

AÇÃO DE INTERLEUCINA-6 COMO MEDIADOR INFLAMATÓRIO DA DOENÇA PERIODONTAL E O POTENCIAL AGRAVAMENTO DA COVID-19

Renan do Nascimento Araujo¹ nascimento-araujo@hotmail.com

Marina Montosa Belluci Marques de Figueiredo².

Instituto Municipal de Ensino Superior de Catanduva – IMES Catanduva – S.P. Avenida Daniel Dalto, s/nº - Rodovia Washington Luis 310 – Km 382 – Cx Postal 86 CEP 15800-970 – Catanduva– S.P.

¹Graduando em Odontologia pelo Instituto Municipal de Ensino Superior – IMES Catanduva. ²Graduação em Odontologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (2006), mestrado em Periodontia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (2008) e doutorado em Odontologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara (2012). Pós doutorado pela Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho (2014).;

RESUMO

A doença do coronavírus (COVID-19) é uma doença infecciosa, tendo como agente causal o SARSCov-2 e afeta o organismo de diversas maneiras. Com o avanço das pesquisas sobre etiologia, patofisiologia e potenciais tratamentos bem como vacinas contra o coronavírus, descobertas recentes apontam para o papel potencial das tempestades de citocinas nesta infecção viral, particularmente a interleucina-6 (IL-6). Assim como no COVID-19, mas em menor proporção, a doença periodontal é responsável pelo aumento e desregulação de citocinas pró inflamatórias que desempenham um papel importante na estimulação bacteriana e na destruição do tecido. Visto isso, o trabalho sugere que o aumento da liberação de citocinas das células hospedeiras na doença periodontal esteja associado com a progressão da COVID-19. A relação entre a doença periodontal e a doença pulmonar é biologicamente plausível, acredita-se que essas citocinas sejam a base das associações entre a doença periodontal e as condições sistêmicas. Portanto, o controle da placa é essencial para evitar a troca de bactérias entre a boca e os pulmões, compreender essas associações pode ajudar a identificar indivíduos em alto risco e fornecer cuidados adequados.

O presente trabalho foi desenvolvido no formato de pesquisa bibliográfica, utilizando como base as plataformas: SciELO; Portal Caps Periódico; SIBi; Science.gov; Pubmed, etc. Para o seu desenvolvimento foram utilizadas as palavras chaves: doença periodontal e covid-19, IL-6, odontologia.

Palavras-chave: doença periodontal e covid-19, IL-6, odontologia

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease, with SARS-Cov-2 as the causative agent and affects the body in several ways. Likewise, periodontal disease is responsible for the increase and dysregulation of pro-inflammatory cytokines that play an important role in bacterial stimulation and tissue destruction. In this sense, the work suggests that the increased release of cytokines from host cells in periodontal disease is associated with disease progression in patients with COVID-19. The relationship between periodontal disease and lung disease is biologically plausible, it is believed that these cytokines are the basis of the associations between periodontal disease and systemic conditions.

This study was developed in the bibliographic research format, using the following platforms: SciELO; Periodic Caps Portal; SIBi; Science.gov; Pubmed, etc. For its development the keywords were used: periodontal disease and covid-19, IL-6, dentistry.

Keywords: periodontal disease and covid-19, IL-6, dentistry

INTRODUÇÃO

O surto global de COVID-19 causou uma crise de emergência de saúde pública, conforme declarado pela Organização Mundial da Saúde em janeiro de 2020 (ZHOU F, et al. 2020).

Enquanto até 80% dos pacientes infectados pelo SARSCoV- 2 se recuperam após sintomas leves de resfriado sem complicações maiores, 20% podem desenvolver complicações respiratórias graves que podem evoluir para síndrome de dificuldade respiratória aguda devido a capacidade do vírus de infectar células epiteliais respiratórias humanas. Cerca de 5% dos pacientes com COVID-19 requerem cuidados intensivos e ventilação mecânica (VELAZQUEZ-SALINAS L, 2019).

Pacientes com COVID-19 grave geralmente apresentam uma resposta imune exacerbada, caracterizada por níveis excessivos de citocinas pró-inflamatórias e dano generalizado aos tecidos, a chamada síndrome de tempestade de citocinas (YANG, SHEN, et al. 2020). Na verdade, a mortalidade de COVID-19 tem sido associada a níveis séricos elevados de interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR), dímero D e ferritina (CHEN et al. 2020), sugerindo uma ligação clara entre a gravidade da doença e uma hiperinflamação sem resolução causada por vírus.

