



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



GUSTAVO HENRIQUE GOMES DA SILVA

PERFIL INFLAMATÓRIO GENGIVAL DE PACIENTES INTERNADOS EM
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA COM A COVID-19 – ESTUDO
PILOTO

Cascavel-PR
2021

GUSTAVO HENRIQUE GOMES DA SILVA

PERFIL INFLAMATÓRIO GENGIVAL DE PACIENTES INTERNADOS EM
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA COM A COVID-19 – ESTUDO
PILOTO

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 obtenção do título de Mestre em Odontologia

Área de concentração: Odontologia

Orientador: Prof^a Dra^a Patrícia Oehlmeyer Nassar

Cascavel-PR
2021

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Sp Silva, Gustavo Henrique Gomes da
Perfil inflamatório gengival de pacientes internados em unidade de terapia intensiva com a Covid-19 - estudo piloto / Gustavo Henrique Gomes da Silva; orientadora Patricia Oehlmeyer Nassar. -- Cascavel, 2021.
48 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Cascavel) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2021.

1. COVID-19. 2. periodontite. 3. inflamação. 4. corticosteroide. I. Nassar, Patricia Oehlmeyer, orient. II. Título.

GUSTAVO HENRIQUE GOMES DA SILVA

Perfil inflamatório gengival de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva com a COVID-19 - Estudo Piloto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Odontologia, linha de pesquisa Patologia Aplicada à Clínica Odontológica, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:



Orientador (a): Patrícia Oehlmeyer Nassar

Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)



Veridiana Camilotti

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)



Paula Bernardon

Faculdade Sete Lagos de Minas Gerais

Cascavel, 19 de julho de 2021.

AGRADECIMENTO(S)

O desenvolvimento dessa dissertação contou com a ajuda de diversas pessoas e entidades, dentre as quais gostaríamos de prestar nosso obrigado.

Primeiro agradecemos ao apoio financeiro da Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) que possibilitaram a realização da coleta dos dados e elaboração deste trabalho.

Os autores deste estudo agradecem muito ao enfermeiro responsável pela UTI COVID-19 Joabe Candido Ferreira e às fisioterapeutas Erica Fernanda Osaku e Rejane Lima de Macedo Costa, que nos abriram as portas do Hospital Universitário do Oeste do Paraná e deram todo o apoio para que esse trabalho fosse realizado, além de todas as pessoas que lá estiveram e auxiliaram na coleta de dados.

Agradeço principalmente a minha orientadora, Prof^ª Dr^a Patricia Nassar, primeiramente pela oportunidade de participar dessa pesquisa, pela paciência e disposição de ajudar, e através dos seus ensinamentos estou aqui hoje finalizando esse Mestrado.

Aos meus pais, pelo incentivo constante dos estudos.

Aos meus amigos, pela compreensão das ausências e pelo afastamento temporário.

Perfil inflamatório gengival de pacientes internados em unidade de terapia intensiva com a covid-19 – estudo piloto.

RESUMO

Embora não esteja totalmente esclarecida, tem se estudado o impacto da doença periodontal na COVID-19 porque poderia aumentar a gravidade dos casos positivos para o vírus, causando superinfecção bacteriana, hiper responsividade do hospedeiro e superestimulação do sistema imunológico. O objetivo desse trabalho foi avaliar o perfil inflamatório gengival de pacientes com COVID-19 internados na UTI do Hospital Universitário do Oeste do Paraná - Cascavel/PR, através de uma pesquisa clínica com análise quantitativa. O levantamento dos dados do paciente como: idade, sexo, exames e histórico de saúde foi realizado mediante busca no sistema de informação do hospital - Tasy®. Após avaliados de acordo com os critérios de inclusão foram divididos em dois grupos: pacientes com insuficiência respiratória sem diagnóstico de COVID-19 (grupo controle) e pacientes com insuficiência respiratória com diagnóstico de COVID-19 (grupo caso). Foram coletados dados de exames hematológicos e realizado um exame clínico para avaliação de: índice de placa, profundidade de sondagem, nível clínico de inserção e sangramento à sondagem, além coleta de fluido crevicular gengival para análise da quantidade de fluido. Observou-se uma redução do perfil inflamatório periodontal de pacientes com COVID-19, todavia a terapia com dexametasona nesse grupo pode ter levado à supressão da inflamação periodontal.

Palavras-chave: COVID-19, inflamação, periodontite, corticosteroide.

Gingival inflammatory profile of Intensive Care Unit patients with COVID-19 - a pilot study.

ABSTRACT

Although not fully understood, there are studies on the impact of periodontal disease on COVID-19, as it could increase the severity of cases positive for the virus, causing bacterial superinfection, host hyperresponsiveness, and overstimulation of the immune system. The objective of this study was to evaluate the gingival inflammatory profile of patients with COVID-19 admitted to the COVID ward of the Western Paraná State University Hospital (HUOP) in Cascavel, Paraná, through clinical research with quantitative analysis. The collection of patient data, such as age, gender, exams, and health history, was performed by searching the hospital information system - Tasy®. After being evaluated according to the inclusion criteria, the patients were divided into two groups: patients with respiratory failure without a diagnosis of COVID-19 (control group) and patients with respiratory failure diagnosed with COVID-19 (case group). Hematological data were collected, and a clinical examination was performed to evaluate the plaque index, probing depth, clinical level of insertion and bleeding on probing, and gingival crevicular fluid was collected to analyze the amount of fluid. A reduction in the periodontal inflammatory profile of COVID-19 patients was observed; however, dexamethasone therapy in this group may have led to suppression of periodontal inflammation.

Keywords: COVID-19, inflammation, periodontitis, corticosteroids.

Dissertação elaborada e formatada conforme
as normas das publicações científicas:

Journal of Clinical Periodontology

Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/1600051x/homepage/forauthors.html>

SUMÁRIO

Introdução :.....	10
Objetivo :.....	12
Metodologia :.....	13
Resultados :	17
Discussão :.....	22
Conclusão :	25
Referências bibliográficas :	26
Considerações finais :.....	28
Anexos :.....	29
1 Artigo em inglês	29
2 Instruções para os autores do periódico Journal of Clinical Periodontology	46
3 Aprovação do comitê de ética.....	48

Perfil inflamatório gengival de pacientes internados em unidade de terapia
intensiva com a Covid-19 – estudo piloto

Introdução

A Síndrome Respiratória Aguda grave coronavírus 2 (SARS- CoV-2) é um vírus de fita simples de RNA e expressa uma proteína (Proteína S) que medeia a adesão e invasão de células hospedeiras. A proteína S do SARS-CoV-2 se liga especificamente à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) expressa nos pulmões e rins e nas células do miocárdio. A ACE-2 também foi encontrada intraoral, especialmente nas glândulas salivares e na língua. Atualmente, uma nova e mais virulenta variante de SARS- CoV-2, D614G, está se espalhando no mundo todo. A proteína S desta variante contém uma substituição de G614 por D614 (Sukumar e Tadepalli, 2021). Também há sugestões de que as mortes relacionadas à COVID-19 podem estar associadas à privação e etnia, como também pode ocorrer, apesar de pouco estudo, o impacto da doença periodontal na infecção por COVID-19 (Larvin et al., 2020).

A periodontite é a principal causa de perda dentária em adultos e a sexta doença mais prevalente globalmente, afetando entre 10 e 50% dos adultos (Larvin et al., 2020). É uma condição inflamatória infecciosa complexa com fatores contribuintes multifatoriais que destroem os tecidos de suporte dentário levando à destruição óssea alveolar e perda dentária. A compreensão das interações dinâmicas entre os vários patógenos periodontais e a imunossupressão inflamatória mediada pelas respostas do hospedeiro aumentou significativamente, destacando a importância genética, epigenética, estilo de vida e fatores ambientais na patogênese da periodontite (Pimentel et al., 2019).

As evidências existentes sugerem que as pessoas com periodontite podem ter um risco aumentado de desenvolver doenças sistêmicas subsequentes, incluindo doenças cardiovasculares, hipertensão, doenças respiratórias, diabetes e câncer. Foi sugerido que COVID-19 poderia ser vinculado a doença periodontal devido aos fatores de risco compartilhados, que incluem obesidade, idade e hipertensão. Além disso, há evidências crescentes de coinfeção bacteriana nas hospitalizações por COVID-19, enquanto a pneumonia associada à ventilação mecânica também é uma complicação relatada em pacientes hospitalizados com COVID-19. A disbiose oral como resultado do aumento da placa dentária na periodontite pode fornecer um ambiente para o transporte oral de patógenos respiratórios e causar complicações na COVID-19. Até o momento, há mínimas evidências suficientes para fornecer conclusões robustas sobre como a doença periodontal pode estar associada à infecção e aos resultados por COVID-19 (Larvin et al., 2020).

A detecção precoce e tratamento da doença periodontal, bem como a identificação de indivíduos hiper-responsivos por meio de perfil de citocinas, pode ajudar na seleção de fármacos anticitocina apropriados. Apesar de resultados promissores serem relatados após o

tratamento de pacientes com COVID-19 com imunomoduladores, ensaios clínicos são ainda necessários para compreender a eficácia e segurança destes medicamentos de acordo com o estágio e gravidade da doença (Sukumar e Tadepalli, 2021).

Os corticosteroides foram primeiramente pensados na COVID-19 como um meio de evitar a "tempestade de citocinas" e suas consequências como: a síndrome do desconforto respiratório do adulto, coagulação intravascular disseminada, hipotensão, choque e morte. Neste sentido, o uso da dexametasona mostrou uma resposta positiva dos pacientes nos primeiros 7 dias desta terapia (Singh et al., 2020).

Embora não seja clara a ligação causal, a doença periodontal poderia aumentar a gravidade do COVID-19, causando disbiose microbiana, superinfecção bacteriana, hiper responsividade do hospedeiro e superestimulação do sistema imunológico. Sendo assim, a terapia periodontal não cirúrgica junto com o tratamento com inibidores anticitocina, podem ter efeitos benéficos em pacientes infectados com SARS-CoV-2 (Sukumar e Tadepalli, 2021).

Objetivo

Avaliar o perfil inflamatório gengival de pacientes com COVID-19 internados na ala COVID do Hospital Universitário do Oeste do Paraná – HUOP – Cascavel – PR.

Metodologia

Tipo de estudo

Trata-se de uma pesquisa clínica com análise de cunho quantitativo onde o desfecho clínico foi a prevalência e severidade da doença periodontal envolvendo pacientes com COVID-19, atendidos na ala COVID-19 da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP/UNIOESTE), em Cascavel - Paraná.

Método de Coleta dos dados

Desenho do estudo:

Trata-se de um estudo transversal tipo caso-controle, classificado como clínico observacional e exploratório com base clínica e laboratorial, com análise da prevalência da doença periodontal de pacientes internados na UTI do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP/UNIOESTE) em Cascavel/PR, com diagnóstico positivo para COVID-19 a partir do teste PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*), teste considerado padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial da COVID-19. Os pacientes selecionados foram avaliados com exame clínico extrabucal e intrabucal completos (na medida do possível considerando a condição de internamento), com enfoque em diagnóstico das alterações periodontais. Além do exame clínico, foi realizada a análise do histórico de saúde e dos exames hematológicos pertinentes, considerando a possível associação com as alterações periodontais avaliadas e permitindo correlacionar os dados sistêmicos, sanguíneos e periodontais.

