



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA (PPGO) – MESTRADO



ISABELA MANGUE POPIOLEK

Alterações imunoinflamatórias dos tecidos periodontais de pacientes com a
Covid-19 em uma unidade de terapia intensiva

Cascavel-PR
2022

ISABELA MANGUE POPIOLEK

Alterações imunoinflamatórias dos tecidos periodontais de pacientes com a
Covid-19 em uma unidade de terapia intensiva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Odontologia

Área de concentração: Odontologia

Orientadora: Prof^a. PhD. Patrícia Oehlmeyer Nassar

Cascavel-PR
2022

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pessoas que perderam suas vidas para a Covid-19 – em especial ao meu avô Alci Jorge Manguê – e às suas famílias pela perda tão dolorosa.

AGRADECIMENTOS

À Deus, presença real e constante, que faz das minhas aflições, consolo; das minhas falhas, aprendizados e das minhas orações, esperança.

À minha família (João Carlos, Adriana, Gabriela, Julia e Bruno), de todo o meu coração, por todo amor, carinho, incentivo e compreensão, sempre.

À minha orientadora, Prof^a. Patrícia Oehlmeyer Nassar – exemplo de docente e pesquisadora –, pela paciência, direcionamento, apoio e dedicação.

Aos professores, colegas e funcionários que muito contribuíram e me ensinaram durante a pós-graduação.

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), pela oportunidade de me aprimorar e de realizar esta pesquisa, que tão grandemente colaborou para o meu crescimento pessoal, acadêmico e profissional.

Aos pacientes e seus familiares que conheci neste período, minha eterna gratidão e respeito.

“Que a tua vida não seja uma vida estéril.

Sê útil. Deixa rastro.”

(São Josemaria Escrivá)

Alterações imunoinflamatórias dos tecidos periodontais de pacientes com a Covid-19 em uma unidade de terapia intensiva

RESUMO

Pesquisas recentes mostram que, em pacientes com a Covid-19 e citocinas inflamatórias elevadas, a patologia pós-morte revelou necrose tecidual e macrófagos intersticiais, bem como infiltrações de monócitos no pulmão, coração e mucosa gastrointestinal. Além disso, linfopenia grave com hiperatividade de células-T pró-inflamatórias e diminuição das células-T reguladoras é comumente observada em pacientes críticos – achados que sugerem uma resposta imune desregulada. Considerando que a Interleucina-6 (IL-6) exerce um papel chave na patogênese periodontal, estimulando a produção de substâncias inflamatórias agudas, e foi significativamente elevada em pacientes com o SARS-CoV-2, faz-se necessário entender a relação entre a Doença Periodontal (DP) e a infecção pelo novo coronavírus. Logo, o objetivo deste estudo foi avaliar o aspecto imunoinflamatório dos tecidos periodontais dos pacientes com a Covid-19 internados na UTI do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), na cidade de Cascavel-PR. Trata-se de um estudo transversal do tipo caso-controle, classificado como clínico observacional e exploratório. Os pacientes foram divididos em dois grupos: G1 (Caso n=50): com Insuficiência Respiratória (IR) com diagnóstico positivo para a Covid-19 e G2 (Controle n=28): com IR com diagnóstico negativo para a Covid-19. Os pacientes foram avaliados com exame clínico intrabucal, com enfoque no diagnóstico de alterações periodontais, considerando os parâmetros: Nível Gengival (NG), Profundidade de Sondagem (PS), Sangramento à Sondagem (SS) e Nível de Inserção (NI). Também foram levantados exames hematológicos e coletado o Fluido Crevicular Gengival (FCG) para a determinação da quantidade de fluido absorvido em mm² e da presença de IL-6. Para verificar se as alterações periodontais seriam fatores de risco ou agravantes para a Covid-19, e vice-versa, os dados foram pareados por meio do Escore de Propensão. Verificou-se que a maioria dos pacientes do G1 era do sexo masculino (64%) e a faixa etária mais prevalente deste grupo foi entre 41 a 50 anos (32%). Quanto aos parâmetros periodontais, os pacientes com a Covid-19 apresentaram menor SS e PS e maior quantidade de FCG (quanto ao NI não houve diferença entre os grupos). Referente aos exames sanguíneos, pacientes com a Covid-19 apresentaram maior quantidade de hemoglobina, eritrócitos, neutrófilos e plaquetas, além de diferenças estatisticamente significativas quanto à frequência da administração de antibacterianos e corticosteroides. Foi

possível verificar um perfil inflamatório mais acentuado nos pacientes com a Covid-19, devido ao aumento da quantidade de FCG. Com relação à quantidade de IL-6 no FCG, não houve diferença entre os grupos, embora tenha sido observada uma tendência de aumento de citocinas associada à infecção pelo SARS-CoV-2. Destaca-se a importância de mais pesquisas clínicas, com grupos amostrais maiores, para melhor esclarecer os resultados expostos e elucidar a associação entre a DP e a Covid-19.

Palavras-chave: Covid-19, inflamação, citocinas, periodontite.

*Immunoinflammatory changes in periodontal tissues of patients with Covid-19
in an intensive care unit*

ABSTRACT

Recent researches show that in patients with Covid-19 and elevated inflammatory cytokines, postmortem pathology revealed tissue necrosis and interstitial macrophages, as well as monocyte infiltrations in lungs, heart, and gastrointestinal mucosa. In addition, severe lymphopenia with pro-inflammatory T-cell hyperactivity and decreased regulatory T-cells is commonly seen in critical patients – findings that suggest a dysregulated immune response. Considering that Interleukin-6 (IL-6) plays a key role in periodontal pathogenesis, stimulating the production of acute inflammatory substances, and was significantly high in patients with SARS-CoV-2, it is necessary to understand the relationship between Periodontal Disease (PD) and the infection caused by the new coronavirus. Therefore, the objective of this study was to evaluate the immunoinflammatory aspect of periodontal tissues of patients with Covid-19 admitted to the ICU of the Western Paraná University Hospital, in the city of Cascavel-PR. This is a cross-sectional case-control study, classified as observational and exploratory. Patients were divided into two groups: G1 (Case n=50): with respiratory failure with a positive diagnosis for Covid-19 and G2 (Control n=28): with respiratory failure with a negative diagnosis for Covid-19. Patients were evaluated with intraoral clinical examination, focusing on the diagnosis of periodontal alterations, considering the parameters: Gingival Level (GL), Probing Depth (PD), Bleeding on Probing (BP) and Clinical Attachment Level (CAL). Hematological exams were also carried out and Gingival Crevicular Fluid (GCF) was collected to determine the amount of fluid absorbed in mm² and the presence of IL-6. To determine if periodontal changes would be risk or aggravating factors for Covid-19, and vice versa, the data were matched using the Propensity Score. It was found that most patients in G1 were male (64%) and the most prevalent age in this group was between 41 and 50 years (32%). Regarding periodontal parameters, patients with Covid-19 had lower BP and PD and higher amounts of GCF (about CAL, there was no difference between the groups). Regarding blood tests, patients with Covid-19 had higher amounts of hemoglobin, erythrocytes, neutrophils and platelets, in addition to statistically significant differences in the frequency of administration of antibacterials and corticosteroids. It was possible to verify a more accentuated inflammatory profile in patients with Covid-19, due to the increase in the amount

of GCF. Regarding the amount of IL-6 in the GCF, there was no difference between the groups, although a trend of increased cytokines associated with SARS-CoV-2 infection was observed. The importance of more clinical studies, with larger sample groups, is highlighted to better clarify the exposed results and elucidate the association between PD and Covid-19.

Keywords: *Covid-19, inflammation, cytokines, periodontitis.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Gráfico de distribuição das amostras para as variáveis	25
Figura 2 - Gráfico de distribuição das amostras para IL-6	25
Figura 3 - Fluxograma de distribuição das amostras	30
Figura 4 - Curva ROC para a Regressão Logística Binária com fatores preditivos ao óbito ...	34
Figura 5 - Regressão linear das absorbâncias e concentrações de IL-6.....	36
Figura 6 - Box-plot das concentrações de IL-6	37
Figura 7 - Correlação da PS e do FCG	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros periodontais dos pacientes com IR com e sem a Covid-19.....	31
Tabela 2 - Parâmetros sanguíneos dos pacientes com IR com e sem a Covid-19.....	31
Tabela 3 - Medicamentos domiciliares dos pacientes com IR com e sem a Covid-19.....	32
Tabela 4 - Comorbidades dos pacientes com IR com e sem a Covid-19	33
Tabela 5 - Medicamentos hospitalares e desfecho.....	33
Tabela 6 - Influência de variáveis significativas no desfecho dos pacientes.....	34
Tabela 7 - Absorbâncias e concentrações de IL-6 no FCG	35
Tabela 8 - Concentração de IL-6 no FCG de pacientes com IR com e sem a Covid-19.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE-2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
DAMPs	Padrões Moleculares Associados a Danos
DECH	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro
DM	Diabetes Mellitus
DP	Doença Periodontal
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FCG	Fluido Crevicular Gengival
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
IL	Interleucina
IR	Insuficiência Respiratória
JCE	Junção Cimento-Esmalte
MG	Margem Gengival
NG	Nível Gengival
NI	Nível de Inserção
PCR	Proteína C Reativa
PCT	Procalcitonina
POP	Procedimento Operacional Padrão
PS	Profundidade de Sondagem
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase – Transcriptase Reversa
SAM	Síndrome de Ativação Macrofágica
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SLC	Síndrome da Liberação de Citocinas
SS	Sangramento à Sondagem
TC	Tomografia Computadorizada
TMPRSS2	Protease Transmembranar Serina 2
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TP/TAP	Tempo de Protrombina
TRI	Trato Respiratório Inferior (TRI)
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa)
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. Introdução.....	14
1.1. Covid-19.....	14
1.2. Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC).....	17
1.3. Influência no meio bucal	18
1.4. Periodontite	20
2. Metodologia.....	24
3. Resultados	30
4. Discussão.....	38
5. Conclusão	42
6. Referências Bibliográficas.....	43
APÊNDICE	48
ANEXO	49

1. Introdução

1.1. Covid-19

A mais recente mutação do coronavírus (2019-nCoV) foi descoberta na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, em dezembro de 2019. Desde então, este vírus é associado a um surto global progressivo de pneumonia grave e, não raro, fatal. Em decorrência deste cenário, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou emergência de saúde pública e preocupação internacional em janeiro de 2020 (DE CASTRO *et al.*, 2020; LANA *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; PENG *et al.*, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020; COKE *et al.*, 2021; FARIAS *et al.*, 2021; SUKUMAR e TADEPALLI, 2021; MØLHAVE; AGERGAARD; WEJSE, 2022; NIKNAM *et al.*, 2022).

Pesquisadores chineses isolaram o novo vírus de um paciente infectado e sequenciaram seu genoma, identificando-o como um novo coronavírus – sétimo membro da família e capaz de infectar humanos. Devido as análises filogenética e taxonômica, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) conferiu a nomenclatura SARS-CoV-2 (PENG *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020).

Os coronavírus pertencem a ordem *Nidovirales*, subfamília *Coronavirinae* e família *Coronaviridae*. Seu genoma é representado por uma única fita positiva simples de RNA e um nucleocapsídeo helicoidal. Apresentam espículas em sua superfície, que lhes conferem uma aparência de “coroa solar”, da qual deriva o termo coronavírus (do latim, *corona*). Sua adesão e invasão a células hospedeiras é possível devido à expressão da proteína *Spike* (ou proteína S) em sua superfície, que através da Protease Transmembranar Serina 2 (TMPRSS2) é capaz de se ligar à Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE-2) – expressa nos pulmões, rins, miocárdio, glândulas salivares e língua (LIU *et al.*, 2020; PENG *et al.*, 2020; COKE *et al.*, 2021; DROZDZIK, 2022). Em seguida, a rápida replicação do vírus promove a ativação do inflamassoma NLRP3 levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias – processo intensificado pelos Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs) após a morte das células infectadas – e desencadeando uma imunopatogênese (SINGH *et al.*, 2020; SUKUMAR e TADEPALLI, 2021; NIKNAM *et al.*, 2022).