Além disso, a gravidade da infecção por COVID-19 foi associada com pacientes que sofrem de comorbidades, como por exemplo hipertensão, diabetes, doença cardiovascular (WU et al. 2020), idade avançada e obesidade (ZHOU et al. 2020). No entanto, fatores de risco específicos que levam a piora do estado clínico geral do paciente ainda não foram totalmente esclarecidos.

Estudos sugerem que a cavidade oral apresenta um papel relevante tanto na transmissão e patogenicidade do SARS-CoV-2 (XU et al. 2020), mas também a prevalência de doença periodontal como um risco importante no aumento da gravidade de COVID-19. Visto isso, a alteração dos perfis de citocinas observadas na doença periodontal pode ser parte do mecanismo responsável para a associação entre doença periodontal e COVID-19.

A periodontite, ou doença periodontal, foi definida como uma doença multifatorial, causada principalmente por microrganismos gram-negativos, que estimulam a produção de citocinas próinflamatórias, secretadas pelas células do sistema imunológico (SABA-CHUJFI, et al. 2007). É uma das doenças inflamatórias crônicas não transmissíveis mais prevalentes, pois estudos epidemiológicos relataram que 50% dos adultos são afetados por doença periodontal leve a moderada, e 10% acometidos pela forma grave da doença, tornando-a a sexta mais prevalente condição que afeta a humanidade, sendo caracterizada pela destruição dos tecidos de proteção e suporte dos dentes (PETERSEN et al. 2012; KASSEBAUM et al. 2014).

O processo inflamatório que caracteriza a doença periodontal é responsável por alterações nas citocinas pró inflamatórias secretadas e presentes em nosso organismo, citocinas estas, que possuem capacidade de regular respostas do hospedeiro, e até mesmo contribuir para o agravamento de outras patologias. Entre as citocinas mais presentes na doença periodontal estão a interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e ação de interleucina-6 (IL-6).

Estudos epidemiológicos, experimentais e intervencionistas têm demonstrado que a doença periodontal também pode afetar a saúde sistêmica. Neste sentido, a doença periodontal foi independentemente associada a várias doenças crônicas, como diabetes, doenças cardiovasculares e até mortalidade prematura (SANZ et al. 2018; GENCO et al. 2020). A doença periodontal compartilha fator de risco associada com outras patologias e comportamentos, como tabagismo, estresse, dieta não saudável e pobre controle glicêmico. Entre os mecanismos específicos e vias patológicas que foram identificados ligando diretamente a doença periodontal a essas comorbidades estão a translocação de patógenos para o sangue (por exemplo, bacteremia), inflamação sistêmica e dano autoimune induzido pela própria doença (SCHENKEIN H, et al. 2020). Assim, há evidências de que o tratamento periodontal leva a uma melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, proporciona melhora no equilíbrio do metabolismo de lipídios e glicose (TEEUW et al. 2014).

Embora a doença periodontal e COVID-19 tenham sido associados a muitas comorbidades comuns, o objetivo desse estudo foi demonstrar as evidências presentes da associação direta entre essas duas doenças e suas complicações.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho de caráter analítico e qualitativo, se utilizou de uma abordagem descritiva para o fichamento da atuação do Cirurgião Dentista, em artigos, trabalhos e teses científicas, aportadas nas seguintes plataformas: SciELO; Portal Caps Periódico; SIBi; Science.gov; Pubmed, etc. Se encontra no formato de pesquisa bibliográfica e para o seu desenvolvimento foram utilizadas as palavras chaves: doença periodontal e covid-19, IL-6, odontologia.

Para isso, foram pesquisados e selecionados artigos científicos publicados, relacionado a doença periodontal e o acometimento da Covid-19, tendo como destaque a ação de IL-6 durante o processo inflamatório. Foram utilizados trabalhos que tratam os assuntos de forma individual, para compreensão e conceito, e correlacionados.

INFLAMAÇÃO NA DOENÇA PERIODONTAL, REPERCUSSÃO SISTÊMICA E AÇÃO DE INTERLEUCINA-6 (IL6)

A placa bacteriana produz uma série de resíduos metabólicos que contribuem diretamente para o dano tecidual. Estas incluem agentes nocivos, como a amônia (NH₃) e sulfeto de hidrogênio (H₂S), e ácidos carboxílicos de cadeia curta, como o ácido butírico e ácido propiônico. Estes ácidos são detectáveis no fenótipo gengival e são encontrados em concentrações crescentes à medida que a gravidade da doença periodontal se acentua. As bactérias da placa produzem proteases, que são capazes de decompor proteínas estruturais do periodonto, como o colágeno, elastina e fibronectina (CARRANZA, 2012).