Seleção dos casos e controles

Foram avaliados, no período de julho a dezembro de 2020 um total de 55 pacientes internados na UTI do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP/UNIOESTE) em Cascavel/PR, com diagnóstico de insuficiência respiratória. Estes pacientes foram divididos em dois grupos diferentes: grupo 1 (n=37) e grupo 2 (n=18).

O grupo 1 (caso) foi constituído por pacientes internados na ala UTI COVID-19, com diagnóstico confirmado para COVID-19 (teste PCR). O grupo 2 (controle) foi formado por pacientes internados na UTI geral, com síndrome respiratória (febre, tosse, dor de garganta, mialgia, cefaleia ou artralgia, desconforto respiratório e dispneia), porém com resultado negativo para COVID-19.

Durante a coleta de dados, foi verificado que em alguns pacientes selecionados não era possível a coleta de dados por diferentes motivos: paciente ser desdentado total superior e inferior, paciente estar em posição de prona ou paciente estar instável hemodinamicamente no

momento da coleta. Sendo assim, foi obtido uma amostra total de 34 pacientes conforme a figura 1.

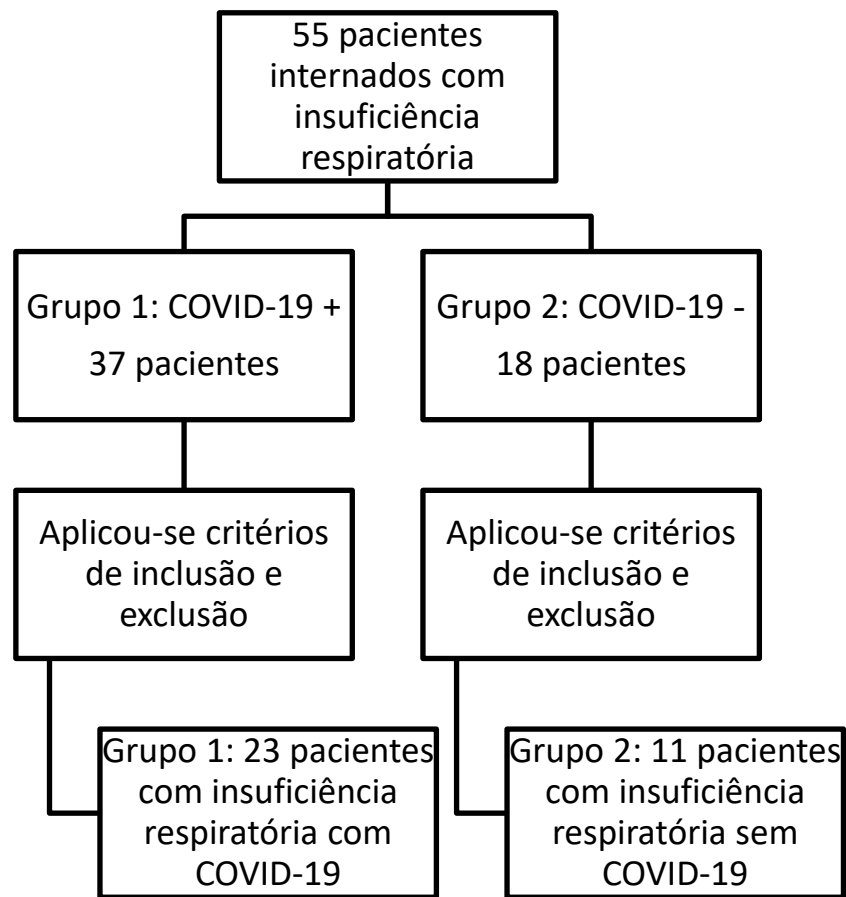


Figura 1: Seleção e distribuição dos pacientes de acordo com os grupos.

Método de coleta dos dados:

Como critérios de inclusão para os pacientes, os indivíduos analisados na pesquisa apresentavam idades na faixa etária entre 18 a 70 anos, internados na UTI do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP/UNIOESTE), em Cascavel/PR, com confirmação da infecção pelo SARS-COV-2 e com, no mínimo, seis dentes na cavidade bucal.

Como critérios de exclusão, não participaram da pesquisa: indivíduos portadores de próteses totais, superior e inferior; pacientes ou familiares que se recusaram em participar ou assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); pacientes em que não for possível a coleta das informações básicas e necessárias; pacientes com aparelho ortodôntico e pacientes grávidas.

Exame clínico periodontal

O exame clínico foi realizado por dois examinadores previamente treinados em condições ergonômica e de iluminação adequadas para repetição intra/inter-examinador em

relação ao posicionamento e inclinação da sonda milimetrada, bem como em relação à pressão a sondagem, que deveria ser de aproximadamente 25 gramas. O treinamento foi mantido durante a coleta dos dados e para sua realização o examinador deveria utilizar um manequim periodontal, posicionado sobre a bandeja da balança digital de precisão AX200 (Shimadzu®, Japão), seguidamente 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), empunhadura em forma de caneta modificada, mantendo a ponta ativa perpendicular ao dente do manequim até atingir 10 repetições.

Parâmetros avaliados: Em ordem sequencial e por conveniência foram avaliados:

- A. Índice de Placa (IP) de O'Leary et al. (1972).
- B. Profundidade clínica de sondagem (PCS): distância da margem gengival (MG) até o fundo do sulco/bolsa com registro de presença ou ausência e mensurada em mm.
- C. Sangramento a sondagem (SS): a cada três dentes com intervalo de 30 segundos aproximadamente para registro do parâmetro o que corresponde ao tempo de sondagem com registro de presença ou ausência.
- D. Nível clínico de inserção (NCI): distância da junção cimento-esmalte (JCE) até o fundo do sulco/bolsa, com registro de presença ou ausência e mensurada em mm. Obtida a partir da soma entre a recessão gengival e profundidade clínica de sondagem. $NCI = RG + PCS$ utilizado em amplos estudos epidemiológicos como o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) e estudo clínico recente (Tran et al., 2013).

Grupos dentários e sítios avaliados: considerando que a população de estudo foram pacientes com possíveis alterações hematológicas, bucais e sistêmicas, que precisam de exames práticos e minimamente invasivos, foi realizado o exame parcial de boca, excluindo terceiros molares. Foram avaliados todos os dentes e em cada dente dois sítios, sendo eles: mésio-vestibular (MV), e disto-vestibular (DV). As faces palatinas e linguais não foram avaliadas considerando que alguns pacientes estavam com ventilação mecânica invasiva tornando-se a avaliação dificultosa e demorada.

Exames Hematológicos para Análise: foi analisado o hemograma completo dos pacientes e coletado o índice de hemoglobina, contagem de plaquetas, leucócitos e linfócitos, proteína C-reativa e o índice glicêmico.

Análise do Fluido Crevicular Gengival (FCG)

As coletas de FCG, foram realizadas nos mesmos 4 sítios selecionados na análise anterior, e, em média, três dias após a internação do paciente na UTI, empregando-se cone de papel absorvente (Tanari, Manaus, Brasil). A placa supragengival foi cuidadosamente removida de acordo com o procedimento operacional padrão de higiene oral já estabelecido na UTI. Após os sítios terem sido isolados com rolos de algodão e secos, os cones de papel foram, então, inseridos abaixo da margem gengival por 30 segundos e, imediatamente, colocados em solução alcoólica de ninidrina a 0,2% (2,2-diidroxihidrógeno-1,3-diona) durante um minuto. Em seguida, foram fotografados e analisados com *software* (Image Pro Plus® 4.5.0.29, Média Cybernetics, Silver Spring, MD, USA) para determinação da quantidade de fluido absorvido em mm² de acordo com Lagos et al., 2011, realizando três medições diárias e repetindo esse processo por três dias, com intervalo de 2 dias entre as conferências.

Dados coletados

Processamento dos dados

As variáveis “medicações” e “comorbidades” foram novamente categorizadas para a realização da análise, onde cada paciente foi classificado como “sim” ou “não” para determinado medicamento ou comorbidade. Os dados foram tabulados em planilhas Microsoft Excel® e as análises realizadas no software XLSTat versão 2017 (Addinsoft, 2017), considerando um nível de significância de 5%.

Análise Estatística

Para as variáveis qualitativas, realizou-se o teste de Qui-quadrado para independência para analisar possíveis associações entre os grupos. Quando a frequência mínima esperada era igual ou menor a 5, foi utilizado como teste de associação o método de Monte Carlo. O objetivo desse teste é o mesmo que o do Qui-quadrado para independência, entretanto é estatisticamente mais robusto para tamanhos amostrais menores.

As variáveis quantitativas foram avaliadas quanto ao pressuposto de normalidade (teste de Shapiro-Wilk). Nos casos em que o pressuposto estava de acordo, foi utilizado o Teste *t* para amostras independentes para a comparação das médias entre os grupos. No caso em que os dados não se encontravam em uma distribuição normal, aplicou-se a comparação por meio do teste não-paramétrico de Mann-Whitney-U. Essas variáveis foram também testadas de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson (dados paramétricos) e Spearman (dados não paramétricos). Dessa forma, foi possível verificar a intensidade de associação existente entre elas.

Resultados

Caracterização da amostra

O grupo 1 foi composto pela maioria de pacientes do sexo masculino (86,36%) e com idade média de 55 anos. O grupo 2 também possuiu a maioria dos pacientes do sexo masculino (54,55%) com idade média de 57 anos. Ao comparar esses grupos nota-se que não há diferença entre eles para o sexo ou idade ($p>0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1. Frequências absolutas e percentuais (entre parênteses) de Sexo e média $\pm$ desvio padrão de idade dos pacientes dos grupos 1 e 2.

Variável		Grupo 1 (caso)	Grupo 2 (controle)	P-valor
Sexo	Feminino	3 (13,64%)	5 (45,45%)	0,08 ¹
	Masculino	19 (86,36%)	6 (54,55%)	
Idade		55 $\pm$ 17	57 $\pm$ 13	0,73 ²

¹ p-valor do teste Qui-quadrado para independência

² p-valor do Teste *t*

A comorbidade mais frequente no grupo 1 foi hipertensão arterial sistêmica (HAS) com 36,36% dos pacientes acometidos, seguida de pneumonia (PAV) com 18,18%; doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com 13,64%; obesidade e asma com 9,09%; obesidade grau III, obesidade grau II, hipotireoidismo, hanseníase, esquizofrenia, doença renal crônica, diabetes mellitus (DM), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, cirrose biliar primária, cardiopatia, acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) e artrite reumatoide com 4,55%. Além disso, 9,09% dos pacientes fizeram transplante renal e 4,55% possuíam suspeita de leptospirose. No grupo 2, a comorbidade mais frequente também foi HAS (54,55%); seguida de DPOC, obesidade, hipotireoidismo, esquizofrenia, DM, dislipidemia, AVCi e doença coronariana com 9,09%. Com relação aos hábitos, no grupo 1, 13,64% dos pacientes eram tabagistas e 22,73% etilistas, enquanto no grupo 2, 18,18% eram tabagistas, 18,18% etilistas, 9,09% ex-tabagistas e 9,09% eram usuários de crack (tabela 2). Não houve diferenças significativas entre as frequências de comorbidades ou hábitos entre os grupos ($p>0,05$; Tabela 2).