Estão descritos quatro gêneros de coronavírus: α -CoV, β -CoV, γ -CoV e δ -CoV e a grande maioria destes agentes infecciosos é capaz de provocar doenças em humanos e vertebrados. Os gêneros α e β infectam, sobretudo, as vias respiratórias e gastrointestinal e o sistema nervoso central de mamíferos, enquanto γ e δ contaminam mais as aves (PENG *et al.*, 2020; HEUSTESS *et al.*, 2021; NIKNAM *et al.*, 2022).

As espécies SARS-CoV (2002-2003), MERS-CoV (2012) e SARS-CoV-2 (2019) pertencem ao gênero β -CoV e, embora esta espécie mais recente apresente pouca similaridade com as outras em relação à sequência de nucleotídeos, a 2019-nCoV também é capaz de causar infecção nos humanos e se espalha mais rapidamente do que os outros dois coronavírus (LIU *et al.*, 2020; COKE *et al.*, 2021).

As rotas mais comuns de disseminação do novo coronavírus incluem a transmissão direta – por tosse, espirro e inalação de gotículas e aerossóis – e a transmissão por contato com membranas mucosas – oral (saliva), nasal e conjuntiva. Além disso, pesquisas mostraram que o vírus pode ser transmitido por pessoas assintomáticas e fômites. O período de incubação, em que o vírus permanece assintomático no organismo, é entre 1 a 14 dias, aproximadamente (PENG *et al.*, 2020; COKE *et al.*, 2021).

O diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 é obtido pela realização do teste de Reação em Cadeia da Polimerase – Transcriptase Reversa (RT-PCR), que detecta a presença do RNA viral. Outros métodos como testes sorológicos e/ou de anticorpos também são empregados – contudo, apresentam menor eficácia e segurança nos resultados (COKE *et al.*, 2021).

Os sintomas clínicos característicos associados a Covid-19 são febre, tosse, dispneia, mialgia e/ou fadiga e desconforto torácico, combinados com achados anormais em imagens de Tomografia Computadorizada (TC) de tórax. Entre as manifestações mais brandas foram relatadas: disgeusia, anosmia, sintomas gastrointestinais, cefaleia, expectoração, hemoptise, diarreia e lesões cutâneas, com recuperação da infecção em cerca de 14 dias (PENG *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020; COKE *et al.*, 2021; FARIAS *et al.*, 2021; MØLHAVE; AGERGAARD; WEJSE, 2022; NIKNAM *et al.*, 2022).

A maioria das pessoas infectadas pelo SARS-Cov-2 (cerca de 80%) é assintomática e/ou apresenta sintomas leves a moderados, com ou sem a detecção do vírus. Contudo, alguns indivíduos evoluem com sintomas mais graves como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), necessitando de cuidados a nível de Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Essas estimativas são variáveis entre diferentes levantamentos (MAROUF *et al.*, 2021; SUKUMAR e TADEPALLI, 2021; MØLHAVE; AGERGAARD; WEJSE, 2022; NIKNAM *et al.*, 2022).

Uma estratégia muito eficaz de controle do contágio e para evitar o desenvolvimento da forma grave da doença é o programa de imunização vacinal, mundialmente implementado e que teve início em dezembro de 2020. Tratando-se de protocolos terapêuticos ainda não há um consenso quanto ao tratamento da infecção pelo 2019-nCoV (ALVES; SANTOS; JORGE, 2022; NIKNAM *et al.*, 2022).

O novo coronavírus mostrou maior probabilidade de afetar indivíduos homens, com idade avançada e que apresentem comorbidades prévias, provocando doenças respiratórias graves e podendo levar à hipóxia, disfunção de múltiplos órgãos e óbito (LIU *et al.*, 2020; PENG *et al.*, 2020; ULHAQ e SORAYA, 2020; ZHU *et al.*, 2020). Dentre as condições mais comuns nos pacientes que evoluem para um quadro crítico de infecção foram relatadas: Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), obesidade, doenças respiratórias, doenças hepáticas e disbiose oral (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; COKE *et al.*, 2021; MAROUF *et al.*, 2021).

O aumento da produção de citocinas na infecção pelo SARS-Cov-2 (especialmente IL-6, IL-1 β , entre outras), assim como na DP, leva ao aumento dos níveis sistêmicos de PCR, amiloide sérico A e fibrinogênio. Além disso, os pacientes mostram trombocitopenia grave, aumento de dímero-D e ferritina e maior Tempo de Protrombina (TP ou TAP) e Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) – sugerindo uma forte associação entre a gravidade da doença e a hiperinflamação (MAROUF *et al.*, 2021; SUKUMAR e TADEPALLI, 2021).

Como a IL-6 apresenta uma natureza pleiotrópica, ela desempenha um papel primordial também na SLC em pacientes com a Covid-19 (SUKUMAR e TADEPALLI, 2021).

Um estudo do tipo meta-análise foi realizado por Ulhaq e Soraya (2020), a fim de investigar os achados científicos que correlacionam os níveis séricos de IL-6 à progressão da pneumonia viral causada pela Covid-19. Nove estudos foram incluídos e os autores relataram, com base nos artigos em questão, um aumento da IL-6 nos pacientes infectados (especialmente os casos graves). Também foi identificado que a alta patogenicidade do SARS-CoV-2 está relacionada, possivelmente, à rápida replicação do vírus e à tendência de infectar o Trato Respiratório Inferior (TRI), causando insuficiência respiratória grave.

Liu e colaboradores (2020), a partir de um estudo observacional retrospectivo que incluiu 149 pacientes com diagnóstico confirmado de Covid-19, observaram que: a idade média dos pacientes acometidos era de 65,5 anos (com variação etária entre 23 e 96 anos) e que os sinais clínicos iniciais mais comuns foram: febre, tosse, fadiga muscular e aperto no peito. Além disso, a maioria destes pacientes apresentou alguma comorbidade, sendo as mais prevalentes: HAS, cardiopatias, DM e doenças respiratórias. Constataram também que os níveis séricos de IL-6, PCR e Procalcitonina (PCT) oscilaram na comparação entre casos leves e graves, sendo que o aumento foi maior para os pacientes críticos. Desta forma, puderam associar estes indicadores com a gravidade e maiores complicações decorrentes da Covid-19.

Dados clínicos de Wuhan (China) mostraram que, dos pacientes acometidos pela Covid-19 que necessitam de cuidados a nível de UTI, o período de tratamento varia entre 9,5 a 12 dias

– a contar do início dos sintomas até o desenvolvimento de quadros de SDRA (67%), disfunção renal aguda (29%), lesão cardíaca aguda (23%) e problemas no fígado (29%) (LIU *et al.*, 2020).

A taxa de mortalidade dos pacientes com acometimento severo é considerável, equivalendo a cerca de 49 a 61,5%, e a SLC tem um grande impacto para a progressão rápida da doença (LIU *et al.*, 2020; ULHAQ e SORAYA, 2020), sendo que a IL-6 apresenta uma forte relação com a alta letalidade da infecção por Covid-19 (ULHAQ e SORAYA, 2020; MAROUF *et al.*, 2021).

1.2. Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC)

A Síndrome da Liberação de Citocinas (SLC) é uma imunopatogênese caracterizada pela difusão desordenada e agressiva de mediadores pró-inflamatórios, resultante da ativação acentuada do sistema imunológico – que é acompanhada de hiperinflamação, imunossupressão, diminuição de células T CD4+ e aumento da atividade citotóxica de T CD8+. É um evento comum em processos patológicos, entre eles: sepse, Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH), Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), doenças reumáticas e a SDRA (LIU *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020).

Em algumas doenças infecciosas, a ocorrência de uma inflamação exacerbada desencadeia uma tempestade de citocinas, provocando importantes alterações patológicas e distúrbios em diversos órgãos – a exemplo das gripes graves e síndromes respiratórias (ZHU *et al.*, 2020; SUKUMAR e TADEPALLI, 2021).

A inflamação é uma reação complexa a agentes prejudiciais e abrange respostas vasculares, ativação do sistema imunológico e migrações celulares (HASTURK; KANTARCI; VAN DYKE, 2012). Logo, é um parâmetro determinante no desenvolvimento e desfecho dos pacientes com a Covid-19, visto que a cascata imunoinflamatória, ou SLC, é capaz de agravar o quadro da doença (LIU *et al.*, 2020).

Mediadores inflamatórios, como as citocinas – IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , entre outras – que aumentam os níveis da Proteína C Reativa (PCR), são produzidos localmente e atuam regulando a intensidade e a duração da resposta inflamatória (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020).

Evidências sugerem que a SLC possa exercer um papel relevante nos casos graves da Covid-19, visto que citocinas e quimiocinas inflamatórias foram elevadas nestes pacientes. Além disso, a infecção pelo coronavírus também interrompe os mecanismos de defesa inatos e desregula a resposta imunológica do paciente. Nestas condições, a patologia pós-morte revelou necrose tecidual e macrófagos intersticiais, bem como infiltrações de monócitos no pulmão, coração e mucosa gastrointestinal. Além disso, linfopenia grave com hiperatividade de células

T pró-inflamatórias e diminuição das células T reguladoras é comumente observada em pacientes críticos (LIU *et al.*, 2020; SUKUMAR e TADEPALLI, 2021; NIKNAM *et al.*, 2022).

1.3. Influência no meio bucal

A cavidade bucal é um vasto depósito de patógenos e agentes infecciosos do trato respiratório. Alusões sobre o potencial dos microrganismos orais na indução de doenças sistêmicas começaram a ser feitas no início do século XX, com o anatomista e médico escocês William Hunter, e os primeiros estudos acerca da colonização da flora oral por agentes patogênicos das vias respiratórias foram desenvolvidos posteriormente por Scannapieco e colaboradores (O'REILLY e CLAFFEY, 2000).

Atualmente, ressurgiu o interesse na relação entre a microbiota oral e as infecções respiratórias que acometem pacientes fragilizados, sobretudo aqueles em tratamento nas UTIs e com idade avançada (MOJON e BOURBEAU, 2003).

É crescente o alerta para a influência da saúde oral sobre a saúde sistêmica, especialmente com relação à associação entre doenças pulmonares e patologias bucais. Ainda que levantamentos epidemiológicos não indiquem correlação entre insuficiências respiratórias e doenças orais na população em geral, existem evidências de que a colonização da flora oral está relacionada com o desenvolvimento de pneumonia em ambientes hospitalares e de cuidados intensivos, visto à facilitação de trocas interbacterianas entre os pulmões e a boca (MOJON e BOURBEAU, 2003; SUKUMAR e TADEPALLI, 2021).

Para que os patógenos orais atinjam o TRI é necessário, contudo, que estes microrganismos derrotem a barreira imunológica. Um dos meios pelos quais a infecção respiratória é desencadeada é pela colonização do biofilme oral por microrganismos patogênicos do trato respiratório, que são aspirados. Alguns estudos indicam uma possível atuação de enzimas e citocinas provenientes da saliva que, em conjunto com patógenos orais, são capazes de modular a colonização dos tecidos do trato respiratório e possibilitar a infecção pelos microrganismos. A disseminação de bactérias pela corrente sanguínea é uma consequência passível de acontecer em alguns tratamentos odontológicos – como terapias periodontais, tratamentos endodônticos e intervenções cirúrgicas. Contudo, esta via como causa de infecções pulmonares é pouco comum em comparação com a aspiração de secreções para a orofaringe (MOJON e BOURBEAU, 2003).

A ocorrência de infecção do TRI depende de algumas condições, individuais ou em conjunto, que precisam estar presentes: é necessário que os patógenos derrotem as barreiras imunológicas e mecânicas do organismo, as defesas do hospedeiro precisam estar debilitadas,

estes microrganismos devem ser virulentos e o inóculo precisa ser potente. Mas os agentes de defesa do corpo humano são muito eficientes e, embora a carga bacteriana presente nas vias aéreas superiores seja elevada (aproximadamente 106 espécies aeróbicas e 107 anaeróbicas por mililitro), as vias aéreas distais e o parênquima pulmonar são “estéreis” (TERPENNING, 2001). Desta forma, essa contaminação das vias aéreas inferiores é mais comum em pacientes hospitalizados ou idosos acamados (principalmente se dentados e portadores de próteses dentárias), e pouco relatada na população em geral (TERPENNING *et al.*, 1993; MOJON e BOURBEAU, 2003).