A doença periodontal é caracterizada por um processo inflamatório que resulta na destruição do periodonto desencadeado por mediadores derivados da resposta imune adaptativa e inata a microrganismos no biofilme (KRAMER, 2017).

As citocinas são proteínas solúveis que se ligam às superfícies celulares através de receptores específicos, regulando a função celular e mediando interações celulares complexas envolvidos na destruição periodontal. Na doença periodontal, as citocinas causam cascatas intracelulares e mudanças fenotípicas que regulam a amplitude e gravidade da resposta do hospedeiro com interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e IL-6 sendo estas citocinas os mais extensivamente investigados (GEMMELL E, 2000).

IL-6 é uma citocina pró-inflamatória bem conhecida secretada por uma infinidade de células, incluindo monócitos, macrófagos, células endoteliais, células epiteliais, células B e T. Na doença periodontal, IL-6 é crucial para a regulação da resposta do hospedeiro à infecção, lesão e reabsorção óssea alveolar (PAN W, et al. 2019).

Na presença de inflamação no periodonto, várias células hospedeiras podem aumentar a produção de IL-6, que pode se difundir na circulação sistêmica junto com outras citocinas. Elevados níveis de IL-6 foram relatados em tecidos periodontais e saliva em pacientes. Uma vez no sangue, IL-6 e outros mediadores têm o potencial de afetar órgãos e tecidos distantes, como os pulmões, por meio da ativação de células imunes circulantes e células endoteliais, o que induz a liberação de mais mediadores e potencialmente contribui para a inflamação nos tecidos respiratórios (HOBBINS S, et al. 2017).

A entrada de patógenos orais na circulação sistêmica é outro mecanismo potencial que pode resultar na produção regulada positivamente de mediadores inflamatórios no corpo. Células endoteliais e leucócitos respondem a antígenos bacterianos circulantes com secreção de mediadores pró-inflamatórios. A exposição sistêmica contínua a antígenos bacterianos causa a formação de complexos que promovem ainda a produção de TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Além disso, em pacientes com doença periodontal, neutrófilos do sangue periférico apresentam um perfil hiperativo caracterizado pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (DIAS IHK, 2011).

A participação da IL-6 na inflamação periodontal está bem descrita na literatura através de estudos genéticos sobre polimorfismos de IL-6 e estudos avaliando os níveis de expressão de IL-6 em soro, saliva, fluido gengival e tecidos gengivais.

IMPACTO DO TRATAMENTO PERIODONTAL NOS NÍVEIS DE IL-6

D'Aiuto e colaboradores (2004) investigaram o efeito do tratamento periodontal não cirúrgico em marcadores inflamatórios séricos em 94 participantes sistemicamente saudáveis apresentando doença periodontal grave generalizada. Uma diminuição significativa na IL-6 sérica (redução média de 0,2 ng / L) e Proteína C-reativa (PCR) (redução média de 0,5 mg / L) foi observada seis meses após o tratamento. Estas descobertas foram confirmadas por outras investigações, onde os níveis séricos de IL-6 foram significativamente reduzidos após o tratamento periodontal não cirúrgico convencional em pacientes com doença periodontal crônica (SHIMADA Y, 2010).

Posteriormente, em um estudo específico, observou-se uma redução média de IL-6 de 12 ng/ml três meses após tratamento periodontal convencional, mesmo os participantes submetidos ao tratamento supragengival, raspagem e polimento (grupo controle) apresentaram IL-6 sérica significativa comparável ao grupo teste, que recebeu raspagem supra e subgengival e alisamento radicular (LOBÃO WJM, et al. 2019).

D'Aiuto et al. (2004), observou o tratamento periodontal não cirúrgico convencional em comparação com o tratamento periodontal intensivo em 40 participantes sistemicamente saudáveis. Nesta terapia, que incluiu agentes antimicrobianos locais, resultou em maiores reduções de IL-6 sérica e PCR após dois e seis meses de tratamento.