Tabela 2. Frequências absolutas e percentuais (entre parênteses) de comorbidades e hábitos de pacientes dos grupos 1 e 2.

Variável	Grupo 1 (caso)	Grupo 2 (controle)	P-valor
Artrite reumatóide	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Asma	2 (9,09%)	0 (0%)	0,55
Ataque isquêmico transitório	0 (0%)	1 (9,09%)	0,32
AVCi	1 (4,55%)	1 (9,09%)	1,00
Cardiopata	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Cirrose biliar primária	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Uso de crack	0 (0%)	1 (9,09%)	0,34
Depressão	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Dislipidemia	1 (4,55%)	1 (9,09%)	1,00
DM2	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
DM	1 (4,55%)	1 (9,09%)	1,00
Doença coronariana	0 (0%)	1 (9,09%)	0,33
Doença renal crônica	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
DPOC	3 (13,64%)	1 (9,09%)	1,00
Esquizofrenia	1 (4,55%)	1 (9,09%)	1,00
Etilista	0 (0%)	2 (18,18%)	0,10
Ex tabagista	5 (22,73%)	1 (9,09%)	0,65
Hanseníase	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
HAS	8 (36,36%)	6 (54,55%)	0,32 ¹
Hipotireoidismo	1 (4,55%)	1 (9,09%)	1,00
Nada	3 (13,64%)	2 (18,18%)	1,00
Obesidade	2 (9,09%)	1 (9,09%)	1,00
Obesidade Grau II	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Obesidade Grau III	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
PAV	4 (18,18%)	0 (0%)	0,27
Suspeita de leptospirose	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Tabagista	3 (13,64%)	2 (18,18%)	1,00
Transplante renal	2 (9,09%)	0 (0%)	0,53

p-valor do método de Monte Carlo

¹ p-valor do teste Qui-quadrado para independência

Com relação aos medicamentos prescritos, 54,55% dos pacientes do grupo 1 receberam Moxifloxacino; 40,91% Dexametasona; 36,36% receberam Azitromicina e Ceftriaxona; 31,82% Oseltamivir; 22,73% Metilprednisolona; 18,18% Piperaciclina + Tazobactam; 9,09% receberam Amicacina, Cefepime, Limezolida, Meropenen e Teicoplanina; 4,55% dos pacientes receberam Ampicilina, Hidrocortisona, Polimixina B, Polimixina, Sulfabactam, Sulfametoxazol + Trimetoprima, Tamiflu e Tigecicli. Nenhum paciente recebeu AAS ou Oxaciclina. No grupo 2, 27,27% dos pacientes receberam Piperaciclina + Tazobactam e Moxifloxacino; 18,18% não tomaram medicamento; 18,18% receberam AAS; 9,09% receberam Azitromicina, Ceftriaxona, Metilprednisolona, Oseltamivir, Oxaciclina e

Teicoplanina. Não houve administração de Ampicilina, Amicacina, Cefepime, Dexametadona, Hidrocortisona, Limezolida, Meropen, Polimixina B, Polimixina, Sulfabactam, Sulfametoxazol + Trimetoprima, Tamiflu e Tigeciclina para os pacientes desse grupo (Tabela 2). Comparando ambos os grupos, apenas a administração de Dexametasona foi estatisticamente significativa, sendo 40,91% de pacientes que tomaram este medicamento no grupo 1 contra 0% no grupo 2 ($p < 0,05$; Tabela 3).

Tabela 3. Frequências absolutas e percentuais (entre parênteses) de medicamentos prescritos aos pacientes dos grupos 1 e 2

Variável	Grupo 1 (caso)	Grupo 2 (controle)	P-valor
Ampicilina	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
AAS	0 (0%)	2 (18,18%)	0,10
Amicacina	2 (9,09%)	0 (0%)	0,55
Azitromicina	8 (36,36%)	1 (9,09%)	0,21
Cefepime	2 (9,09%)	0 (0%)	0,54
Ceftriaxona	8 (36,36%)	1 (9,09%)	0,21
Dexametasona	9 (40,91%)	0 (0%)	0,03*
Hidrocortisona	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Limezolida	2 (9,09%)	0 (0%)	0,55
Metilprednisolona	5 (22,73%)	1 (9,09%)	0,63
Meropenen	2 (9,09%)	0 (0%)	0,55
Moxifloxacino	12 (54,55%)	3 (27,27%)	0,27
Nenhum medicamento	0 (0%)	2 (18,18%)	0,11
Oseltamivir	7 (31,82%)	1 (9,09%)	0,23
Oxacilina	0 (0%)	1 (9,09%)	0,34
Piperaciclina	4 (18,18%)	3 (27,27%)	0,66
Polimixina B	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Polimixina	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Sulfabactam	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Sulfametoxazol + Trimetoprima	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Tamiflu	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00
Tazobactam	4 (18,18%)	3 (27,27%)	0,65
Teicoplanina	2 (9,09%)	1 (9,09%)	1,00
Tigeciclina	1 (4,55%)	0 (0%)	1,00

p-valor do método de Monte Carlo

* diferença estatisticamente significativa

Parâmetros periodontais e dados bioquímicos

Ao comparar os parâmetros periodontais, nota-se que o Sangramento a Sondagem (SS) e o Flúido Crevicular Gengival (FCG) possuíam médias significativamente maiores no Grupo 2 do que no Grupo 1 ($p < 0,05$; Tabela 4). Além disso, estes pacientes também possuíam maior média de Leucócitos do que os do Grupo 1 ($p < 0,05$; Tabela 4).

Tabela 4. Média $\pm$ desvio padrão de parâmetros periodontais e dados bioquímicos dos pacientes dos grupos 1 e 2

Variável	Grupo 1 (caso)	Grupo 2 (controle)	p-valor
IP	42,77 $\pm$ 30,18	41,81 $\pm$ 34,56	1,00 ²
SS	6,03$\pm$6,43	13,35$\pm$10,11	0,049^{2*}
PCS	1,67 $\pm$ 0,40	1,95 $\pm$ 0,49	0,10 ¹
NCI	2,07 $\pm$ 0,61	2,55 $\pm$ 0,80	0,08 ²
FCG	98,29$\pm$38,06	200,80$\pm$141,20	0,002^{1*}
Linfócitos	1231,78 $\pm$ 614,97	1396,09 $\pm$ 518,99	0,34 ²
Hemoglobina	11,23 $\pm$ 2,42	9,90 $\pm$ 2,20	0,13 ¹
Leucócitos	12134,48$\pm$5541,51	15261,82$\pm$5351,10	0,049^{2*}
Plaquetas	227608,80 $\pm$ 149870,53	236570,07 $\pm$ 130485,45	0,87 ¹
Glicose	135,39 $\pm$ 57,78	125,18 $\pm$ 34,62	0,83 ²
PCR	12,87 $\pm$ 11,33	13,67 $\pm$ 12,75	0,90 ²

¹ p-valor do Teste *t*² p-valor do teste de Mann-Whitney-U

* diferença estatisticamente significativa

Correlação entre os parâmetros periodontais e os dados bioquímicos

Nos pacientes do Grupo 1, foi possível observar que ao relacionar a idade dos pacientes com o Nível Clínico de Inserção (NCI) e Hemoglobina há uma associação positiva ($p < 0,05$; coeficiente de associação positivo), mostrando que a medida que a idade aumenta, os valores de NCI (coeficiente de associação (CA) = 0,63; relação forte; Tabela 6) e Hemoglobina (CA = 0,42; associação regular; Tabela 5) também aumentam. Foi possível observar também que ao aumentar o Índice de Placa (IP) também aumenta o Fluido Crevicular Gengival (FCG) (CA = 0,52, relação regular; Tabela 5). Os Leucócitos e a Glicose também tendem a ter seus valores aumentados quando o Sangramento a Sondagem (SS) aumenta (CA = 0,52 e 0,62, associações regular e forte respectivamente; Tabela 5). Além disso, ao aumentar o número de Plaquetas também ocorre aumento dos Linfócitos (CA = 0,54; associação regular; Tabela 5). O mesmo ocorre para Leucócitos e Glicose (CA = 0,44; associação regular; Tabela 5).

Já nos pacientes do Grupo 2, houve forte associação entre a idade e o IP (CA = 0,71); entre a Profundidade Clínica da Sondagem (PCS) e o NCI (CA = 0,66) e entre o NCI e o FCG (CA = 0,78) (Tabela 6). Isso significa que ao aumentar a idade, aumenta também o IP; ao aumentar a PCS, aumenta também o NCI e ao aumentar o PCI, também aumentam os valores de FCG.

Tabela 5. Matriz de correlação dos pacientes do Grupo 1 (Caso)

Variáveis	Idade	IP*	SS*	PCS	NCI*	FCG	Linfócitos*	Hemoglobina	Leucócitos*	Plaquetas	Glicose*	PCR*
Idade	-	0,02	-0,22	0,04 ^P	0,63	0,00 ^P	-0,35	0,42^P	0,09	-0,37 ^P	0,09	-0,08
IP*	0,02	-	0,05	-0,02	-0,07	0,52	0,25	0,18	0,32	0,19	0,34	0,31
SS*	-0,22	0,05	-	0,25	-0,32	-0,32	0,10	0,15	0,52	-0,15	0,62	0,14
PCS	0,04 ^P	-0,02	0,25	-	0,33	-0,10 ^P	-0,14	-0,13 ^P	0,17	-0,13 ^P	0,33	-0,04
NCI*	0,63	-0,07	-0,32	0,33	-	0,17	-0,35	-0,20	-0,28	-0,33	-0,18	-0,01
FCG	0,05 ^P	0,52	-0,32	-0,10 ^P	0,17	-	-0,01	-0,24	-0,04	0,09	-0,04	0,32
Linfócitos*	-0,35	0,25	0,10	-0,14	-0,35	-0,01	-	0,09	0,01	0,44	-0,04	-0,03
Hemoglobina	0,42^P	0,18	0,15	-0,13 ^P	-0,20	-0,18 ^P	0,09	-	0,38	-0,10 ^P	0,39	-0,18
Leucócitos*	0,09	0,32	0,52	0,17	-0,28	-0,04	0,01	0,38	-	0,01	0,54	0,09
Plaquetas	-0,37	0,19	-0,15	-0,13 ^P	-0,33	0,12 ^P	0,44	-0,10 ^P	0,01	-	-0,03	0,00
Glicose*	0,09	0,34	0,62	0,33	-0,18	-0,04	-0,04	0,39	0,54	-0,03	-	0,05
PCR*	-0,08	0,31	0,14	-0,04	-0,01	0,32	-0,03	-0,18	0,09	0,00	0,05	-

Os valores em negrito são diferentes de 0 com um nível de significância alfa=0,05

^P Coeficiente de Correlação de Pearson

* Variáveis com distribuição de dados não normal

Tabela 6. Matriz de correlação dos pacientes do Grupo 2 (Controle)