Alguns mecanismos e/ou hipóteses que correlacionam a contaminação da cavidade oral com infecções das vias aéreas são (BANSAL; KHATRI; TANEJA, 2013):

- a) presença de colônias de patógenos pulmonares no biofilme dentário;
- b) patógenos orais (sobretudo as espécies associadas à DP) como possíveis causadores de infecções pulmonares;
- c) patógenos orais e enzimas relacionadas à DP como agentes modificadores das mucosas orais, facilitando a adesão e colonização também de patógenos respiratórios;
- d) enzimas características da DP capazes de destruir as películas salivares bacterianas, inibindo sua depuração na superfície das mucosas;
- e) modificação do epitélio respiratório pelas citocinas advindas dos tecidos periodontais, colaborando para o desenvolvimento da infecção a partir dos agentes patogênicos do trato respiratório.

A cavidade oral é um importante reservatório de microrganismos capazes de causar doenças pulmonares. A redução da saliva e do pH salivar, resultantes de patologias e/ou da utilização de medicamentos, também são fatores que favorecem a colonização de patógenos do trato respiratório (TERPENNING *et al.*, 1993).

A saliva de pacientes com a higiene oral precária pode conter altos níveis de enzimas hidrolíticas, como a sialidase. Essas enzimas podem processar mucinas, diminuindo sua capacidade de se ligar e eliminar patógenos. Além disso, as enzimas também podem modificar o epitélio respiratório para controlar a adesão de patógenos à mucosa (SCANNAPIECO, 2000; SUKUMAR e TADEPALLI, 2021).

Entre as bactérias orais capazes de provocar doenças pulmonares, como pneumonia e abscessos, são relatadas as espécies: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Actinomyces israelii*, *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Streptococcus constellatus* (DE STAFANO; ANDA; KAHN, 1993; SCANNAPIECO e MYLOTTE, 1996; BANSAL; KHATRI; TANEJA, 2013).

Ademais, a disbiose do biofilme bucal, em decorrência da falta de higiene e da DP, estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias no Fluido Crevicular Gengival (FCG) que, aspiradas para os pulmões ou atingindo a corrente sanguínea, podem causar inflamação e infecção também nas vias aéreas (SUKUMAR e TADEPALLI, 2021).

Quando as bactérias orais presentes nas secreções atingem a superfície do trato respiratório, podem aderir-se à mucosa local e, conseqüentemente, estimular a produção de citocinas no epitélio da mucosa. Citocinas características dos tecidos orais, que evacua o sulco gengival e se misturam à saliva, podem contaminar o epitélio respiratório, estimulando as células epiteliais respiratórias. Essas células epiteliais estimuladas liberam outras citocinas que recrutam agentes e células inflamatórias para o local. As células inflamatórias acionadas liberam enzimas hidrolíticas e moléculas modificadas, resultando em um epitélio danificado e alterado, possivelmente mais suscetível à colonização por patógenos respiratórios (SCANNAPIECO e MYLOTTE, 1996).

Más condições de saúde oral, associadas a outros fatores isolados ou somados (tabagismo, poluentes ambientais, agentes infecciosos, alergias e/ou fatores genéticos), acarretam no aparecimento e/ou exacerbação de distúrbios pulmonares. Indivíduos cuja perda do Nível de Inserção (NI) periodontal é maior ou igual a 3,0 mm têm maior risco de desenvolver Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e, da mesma forma, a função pulmonar tende a reduzir quando há maior da perda de inserção periodontal (SCANNAPIECO e HO, 2001). Assim, o controle do biofilme bacteriano é uma importante medida para evitar complicações sistêmicas (SUKUMAR e TADEPALLI, 2021).

O SARS-CoV-2 tem como alvo principal o pulmão, mas pode acometer outros órgãos, levando a vários danos sistêmicos ao se ligar a ACE-2 (LIU *et al.*, 2020; COKE *et al.*, 2021) – expressa em diferentes locais da cavidade oral (especialmente na língua e gengivas), indicando este meio como potencial via de risco para a infecção pelo 2019-nCov (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020).

Entre as manifestações da Covid-19 no meio bucal, observações clínicas indicam a disgeusia, com grau variável. Outros sinais e sintomas relatados ainda não tiveram associação direta comprovada, tais como: lesões mucosas (úlceras, vesículas, enantemas), gengivites e xerostomia (DROZDZIK, 2022).

1.4. Periodontite

A periodontite é uma condição inflamatória infecciosa complexa multifatorial que afeta os tecidos de suporte dentário levando à destruição óssea alveolar e perda dentária. O

entendimento das interações dinâmicas entre os vários patógenos periodontais e a imunossupressão inflamatória mediada pelas respostas do hospedeiro compreende aspectos relacionados a genética, epigenética, estilo de vida, higiene bucal e condições ambientais (PIMENTEL *et al.*, 2019; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; SUKUMAR e TADEPALLI, 2021). Além disso, a doença é a principal causa de perda dentária, com uma prevalência de 45 a 50% da população mundial (LI *et al.*, 2022).

A fisiopatologia da Doença Periodontal (DP) envolve a defesa imunológica do hospedeiro frente aos patógenos orais e à inflamação e destruição dos tecidos locais. A deficiência no controle clínico da doença provoca aumento de marcadores inflamatórios e sensibiliza, conseqüentemente, todo o organismo. Logo, faz-se necessário estudar seu impacto principalmente em pacientes imunocomprometidos (MACHADO *et al.*, 2020).

A ação bacteriana e a resposta do hospedeiro são os dois fatores principais que delimitam a DP, pela liberação de mediadores inflamatórios e pela perda dos tecidos de sustentação do periodonto (LIMA *et al.*, 2008; SUKUMAR e TADEPALLI, 2021). De um lado, as substâncias inflamatórias do organismo lesado estão relacionadas à destruição tecidual e, do outro, os agentes antiinflamatórios atuam neutralizando e amenizando os danos e a progressão da doença (GARLET, 2010).

O acúmulo de microrganismos periodontopatogênicos no sulco gengival é o estímulo inicial que promove a resposta inflamatória local e ativa os mecanismos de defesa do organismo. Inicialmente, os receptores *toll-like* são responsáveis pelo reconhecimento dos antígenos e produtos bacterianos – lipopolissacarídeos e peptídeooglicanos. Em seguida, células de defesa (neutrófilos, linfócitos e macrófagos) são recrutadas e ativadas e ocorre a produção de mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas e enzimas proteolíticas) (ALBUQUERQUE, 2014).

Na tentativa de proteger os tecidos orais contra a invasão e disseminação de agentes patogênicos, os processos inflamatórios e imunológicos coordenados pelo sistema imunológico podem, colateralmente, lesar células e estruturas próximas ao tecido conjuntivo e mais profundamente ao osso alveolar. Essa resposta exacerbada pode causar a destruição tecidual (LIMA *et al.*, 2008).

Na periodontite, há um aumento dos componentes de defesa e dos mediadores inflamatórios no FCG e na saliva. O FCG é um transudato sérico encontrado no sulco ou bolsa periodontal, decorrente do soro, produtos de degradação tecidual e componentes provenientes do biofilme subgengival. Apresenta em sua composição: mediadores inflamatórios, produtos bacterianos, íons e proteínas. Em condições de normalidade, o sulco gengival contém uma

pequena quantidade do fluido, que auxilia na eliminação de patógenos e agente tóxicos, protegendo o dente. Quando há inflamação nos tecidos que revestem o periodonto, o fluido passa a ser um exsudato – ocorre alteração de suas propriedades e natureza – que contém uma grande quantidade de variados mediadores inflamatórios. Logo, esses fluidos orais estão relacionados à saúde periodontal (BIBI *et al.*, 2021).

As citocinas e quimiocinas envolvidas na periodontite regulam a amplitude e a duração da resposta imunoinflamatória. Dentre elas, a IL-6 exerce um papel chave na patogênese periodontal e tem sido consistentemente associada à migração de células inflamatórias e à extensa reabsorção óssea, como resultado do aumento na produção do ligante da proteína RANK. Além disso, a IL-6 estimula a produção de substâncias inflamatórias da fase aguda, como PCR, amiloide sérico A e fibrinogênio (MACHADO *et al.*, 2020).

Inicialmente, o processo inflamatório caracteriza-se por uma reação aguda que, persistindo, pode transformar-se em uma condição crônica. A inflamação aguda é rápida, tem formação de exsudato e emigração de leucócitos. Em contrapartida, a inflamação crônica é mais duradoura e está associada à infiltração de macrófagos e linfócitos e à proliferação de vasos sanguíneos. O processo cessa quando o agente invasor é eliminado e/ou destruído e os mediadores secretados são removidos do organismo (HASTURK; KANTARCI; VAN DYKE, 2012).

Estudos científicos mostram que a DP representa um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos, problemas durante a gravidez, alterações respiratórias, dentre outras condições sistêmicas. Estas comprovações possibilitaram o estabelecimento de uma linha de estudo específica na Odontologia – a Medicina Periodontal (WILLIAMS e OFFENBACHER, 2000).

A correlação entre a DP e as doenças respiratórias se deve, entre outras possibilidades, à continuidade anatômica entre a cavidade oral e os pulmões – que viabiliza o trajeto dos patógenos orais para o trato respiratório (BANSAL; KHATRI; TANEJA, 2013; GUPTA *et al.*, 2020). Dessa forma, pode-se questionar sobre uma possível correlação entre a DP e a síndrome respiratória associada a Covid-19, devido à similaridade dos fatores de risco para as duas doenças e também que a maioria das comorbidades relacionadas aos pacientes infectados pelo coronavírus representam agravantes para o desenvolvimento da periodontite (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020).

A aspiração de secreções do meio bucal ligadas à DP, com microrganismos característicos da doença (como *P. gingivalis* e *P. intermedia*), pode contaminar as vias aéreas, bem como a aspiração de citocinas dos tecidos periodontais também pode causar

inflamação ou infecção nos pulmões. Logo, o cuidado com a higiene oral pode diminuir as trocas interbacterianas entre a boca e os pulmões – reduzindo as chances de complicações (DROZDZIK, 2022).

As doenças periodontais, sobretudo a periodontite, poderiam influenciar na infecção pelo SARS-CoV-2 – enquanto a DP favoreceria a infecção local e a disseminação do coronavírus, os efeitos do 2019-nCov no periodonto facilitariam o desenvolvimento de patologias nas estruturas periodontais. Contudo, essas suposições baseadas em alguns achados, ainda precisam ser estudadas (DROZDZIK, 2022).

Considerando que a IL-6 exerce um papel chave na patogênese periodontal, pela estimulação da produção de substâncias inflamatórias da fase aguda e que foi elevada em pacientes infectados pelo coronavírus – podendo levar a uma resposta imune desregulada –, um esclarecimento acerca das relações de risco entre a DP e a Covid-19 pode trazer novas oportunidades e estratégias de intervenção na prevenção de complicações.

Portanto, o objetivo geral desta pesquisa foi avaliar o aspecto imunoinflamatório dos tecidos periodontais de pacientes com a Covid-19 internados na UTI do HUOP, na cidade de Cascavel-PR.

2. Metodologia

Comitê de Ética:

De acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, relativa à pesquisa envolvendo seres humanos, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), sob o Parecer n°: 4.103.880. Foi explicado a todos os acompanhantes/responsáveis pelos pacientes o objetivo e a natureza do estudo, sendo os participantes incluídos após a concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Desenho do estudo:

Trata-se de um estudo transversal do tipo caso-controle, classificado como clínico observacional e exploratório com base clínica e laboratorial, com análise do perfil inflamatório dos tecidos periodontais de pacientes internados na UTI do HUOP/UNIOESTE em Cascavel-PR, com periodontite e diagnóstico positivo para Covid-19, a partir do teste de RT-PCR – exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial da infecção por SARS-CoV-2. Os pacientes selecionados foram avaliados com exame clínico intrabucal (considerando e respeitando a condição de internamento), com enfoque no diagnóstico das alterações periodontais. Além do exame clínico, foi conduzido o levantamento dos exames hematológicos em prontuários eletrônicos e a coleta de FCG para quantificação e análise por teste imunoenzimático de ELISA da presença de IL-6. Dessa forma, buscamos verificar a existência de uma associação desses dados com as alterações periodontais avaliadas.

