizados com COVID-19, demonstrando, consequentemente, associação com maior risco de admissão a UTI e morte.

Adicionalmente, os resultados aqui apresentados demonstram o protagonismo da cavidade oral na COVID-19. O relato das manifestações orais encontradas oferece mecanismos para que profissionais de saúde se atentem para exames intraorais, para o diagnóstico precoce da COVID-19 e para adoção de medidas que minimizem danos aos pacientes.

Por fim, o presente trabalho também demonstrou que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-6 no GCF estão associados a pior prognóstico de pacientes com COVID-19, incluindo sintomas graves, admissão na UTI e morte. Além disso, níveis mais altos de IL-12 também foram associados à periodontite. Assim, os resultados mostram que o FCG pode ser um importante biomarcador da progressão inflamatória em pacientes hospitalizados com COVID-19. A alta expressão de citocinas salivares inflamatórias, especialmente as pró-inflamatórias, em pacientes com piores prognósticos da COVID-19, corrobora com estudos acerca da tempestade de citocinas, que é responsável por graves danos aos pacientes doentes e destaca o papel da saliva como um importante biomarcador da progressão inflamatória em pacientes hospitalizados com COVID-19. Além disso, se apresenta como mais um estudo relevante que auxilia na compreensão do mecanismo da doença a fim de, a partir disso, buscar meios de tratamento e diminuição de danos, com melhor prognóstico.

Sendo assim, nossos achados sugerem que o monitoramento odontológico/periodontal regular, medidas preventivas e de tratamento e autocuidado bucal eficaz parecem afetar positivamente a prevenção e minimização de complicações sistêmicas em pacientes hospitalizados, incluindo agravamentos na cascata inflamatória, devendo ser incentivados no contexto da pandemia de COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ANAND, P. S.; et al. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol*, v. 93, n. 4, p. 584–590, 2022.
- AQUINO-MARTINEZ, HERNÁNDEZ-VIGUERAS, 2021.
- BOTROS, A. et al. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomed J*, v. 43, n. 4, p. 325-7, 2020.
- CARRERAS-PRESAS, C. M. et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*, v. 27 Suppl 3, p. 710-712, 2021. CHAUX-BODARD et al., 2020.
- DROZDZIK, A. Covid-19 and SARS-CoV-2 infection in periodontology: A narrative review. *J Periodontal Res*, v. 57, n. 5, p. 933-941, 2022.
- DUARTE, P.M. et al. Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, v. 41, n. 1, p. 11–18, 2014.
- GOMES, S. C. et al. Dental biofilm of symptomatic COVID-19 patients harbours SARS-CoV-2. *J Clin Periodontol*, n. 48, n. 7, p. 880-885, 2021.
- GOMES, S. C. et al. SARS-CoV-2 RNA in dental biofilms: Supragingival and subgingival findings from inpatients in a COVID-19 intensive care unit. *J Periodontol*, Mar 3;10.1002/JPER.21-0623, 2022.
- GUPTA, S. et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clin Oral Invest*, v. 26, n. 2, p. 1361–1374, 2022.
- HAJISHENGALLIS, G. Interconnection of periodontal disease and comorbidities: evidence, mechanisms, and implications. *Periodontol 2000*, v. 89, n. 1, p. 9–18, 2022.
- HERRERA, D. et al. Is the oral cavity relevant in SARSCoV-2 pandemic? *Clin Oral Invest*, v. 24, n. 8, p. 2925-30, 2020. HU et al., 2021.
- HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- KLEINSTEIN, S. M. et al. Inflammatory Networks Linking Oral Microbiome with Systemic Health and Disease. *J Dent Res*, v. 99, n. 10, p. 1131-39, 2020.
- LARVIN, H. et al. The Impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)*, v. 7:604980, 2020.
- LIU, K. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province. *Chin Med J (Engl)*, v. 133, n. 9, p. 1025-31, 2020.
- LLOYD-JONES, G. et al. The COVID-19 pathway: a proposed oral-vascular-pulmonary route of SARSCoV-2 infection and the importance of oral healthcare measures. *J Oral Med Dent Res*, v. 2, p. 1-25, 2021.

LO PRESTI, E. et al. Molecular and pro-inflammatory aspects of COVID-19: The impact on cardiometabolic health. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, v. 1868, n. 12:166559, 2022.

MAROUF, N. et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: a case-control study. *J Clin Periodontol*, v. 48, n. 4, p. 483-491, 2021.

PATEL, J.; & WOOLLEY, J. Necrotizing periodontal disease: oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis*, v. 27 Suppl; p. 768-7.

SAHNI, V.; GUPTA, S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses*, Nov 144;109908, 2020.

SAKAIDA, T. et al. Unique skin manifestations of COVID-19: Is drug eruption specific to COVID-19? *J Dermatol Sci*, v. 99, n. 1, p. 62-64, 2020. SANTOS et al., 2020.

SINHA, P.; MATTHAY, M. A.; CALFEE, C. S. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19. *JAMA Intern Med*, v. 180, n. 9, p. 1152–1154, 2020.

SIRIN, D. A.; OZCELIK, F. Correction to: The relationship between COVID-19 and the dental damage stage determined by radiological examination. *Oral Radiol*, v. 37, n. 4, p. 610, 2021.

TAKAHASHI, Y. et al. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *J Oral Sci*, v. 63, n. 1, p. 1-3.

TAMIMI, F. et al. Periodontitis and coronavirus disease 2019. *Periodontol 2000*, v. 89, n. 1, p. 207-214.

TOMO, S. et al. Oral mucositis in a SARS-CoV-2-infected patient: Secondary or truly associated condition? *Oral Dis*, Jul 29, 2020.

TONETTI, M. S. et al. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol*, v. 44, n. 5, p. 456–462, 2017.

VIEIRA, A. R. Oral manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Oral Dis*, v. 27 Suppl 3: 770.

WANG, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019-nCoV pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, v. 323, n. 11, p. 1061-9, 2020.

WANG, Y. et al. Periodontal disease increases the host susceptibility to COVID-19 and its severity: a Mendelian randomization study. *J Transl Med*, v. 19, n. 1, p. 528, 2021.

YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infect*, v. 80, n. 6, p. 607–613, 2020.

LINKS DA REVISTA

Artigo 1: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/JPER.21-0624>

Artigo 2: está em revisão por pares na revista *Clinical Oral Investigations*
<https://www.springer.com/journal/784/>

Artigo 3: está em revisão por pares na revista *Oral Diseases*
<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/16010825>