Variáveis	Idade	IP*	SS*	PCS	NCI*	FCG	Linfócitos*	Hemoglobina	Leucócitos*	Plaquetas	Glicose*	PCR*
Idade	-	0,71	-0,05	0,22 ^P	0,15	0,06 ^P	-0,08	0,54 ^P	0,01	-0,31 ^P	-0,06	-0,12
IP*	0,71	-	0,00	0,26	0,34	0,24	-0,51	0,14	0,01	-0,47	0,26	-0,07
SS*	-0,05	0,00	-	0,42	0,36	0,20	-0,10	0,11	-0,40	-0,32	0,08	0,00
PCS	0,22 ^P	0,26	0,42	-	0,66	0,52 ^P	-0,10	0,10 ^P	0,05	-0,25 ^P	0,37	-0,08
NCI*	0,15	0,34	0,36	0,66	-	0,78	-0,32	0,25	-0,23	0,09	0,06	0,02
FCG	0,06 ^P	0,24	0,20	0,52 ^P	0,78	-	-0,34	-0,22 ^P	-0,27	-0,06 ^P	-0,06	-0,35
Linfócitos*	-0,08	-0,51	-0,10	-0,10	-0,32	-0,34	-	0,41	0,57	0,41	-0,25	0,19
Hemoglobina	0,54 ^P	0,14	0,11	0,10 ^P	0,25	-0,22 ^P	0,41	-	0,01	-0,15 ^P	-0,10	0,00
Leucócitos*	0,01	0,01	-0,40	0,05	-0,23	-0,27	0,57	0,01	-	0,42	0,32	0,13
Plaquetas	-0,31 ^P	-0,47	-0,32	-0,25 ^P	0,09	-0,06 ^P	0,41	-0,15 ^P	0,42	-	-0,24	0,14
Glicose*	-0,06	0,26	0,08	0,37	0,06	-0,06	-0,25	-0,10	0,32	-0,24	-	0,16
PCR*	-0,12	-0,07	0,00	-0,08	0,02	-0,35	0,19	0,00	0,13	0,14	0,16	-

Os valores em negrito são diferentes de 0 com um nível de significância alfa=0,05

^P Coeficiente de Correlação de Pearson

* Variáveis com distribuição de dados não normais

Discussão

Um crescente número de evidências revela que o sexo masculino é um fator de risco para doenças mais graves, incluindo a morte. Globalmente, aproximadamente 60% das mortes por COVID-19 são relatadas em homens, e um estudo de coorte de 17 milhões de adultos na Inglaterra relatou uma forte associação entre sexo masculino e risco de morte pela COVID-19 (razão de risco de 1,59, intervalo de confiança de 95%) (Takahashi, et al., 2020). No presente estudo, a maioria dos pacientes do grupo 1 (caso) também foi do sexo masculino com uma prevalência de 86,36% (Tabela 1).

Ásia e Europa identificaram idade avançada, sexo masculino e doenças crônicas, como diabetes, hipertensão, obesidade, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca, como fatores de risco associados a piores desfechos (Palaiodimos, et al., 2020). Neste estudo, a idade média dos pacientes do grupo com COVID-19 foi de 55 anos e a comorbidade mais frequente foi HAS com 36,36% dos pacientes, assim como no grupo controle (54,55%), não havendo diferença estatística entre os dois grupos. Inclusive, não houve diferenças significativas entre as frequências de comorbidades ou hábitos entre os grupos, mostrando que o único fator determinante entre os grupos foi a COVID-19.

As ligações infecciosas e inflamatórias entre doenças respiratórias e periodontite também podem representar fatores potenciais associados com a exacerbação da dificuldade respiratória na COVID-19. Embora não seja claro a ligação causal, a doença periodontal poderia aumentar a gravidade da COVID-19, por causar disbiose microbiana, superinfecção bacteriana, hiper responsividade do hospedeiro, e superestimulação do sistema imunológico. Junto com outras condições sistêmicas, a periodontite pode desempenhar um papel no aumento da resposta inflamatória e a tempestade de citocinas. Provavelmente, fatores ambientais, microbianos e inflamatórios juntos contribuem para a progressão da doença (Sukumar e Tadepalli, 2021).

Neste sentido, as propriedades anti-inflamatórias dos corticosteroides, que incluem a redução da inflamação sistêmica, fluido exsudativo no tecido pulmonar e também previne o dano alveolar, melhorando assim a hipóxia e minimizando o risco de insuficiência respiratória, fez com que os corticosteroides fossem pensados na COVID-19 como um meio de evitar a "tempestade de citocinas". Como isso geralmente acontece nos primeiros 5 e 7 dias, idealmente, a terapia com esteroides deve ser tentada neste período, particularmente no início da dispneia ou mesmo antes para prevenir a progressão da "tempestade de citocinas". A dexametasona possui maior atividade glicocorticoide e tem sido um dos principais corticoides usados no tratamento da COVID-19. Os dados mais robustos entre os

corticosteroides vieram com a dexametasona no ensaio RECOVERY, que mostrou benefício mais significativo na mortalidade com dexametasona em baixas doses, o qual mostrou uma redução de 35% na mortalidade entre os pacientes mais doentes em ventilação mecânica invasiva e uma redução de 20% da mortalidade entre os pacientes em terapia de oxigênio (com ou sem ventilação não invasiva) (Singh, et al., 2020).

Neste estudo a única medicação com diferença estatística entre os grupos foi a dexametasona, sendo administrada em 40,91% dos pacientes no grupo 1 contra 0% no grupo 2 (Tabela 3). Estes valores encontrados no grupo 1, podem justificar os parâmetros periodontais de Sangramento a Sondagem (SS) e Flúido Crevicular Gengival (FCG) apresentarem médias significativamente maiores no Grupo 2 do que no Grupo 1, além de não haver diferenças significantes nos IP, PCS e NCI, uma vez que os corticosteroides, incluindo a dexametasona, apresentam propriedades anti-inflamatórias, incluindo a redução da inflamação sistêmica. Estudos atuais (Badran, et al., 2020; Fernandes, et al., 2021) sugerem que o epitélio da bolsa periodontal pode ser um ponto focal de infecção para SARS-CoV-2, e, portanto, a terapia periodontal poderia ajudar a minimizar a disseminação sistêmica do vírus. Nenhum dos grupos estudados foram submetidos ao tratamento periodontal, no entanto, a terapia com dexametasona para os pacientes com COVID-19 (grupo 1) pode ter suprimido a inflamação periodontal, justificando os resultados apresentados na tabela 4. Além disso, vale ressaltar que as coletas dos parâmetros periodontais foram realizadas, na maioria dos pacientes, após 3 dias de internamento, devido à instabilidade hemodinâmica do paciente nos primeiros dias, justificando também a supressão do padrão inflamatório gengival destes pacientes.

Zheng et al. 2020, relataram altas contagens de neutrófilos e contagens mais baixas de linfócitos em pacientes com COVID-19 grave em comparação com aqueles com sintomas leves. Neste estudo, não foi avaliada as contagens de neutrófilos, no entanto, observou-se contagens menores de linfócitos nos pacientes com COVID-19 em relação ao grupo sem COVID-19, mas sem diferença significativa (Tabela 4), não havendo nenhuma correlação desta contagem com os parâmetros periodontais (Tabela 5 e 6). Por outro lado, a contagem de leucócitos foi significativamente menor no grupo com COVID-19 comparado ao grupo controle. Segundo Sukumar e Tadeipalli (2021), a inflamação local pode espalhar-se para a circulação sistêmica causando sepse, trombocitopenia, leucopenia e hipertermia, justificando os dados dos parâmetros periodontais e contagem de leucócitos encontrados neste estudo (Tabela 4).

No estudo de Marouf et al., 2021 observou-se que em pacientes com COVID-19 fatal, os resultados foram significativamente associados com maiores concentrações sanguíneas de dímero D, células brancas do sangue e PCR, e concentrações mais baixas de linfócitos. Além disso, os pacientes internados em UTI, bem como aquelas que necessitavam de ventilação assistida apresentaram níveis sanguíneos elevados de PCR e dímero D. Além disso, os pacientes com COVID-19 e periodontite também tiveram níveis sanguíneos de leucócitos e PCR significativamente maiores do que aqueles sem periodontite, o que pode indicar a inflamação sistêmica como uma possível ligação dessa associação.

As relações entre COVID-19 e doença periodontal podem ser mediadas por respostas alteradas de citocinas após replicação viral. Mais ensaios clínicos que avaliam a condição periodontal em pacientes com COVID-19 são necessários para determinar os mecanismos exatos. Considerando que a má higiene oral pode exacerbar a infecção por SARS-CoV-2, é essencial manter uma boa higiene oral e saúde periodontal para preservar a saúde geral (Sukumar e Tadepalli, 2021).

)

Conclusão

Dentro dos limites deste estudo e com base na significância clínica dos resultados encontrados, conclui-se que houve uma redução do perfil inflamatório periodontal de pacientes com COVID-19. Considerando que a amostra estudada foi pequena, sugere-se que a terapia com dexametasona no grupo de pacientes com COVID-19, pode ter levado à supressão da inflamação periodontal.

Referências bibliográficas

- Badran, Z., Gaudin, A., Struillou, X., Amador, G., Soueidan, A. (2020). Periodontal pockets: a potential reservoir for SARS-CoV2? *Med Hypotheses*, v. 143. doi: [10.1016/j.mehy.2020.109907](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907)
- Fernandes, M. B., Dolhnikoff, M., Maia, G. V. A., Sendyk, D. I., Zarpellon, A., Gomes, S. C., Duarte-Neto, A. N., Pinho, J. R. R., Gomes-Gouvêa, M. S., Sousa, S. C. O. M., Mauad, T., Saldiva, P. H. N., Braz-Silva, P. H. & Silva, L. F. F. (2021). Periodontal tissues are targets for SARS-CoV-2: a post-mortem study. *J Oral Microbiol*, v. 13. doi: [10.1080/20002297.2020.1848135](https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1848135)
- Lagos, M. L. P., Sant'Ana, A. C. P., Gregghi, S. L. A., Passanezi, E. (2011). Keratinized gingiva determines a homeostatic behavior of gingival sulcus through transudation of gingival crevice fluid. *International Journal of Dentistry*, v. 10, p. 1155. doi: [10.1155/2011/953135](https://doi.org/10.1155/2011/953135)
- Larvin, H., Wilmott, S., Wu, J., Kang, J. (2020). The impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic. *Frontiers in Medicine*, v. 7. doi: [10.3389/fmed.2020.604980](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.604980)
- Marouf, N., Cai, W., Said, K. N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V. R., Hssain, A. A., Nicolau, B., Sanz, M., Tamimi F. (2021) Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: a case-control study. *J Clin Periodontol.*, v. 48. doi: [10.1111/jcpe.13435](https://doi.org/10.1111/jcpe.13435)
- O'Leary, T. J., Drake, R. B., Naylor, J. E. (1972) The plaque control record. *Journal of Periodontology*, v. 43, n. 1, p. 38. doi: [10.1902/jop.1972.43.1.38](https://doi.org/10.1902/jop.1972.43.1.38)
- Palaiodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J., Arora, S., Southern, W. N., Mantzoros, C. S. (2020). Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism Clinical and Experimental*, v. 108. doi: [10.1016/j.metabol.2020.154262](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262)
- Pimentel, S. P., Casati, M. Z., Ribeiro, F. V., Corrêa, M. G., Franck, F. C., Benatti, B. B., Cirano, F. R. (2019). Impact of natural curcumin on the progression of experimental periodontitis in diabetic rats. *J Periodontal Res*, v. 00, p. 1-10. doi: [10.1111/jre.12683](https://doi.org/10.1111/jre.12683)
- Singh, A. K., Majumdar, S., Singh, R., Misra, A. (2020). 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. doi: [10.1016/j.dsx.2020.06.054](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.054)
- Sukumar, K., Tadepalli, A. (2021). Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J Int Med Res*, v. 49, n. 3. doi: [10.1177/03000605211002695](https://doi.org/10.1177/03000605211002695)

Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J. E., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Liu, F., Meir, A., Sun, J., Wang, E. Y., Casanovas-Massana, A., Wyllie, A. L., Vogels, C. B. F., Earnest, R., Lapidus, S., Ott, I. M., Moore, A. J., Shaw, A., Fournier, J. B., Odio, C. D., Farhadian, S., Cruz, C. D., Grubaugh, N. D., Schul, W. L., Ring, A. M., Ko, A. I., Omer, S. B., Iwasaki, A. (2020). Sex differences in immune responses that underline COVID-19 disease outcomes. *Nature*, v. 588, p. 315-320. doi: [10.1038/s41586-020-2700-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3)

Tran, D. T., Gay, I., Du, X. L., Fu, Y., Bebermeyer, R. D., Neumann, A. S., Streckfus, C., Chan, W., Walji, M. F. (2013). Assessing periodontitis in populations: a systematic review of the validity of partial-mouth examination protocols. *J of Clinical Periodontology* v. 40, p. 1064–1071. doi: [10.1111/jcpe.12165](https://doi.org/10.1111/jcpe.12165)

Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., Xu, Y., Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, v. 17, p. 533-535. doi: [10.1038/s41423-020-0402-2](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A periodontite pode desempenhar um papel no aumento da resposta inflamatória e a tempestade de citocinas, podendo aumentar a gravidade da COVID-19. Este estudo revelou que houve uma redução do perfil inflamatório periodontal de pacientes com COVID-19, sendo que a terapia com dexametasona, pode ter levado à supressão da inflamação periodontal. Sendo assim, este estudo pode ajudar no entendimento que a terapia periodontal não cirúrgica junto com o tratamento com inibidores anticitocina, podem ter efeitos benéficos em pacientes infectados com SARS-CoV-2.

ANEXOS

1. Artigo em inglês:

Gingival inflammatory profile of Intensive Care Unit patients with COVID-19 - a pilot study

Gingival inflammatory profile and COVID-19

Gustavo Henrique Gomes da Silva¹, Isabela Manguê Popiolek², Péricles Almeida Delfino Duarte³, Alex Sandro Jorge⁴, Carlos Augusto Nassar⁶, Patricia Oehlmeyer Nassar^{6*}

¹ Dentistry, Post-Graduate Student of the Master's Degree in Dentistry - Western Paraná State University - UNIOESTE - Cascavel, PR – Brazil -

² Dentistry, Post-Graduate Student of the Master's Degree in Dentistry - Western Paraná State University - UNIOESTE - Cascavel, PR – Brazil - popiolekisabela@hotmail.com

³ Intensive Care Unit, Western Parana State University Hospital, UNIOESTE - Department of Medicine, Cascavel, PR, Brazil - pericles.duarte@uol.com.br

⁴ Medical and Pharmaceutical Science Centre, Western Parana State University, Cascavel, PR - Brazil- alex.huop@gmail.com

⁵ Periodontics, Western Paraná State University - UNIOESTE - Cascavel, PR – Brazil – canassar@yahoo.com

⁶ Periodontics, Western Paraná State University - UNIOESTE - Cascavel, PR – Brazil – ponassar@yahoo.com

* Mail Address: Avenida das Torres, 200 – casa 249 – FAG – CEP: 85806-095 – Cascavel – PR – A/C Patricia Oehlmeyer Nassar

Phone: (45) 99117 0903 - Email: ponassar@yahoo.com

CLINICAL SIGNIFICANCE

Periodontitis may play a role in increasing the inflammatory response and cytokine storm, which may increase the severity of COVID-19. Thus, this study was designed to evaluate the gingival inflammatory profile of patients with COVID-19 admitted to ICU. Main findings: this study revealed a reduction in the periodontal inflammatory profile of patients with COVID-19,

and dexamethasone therapy may have led to the suppression of periodontal inflammation. Practical implications: this study helps understand that non-surgical periodontal therapy and anti-cytokine inhibitor treatment may have beneficial effects in SARS-CoV-2 infected patients.

ABSTRACT

Although not fully understood, there are studies on the impact of periodontal disease on COVID-19, as it could increase the severity of cases positive for the virus, causing bacterial superinfection, host hyperresponsiveness, and overstimulation of the immune system. The objective of this study was to evaluate the gingival inflammatory profile of patients with COVID-19 admitted to the COVID ward of the Western Paraná State University Hospital (HUOP) in Cascavel, Paraná, through clinical research with quantitative analysis. The collection of patient data, such as age, gender, exams, and health history, was performed by searching the hospital information system - Tasy®. After being evaluated according to the inclusion criteria, the patients were divided into two groups: patients with respiratory failure without a diagnosis of COVID-19 (control group) and patients with respiratory failure diagnosed with COVID-19 (case group). Hematological data were collected, and a clinical examination was performed to evaluate the plaque index, probing depth, clinical level of insertion and bleeding on probing, and gingival crevicular fluid was collected to analyze the amount of fluid. A reduction in the periodontal inflammatory profile of COVID-19 patients was observed; however, dexamethasone therapy in this group may have led to suppression of periodontal inflammation.

Keywords: COVID-19, inflammation, periodontitis, corticosteroids

Introduction:

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS- CoV-2) is a single-stranded RNA virus and expresses a protein (Protein S) that mediates adhesion and invasion of host cells. The S protein of SARS-CoV-2 specifically binds to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) expressed in the lungs and kidneys, and myocardial cells. ACE-2 has also been found intraoral, especially in the salivary glands and tongue. Currently, a new and more virulent variant of SARS- CoV-2, D614G, is spreading worldwide; the S protein of this variant contains a G614 substitution for D614 (Sukumar and Tadepalli, 2021). There are also suggestions that COVID-19-related deaths may be associated with deprivation and ethnicity, although few studies have been done on periodontal disease's impact on COVID-19 infection so far (Larvin et al., 2020).

Periodontitis is the leading cause of tooth loss in adults and the sixth most prevalent disease globally, affecting between 10 and 50% of adults (Larvin et al., 2020). It is a complex infectious inflammatory condition with multifactorial contributing factors that destroy tooth

support tissues, leading to alveolar bone destruction and tooth loss. Understanding the dynamic interactions between various periodontal pathogens and inflammatory immunosuppression mediated host responses has increased significantly, highlighting the importance of genetic, epigenetic, lifestyle, and environmental factors in the pathogenesis of periodontitis. (Pimentel et al., 2019).

Existing evidence suggests that people with periodontitis may have an increased risk of developing subsequent systemic diseases, including cardiovascular disease, hypertension, respiratory disease, diabetes, and cancer. It has been suggested that COVID-19 could be linked to periodontal disease due to shared risk factors, including obesity, age, and hypertension. Furthermore, there is increasing evidence of bacterial coinfection in COVID-19 hospitalizations, while ventilator-associated pneumonia is also a reported complication in hospitalized COVID-19 patients. Oral dysbiosis resulting from increased dental plaque in periodontitis may provide an environment for oral transport of respiratory pathogens and cause complications in COVID-19. To date, there is minimal evidence sufficient to provide robust conclusions about how periodontal disease may be associated with infection and outcomes by COVID-19 (Larvin et al., 2020).

Early detection and treatment of periodontal disease, as well as identification of hyper-responsive individuals through cytokine profiling, may help in the selection of appropriate anti-cytokine drugs. Although promising results are reported after treating patients with COVID-19 with immunomodulators, clinical trials are still needed to understand the efficacy and safety of these drugs according to the stage and severity of the disease (Sukumar and Tadepalli, 2021).

Corticosteroids were first thought of for COVID-19 as a means to prevent the “cytokine storm” and its consequences such as adult respiratory distress syndrome, disseminated intravascular coagulation, hypotension, shock, and death. In this regard, the use of dexamethasone showed a positive patient response within the first seven days of this therapy (Singh et al., 2020).

Although the causal link is not clear, periodontal disease could increase the severity of COVID-19 by causing microbial dysbiosis, bacterial superinfection, host hyperresponsiveness, and overstimulation of the immune system. As such, nonsurgical periodontal therapy and anti-cytokine inhibitor treatment may have beneficial effects in patients infected with SARS-CoV-2 (Sukumar and Tadepalli, 2021).

Objective

To evaluate the gingival inflammatory profile of patients with COVID-19 admitted to the COVID ward of the Western Paraná State University Hospital - HUOP - Cascavel - PR.

Methods:

Type of study

This is clinical research with quantitative analysis. The clinical outcome was the prevalence and severity of periodontal disease involving patients with COVID-19 treated in the COVID-19 ward of the Intensive Care Unit (ICU) of the Western Paraná State University Hospital (HUOP/UNIOESTE) in Cascavel, Paraná.

Data Collection

Study Design:

This cross-sectional case-control study is classified as clinical observational and exploratory with a clinical and laboratory basis. It presents an analysis of the prevalence of periodontal disease in patients admitted to the ICU of the Western Paraná State University Hospital (HUOP/UNIOESTE), in Cascavel/PR, with a positive diagnosis for COVID-19 from the PCR test (Reverse transcription-polymerase chain reaction), a test considered as the gold standard for laboratory diagnosis of COVID-19. The selected patients were evaluated with a complete extraoral and intraoral clinical examination (as much as possible, considering the inpatient condition), focusing on diagnosing periodontal changes. In addition to the clinical examination, analysis of the health history and relevant hematological tests were performed, considering the possible association with the periodontal changes evaluated and allowing correlation of systemic, blood, and periodontal data.

Case and Control Selection

Between July and December 2020, a total of 55 patients admitted to the ICU of the Western Paraná State University Hospital (HUOP/UNIOESTE), in Cascavel/PR, with a diagnosis of respiratory failure, were evaluated. These patients were divided into two different groups: group 1 (n=37) and group 2 (n=18).

Group 1 (case) consisted of patients admitted to the COVID-19 ICU ward with the confirmed diagnosis for COVID-19 (PCR test). Group 2 (control) was made up of patients admitted to the general ICU with a respiratory syndrome (fever, cough, sore throat, myalgia, headache or arthralgia, respiratory distress, and dyspnea), but with a negative result for COVID-19.

During data collection, it was verified that, for some selected patients, data collection was not possible for different reasons: the patient had total upper and lower edentulousness, the

patient was in the prone position, or the patient was hemodynamically unstable at the time of collection. Thus, a total sample of 34 patients was obtained, as shown in figure 1.