Seleção dos pacientes:

O Grupo 1 foi representado por pacientes internados na UTI-Covid-19 (HUOP/UNIOESTE/Cascavel-PR), com diagnóstico confirmado pelo teste RT-PCR. O Grupo 2 foi formado por pacientes internados na UTI-Geral (HUOP/UNIOESTE/Cascavel-PR), com IR (febre, tosse, dor de garganta, mialgia, cefaleia ou artralgia, desconforto respiratório e dispneia), porém com resultado negativo para a Covid-19.

- Grupo 1 (Caso): Pacientes com IR com diagnóstico positivo para Covid-19 (RT-PCR).
- Grupo 2 (Controle): Pacientes com IR com diagnóstico negativo para Covid-19 (RT-PCR).

Cálculo amostral:

O cálculo amostral foi realizado no software G*Power versão 3.1.9.6 (Universidade Düsseldorf, Alemanha, 2020). Obteve-se um tamanho de 28 amostras por grupo para análise de todas as variáveis (com exceção da IL-6), considerando um poder de teste de 99% e um nível de significância de 5% (Figura 1). Para comparação da IL-6, o tamanho da amostra correspondeu a 10 pacientes por grupo (ou 10 pares), considerando um poder de teste de 75% e um nível de significância de 5% (Figura 2).

Figura 1 - Gráfico de distribuição das amostras para as variáveis

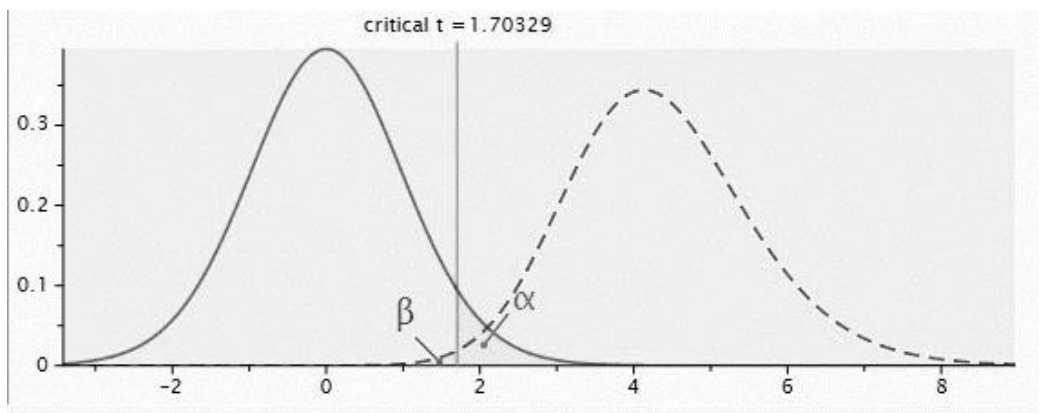
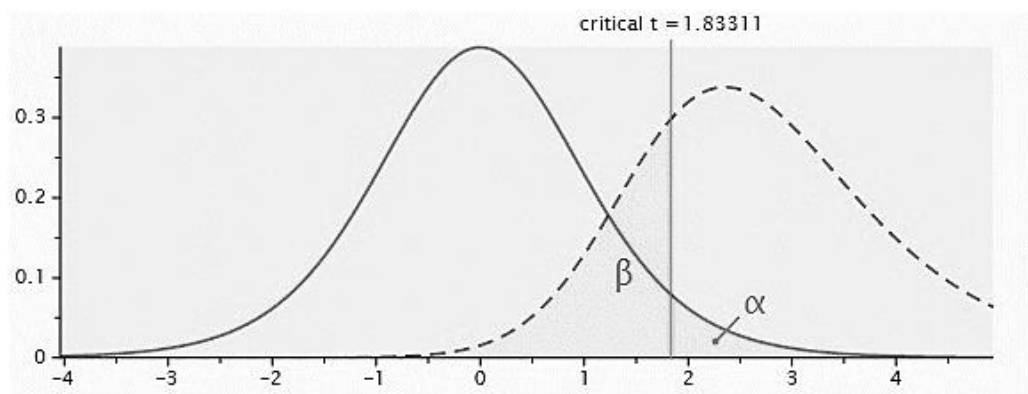


Figura 2 - Gráfico de distribuição das amostras para IL-6



Método de coleta dos dados:

- **Critérios de inclusão:** pacientes na faixa etária entre 18 e 75 anos, sob cuidados intensivos nas UTIs Covid-19 e Geral do HUOP/UNIOESTE (Cascavel-PR) e com mínimo de 3 dentes na cavidade bucal.

- **Crêterios de exclusão:** pacientes edentados totais; pacientes ou familiares que se recusaram a participar ou a assinar o TCLE; pacientes nos quais não foi possível a coleta das informa es básicas e necessárias; pacientes com aparelho ortodôntico e pacientes grávidas.

Os pacientes não foram submetidos a nenhum tipo de tratamento periodontal como parte da pesquisa.

Exame clínico periodontal:

O exame clínico foi realizado por dois examinadores previamente treinados em condi es ergon micas e de ilumina o adequadas para repeti o intra e inter-examinador em rela o ao posicionamento e inclina o da sonda milimetrada, bem como em rela o a pressão   sondagem (aproximadamente 25 gramas). O treinamento foi mantido durante a coleta dos dados e para sua realiza o o examinador utilizou um manequim periodontal, posicionado sobre a bandeja da balança digital de precisão AX200 (Shimadzu , Japão), para simular a sondagem periodontal, aplicando uma força até atingir o valor de 25 gramas utilizando uma sonda periodontal milimetrada modelo Carolina do Norte (Millennium , São Paulo), com empunhadura em forma de caneta modificada, mantendo a ponta ativa perpendicular ao dente do manequim e realizando 10 repeti es.

- **Parâmetros avaliados:**

Em ordem sequencial e por conveniência foram avaliados:

A. Nível Gengival (NG): Distância da Jun o Cimento-Esmalte (JCE) até a Margem Gengival (MG).

B. Profundidade de Sondagem (PS): Distância da MG até o fundo de sulco/bolsa, com registro de presença ou ausência e mensurada em milímetros.

C. Sangramento   Sondagem (SS): A cada três dentes, com intervalo de 30 segundos aproximadamente (que corresponde ao tempo de sondagem), para registro do parâmetro com constata o de presença ou ausência.

D. Nível de Inser o (NI): Distância da JCE até o fundo de sulco/bolsa, com registro de hiperplasia ou recessão e mensurada em milímetros. Obtida a partir da soma entre o NG e a PS ($NI = NG + PS$). Parâmetro utilizado em amplos estudos epidemiológicos, a exemplo do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

- **Grupos dentários e sítios avaliados:**

Considerando que a população do estudo foi formada por pacientes com possíveis alterações hematológicas, bucais e sistêmicas e que, por isso, precisavam de exames práticos e minimamente invasivos, foi realizado o exame parcial de boca, excluindo terceiros molares. Nos dentes examinados, foram avaliados os três sítios vestibulares, sendo eles: méso-vestibular (MV), vestibular (V) e disto-vestibular (DV). As faces palatinas e linguais não foram consideradas, visto que alguns pacientes estavam sob ventilação mecânica invasiva, inviabilizando a avaliação.

Exames hematológicos analisados:

- A. Hemograma: hemoglobina, hematócritos, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas.
- B. Coagulograma: TTPa, TP/TAP, dímero-D, proteína C reativa, glicose, ferritina, ureia, creatinina.

Quantificação de IL-6 no FCG:

Foram selecionados três sítios vestibulares de dentes diferentes, com inflamação gengival detectada previamente. O fluido sulcular estagnado foi coletado com a introdução de um cone de papel absorvente (Tanari, Manaus, Brasil) esterilizado, mantido durante 30 segundos nos sítios selecionados. Amostras contaminadas com sangue foram descartadas. Os cones contendo o fluido de sítios com as mesmas características de cada paciente foram acondicionados em um único tubo de *ependorf* estéril. Após a coleta, foi adicionado a cada tubo com os cones de papel, 500µL de solução de PBS (Tampão Fosfato-Salino) com inibidor de protease (Complete, Roche), por 30 minutos, à temperatura ambiente e protegidos de luz. Posteriormente, os tubos foram centrifugados a 10000 rpm, durante 10 minutos, à temperatura de 4°C. O sobrenadante foi coletado e distribuído em dois novos *ependorfs* estéreis e congelados em freezer a -70°C. Essas amostras foram utilizadas para a avaliação da presença de IL-6 no fluido, por meio do teste imunoenzimático de ELISA (Human IL-6 ELISA Kit, Sigma-Aldrich, MO, EUA).

Análise da quantidade de FCG:

As coletas de FCG foram realizadas nos mesmos três sítios selecionados na análise anterior, também empregando-se cone de papel absorvente (Tanari, Manaus, Brasil). Para tanto, a placa supragengival foi previamente e cuidadosamente removida de acordo com o Procedimento Operacional Padrão (POP) de higiene oral já estabelecido na UTI. Após os sítios terem sido isolados com rolos de algodão secos, os cones de papel foram inseridos abaixo da

margem gengival e mantidos em posição durante 30 segundos. Logo em seguida, foram removidos e colocados em solução alcoólica de ninidrina a 0,2% (2,2-diidroxihidrindeno-1,3-diona) durante 1 minuto. Após isso, foram fotografados de forma padronizada e as imagens foram analisadas com o software Image-Pro 10 (Media Cybernetics, Silver Spring, EUA) para determinação da quantidade de fluido absorvido em mm^2 .

Processamento dos dados:

Todos os dados obtidos foram classificados, codificados e registrados em tabelas previamente elaboradas. Na sequência, estas informações foram transcritas em planilhas do Microsoft Excel (versão Office Professional Plus 2016).

Análises dos resultados (planejamento estatístico):

Os dados gerais que caracterizam a população foram apresentados por meio de estatística descritiva, para determinar se as alterações periodontais se tornariam fatores de risco ou agravantes para a Covid-19 (e vice-versa). As análises foram realizadas no software R (2019) versão 3.6.2 utilizando os pacotes “Mathching” (SEKHON, 2008), “dplyr” (WICKHAM *et al.*, 2022) e “ggplot2” (WICKHAM, 2016), considerando um nível de significância de 5%.

Considerando a variação dos grupos e as variáveis idade e sexo como sendo de interesse, foi estabelecido que os dados dos pacientes seriam pareados por Escore de Propensão. O algoritmo de correspondência identifica pares correspondentes: um paciente do G1 e outro do G2, dentro de um intervalo de proximidade numérica de 0,00001. Caso não seja possível encontrar mais indivíduos, o algoritmo identifica pares correspondentes em uma proximidade de 0,0001 e assim por diante até o intervalo de 0,1. Uma vez ultrapassado esse limite, os demais pacientes são desconsiderados (SEONG *et al.*, 2014; ZHAI *et al.*, 2016).

As variáveis quantitativas (parâmetros periodontais e exames sanguíneos) foram avaliadas inicialmente quanto à normalidade (teste de Shapiro-Wilk) e, para aquelas que atenderam a tal pressuposto, foi realizado o teste t para amostras pareadas, do contrário foi realizado o teste de Wilcoxon. Os resultados estão apresentados como média+desvio padrão para os dados paramétricos e mediana [intervalo interquartil] para dados não paramétricos.