Uma recente revisão sistemática e meta-análise avaliou o efeito da terapia periodontal nos níveis de IL-6 em pacientes com diabetes. Quando participantes obesos foram excluídos, a maioria dos estudos relataram uma diminuição significativa nos níveis séricos de IL-6 em diabéticos após tratamento periodontal (LIMA R, et al. 2019).

A terapia periodontal convencional também demonstrou diminuir os níveis de IL-6 em pacientes com outras condições sistêmicas, como hipertensão, síndrome metabólica, aterosclerose e doença cardíaca coronária (MONTENEGRO MM, et al. 2019).

Em conjunto, esses achados demonstram um efeito benéfico da terapia periodontal nos níveis séricos de IL-6 e na atividade inflamatória sistêmica. A melhora nos níveis circulantes de IL-6 foi relatada para pacientes sistemicamente saudáveis e para pacientes com condições sistêmicas.

RELAÇÃO COVID-19 COM IL-6

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, e devido às altas taxas de transmissão, se espalhou catastróficamente na maioria dos países. A pandemia causada pelo vírus é inédita de acordo com a OMS e tem pressionado os sistemas de atenção primária à saúde ao redor do mundo (SPINELLI A, et al. 2020).

Embora a maioria dos casos tenha sido descrita como leve a moderada, com autolimitação semelhante aos sintomas de um resfriado ou sem sintomas, cerca de 20% dos pacientes podem desenvolver complicações mais graves que requerem hospitalização, da qual aproximadamente 5% necessitam de cuidados intensivos e ventilação mecânica. As taxas de mortalidade variam de 0,25% a 3,0% em média, sendo maiores para os indivíduos vulneráveis que apresentam certos fatores de risco, como idade acima de 70, doenças respiratórias, diabetes, doenças cardiovasculares e câncer. A causa mais frequente de mortalidade relacionada a COVID-19 é pneumonia e síndrome respiratória aguda grave, com alguns pacientes também apresentando dano cardiovascular severo. Em casos graves, as taxas de mortalidade podem ser tão altas quanto 60,5% (YANG X, 2020).

O vírus infecta as células hospedeiras por meio do receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), que é altamente expresso em vários órgãos, incluindo as glândulas salivares (XU J, et al. 2020).

Estudos sobre a doença coronavírus sugere que há uma ativação maciça de macrófagos mononucleares e Linfócitos T e liberação de mediadores inflamatórios, como IL-6. No SARS-CoV-2, IL-6 parece se ligar às células alvo, induzindo o aumento da produção de citocinas que perpetua a inflamação nos tecidos pulmonares e em outros órgãos (FU B, et al. 2020).

Alguns estudos investigaram o papel potencial dos níveis regulados positivamente de IL-6 na exacerbação de doenças virais antes da pandemia, sugerindo que IL-6 tem potencial para promover o agravamento dos sintomas clínicos e facilitar a sobrevivência do vírus (VELAZQUEZ-SALINAS L, 2019).

Assim, a IL-6 tem contribuído para a persistência viral, com a supra regulação sérica de IL-6 sendo ligada a outras infecções virais em humanos, incluindo vírus influenza e vírus da imunodeficiência humana (BORGES ÁH, 2015).

Durante a infecção, junto com IL-1 β e TNF- α , IL-6 é um mediador crucial, com potencial mecanismo biológico para o aumento da produção de IL-6 durante a infecção viral (DIENZ O, 2009).

Além disso, estudos sobre COVID-19 sugerem que níveis mais elevados de IL-6 podem piorar a troca gasosa capilar alveolar nos pulmões e a difusão de oxigênio, contribuindo potencialmente para fibrose e insuficiência pulmonar (FU B, et al. 2020).

De forma complementar, um estudo sobre os níveis de IL-6 em pacientes hospitalizados com COVID-19 sugeriu um papel importante desta citocina na previsão da necessidade de ventilação mecânica, sendo que quarenta pacientes hospitalizados com COVID-19 foram incluídos, dos quais 32,5% pioraram e necessitaram de ventilação mecânica. Houve uma forte associação entre a necessidade de ventilação e os níveis séricos de IL-6 acima de 80 pg / ml. Níveis elevados de IL-6 previram insuficiência respiratória com precisão, com maiores complicações respiratórias. Os autores destacaram que a precisão do valor de corte deve ser avaliado posteriormente devido ao pequeno tamanho da amostra (HEROLD T, et al. 2020).