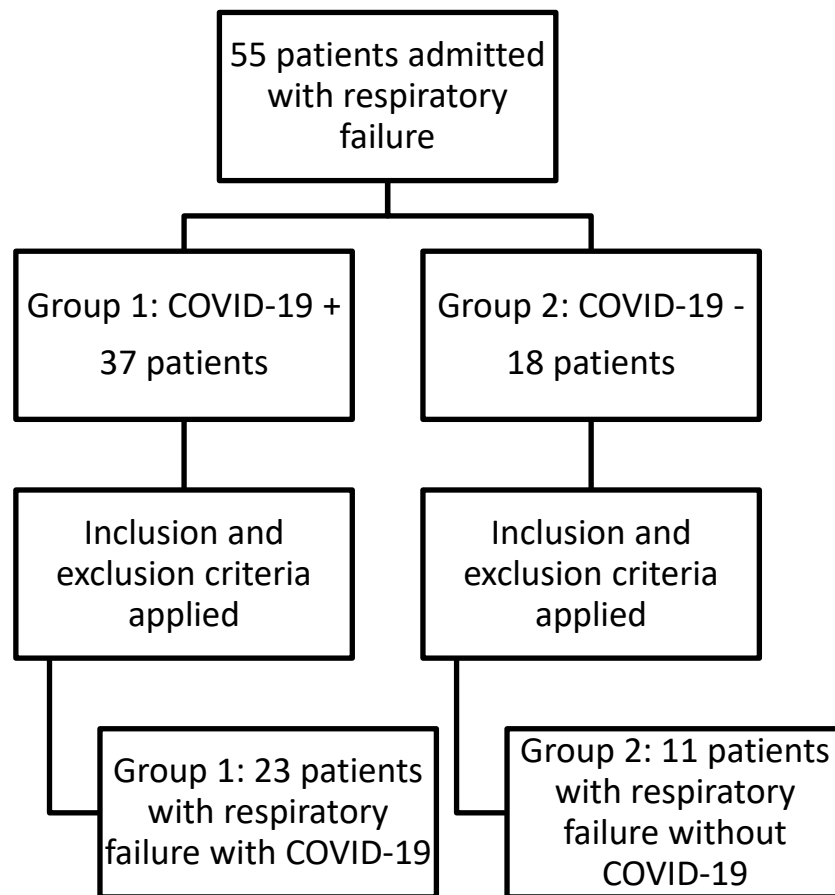


Figure 1: Selection and distribution of patients according to groups

As inclusion criteria for the patients, the individuals analyzed in the research were aged between 18 and 70 years old, admitted to the ICU of the Western Paraná State University Hospital (HUOP/UNIOESTE), in Cascavel/PR, with confirmation of infection by SARS-COV-2 and with at least six teeth in the oral cavity.

As exclusion criteria, individuals with a total prosthesis (upper and lower), patients or family members who refused to participate or sign the ICF, patients from whom it was not possible to collect the basic and necessary information, patients with braces, and pregnant patients did not participate in the study.

Periodontal clinical exam

The clinical examination was performed by two previously trained examiners under ergonomic and adequate lighting conditions for intra/inter-examiner repetition regarding the positioning and inclination of the millimeter probe and probing pressure, which should be approximately 25 grams. The training was maintained during data collection and, in order to

perform it, the examiner should use a periodontal manikin, positioned on the tray of the AX200 precision digital scale (Shimadzu®, Japan), and then simulate a periodontal probing, applying a force until the value of 25 g using a North Carolina model millimeter periodontal probe (Millennium®, São Paulo), modified pen-shaped handle, keeping the active tip perpendicular to the manikin's tooth until it reached 10 repetitions.

Parameters evaluated: In sequential and convenience order, the following were evaluated:

- A. O'Leary's Plaque Index (PI) (O'Leary et al., 1972).
- B. Clinical probing depth (CPD): distance from the gingival margin (GM) to the bottom of the sulcus/pocket with a record of presence or absence and measured in mm.
- C. Bleeding on Probing (BoP): every three teeth, with an interval of approximately 30 seconds for recording the parameter, which corresponds to the probing time with a record of presence or absence.
- D. Clinical level of insertion (CLIN): distance from the cementoenamel junction (CEJ) to the bottom of the sulcus/pocket, recorded as presence or absence and measured in mm. Obtained from the sum of gingival recession and clinical probing depth. $CLIN = GR$ (gingival regression) + CPD used in extensive epidemiological studies such as the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and recent clinical studies (Tran et al., 2013).

Dental groups and sites evaluated: considering that the study population was patients with possible hematological, oral, and systemic alterations, who need practical and minimally invasive examinations, partial mouth examination was performed, excluding third molars. All teeth were evaluated, and, in each tooth, two sites were evaluated: mesio-vestibular (MV) and disto-vestibular (DV). The palatal and lingual surfaces were not evaluated, considering that some patients were under invasive mechanical ventilation, which would make the evaluation difficult and time-consuming.

Hematological Tests for Analysis: the patients' complete blood count was analyzed, and the hemoglobin index, platelet count, leukocyte and lymphocyte count, C-reactive protein, and glycemic index were collected.

Gingival Crevicular Fluid (GCF) Analysis

GCF collections were performed at the same four sites selected in the previous analysis, and on average, three days after the patient's admission to the ICU, using an absorbent paper cone (Tanari, Manaus, Brazil). The supragingival plaque was carefully removed according to the standard operating procedure of oral hygiene already established in the ICU. After the sites were isolated with cotton rolls and dried, the paper cones were inserted below the gingival

margin for 30 seconds and immediately placed in a 0.2% alcoholic solution of ninhydrin (2,2-dihydroxyindane-1,3-dione) for one minute. Then, the cones were photographed and analyzed with software (Image Pro Plus® 4.5.0.29, Media Cybernetics, Silver Spring, MD, USA) to determine the amount of fluid absorbed in mm² according to Lagos et al. (2011), with three daily measurements and repetition of this process for three days, with a 2-day interval between conferences.

Collected Data

Data processing

The variables “medications” and “comorbidities” were again categorized to perform the analysis, for which each patient was classified as “yes” or “no” for a given medication or comorbidity. The data were tabulated in Microsoft Excel® spreadsheets, and the analyses were performed in XLSTAT software version 2017 (Addinsoft, 2017), considering a significance level of 5%.

Statistical Analysis

For the qualitative variables, the Chi-square test for independence was performed to analyze possible associations between the groups. When the minimum expected frequency was equal to or less than 5, the Monte Carlo method was used to test association. The objective of this test is the same as the Chi-square test for independence but statistically more robust for smaller sample sizes.

The quantitative variables were evaluated for the assumption of normality (Shapiro-Wilk test). In cases where the assumption was in agreement, the t-test for independent samples was used to compare the means between the groups. If the data were not in a normal distribution, the Mann-Whitney-U test was applied for comparison. According to Pearson’s (parametric data) and Spearman’s (non-parametric data) correlation coefficients, these variables were also tested. Thus, it was possible to verify the intensity of the association between them.

Results:

Sample characterization

Group 1 was composed of most male patients (86.36%), with a mean age of 55 years. Group 2 also had a majority of male patients (54.55%), with a mean age of 57 years. When comparing these groups, it is noted that there is no difference between them for sex or age ($p > 0.05$) (Table 1).

Table 1. Absolute and percentage frequencies (in parentheses) of sex and mean $\pm$ standard deviation of patients' ages in groups 1 and 2

Variable		Group 1 (case)	Group 2 (control)	p-value
Sex	Female	3 (13.64%)	5 (45.45%)	0.08 ¹
	Male	19 (86.36%)	6 (54.55%)	
Age		55 $\pm$ 17	57 $\pm$ 13	0.73 ²

¹ p-value of the Chi-square test for independence

² p-value of the t-test

The most frequent comorbidity in group 1 was systemic arterial hypertension (SAH), with 36.36% of the affected patients; the subsequent comorbidities were pneumonia (VAP), with 18.18%; chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with 13.64%; obesity and asthma, with 9.09%; class III obesity, class II obesity, hypothyroidism, Hansen's disease, schizophrenia, chronic kidney disease, diabetes mellitus (DM), type 2 diabetes mellitus (DM2), dyslipidemia, primary biliary cirrhosis, heart disease, ischemic stroke, and rheumatoid arthritis, with 4.55%. In addition, 9.09% of the patients had had a kidney transplant, and 4.55% had suspected leptospirosis. In group 2, the most frequent comorbidity was also SAH (54.55%), followed by COPD, obesity, hypothyroidism, schizophrenia, DM, dyslipidemia, IBI, and coronary disease, with 9.09%. Regarding habits, in group 1, 13.64% of patients were smokers, and 22.73% were alcoholics, while in group 2, 18.18% were smokers, 18.18% were alcoholics, 9.09% were former smokers, and 9.09% were crack users (Table 2). There were no significant differences between the frequencies of comorbidities or habits between the groups ($p > 0.05$; Table 2).

Table 2. Absolute and percentage frequencies (in parentheses) of comorbidities and habits of patients in groups 1 and 2

Variable	Group 1 (case)	Group 2 (control)	p-value
Rheumatoid arthritis	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Asthma	2 (9.09%)	0 (0%)	0.55
Transient ischemic attack	0 (0%)	1 (9.09%)	0.32
IBI	1 (4.55%)	1 (9.09%)	1.00
Cardiopathy	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Primary biliary cirrhosis	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Use of crack	0 (0%)	1 (9.09%)	0.34
Depression	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Dyslipidemia	1 (4.55%)	1 (9.09%)	1.00
DM2	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
DM	1 (4.55%)	1 (9.09%)	1.00
Coronary heart disease	0 (0%)	1 (9.09%)	0.33
Chronic kidney disease	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
COPD	3 (13.64%)	1 (9.09%)	1.00
Schizophrenia	1 (4.55%)	1 (9.09%)	1.00
Ethylist	0 (0%)	2 (18.18%)	0.10
Ex-smoker	5 (22.73%)	1 (9.09%)	0.65
Hansen's disease	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
SAH	8 (36.36%)	6 (54.55%)	0.32 ¹
Hypothyroidism	1 (4.55%)	1 (9.09%)	1.00
No comorbity	3 (13.64%)	2 (18.18%)	1.00
Obesity	2 (9.09%)	1 (9.09%)	1.00
Class II obesity	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Class III obesity	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
VAP	4 (18.18%)	0 (0%)	0.27
Suspected Leptospirosis	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Smoker	3 (13.64%)	2 (18.18%)	1.00
Kidney transplant	2 (9.09%)	0 (0%)	0.53

p-value of the Monte Carlo method

¹ p-value of the Chi-square test for independence

Regarding the drugs prescribed, 54.55% of the patients in group 1 received Moxifloxacin; 40.91% Dexamethasone; 36.36% received Azithromycin and Ceftriaxone; 31.82% Oseltamivir; 22.73% Methylprednisolone; 18.18% Piperacillin + Tazobactam; 9.09% received Amikacin, Cefepime, Linezolid, Meropenem, and Teicoplanin; 4.55% of patients received Ampicillin, Hydrocortisone, Polymyxin B, Polymyxin, Sulbactam, Sulfamethoxazole + Trimethoprim, Tamiflu, and Tigecycline. No patients received ASA or Oxacillin. In group 2, 27.27% of patients received Piperacillin + Tazobactam and Moxifloxacin; 18.18% took no medication; 18.18% received ASA; 9.09% received Azithromycin, Ceftriaxone, Methylprednisolone, Oseltamivir, Oxacillin, and Teicoplanin. Ampicillin, Amikacin,

Cefepime, Dexamethasone, Hydrocortisone, Linezolid, Meropenem, Polymyxin B, Polymyxin, Sulbactam, Sulfamethoxazole + Trimethoprim, Tamiflu, and Tigecycline were not administered to patients in this group (Table 2). Comparing both groups, only Dexamethasone administration was statistically significant, with 40.91% of patients taking this drug in group 1 versus 0% in group 2 ($p < 0.05$; Table 3).