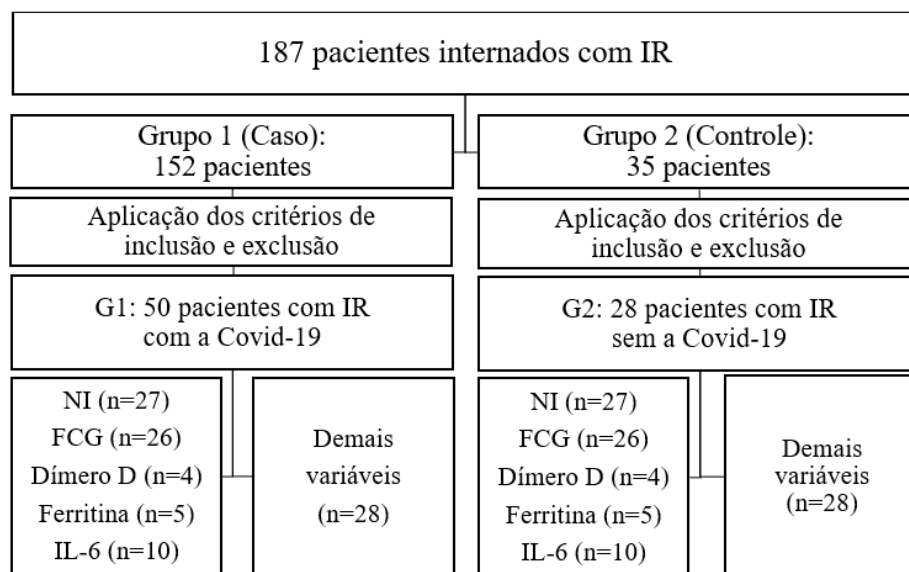
A comparação das variáveis qualitativas (medicação domiciliar, comorbidades, medicação hospitalar e desfecho) entre os grupos ocorreu por meio do teste Qui-Quadrado para Independência. Quando houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos, os dados foram avaliados por meio do teste de acompanhamento de resíduos ajustados, de modo a detectar em

qual valor encontrava-se tal diferença. Os resultados estão representados como frequência absoluta e frequência relativa percentual.

3. Resultados

Durante o período entre março e julho de 2021 foram examinados 187 pacientes com insuficiência respiratória, sendo 152 pacientes com a Covid-19 e 35 pacientes sem a Covid-19. Com a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, 50 pacientes com a Covid-19 e 28 pacientes sem a Covid-19 foram incluídos na pesquisa. Após o pareamento por Escore de Propensão, o n dos grupos ficou distribuído conforme ilustra a Figura 3.

Figura 3 - Fluxograma de distribuição das amostras



As células da última fileira indicam o n amostral após pareamento e as variáveis para cada grupo. Diferentes n para as diferentes variáveis se devem a quantidade de dados para ambos os grupos em cada variável avaliada.

No G1, dos 50 pacientes, 32 eram do sexo masculino (64%). Quanto a faixa etária: a maioria apresentava entre 41 e 50 anos (32%). Os demais pacientes apresentavam idades entre: 18 a 30 anos (10%), 31 a 40 anos (6%), 51 a 60 anos (26%), 61 a 70 anos (22%), acima de 70 anos (4%). 18 dos 50 pacientes foram a óbito (36%).

Para o G2, dos 28 pacientes, 14 eram do sexo feminino (50%) e 14 do sexo masculino (50%). Quanto a faixa etária: a maioria apresentava entre 61 e 70 anos (32,14%). Os demais pacientes apresentavam idades entre: 18 a 30 anos (10,71%), 31 a 40 anos (14,28%), 41 e 50 anos (10,71%), 51 a 60 anos (25%), acima de 70 anos (7,14%). 10 dos 28 pacientes foram a óbito (35,71%).

- **Comparação da severidade da DP nos pacientes com IR com e sem a Covid-19**

Quanto aos parâmetros periodontais, os pacientes do G1 apresentaram SS e PS estatisticamente menores do que o G2. Por outro lado, apresentaram quantidade de FCG estatisticamente maior do que G2. Já para o NI, não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1 - Parâmetros periodontais dos pacientes com IR com e sem a Covid-19

Parâmetros Periodontais	G1	G2	p-valor
SS (%)	0 [0-1,54]	10,40 [0-18,08]	0,0006517²
PS (mm)	1,54 [1,45-1,80]	2,23 [1,95-2,85]	<0,0001²
NI (mm)	2,16 [1,52-3]	2,44 [2,20-3,33]	0,05358 ²
FCG (mm ²)	13,85 [9,05-20]	6,68 [2,37-11,32]	0,000656²

¹Teste t pareado. ²Wilcoxon. Como os dados não são paramétricos, todos os parâmetros foram avaliados pelo teste de Wilcoxon. Os resultados estão expressos em mediana [intervalo interquartilico]. Valores em negrito indicam significância estatística.

Com relação aos exames sanguíneos, foi possível verificar que os pacientes do G1 tiveram quantidades estatisticamente maiores de hemoglobina, neutrófilos segmentados e plaquetas do que os pacientes no G2. Em contrapartida, pacientes do G1 possuem menores TTPa, TP/TPA e valores de creatinina (Tabela 2).

É interessante destacar que apesar das medianas possuírem bastante diferença entre os grupos quanto ao dímero-D, a variação entre os intervalos interquartilicos também é grande. Isso faz com que a mediana e intervalos interquartilicos do G2 estejam sobrepostos à mediana e intervalos interquartilicos do outro grupo. Portanto o p-valor é igual a 1, indicando que não há diferença entre eles.

Também é importante destacar que quanto aos valores de neutrófilos (metamielócitos e mielócitos), há um grande número de pacientes com valores iguais a zero. Logo, a mediana e os intervalos interquartilicos são iguais a zero para estas variáveis.

Tabela 2 - Parâmetros sanguíneos dos pacientes com IR com e sem a Covid-19

Parâmetros Sanguíneos	G1	G2	p-valor
Hemoglobina (g/dL)	11,43±2,06	10,91±2,80	<0,0001¹
Hematócritos (%)	34,70 [31,95-42,20]	32,35 [27,55-36,45]	0,2016 ²
Leucócitos (mm ³)	15560,00 [11925,00-18230,00]	13905,00 [11057,50-16162,50]	0,5369 ²
Neutrófilos – Segmentados (%)	83,68±6,05	78,96±9,80	<0,0001¹
Neutrófilos – Bastonetes (%)	2 [1-2,25]	2,50 [0-7]	0,06744 ²
Neutrófilos – Metamielócitos (%)	0 [0-0]	0 [0-0]	0,4185 ²
Neutrófilos – Mielócitos (%)	0 [0-0]	0 [0-0]	0,5879 ²
Linfócitos (%)	9 [5-11]	9 [6-14]	0,5979 ²
Plaquetas (mm ³)	286307,14±124326,54	230807,14±102566,77	<0,0001¹
TTPa – tempo (s)	25,50 [21,20-27,50]	27,75 [23,65-30,33]	0,02489²

TTPa – ratio (s)	0,92 [0,80-1,03]	1,01 [0,86-1,08]	0,2594 ²
TP (s)	1,06 [1,02-1,11]	1,10 [1,05-1,26]	0,04476²
Dímero-D (ng/mL)	1802,79 [956,59-4634,51]	943,50 [191,61-2640,50]	1 ²
PCR (mg/dL)	9,95 [5,03-16,48]	6,80 [4,90-23,13]	0,5017 ²
Glicose (mg/dL)	127,50 [109,50-183,25]	137,50 [115,50-154,75]	0,9093 ²
Ferritina (ng/dL)	616 [581,10-2515,20]	190,60 [141,20-312,40]	0,1875 ²
Ureia (mg/dL)	57,50 [48,75-112]	60,50 [41,25-84,50]	0,4209 ²
Creatinina (mg/dL)	0,87 [0,58-1,50]	1,05 [0,85-1,35]	0,0002551²

Para os dados paramétricos foi aplicado o teste ¹T pareado e os resultados estão apresentados em média±desvio padrão. Para os dados não paramétricos foi aplicado o teste de ²Wilcoxon e os resultados estão apresentados em mediana [intervalo interquartilico]. Valores em negrito indicam significância estatística.

- **Caracterização dos grupos considerando medicamentos, comorbidades e desfecho**

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as frequências de pacientes de acordo com o tipo de medicação domiciliar utilizada, comparando ambos os grupos (G1 e G2). Em algumas variáveis desta categoria – antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), antidiabéticos, broncodilatadores e antiasmáticos, estatinas e tionamidas/antitireoidianas – embora a frequência relativa seja diferente, a frequência absoluta daqueles pacientes que não tomaram essas medicações é parecida entre os grupos, o que contribuiu para a ausência de diferença estatística nesses casos (Tabela 3).

Para os antiinflamatórios esteroidais (corticosteroides), nenhum dos pacientes pareados tomou tal medicamento, o que explica o p-valor ser igual a 1 e as frequências iguais a zero.

Tabela 3 - Medicações domiciliares dos pacientes com IR com e sem a Covid-19

Medicação domiciliar	G1	G2	p-valor
Não se aplica (Nega/Desconhece/Não informado)	13(46,43%)	16(57,14%)	0,5927
Antiinflamatórios Não-Esteroidais (AINEs)	2(7,14%)	8(28,57%)	0,08106
Antiinflamatórios Esteroidais (Corticosteroides)	0	0	1
Antidiabéticos	5(17,85%)	1(3,57%)	0,1949
Antihipertensivos	12(42,85%)	9(32,14%)	0,5809
Broncodilatadores e Antiasmáticos	3(10,71%)	1(3,57%)	0,6038
Estatinas	2(7,14%)	7(25%)	0,1456
Tionamidas/Antitireoidianas	0	4 (14,28%)	0,1196
Antipsicóticos/Antidepressivos	3(10,71%)	5(17,85%)	0,7025

As variáveis foram avaliadas pelo teste Qui-Quadrado para Independência e os resultados estão representados como frequência absoluta e frequência relativa percentual. Valores em negrito indicam significância estatística.

Com relação as comorbidades, existe diferença estatisticamente significativa apenas para o etilismo, sendo que foram observadas maiores frequências de pacientes com esse hábito no G2 (Tabela 4).

Tabela 4 - Comorbidades dos pacientes com IR com e sem a Covid-19

Comorbidades	G1	G2	p-valor
Não se aplica	10(35,71%)	5(17,85%)	0,2274
Doenças Crônicas	18(64,28%)	18(64,28%)	1
Cardiopatias e doenças isquêmicas	4(14,28%)	4(14,28%)	1
Tabagismo	1(3,57%)	8(28,57%)	0,2903
Etilismo	0	6(21,43%)	0,03075

As variáveis foram avaliadas pelo teste Qui-Quadrado para Independência e os resultados estão representados como frequência absoluta e frequência relativa percentual. Valores em negrito indicam significância estatística.

Para as medicações hospitalares, houve frequências estatisticamente maiores de antibacterianos e corticosteroides administrados para os pacientes do G1 (Tabela 5).

Quanto aos antiparasitários, as frequências relativas são diferentes, mas os pacientes que não tomaram essa medicação possuem frequências absolutas similares entre os grupos, o que faz com que não haja diferença estatisticamente significativa.

Tabela 5 - Medicações hospitalares e desfecho

Medicação hospitalar e desfecho	G1	G2	p-valor
Antibacterianos	28(100%)	22(78,57%)	0,03075
Antiinflamatórios Não-Esteroidais (AINEs)	0	0	1
Antiinflamatórios Esteroidais (Corticosteroides)	26(92,85%)	2(7,14%)	<0,0001
Antivirais	1(3,57%)	1(3,57%)	1
Antiparasitários	5(17,85%)	0	0,0608
Antifúngicos	2(7,14%)	1(3,57%)	0,7728
Óbitos	13(46,43%)	10(35,71%)	0,587

As variáveis foram avaliadas pelo teste Qui-Quadrado para Independência e os resultados estão representados como frequência absoluta e frequência relativa percentual. Valores em negrito indicam significância estatística.

- **Correlação entre variáveis relacionadas aos parâmetros sanguíneos e parâmetros periodontais dentro de cada grupo**

A fim de verificar se a chance de óbito tem influência de alguma variável, ajustou-se um modelo matemático pelo método de Regressão Logística Binária. Para tanto, consideramos apenas as variáveis que apresentaram diferença significativa ($p < 0,20$) entre os grupos.