Em uma meta-análise recente, com casos graves de COVID-19, estes apresentaram um aumento de 2,9 vezes nos níveis de IL-6 quando comparados aos casos leves a moderados sem complicações (COOMES EA, 2020).

ADRIAENSEN e colaboradores (2015) avaliaram biomarcadores inflamatórios e a susceptibilidade para doenças, os níveis de IL-6 destacam-se como um fator importante para tempo de sobrevivência. IL-6 é considerado um indicador altamente preditivo de mortalidade em pacientes mais velhos e pacientes com comorbidades. Por isso, IL-6 pode ser um preditor para mortalidade se tratando de COVID-19.

Confirmação adicional sobre a importância da reação inflamatória intensa em pacientes críticos de COVID-19 vêm de um relatório recente do RECOVERY Trial. Este RCT do Reino Unido incluiu 2.100 participantes num grupo utilizando dexametasona (6 mg / dia por 10 dias) e 4.300 participantes em outro grupo de cuidado padrão. Os resultados preliminares mostraram que em pacientes COVID-19 que estavam em ventiladores, a dexametasona diminuiu a mortalidade em um terço. Estudos anteriores mostraram que a dexametasona inibe a ativação das células T e desregula IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias, promovendo uma mudança na direção antiinflamatória (LEDFOORD H, 2020).

Outra linha de tratamento que está sendo investigada é o uso de esteroides inalatórios, com estudos em andamento ocorrendo nos EUA, França e Inglaterra. Os esteróides inalados são utilizados para reduzir a replicação do vírus e a inflamação nas vias aéreas, levando a menos imunossupressão do que os esteroides sistêmicos (ARMITAGE LC, 2020).

Os resultados dos estudos de COVID-19 e as opções de tratamento atuais sob investigação sugerem um papel fundamental das tempestades de citocinas na mortalidade associada a complicações COVID-19, portanto, mitigar as fontes de inflamação é fundamental para o entendimento dos mecanismos envolvidos na doença, bem como, oferecer o melhor tratamento para os pacientes.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

Por ser uma doença sem precedentes na literatura, ainda existem poucos estudos correlacionando a COVID-19 com a doença periodontal. Ainda assim, foram observados vários indícios biológicos que consideram a doença periodontal como um fator de risco para doenças respiratórias e, como tal, pode contribuir para o desenvolvimento de complicações respiratórias em pacientes com COVID-19.

Um estudo de caso-controle foi realizado envolvendo 568 pacientes, levando-se em conta pacientes que sofreram ou não complicações da COVID-19 e seu histórico de doença periodontal. Considerando pacientes que evoluíram com complicações, identificou-se que esse risco na COVID-19 foi significativamente maior entre os pacientes com doença periodontal moderada a grave em comparação com aqueles com doença periodontal mais leve ou sem doença periodontal, sendo um risco 3,5 maior para admissão em UTI, risco de 4,5 para necessidade de ventilação assistida e risco de 9 vezes maior para óbito. Além disso, os níveis sanguíneos de glóbulos brancos, dímero D e PCR foram significativamente maiores em pacientes com COVID-19 que tinham previamente doença periodontal, demonstrando um aumento dos níveis sanguíneos de

biomarcadores associados a piores desfechos da doença do coronavírus. (MAROUF N, CAI W, SAID KN, ET AL. 2021).

Existem várias hipóteses sendo estudadas afim de demonstrar quais os mecanismos responsáveis pela correlação positiva entre a doença periodontal e a COVID-19. Entre essas hipóteses estão: a aspiração de bactérias periodontopatógenas o que poderia induzir uma maior liberação de citocinas inflamatórias no trato respiratório e aumentar a virulência da COVID-19.

Assim, estudos recentes também relataram aumento nos níveis séricos de IL-6 em pacientes com COVID-19 e mostrou uma correlação positiva com a gravidade da doença. Por causa da natureza pleotrópica da IL-6, esta molécula desempenha um papel fundamental na síndrome de liberação de citocinas de pacientes com SARS-CoV-2 (SUKUMAR K, 2021).

Em outro estudo, foi avaliado o perfil de citocinas inflamatórias em pacientes com COVID-19, incluindo níveis de IL-6, IL-1b, IL-8 e TNF- α , para possivelmente prever a mortalidade em 30 dias em pacientes hospitalizados. Foi observado que a IL-6 é a citocina mais significativamente associada a mortalidade em pacientes com COVID-19. Sendo suas variações um importante sinalizador de gravidade da doença (MANDEL M, et al. 2020).