Table 3. Absolute and percentage frequencies (in parentheses) of drugs prescribed to patients in groups 1 and 2

Variable	Group 1 (case)	Group 2 (control)	p-value
Ampicillin	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
ASA	0 (0%)	2 (18.18%)	0.10
Amikacin	2 (9.09%)	0 (0%)	0.55
Azythromycin	8 (36.36%)	1 (9.09%)	0.21
Cefepime	2 (9.09%)	0 (0%)	0.54
Ceftriaxone	8 (36.36%)	1 (9.09%)	0.21
Dexamethasone	9 (40.91%)	0 (0%)	0.03*
Hydrocortisone	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Linezolid	2 (9.09%)	0 (0%)	0.55
Methylprednisolone	5 (22.73%)	1 (9.09%)	0.63
Meropenem	2 (9.09%)	0 (0%)	0.55
Moxifloxacin	12 (54.55%)	3 (27.27%)	0.27
No medication	0 (0%)	2 (18.18%)	0.11
Oseltamivir	7 (31.82%)	1 (9.09%)	0.23
Oxacillin	0 (0%)	1 (9.09%)	0.34
Piperacilin	4 (18.18%)	3 (27.27%)	0.66
Polymyxin B	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Polymyxin	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Sulbactam	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Sulfamethoxazole + Trimethoprim	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Tamiflu	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00
Tazobactam	4 (18.18%)	3 (27.27%)	0.65
Teicoplanin	2 (9.09%)	1 (9.09%)	1.00
Tigecycline	1 (4.55%)	0 (0%)	1.00

p-value of the Monte Carlo method

* statistically significant difference

Periodontal parameters and biochemical data

When comparing the periodontal parameters, it was noted that BoP and GCF had significantly higher means in Group 2 than in Group 1 ($p < 0.05$; Table 4). In addition, these patients also had higher mean leukocyte counts than those in Group 1 ($p < 0.05$; Table 4).

Table 4. Mean $\pm$ standard deviation of periodontal parameters and biochemical data of patients in groups 1 and 2

Variable	Group 1 (case)	Group 2 (control)	p-value
PI	42.77 $\pm$ 30.18	41.81 $\pm$ 34.56	1.00 ²
BoP	6.03$\pm$6.43	13.35$\pm$10.11	0.049^{2*}
CPD	1.67 $\pm$ 0.40	1.95 $\pm$ 0.49	0.10 ¹
CLIN	2.07 $\pm$ 0.61	2.55 $\pm$ 0.80	0.08 ²
GCF	98.29$\pm$38.06	200.80$\pm$141.20	0.002^{1*}
Lymphocytes	1231.78 $\pm$ 614.97	1396.09 $\pm$ 518.99	0.34 ²
Hemoglobin	11.23 $\pm$ 2.42	9.90 $\pm$ 2.20	0.13 ¹
Leukocytes	12134.48$\pm$5541.51	15261.82$\pm$5351.10	0.049^{2*}
Platelets	227608.80 $\pm$ 149870.53	236570.07 $\pm$ 130485.45	0.87 ¹
Glucose	135.39 $\pm$ 57.78	125.18 $\pm$ 34.62	0.83 ²
PCR	12.87 $\pm$ 11.33	13.67 $\pm$ 12.75	0.90 ²

¹ p-value of the t-test² p-value of Mann-Whitney-U test

* statistically significant difference

Correlation between periodontal parameters and biochemical data

In Group 1 patients, it was possible to observe that when relating the age of patients with the CLIN and Hemoglobin, there is a positive association ($p < 0.05$; positive association coefficient), showing that as age increases, the values of CLIN (association coefficient (AC) = 0.63; strong relationship; Table 6) and Hemoglobin (AC = 0.42; regular association; Table 5) also increase. It was also possible to observe that when the PI increases, the GCF also increases (AC = 0.52, regular relationship; Table 5). Leukocytes and Glucose also tend to increase their values when BoP increases (AC = 0.52 and 0.62, regular and strong associations respectively; Table 5). In addition, when the number of platelets increases, there is also an increase in lymphocytes (AC = 0.54; regular association; Table 5). The same occurs for Leukocytes and Glucose (AC = 0.44; regular association; Table 5).

In Group 2 patients, there was a strong association between age and IP (AC = 0.71); between CPD and CLIN (AC = 0.66) and between CLIN and GCF (AC = 0.78) (Table 6). This means that, by increasing age, PI also increases; by increasing CPD, CLIN also increases, and by increasing CLIN, GCF values also increase.

Table 5. Correlation matrix of patients in Group 1 (Case)

Variables	Age	PI*	BoP*	CPD	CLIN*	GCF	Lymphocytes *	Hemoglobin	Leukocytes*	Platelets	Glucose *	PCR*
Age	-	0.02	-0.22	0.04 ^P	0.63	0.00 ^P	-0.35	0.42^P	0.09	-0.37 ^P	0.09	-0.08
PI*	0.02	-	0.05	-0.02	-0.07	0.52	0.25	0.18	0.32	0.19	0.34	0.31
BoP*	-0.22	0.05	-	0.25	-0.32	-0.32	0.10	0.15	0.52	-0.15	0.62	0.14
CDP	0.04 ^P	-0.02	0.25	-	0.33	-0.10 ^P	-0.14	-0.13 ^P	0.17	-0.13 ^P	0.33	-0.04
CLIN*	0.63	-0.07	-0.32	0.33	-	0.17	-0.35	-0.20	-0.28	-0.33	-0.18	-0.01
GCF	0.05 ^P	0.52	-0.32	-0.10 ^P	0.17	-	-0.01	-0.24	-0.04	0.09	-0.04	0.32
Lymphocytes *	-0.35	0.25	0.10	-0.14	-0.35	-0.01	-	0.09	0.01	0.44	-0.04	-0.03
Hemoglobin	0.42^P	0.18	0.15	-0.13 ^P	-0.20	-0.18 ^P	0.09	-	0.38	-0.10 ^P	0.39	-0.18
Leukocytes *	0.09	0.32	0.52	0.17	-0.28	-0.04	0.01	0.38	-	0.01	0.54	0.09
Platelets	-0.37	0.19	-0.15	-0.13 ^P	-0.33	0.12 ^P	0.44	-0.10 ^P	0.01	-	-0.03	0.00
Glucose*	0.09	0.34	0.62	0.33	-0.18	-0.04	-0.04	0.39	0.54	-0.03	-	0.05
PCR*	-0.08	0.31	0.14	-0.04	-0.01	0.32	-0.03	-0.18	0.09	0.00	0.05	-

Values in bold are different from 0 with a significance level of alpha=0.05

^P Pearson's Correlation Coefficient

* Variables with non-normal data distribution

Table 6. Correlation matrix of patients in Group 2 (Control)

Variables	Age	PI*	BoP*	CPD	CLIN*	GCF	Lymphocytes *	Hemoglobin	Leukocytes*	Platelets	Glucose *	PCR*
Age	-	0.71	-0.05	0.22 ^P	0.15	0.06 ^P	-0.08	0.54 ^P	0.01	-0.31 ^P	-0.06	-0.12
PI*	0.71	-	0.00	0.26	0.34	0.24	-0.51	0.14	0.01	-0.47	0.26	-0.07
BoP*	-0.05	0.00	-	0.42	0.36	0.20	-0.10	0.11	-0.40	-0.32	0.08	0.00
CDP	0.22 ^P	0.26	0.42	-	0.66	0.52 ^P	-0.10	0.10 ^P	0.05	-0.25 ^P	0.37	-0.08
CLIN*	0.15	0.34	0.36	0.66	-	0.78	-0.32	0.25	-0.23	0.09	0.06	0.02
GCF	0.06 ^P	0.24	0.20	0.52 ^P	0.78	-	-0.34	-0.22 ^P	-0.27	-0.06 ^P	-0.06	-0.35
Lymphocytes *	-0.08	-0.51	-0.10	-0.10	-0.32	-0.34	-	0.41	0.57	0.41	-0.25	0.19
Hemoglobin	0.54 ^P	0.14	0.11	0.10 ^P	0.25	-0.22 ^P	0.41	-	0.01	-0.15 ^P	-0.10	0.00
Leukocytes *	0.01	0.01	-0.40	0.05	-0.23	-0.27	0.57	0.01	-	0.42	0.32	0.13
Platelets	-0.31 ^P	-0.47	-0.32	-0.25 ^P	0.09	-0.06 ^P	0.41	-0.15 ^P	0.42	-	-0.24	0.14
Glucose*	-0.06	0.26	0.08	0.37	0.06	-0.06	-0.25	-0.10	0.32	-0.24	-	0.16
PCR*	-0.12	-0.07	0.00	-0.08	0.02	-0.35	0.19	0.00	0.13	0.14	0.16	-

Values in bold are different from 0 with a significance level of alpha=0.05

^P Pearson's Correlation Coefficient

* Variables with non-normal data distribution

Discussion:

A growing body of evidence reveals that the male sex is a risk factor for more severe illness, including death. Globally, approximately 60% of COVID-19 deaths are reported in men, and a cohort study of 17 million adults in England reported a strong association between male sex and risk of death from COVID-19 (hazard ratio of 1.59, 95% confidence interval)

(Takahashi et al., 2020). In the present study, most patients in group 1 (case) were also male, with a prevalence of 86.36% (Table 1).

Asia and Europe identified older age, male gender, and chronic diseases such as diabetes, hypertension, obesity, coronary artery disease, and heart failure as risk factors associated with worse outcomes (Palaodimos et al., 2020). In this study, the mean age of patients in the COVID-19 group was 55 years, and the most frequent comorbidity was SAH, for 36.36% of patients, and in the control group (54.55%), with no statistical difference between the two groups. In fact, there were no significant differences between the frequencies of comorbidities or habits between the groups, showing that the only determining factor between the groups was COVID-19.

Infectious and inflammatory links between respiratory disease and periodontitis may also represent potential factors associated with exacerbation of respiratory distress in COVID-19. Although the causal link is unclear, periodontal disease could increase the severity of COVID-19 by causing microbial dysbiosis, bacterial superinfection, host hyperresponsiveness, and overstimulation of the immune system. Along with other systemic conditions, periodontitis may increase the inflammatory response and cytokine storm. Likely, environmental, microbial, and inflammatory factors together contribute to disease progression (Sukumar and Tadeipalli, 2021).

In this regard, the anti-inflammatory properties of corticosteroids, which include reducing systemic inflammation, exudative fluid in lung tissue and preventing alveolar damage, thereby improving hypoxia and minimizing the risk of respiratory failure, led to corticosteroids being thought of in COVID-19 as a means of preventing cytokine storm. Since this usually happens in the first 5 to 7 days, ideally, steroid therapy should be tried in this period, particularly at the onset of dyspnea or even earlier, to prevent the progression of the cytokine storm. Dexamethasone has higher glucocorticoid activity and has been one of the main corticosteroids used in the treatment of COVID-19. The most robust data among corticosteroids came with dexamethasone in the RECOVERY trial, which showed the most significant mortality benefit with low-dose dexamethasone, showing a 35% reduction in mortality among the sickest patients on invasive mechanical ventilation and a 20% reduction in mortality among patients on oxygen therapy (with or without non-invasive ventilation) (Singh et al., 2020).