Assim, considerou-se o desfecho como variável resposta e o grupo e as variáveis significativas como variáveis preditoras. Para a realização do teste foi necessário: i) a obtenção de um modelo final após o teste para todas as interações múltiplas possíveis, utilizando a maximização da função de *Wald*; ii) a verificação do ajuste dos modelos por meio da estatística

de *Hosmer e Lemeshow*. De modo a avaliar a fidelidade do modelo criado em relação a realidade, foi elaborada uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), na qual estão graficamente representados os valores de sensibilidade e especificidade do modelo ajustado. A sensibilidade é a capacidade de o modelo acertar um verdadeiro positivo, enquanto a especificidade é a capacidade de o modelo acertar um verdadeiro negativo (Figura 4).

Segundo o modelo gerado com a Regressão Logística Binária, os pacientes que possuem maior porcentagem de SS apresentam 1,07 vezes mais chances de ir a óbito. Além disso, quanto maior a quantidade de hemoglobina, as chances de óbito diminuem 1,45 vezes e quanto maior o número de neutrófilos (segmentados), as chances de óbito aumentam em 1 vez. Tomar antidiabéticos aumenta em 15,32 vezes as chances de o paciente ir a óbito (Tabela 6).

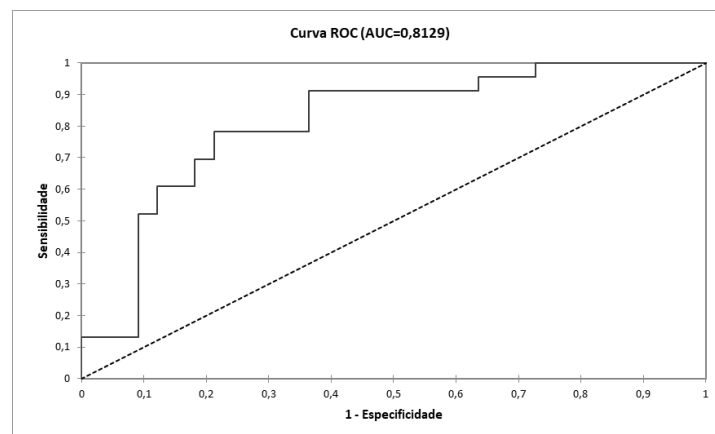
Tabela 6 - Influência de variáveis significativas no desfecho dos pacientes

Variáveis	Valor	Pr > Qui ²	OR [IC95%]*
Intercepto	0,67	0,70	
SS (%)	0,06	0,05	1,07 [1-1,14]
Hemoglobina	-0,37	0,02	0,69 [0,51-0,93]
Neutrófilos – Segmentados (mm³)	0,00	0,03	1 [1-1]
Antidiabéticos (domiciliar)	2,73	0,02	15,32 [1,56-150,38]

*OR = *Odds Ratio* ou Razão de Chance. *IC95% = Limite inferior e Limite superior do intervalo com 95% confiança.

De acordo com a estatística de *Hosmer e Lemeshow* (Qui-quadrado= 4,56; GL= 8; p= 0,8), o modelo possui um bom ajuste. O cálculo da sensibilidade e especificidade do modelo apresenta uma área sob a curva que indica que o modelo possui 81,29% de capacidade de prever os fatores associados ao desfecho. A especificidade mostra que o modelo tem 81,82% de eficiência em acertar os indivíduos que receberão alta e a sensibilidade aponta uma taxa de 69,57% de eficiência em identificar os indivíduos que irão a óbito (Figura 4).

Figura 4 - Curva ROC para a Regressão Logística Binária com fatores preditivos ao óbito



- **Correlação entre a quantidade de IL-6 no FCG de pacientes com IR com e sem a Covid-19**

Para comparação da quantidade de IL-6 no FCG dos pacientes foi realizado o teste imunoenzimático de ELISA pela técnica sanduíche.

Foram avaliados os dados de 36 pacientes, sendo 26 do G1 e 10 do G2. Tendo em vista a ampla variação dos grupos e considerando as variáveis idade e sexo como sendo de interesse, os dados também foram pareados por meio do Escore de Propensão. O algoritmo de correspondência identifica pares correspondentes (um paciente do G1 e outro do G2) dentro de um intervalo de proximidade numérica de 0,00001.

Após este pareamento, dez indivíduos do G1 foram comparados com outros dez do G2.

Tabela 7 - Absorbâncias e concentrações de IL-6 no FCG

Paciente/Grupo	Absorbância (I/I₀)	Concentração (pg/μL)
G1 (Covid-19)	0,07	36,25
G1 (Covid-19)	0,08	40
G1 (Covid-19)	0,19	95,25
G1 (Covid-19)	0,14	72,75
G1 (Covid-19)	0,07	38
G1 (Covid-19)	0,06	34,5
G1 (Covid-19)	0,06	34
G1 (Covid-19)	0,07	38,75
G1 (Covid-19)	0,07	39
G1 (Covid-19)	0,07	37,25
G1 (Covid-19)	0,07	35,5
G1 (Covid-19)	0,13	66,25
G1 (Covid-19)	0,13	69,75
G1 (Covid-19)	0,07	36,75
G1 (Covid-19)	0,1	93
G1 (Covid-19)	0,08	40
G1 (Covid-19)	0,08	40
G1 (Covid-19)	0,07	36
G1 (Covid-19)	0,09	49,25
G1 (Covid-19)	0,07	37
G1 (Covid-19)	0,06	33,75
G1 (Covid-19)	0,07	38,25
G1 (Covid-19)	0,06	33,5
G1 (Covid-19)	0,08	41,25
G1 (Covid-19)	0,07	37
G1 (Covid-19)	0,08	40,5
G2 (Controle)	0,08	40,5
G2 (Controle)	0,08	40,75
G2 (Controle)	0,06	34,5
G2 (Controle)	0,07	36,25
G2 (Controle)	0,08	40,25
G2 (Controle)	0,07	38,25
G2 (Controle)	0,07	38,75

G2 (Controle)	0,07	36,5
G2 (Controle)	0,07	37
G2 (Controle)	0,06	34

Dados dos pacientes pareados para comparação estão em negrito. Valores das absorvâncias são expressos em logaritmo ($-\log_{10}$) e das concentrações em picogramas por microlitro ($\text{pg}/\mu\text{L}$).

A normalidade dos dados da IL-6 foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Uma vez que a variável não atendeu a tal pressuposto, a comparação entre os grupos foi feita por meio do teste de Wilcoxon e o resultado das concentrações está apresentado como mediana [intervalo interquartil] e regressão linear (Figura 5).

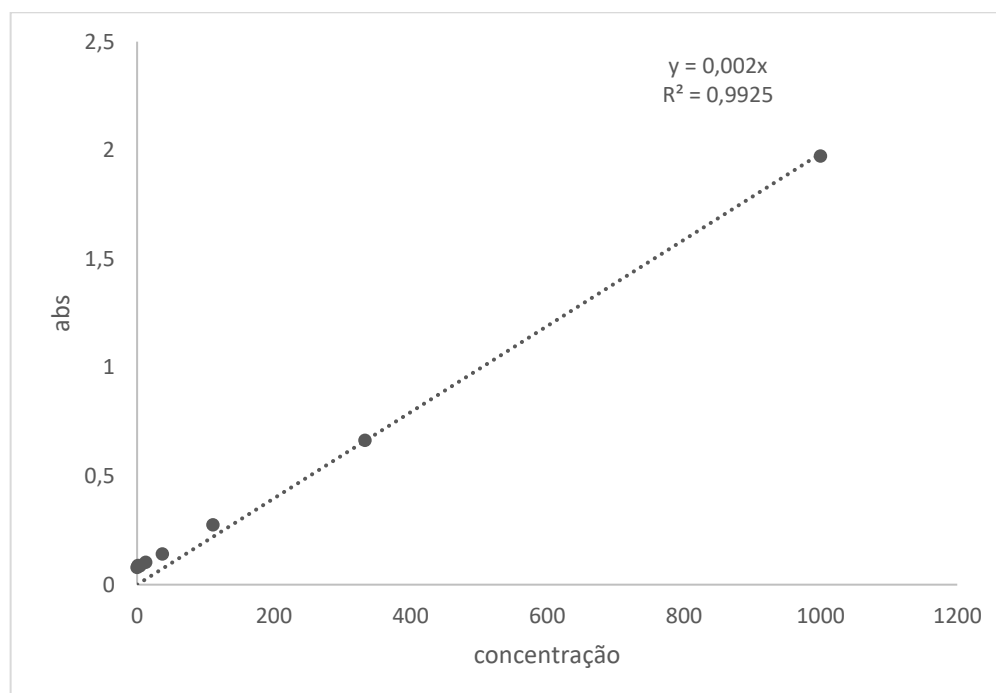
Após o pareamento, a comparação da concentração de IL-6 entre os grupos não mostrou diferença estatística significativa (Tabela 8). Ainda assim, graficamente é possível visualizar uma maior variação e uma tendência de aumento de citocinas para os pacientes com a Covid-19 (Figura 6).

Tabela 8 - Concentração de IL-6 no FCG de pacientes com IR com e sem a Covid-19

	Com Covid	Sem Covid	p-valor
Interleucina-6	37,625 [35,25 – 63,25]	37,625 [35,81 – 40,31]	0,9056

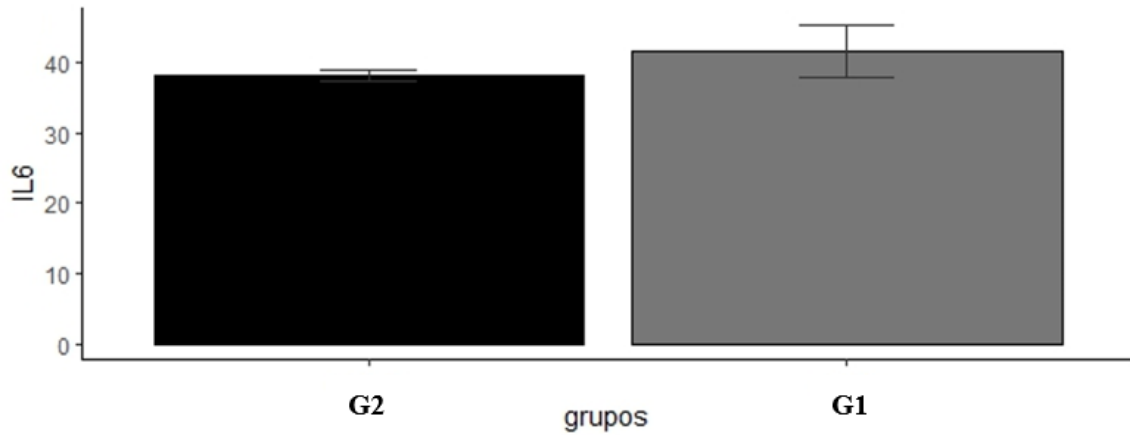
Dados são apresentados em mediana [intervalo interquartil] e os valores das concentrações estão expressos em picogramas por microlitro ($\text{pg}/\mu\text{L}$).

Figura 5 - Regressão linear das absorvâncias e concentrações de IL-6



A reta do gráfico de Absorvância (dependente) x Concentração de IL-6 indica a relação entre essas variáveis. Y representa a equação e o Coeficiente de Determinação (R^2) indica a proximidade e o ajuste da fórmula, que corresponde a 99%.