Além disso, Cruz & Ziviani, (2006), em estudo realizado evidenciaram a presença de patógenos respiratórios agregados ao biofilme dentário de indivíduos usuários de unidade de terapia intensiva (UTI). Nesse estudo os autores colheram amostras de biofilme dental e da secreção traqueal dos pacientes que desenvolveram infecções respiratórias, após o processamento do material, identificou-se que havia presença dos microrganismos *Staphylococcus* sp, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter aerogenes*, microrganismos estes que podem ser considerados como causadores de pneumonias no recinto hospitalar em UTI.

Visto isso, doença periodontal pode aumentar ainda mais a liberação de citocinas via microflora alterada, expressão de múltiplos receptores virais, e facilitar a aspiração de periodontopatógenos, o que pode agravar a condição fisiopatológica do paciente, ou por facilitação do agravamento da doença viral ou por facilitação de infecções secundária graves, como pneumonias bacterianas.

CONCLUSÃO

Níveis elevados de IL-6 podem prever a relação com COVID-19 e complicações respiratórias e a necessidade de ventilação mecânica, portanto, os dentistas devem se concentrar na eliminação de condições subjacentes que promovem a inflamação sistêmica, como doença periodontal e outras condições bucais. Bem como, a importância da higiene oral e tratamento de suporte para diminuir a carga de microrganismos bucais e a possível infecção causada por esses microrganismos. Portanto é necessário considerar sempre a saúde geral, seu grande potencial de repercussões sistêmicas e a relação com agravamento da COVID-19. Ainda são necessários mais estudos para a afirmação da correlação dessas doenças.

REFERÊNCIAS

- Adriaensen W, Mather C, Vaes B, et al. Interleukin-6 as a first-rated serum inflammatory marker to predict mortality and hospitalization in the oldest old: A regression and CART approach in the BELFRAIL study. *Exp Gerontol* 2015; 69:53–61.
- Armitage LC, Brettell R. Inhaled corticosteroids: A rapid review of the evidence for treatment or prevention of COVID-19. *Cent Evidence-Based Med Univ Oxford* 2020.
- Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, et al. Factors associated with plasma IL-6 levels during HIV infection. *J Infect Dis* 2015;212(4):585-595 . doi: 10.1093/infdis/jiv123 .
- CARRANZA Jr, NEWMAN MG, TAKEI HH, KLOKKEVOLD PR. FA,. *Periodontia clínica*. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. I. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. doi.org/10.1016/s0140 6736(20)30211-7.

Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *MedRxiv* 2020:20048058 . doi:10.1101/2020.03.30.20048058 .

Cruz F, Ziviani C. Possível relação entre a inadequada higiene oral e o aparecimento de infecções respiratórias em pacientes internados em UTI [Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação]. Belém: Universidade Federal do Pará; 2006. p. 14-69.

D’Aiuto F, et al. Periodontitis and systemic inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004;83(2):156–160 . doi: 10.1177/154405910408300214 .

Dias IHK, Matthews JB, Chapple ILC, Wright HJ, Dunston CR, Griffiths HR. Activation of the neutrophil respiratory burst by plasma from periodontitis patients is mediated by proinflammatory cytokines. *J Clin Periodontol* 2011;38(1):1-7 . doi: 10.1111/j.1600- 051X.2010.01628.x

Dienz O, Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clin Immunol* 2009;130(1):27- 33 . doi: 10.1016/j.clim.2008.08.018 .

Flemming TF. Periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999; 4(1):32-7.

Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med* 2020;18(1):164 . Published 2020 Apr 14. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3 .

Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997;14(1):112 143.doi:10.1111/j.16000757.1997.tb00194.x.

Genco, R. J., & Sanz, M. (2020). Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology* 2000, 83(1), 7–13. doi.org/10.1111/prd.12344.

Herold T, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):128–136.e4 . doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008 .

Hobbins S, Chapple I, Sapey E, Stockley R. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:1339–1349 . doi:10.2147/COPD.S127802 .

Kassebaum, N. J., Bernabe, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J., & Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: A systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*, 93(11), 1045–1053. doi.org/10.1177/0022034514 552491.

Kramer CD, Genco CA. Microbiota, immune subversion and chronic inflammation. *Front Immunol* 2017;8:255 . doi:10.3389/fimmu.2017.00255 .

Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature* 2020;582(7813):469. doi: 10.1038/d41586-020-01824-5 .