In this study, the only medication with a statistical difference between the groups was dexamethasone, administered to 40.91% of patients in group 1 versus 0% in group 2 (Table 3). These values found in group 1 may justify the periodontal parameters of BoP and GCF

having significantly higher means in group 2 than in group 1, besides there being no significant differences in PI, CPD, and CLIN, since corticosteroids, including dexamethasone, have anti-inflammatory properties, including the reduction of systemic inflammation. Current studies (Badran et al., 2020; Fernandes et al., 2021) suggest that the periodontal pocket epithelium may be a focal point of infection for SARS-CoV-2 and, therefore, periodontal therapy could help minimize the systemic spread of the virus. None of the groups studied underwent periodontal treatment; however, dexamethasone therapy for COVID-19 patients (group 1) may have suppressed periodontal inflammation, justifying the results presented in Table 4. In addition, it is worth mentioning that the collections of periodontal parameters were performed, in most patients, after three days of hospitalization due to the patient's hemodynamic instability in the first days, also justifying the suppression of the inflammatory gingival pattern in these patients.

Zheng et al. (2020) reported high neutrophil counts and lower lymphocyte counts in patients with severe COVID-19 than those with mild symptoms. In this study, neutrophil counts were not evaluated; however, lower lymphocyte counts were observed in patients with COVID-19 than in the group without the disease, but with no significant difference (Table 4) and no correlation with periodontal parameters (Tables 5 and 6). On the other hand, the leukocyte count was significantly lower in the group with COVID-19 compared to the control group. According to Sukumar and Tadeipalli (2021), local inflammation can spread to the systemic circulation causing sepsis, thrombocytopenia, leukopenia, and hyperthermia, justifying the periodontal parameters and leukocyte count data found in this study (Table 4).

In the study by Marouf et al. (2021), the results for patients with fatal COVID-19 were significantly associated with higher blood concentrations of D-dimer, white blood cells, and PCR, and lower lymphocyte concentrations. In addition, ICU patients and those who required assisted ventilation had elevated blood levels of PCR and D-dimer. Patients with COVID-19 and periodontitis also had significantly higher leukocyte and PCR blood levels than those without periodontitis, indicating systemic inflammation as a possible link in this association.

The relationships between COVID-19 and periodontal disease may be mediated by altered cytokine responses following viral replication. Further clinical trials evaluating periodontal conditions in patients with COVID-19 are needed to determine the exact mechanisms. Considering that poor oral hygiene can exacerbate SARS-CoV-2 infection, it is essential to maintain good oral hygiene and periodontal health to preserve overall health (Sukumar and Tadeipalli, 2021).

Conclusion:

Within the limits of this study and based on the clinical significance of the results found, it is concluded that there was a reduction in the periodontal inflammatory profile of patients with COVID-19. Considering that the sample studied was small, it is suggested that dexamethasone therapy in the group of patients with COVID-19 may have led to the suppression of periodontal inflammation.

Acknowledgments

This study had financial support from the State University of Western Paraná - UNIOESTE and CAPES. (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel).

The authors of this study are really grateful to the nurse responsible for the ICU-COVID-19 (HUOP) Joabe Candido Ferreira and for the physiotherapists Erica Fernanda Osaku and Claudia Rejane Lima de Macedo Costa.

Ethical Approval

According to Resolution 466/12 of the National Health Council, regarding research involving human beings, this study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Western Paraná State University - UNIOESTE, Report no.: 4.103.880. The objective and nature of the study were explained, by telephone contact, to all companions/guardians of the patients, and they were included as study participants after agreeing and signing the informed consent form (ICF).

Conflict of Interest

The authors declare that they have no competing interests

References:

- Badran, Z., Gaudin, A., Struillou, X., Amador, G., Soueidan, A. (2020). Periodontal pockets: a potential reservoir for SARS-CoV2? *Med Hypotheses*, v. 143. doi: [10.1016/j.mehy.2020.109907](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907)
- Fernandes, M. B., Dolhnikoff, M., Maia, G. V. A., Sendyk, D. I., Zarpellon, A., Gomes, S. C., Duarte-Neto, A. N., Pinho, J. R. R., Gomes-Gouvêa, M. S., Sousa, S. C. O. M., Mauad, T., Saldiva, P. H. N., Braz-Silva, P. H. & Silva, L. F. F. (2021). Periodontal tissues are targets for

SARS-CoV-2: a post-mortem study. *J Oral Microbiol*, v. 13.doi: [10.1080/20002297.2020.1848135](https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1848135)

Lagos, M. L. P., Sant'Ana, A. C. P., Greggi, S. L. A., Passanezi, E. (2011). Keratinized gingiva determines a homeostatic behavior of gingival sulcus through transudation of gingival crevice fluid. *International Journal of Dentistry*, v. 10, p. 1155.doi: [10.1155/2011/953135](https://doi.org/10.1155/2011/953135)

Larvin, H., Wilmott, S., Wu, J., Kang, J. (2020). The impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic. *Frontiers in Medicine*, v. 7. doi: [10.3389/fmed.2020.604980](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.604980)

Marouf, N., Cai, W., Said, K. N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V. R., Hssain, A. A., Nicolau, B., Sanz, M., Tamimi F. (2021) Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: a case-control study. *J Clin Periodontol.*, v. 48. doi: [10.1111/jcpe.13435](https://doi.org/10.1111/jcpe.13435)

O'Leary, T. J., Drake, R. B., Naylor, J. E. (1972) The plaque control record. *Journal of Periodontology*, v. 43, n. 1, p. 38. doi: [10.1902/jop.1972.43.1.38](https://doi.org/10.1902/jop.1972.43.1.38)

Palaiodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J., Arora, S., Southern, W. N., Mantzoros, C. S. (2020). Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism Clinical and Experimental*, v. 108. doi: [10.1016/j.metabol.2020.154262](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262)

Pimentel, S. P., Casati, M. Z., Ribeiro, F. V., Corrêa, M. G., Franck, F. C., Benatti, B. B., Cirano, F. R. (2019). Impact of natural curcumin on the progression of experimental periodontitis in diabetic rats. *J Periodontal Res*, v. 00, p. 1-10. doi: [10.1111/jre.12683](https://doi.org/10.1111/jre.12683)

Singh, A. K., Majumdar, S., Singh, R., Misra, A. (2020). 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. doi: [10.1016/j.dsx.2020.06.054](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.054)

Sukumar, K., Tadepalli, A. (2021). Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J Int Med Res*, v. 49, n. 3. doi: [10.1177/03000605211002695](https://doi.org/10.1177/03000605211002695)

Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J. E., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Liu, F., Meir, A., Sun, J., Wang, E. Y., Casanovas-Massana, A., Wyllie, A. L., Vogels, C. B. F., Earnest, R., Lapidus, S., Ott, I. M., Moore, A. J., Shaw, A., Fournier, J. B., Odio, C. D., Farhadian, S., Cruz, C. D., Grubaugh, N. D., Schul, W. L., Ring, A. M., Ko, A. I., Omer, S. B., Iwasaki, A. (2020). Sex differences in immune responses that underline COVID-19 disease outcomes. *Nature*, v. 588, p. 315-320. doi: [10.1038/s41586-020-2700-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3)

Tran, D. T., Gay, I., Du, X. L., Fu, Y, Bebermeyer, R. D., Neumann, A. S., Streckfus, C., Chan, W., Walji, M. F. (2013). Assessing periodontitis in populations: a systematic review of the validity of partial-mouth examination protocols. *J of Clinical Periodontology* v. 40, p. 1064–1071. doi: [10.1111/jcpe.12165](https://doi.org/10.1111/jcpe.12165)

Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., Xu, Y., Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, v. 17, p. 533-535. doi: [10.1038/s41423-020-0402-2](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2)

2. Normas da revista:

Original Research articles must describe significant and original experimental observations and provide sufficient detail so that the observations can be critically evaluated and, if necessary, repeated. Original articles will be published under the heading of clinical periodontology, implant dentistry or pre-clinical sciences and must conform to the highest international standards in the field.

Word limit: 3,500 words maximum, excluding references.

Abstract: 200 words maximum; must be structured, under the sub-headings: Aim(s), Materials and methods, Results, Conclusion(s).

Figures/Tables: Total of no more than 7 figures and tables.

Introduction: should be focused, outlining the historical or logical origins of the study and not summarize the results; exhaustive literature reviews are not appropriate. It should close with the explicit statement of the specific aims of the investigation.

Material and Methods: must contain sufficient detail such that, in combination with the references cited, all clinical trials and experiments reported can be fully reproduced. As a condition of publication, authors are required to make materials and methods used freely available to academic researchers for their own use. This includes antibodies and the constructs used to make transgenic animals, although not the animals themselves.

Results: should present the observations with minimal reference to earlier literature or to possible interpretations.

Discussion: may usefully start with a brief summary of the major findings, but repetition of parts of the abstract or of the results section should be avoided. The discussion section should end with a brief conclusion and a comment on the potential clinical relevance of the findings. Statements and interpretation of the data should be appropriately supported by original references.

The discussion may usefully be structured with the following points in mind (modified from the proposal by [Richard Horton \(2002\), The Hidden Research Paper, The Journal of the American Medical Association, 287, 2775-2778](#)). Not all points will apply to all studies and its use is optional, but we believe it will improve the discussion section to keep these points in mind.

Summary of key finding

- Primary outcome measure(s)

- Secondary outcome measure(s)
- Results as they relate to a prior hypothesis

Strengths and Limitations of the Study

- Study Question
- Study Design
- Data Collection
- Analysis
- Interpretation
- Possible effects of bias on outcomes

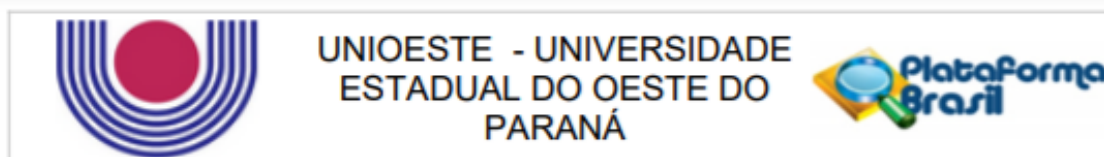
Interpretation and Implications in the Context of the Totality of Evidence

- Is there a systematic review to refer to?
- If not, could one be reasonably done here and now?
- What this study adds to the available evidence
- Effects on patient care and health policy
- Possible mechanisms

Controversies Raised by This Study Future Research Directions

- For this particular research collaboration
- Underlying mechanisms
- Clinical research

3. Aprovação do comitê de ética:



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



UNIOESTE - UNIVERSIDADE
ESTADUAL DO OESTE DO
PARANÁ



Continuação do Parecer: 4.103.880

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1566683.pdf	22/06/2020 16:05:05		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ModeloTCLEversaocorrigida.pdf	22/06/2020 16:04:31	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisaversaocorrigida.pdf	22/06/2020 16:04:10	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Outros	termodecompromisso.pdf	10/06/2020 18:31:51	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Outros	termoautorizacao.pdf	10/06/2020 18:31:14	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Outros	Instrumentocoletadedados.pdf	10/06/2020 18:30:55	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termocienciaresponsavel.pdf	10/06/2020 18:30:22	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termocienciaresponsavelcampoestudo. pdf	10/06/2020 18:30:08	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao.pdf	10/06/2020 18:28:56	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	10/06/2020 18:28:42	Patricia Oehlmeyer Nassar	Aceito

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 UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR

Município: CASCADEL

Telefone: (45)3220-3092

CEP: 85.819-110

E-mail: cep.prppg@unioeste.br