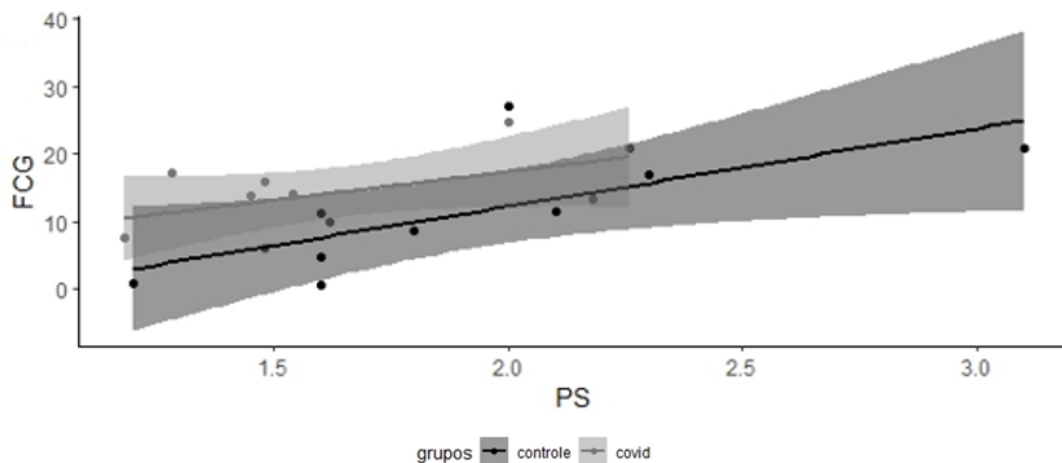
Figura 6 - Box-plot das concentrações de IL-6



O gráfico mostra as medianas e desvios interquartílicos das concentrações de IL-6 no FCG de todos os pacientes avaliados, sem a Covid-19 (G2) e com a Covid-19 (G1), conforme os valores da Tabela 7. Nota-se maior homogeneidade no G2 e em G1 uma maior dispersão dos valores com tendência de maiores concentrações de IL-6.

Além disso, com a análise de componentes principais foi observada a associação entre a PS e o FCG. Verificou-se uma correlação positiva direta entre as duas variáveis, indicando que a medida que uma aumenta, a outra aumentará também (Figura 7).

Figura 7 - Correlação da PS e do FCG



O gráfico mostra um paralelismo entre os valores do FCG e da PS nos dois grupos, sem e com a Covid-19. Observa-se que o aumento das duas variáveis ocorre de maneira proporcional.

4. Discussão

Embora ainda não haja um conhecimento claro e consistente sobre a relação entre a periodontite e a Covid-19, é plausível que a DP possa influenciar na gravidade da infecção causada pelo SARS-CoV-2 – devido à disbiose microbiana, hiperresponsividade do hospedeiro, superestimulação do sistema imune e SLC –, sobretudo quando há coexistência de comorbidades sistêmicas (GUPTA *et al.*, 2020). Além disso, a periodontite compartilha fatores de risco com doenças que agravam a Covid-19. Sendo assim, pesquisas buscam explicar a relação da mucosa oral na transmissão e patogenicidade do novo coronavírus (MAROUF *et al.*, 2021).

Gomes e coautores (2022) investigaram a presença e a carga do SARS-CoV-2 em biofilmes supra e subgingivais de 52 pacientes com a Covid-19 assistidos em uma UTI. Os pesquisadores analisaram os parâmetros periodontais (índice de placa, SS, PS e NI) e as amostras de biofilme, em sítios rasos e profundos, por RT-PCR. Constataram que 26 pacientes apresentavam RNA viral e, destes, 96,2% eram amostras subgingivais – independente da condição periodontal e da carga sistêmica do coronavírus. Com a confirmação científica da presença do SARS-CoV-2 nos tecidos periodontais, é possível considerar o periodonto como um local de entrada e um meio de disseminação do vírus (DROZDZIK, 2022).

A severidade da Covid-19 está associada a algumas características como idade avançada, sexo masculino e acometimento por doenças crônicas (CHEN *et al.*, 2021). Neste estudo, cujos exames foram feitos no primeiro semestre de 2021, a maioria dos pacientes internados com a infecção foi do sexo masculino (64%) e a faixa etária mais prevalente foi entre 41 e 50 anos (32%). No início da pandemia, em janeiro de 2020, a idade média dos pacientes acometidos era de 65,5 anos (LIU *et al.*, 2020). Contudo, o desenvolvimento das vacinas e a implementação dos programas vacinais possibilitou o controle da infecção e a redução de internações e óbitos. No Brasil, a vacinação contra o SARS-CoV-2 teve início em janeiro de 2021 e mudou consideravelmente a faixa etária dos casos graves de Covid-19: a frequência de internamentos passou a ser maior para as pessoas com menos de 60 anos – bem como houve aumento na necessidade de ventilação mecânica invasiva e nas taxas de mortalidade para esses pacientes (ALVES; SANTOS; JORGE, 2022).

A SLC ou hipercitocinemia é uma resposta imunológica hiperinflamatória e agressiva, com aumento de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α e IL-6), e foi fortemente relacionada à infecção pelo 2019-nCoV. Assim, o estudo desses bioindicadores é primordial para avaliar o

prognóstico da doença e pode auxiliar na elaboração de tratamentos (SHEKHAWAT *et al.*, 2021).

Os corticosteroides foram pensados na terapia da Covid-19 a fim de controlar a SLC e atenuar a patogênese da SDRA, enfraquecendo a resposta inflamatória desordenada sistêmica pela ação antiinflamatória e imunomoduladora, sobretudo nos casos graves (SINGH *et al.*, 2020; LANDOLF *et al.*, 2022). Entre esses fármacos, a dexametasona é um glicocorticoide muito utilizado e com resultados promissores: pesquisas associam seu uso a uma significativa redução nas taxas de mortalidade nos pacientes críticos – sob suporte ventilatório e oxigenoterapia – sem acarretar efeitos colaterais graves. Alternativas para a indisponibilidade da dexametasona são: prednisona, metilprednisolona e hidrocortisona – com menos dados a respeito (NIKNAM *et al.*, 2022). Porém, ainda não há um protocolo de tratamento específico documentado para a Covid-19 e muitos estudos sobre esses medicamentos têm resultados variáveis, devido a diferentes metodologias – divergências no protocolo medicamentoso, dosagem, início e duração do tratamento (SINGH *et al.*, 2020; FARIAS *et al.*, 2021; HEUSTESS *et al.*, 2021; MØLHAVE; AGERGAARD; WEJSE, 2022).

Em um estudo com o objetivo de encontrar alternativas terapêuticas complementares à terapia periodontal não-cirúrgica (raspagem e alisamento radicular e orientação de higiene), Li e colaboradores (2022) produziram um nanocompósito hidrogel multifuncional e injetável contendo, entre outras substâncias, a dexametasona, para aplicação em bolsas profundas. A substância, que pode ser aplicada em altas concentrações sem risco de causar resistência a antibióticos, apresentou alta propriedade antibacteriana e regulação de fatores pró-inflamatórias (incluindo TNF- α , IL-17 e IL-6) conforme avaliado em estudo experimental com ratos. Dessa forma, o composto efetivamente reduziu a inflamação dos tecidos periodontais, mostrando que a dexametasona pode modular a resposta inflamatória, melhorando o microambiente inflamatório local, pelo controle da expressão de citocinas inflamatórias.

Nesta pesquisa, a quantificação de IL-6 no FCG dos pacientes com IR, com e sem a Covid-19, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, embora tenha sido observada uma tendência de aumento dessa citocina nos pacientes com o coronavírus. Considerando o tratamento medicamentoso dos pacientes avaliados nesta pesquisa durante a internação na UTI-Covid-19, em que as classes farmacológicas mais administradas foram antibacterianos e antiinflamatórios esteroidais, é possível que esses medicamentos tenham influenciado também na inflamação periodontal, controlando parâmetros como o SS, a PS e a expressão de citocinas no FCG. Ainda assim, foi possível observar um aumento do FCG nestes pacientes, indicando que, embora não tenha aumentado significativamente a expressão de IL-

6, a quantidade de inflamação é maior. O aumento do FCG é considerado uma manifestação de inflamação (BIBI *et al.*, 2021).

A linfopenia, redução quantitativa de linfócitos sanguíneos, é recorrente em infecções comuns e é o achado laboratorial mais frequente na Covid-19, assim como a contagem de plaquetas (ASGHAR *et al.*, 2020), o que não foi demonstrado neste estudo, em que os pacientes não apresentaram diferenças nas proporções de linfócitos e demonstraram aumento na contagem de plaquetas.

Por outro lado, seria de se esperar ver anemia ou hemoglobina mais baixa em pacientes com a Covid-19, no entanto, os resultados deste estudo mostraram uma média significativamente maior nestes pacientes com relação ao grupo sem a Covid-19, estando de acordo com Asghar e colaboradores (2020). Os autores relatam que esses padrões aumentados de hemoglobina podem ser reflexo de maior produção de glóbulos vermelhos na medula óssea para neutralizar a hipoxemia grave ou hemoconcentração no cenário de sepse.

Assim também, um dos parâmetros mais relatados é a presença de neutrofilia, que é caracterizada pelo aumento de neutrófilos circulantes no sangue periférico. Essa condição foi correlacionada com casos graves da doença, nos quais os pacientes necessitavam de internação em UTI (LI *et al.*, 2020), como também foi verificado nesta pesquisa.

Asghar e coautores (2020) também encontraram que a média ponderada do TP/TAP foi maior em 1,92 segundos em pacientes graves com a Covid-19 em comparação com a população em geral, diferente deste estudo, em que foi significativamente menor em relação aos pacientes controles, além de não haver diferença nas médias de dímero-D.

As combinações de achados com dímero-D juntamente com fibrinogênio elevado e tempos de coagulação quase normais apoiam a noção de que, embora os pacientes com Covid-19 possam ter um estado hipercoagulável mediado por citocinas, eles não apresentam achados típicos de coagulação intravascular disseminada (ASGHAR *et al.*, 2020).

A coexistência da DP e da Covid-19 pode representar um ciclo mútuo de exacerbação da inflamação – uma condição contribuindo para a persistência da outra, isso porque a persistência da periodontite resulta na hiperresponsividade do hospedeiro e na liberação exagerada de citocinas pró-inflamatórias. Tanto as citocinas quanto o coronavírus presentes no FCG podem, através da saliva, disseminar-se para a circulação sistêmica. Assim, a inflamação periodontal pode induzir uma inflamação de ordem geral, predispondo o paciente a outras complicações – como a SDRA. Dentre as consequências da lesão pulmonar, como a resposta imune desregulada, há a ativação do inflamassoma NLRP3, que resulta na liberação dos DAMPs, colaborando para uma liberação ainda maior de citocinas. Altos níveis de citocinas

em pacientes com a DP podem contribuir para os efeitos inflamatórios resultantes da Covid-19 em sua forma grave (SUKUMAR e TADEPALLI, 2021).

Em pacientes hospitalizados, a higiene bucal e o controle de biofilme dental podem reduzir as cargas bacterianas, prevenir a aspiração de patógenos orais e contribuir para a prevenção de pneumonias e doenças respiratórias. Em contrapartida, a má higiene bucal pode exacerbar a infecção pelo coronavírus, facilitando sua fixação, entrada e replicação nos tecidos locais, influenciando na progressão da Covid-19. Logo, é primordial manter a saúde bucal, incluindo a dos tecidos periodontais, para preservar o estado geral do paciente e evitar a progressão da infecção pelo SARS-CoV-2 (SUKUMAR e TADEPALLI, 2021; DROZDZIK, 2022). Além disso, são necessários mais estudos clínicos para avaliar o perfil inflamatório periodontal de pacientes com a Covid-19 (GUPTA *et al.*, 2020).

Há limitações na pesquisa, tratando-se do tamanho da amostra. A situação de pandemia mundial acarretou em um número excepcionalmente elevado de pacientes com a Covid-19 em comparação com a quantidade de indivíduos com acometimento respiratório, sem o coronavírus, e passíveis de serem participantes do estudo – neste contexto inclui-se a ausência de dentes, a faixa etária e as condições de internamento (instabilidade hemodinâmica).

Dessa forma, mais pesquisas clínicas, com tamanhos amostrais maiores, são necessárias para esclarecer os resultados expostos e melhor elucidar a associação entre a periodontite e a Covid-19.

5. Conclusão

Foi possível observar a presença de um perfil inflamatório periodontal mais acentuado nos pacientes com a Covid-19, internados na UTI do HUOP, demonstrado pelo aumento da quantidade de FCG e pela tendência de maiores quantidades de IL-6 para estes pacientes.