- Lima R, et al. Effect of periodontal therapy on serum levels of IL-6 in Type 2 diabetics: A systematic review. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2019;39(1):e1–e10 . doi: 10.11607/prd.3866 .
- Lobão WJM, et al. Relationship between periodontal outcomes and serum biomarkers changes after nonsurgical periodontal therapy. *An Acad Bras Cienc* 2019;91(2):e20170652 . doi: 10.1590/00013765201920170652 .
- Mandel M, Harari G, Gurevich M, et al. Cytokine prediction of mortality in COVID19 patients. *Cytokine* 2020; 134: 155190.
- Marouf N, Cai W, Said KN, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case–control study. *J Clin Periodontol*. 2021;00:1–9.
- Mehta P, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):P1033–1034 . doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0 .
- Mojon P, Budtz-Jørgensen E, Michel JP, Limeback H. Oral health and history of respiratory tract infection in frail institutionalised elders. *Gerodontology*. 1997;14(1):9-16.
- Molayem S, Pontes CC. The Mouth-COVID Connection: Il-6 Levels in Periodontal Disease — Potential Role in COVID-19-Related Respiratory Complications [published online ahead of print July 30, 2020]. *J Calif Dent Assoc* doi: 10.35481/jcda-48-10-01.
- Montenegro MM, et al. Randomized controlled trial of the effect of periodontal treatment on cardiovascular risk biomarkers in patients with stable coronary artery disease: Preliminary findings of 3 months. *J Clin Periodontol* 2019;46(3):321–331 . doi: 10.1111/jcpe.13085 .
- Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci* 2019;11(3):1–13 . doi:10.1038/s41368-019-0064-z.
- Petersen, P. E., & Ogawa, H. (2012). The global burden of periodontal disease: Towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology* 2000, 60(1), 15–39. doi.org/10.1111/j.16000757.2011.00425.x
- Saba-Chujfi E, Santos Pereira SA, Saba MEC, Saba AK. Medicina periodontal: uma visão integrada. In: Ottoni J. *Cirurgias plásticas periodontais e periimplantares*. São Paulo: Santos; 2007.p.241- 83.
- Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R. T., Graziani, F., Herrera, D., Jepsen, S., Leone, L., Madianos, P., Mathur, M., Montanya, E., Shapira, L., Tonetti, M., & Vegh, D. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 138–149. doi.org/10.1111/jcpe.12808.
- Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R., & Sanz, M. (2020). Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology* 2000, 83(1), 90–106. doi.org/10.1111/prd.12304.
- Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol* 2010;81(8):1118–1123 . doi: 10.1902/jop.2010.090741 .

- Sohrabi C, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020;76:71–76 . doi: 10.1016/j.ijvsu.2020.02.034.
- Sukumar K, Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J Int Med Res.* 2021 Mar;49(3):3000605211002695. doi: 10.1177/03000605211002695. PMID: 33745336; PMCID: PMC7989136.
- Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg* 2020;107(7):785787 . doi: 10.1002/bjs.11627 .
- Teeuw, W. J., Slot, D. E., Susanto, H., Gerdes, V. E. A., Abbas, F., D'Aiuto, F., Kastelein, J. J. P., & Loos, B. G. (2014). Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: A systematic review and metaanalysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(1), 70–79. doi.org/10.1111/jcpe.12171.
- Torumtay G, Kırzioğlu FY, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *J Periodontal Res* 2016;51(4):489–498 . doi: 10.1111/jre.12328 .
- Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca M V. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol* 2019;10:1057 . doi:10.3389/fmicb.2019.01057 .
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L. I., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., ... Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934 doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Xu J, Li Y, Gan F, Du Y, Yao Y. Salivary glands: Potential reservoirs for COVID-19 asymptomatic infection. *J Dent Res* 2020 99(8):989 . doi: 10.1177/0022034520918518 .
- Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Wei J., Huang F., Wang F., Li G., Li Y., Xing L., Peng L., Yang M., Cao M., Zheng H., Wu W., Zou R., Li D., Xu Z., Wang H., Zhang M., Zhang Z., Gao G. F., Jiang C., Liu L., Liu Y.(2020). Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 119 127.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027>
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARSCoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475-481 . doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):P1054–1062.doi:10.1016/S01406736(20)30566-3.
- Zhou SY, Duan XQ, Hu R, Ouyang XY. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum levels of TNFa, IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. *Chin J Dent Res* 2013;16(2):145–151 .10-01.