6. Referências Bibliográficas

ALBUQUERQUE, C. M. R. **Doença Periodontal: Suscetibilidade genética e implicações sistêmicas.** Dissertação de Mestrado. 2014.

ALVES, N.; SANTOS, V.; JORGE, E. Taxas de mortalidade e mudanças epidemiológicas em pacientes graves com a Doença do Coronavírus 2019 após um programa de vacinação no Brasil. **J Bras Pneumol**, v. 48, n. 5, 2022.

ASGHAR, M. *et al.* Hematological characteristics of patients in coronavirus 19 infection: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**. 10(6), p. 508-513, 2020.

BANSAL, M.; KHATRI, M.; TANEJA, V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases-a review. **Journal of medicine and life**, v. 6, n. 3, p. 244, 2013.

BIBI, T. *et al.* Gingival crevicular fluid (GCF): a diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. **Molecules**, v. 26, n. 5, p. 1208, 2021.

CHEN, Y. *et al.* Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. **Ageing research reviews**, v. 65, p. 101205, 2021.

COKE, C. J. *et al.* SARS-CoV-2 infection and oral health: therapeutic opportunities and challenges. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 1, p. 156, 2021.

DE ALBUQUERQUE, B. N. **Aspectos clínicos, epidemiológicos e imunológicos da associação entre periodontite e doenças cardiovasculares, respiratórias e Diabetes Mellitus em indivíduos internados em Unidade de Terapia Intensiva.** Tese de Doutorado. 2016.

DE CASTRO, C. C. L. P. *et al.* Adaptação dos cirurgiões-dentistas frente à ameaça da Covid-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 64449-64459, 2020.

DROZDZIK, A. Covid-19 and SARS-CoV-2 infection in periodontology: A narrative review. **Journal of Periodontal Research**, 2022.

FARIAS, L. S. *et al.* Relação entre a Covid-19 e a Doença Periodontal: O que sabemos após 1 ano de pandemia? – Revisão de Literatura Relationship between Covid-19 and Periodontal Disease: What do we know after 1 year of pandemic? – Literature Review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 26913-26924, 2021.

GARLET, G. P. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. **Journal of dental research**, v. 89, n. 12, p. 1349-1363, 2010.

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. **Journal of Periodontology**, 2022.

GUPTA, S. *et al.* SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid. **Journal of dental research**, 2020.

HASTURK, H.; KANTARCI, A.; VAN DYKE, T. E. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. **Frontiers in immunology**, v. 3, p. 118, 2012.

HEUSTESS, A. M. *et al.* Clinical management of COVID-19: A review of pharmacological treatment options. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 6, p. 520, 2021.

LANA, R. M. *et al.* Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00019620, 2020.

LANDOLF, K. M. *et al.* Corticosteroid use in ARDS and its application to evolving therapeutics for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 42, n. 1, p. 71-90, 2022.

LIMA, V. *et al.* Principais mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da Periodontite–Papel de Moduladores Farmacológicos. **R Periodontia**, v. 18, n. 3, p. 7-19, 2008.

LI, N. *et al.* Dexamethasone-loaded zeolitic imidazolate frameworks nanocomposite hydrogel with antibacterial and anti-inflammatory effects for periodontitis treatment. **Materials Today Bio**, v. 16, p. 100360, 2022.

LI, R. *et al.* Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). **Science**, v. 368, n. 6490, p. 489-493, 2020.

LI, Q. *et al.* Analysis of Peripheral Blood IL-6 and Leukocyte Characteristics in 364 COVID-19 Patients of Wuhan. **Frontiers In Immunology**. 11, p. 1-7, 2020.

LIU, B. *et al.* Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? **Journal of Autoimmunity**, p. 102452, 2020.

LIU, F. *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, p. 104370, 2020.

MACHADO, V. *et al.* Periodontitis impact in interleukin-6 serum levels in solid organ - transplanted patients: A systematic review and meta-analysis. **Diagnostics**, v. 10, n. 4, p. 184, 2020.

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. 483-491, 2021.

MOJON, P.; BOURBEAU, J. Respiratory infection: how important is oral health?. **Current opinion in pulmonary medicine**, v. 9, n. 3, p. 166-170, 2003.

MOJON, P. *et al.* Oral health and history of respiratory tract infection in frail institutionalised elders. **Gerodontology**, v. 14, n. 1, p. 9-16, 1997.

MØLHAVE, M.; AGERGAARD, J.; WEJSE, C. Clinical management of COVID-19 patients—an update. In: **Seminars in Nuclear Medicine**. WB Saunders, 2022. p. 4-10.

NIKNAM, Z. *et al.* Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. **European journal of medical research**, v. 27, n. 1, p. 1-15, 2022.

O'REILLY, P. G.; CLAFFEY, N. M. A history of oral sepsis as a cause of disease. **Periodontology** 2000. v 23(1), p. 13–18, 2000.

PENG, X. *et al.* Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2020.

PIMENTEL, S. P. *et al.* Impact of natural curcumin on the progression of experimental periodontitis in diabetic rats. **J Periodontal Res**, v.00, p. 1-10, 2019.

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

SCANNAPIECO, F. Relationships between periodontal and respiratory diseases. Rose L, Genco R, Mealey B, Cohen D. **Periodontal Medicine**. London: BC Decker Inc, p. 83-97, 2000.

SCANNAPIECO, F. A.; HO, A. W. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. **Journal of periodontology**, v. 72, n. 1, p. 50-56, 2001.

SCANNAPIECO, F. A.; MYLOTTE, J. M. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. **Journal of periodontology**, v. 67, p. 1114-1122, 1996.

SEKHON, J. S. Multivariate and Propensity Score Matching Software with Automated Balance Optimization: The Matching Package for R. **Journal of Statistical Software, Forthcoming**, 42(7), 1-52, 2008.

SHEKHAWAT, J. *et al.* Interleukin-6 Perpetrator of the COVID-19 Cytokine Storm. **Ind J Clin Biochem**, v. 36, 440–450, 2021.

SINGH, A. K. *et al.* Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 5, p. 971-978, 2020.

SUKUMAR, K.; TADEPALLI, A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. **Journal of International Medical Research**, v. 49, n. 3, p. 03000605211002695, 2021.

TERPENNING, M. S. *et al.* Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 49, n. 5, p. 557-563, 2001.

TRAN, D. T. *et al.* Assessing periodontitis in populations: a systematic review of the validity of partial-mouth examination protocols. **J of Clinical Periodontology**, v. 40, p. 1064–1071, 2013.

TERPENNING, M. *et al.* Bacterial colonization of saliva and plaque in the elderly. **Clinical infectious diseases**, p. S314-S316, 1993.

ULHAQ, Z. S.; SORAYA, G. V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. **Médecine et Maladies Infectieuses**, 2020.

WICKHAM, H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York. 2016.

WICKHAM, H. *et al.* *dplyr: A grammar of data Manipulation*. R package version 1.0.9. 2022.
<https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>

WILLIAMS, R. C.; OFFENBACHER, S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. **Periodontology 2000**, v. 23, n. 1, p. 9-12, 2000.

XU, H. *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International journal of oral science**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2020.

ZHAI, X.; GU, Z.; LIU, X. Effectiveness of the clinical pharmacist in reducing mortality in hospitalized cardiac patients: a propensity score-matched analysis. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 12, p. 241, 2016.

ZHU, Z. *et al.* Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. **International Journal of Infectious Diseases**, 2020.

APÊNDICE

Instrumento para coleta de dados (Periograma)

DENTE	molar			Pré			13			12			11			21			22			23			Pré			Molar					
IP	⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗					
IG	⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗					
Sítio	D	V	M	D	V	M	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D
Sangr.																																	
N.G.																																	
P.S.																																	
N.I.																																	
Sítio	D	L	M	D	L	M	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D
Sangr.																																	
N.G.																																	
P.S.																																	
N.I.																																	

DENTE	molar			Pré			13			12			11			21			22			23			Pré			Molar					
IP	⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗					
IG	⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗			⊗					
Sítio	D	V	M	D	V	M	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D	M	V	D
Sangr.																																	
N.G.																																	
P.S.																																	
N.I.																																	
Sítio	D	L	M	D	L	M	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D	M	L	D
Sangr.																																	
N.G.																																	
P.S.																																	
N.I.																																	

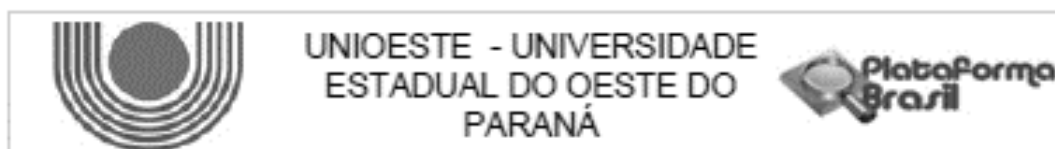
Data inicial: ___/___/___

Paciente: _____

IP- índice de placa; IG - índice gengival; NG - nível gengival; PS - profundidade de sondagem; NI - Nível de Inserção; Sangr - Sangramento à sondagem

ANEXO

Parecer Consubstanciado – CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NO FLUIDO CREVICULAR GENGIVAL DE PACIENTES COM A COVID-19. ESTUDO PILOTO

Pesquisador: Patricia Oehlmeyer Nassar

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 2

CAAE: 33526620.2.0000.0107

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde CCBS - UNIOESTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.103.880

Apresentação do Projeto:

Veja descrição do do Parecer Número 4.091.342 da CONEP de 16/06/2020.

Objetivo da Pesquisa:

Veja descrição do do Parecer Número 4.091.342 da CONEP de 16/06/2020.

 Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Veja descrição do do Parecer Número 4.091.342 da CONEP de 16/06/2020.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Veja descrição do do Parecer Número 4.091.342 da CONEP de 16/06/2020.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Veja descrição do do Parecer Número 4.091.342 da CONEP de 16/06/2020.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

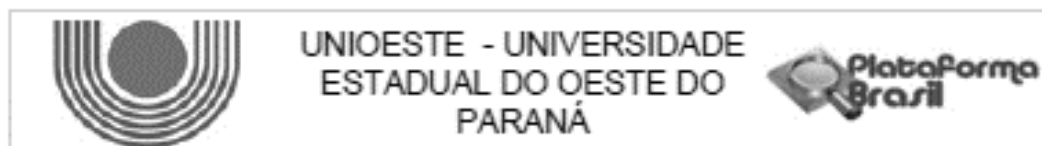
CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 4.103.000

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1566683.pdf	22/06/2020 16:05:05		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ModeloTCLEversaocorrigida.pdf	22/06/2020 16:04:31	Patricia Oehimeyer Nassar	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa versaocorrigida.pdf	22/06/2020 16:04:10	Patricia Oehimeyer Nassar	Acelto
Outros	termodecompromisso.pdf	10/06/2020 18:31:51	Patricia Oehimeyer Nassar	Acelto
Outros	termoautorizacao.pdf	10/06/2020 18:31:14	Patricia Oehimeyer Nassar	Acelto
Outros	Instrumentocoletadados.pdf	10/06/2020 18:30:55	Patricia Oehimeyer Nassar	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termocienciaresponsavel.pdf	10/06/2020 18:30:22	Patricia Oehimeyer Nassar	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termocienciaresponsavelcampoestudo.pdf	10/06/2020 18:30:08	Patricia Oehimeyer Nassar	Acelto
Declaração de Pesquisadores	declaracao.pdf	10/06/2020 18:28:56	Patricia Oehimeyer Nassar	Acelto
Folha de Rosto	foihaderosto.pdf	10/06/2020 18:28:42	Patricia Oehimeyer Nassar	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCADEL, 22 de Junho de 2020

Assinado por:
Dartel Ferrari de Lima
(Coordenador(a))

Endereço: RUA UNIVERSITÁRIA 2069
Bairro: UNIVERSITÁRIO CEP: 85.819-110
UF: PR Município: CASCADEL E-mail: cep.prgg@unioeste.br
Telefone: (45)3220-3092