



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA DE LAGARTO

LORENA PAIXÃO DE JESUS

COMORBIDADE ENTRE A RESPOSTA IMUNE DA COVID-19 E DAS
LESÕES ENDODÔNTICAS

LAGARTO-SE

2021

LORENA PAIXÃO DE JESUS

Trabalho apresentado ao Departamento de Odontologia de Lagarto (DOL) da Universidade Federal de Sergipe como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Carlos Eduardo Palanch Repeke

LAGARTO-SE

2021

DEDICATÓRIA

“Dedico este trabalho à minha querida Tia Vanderlea (in memoriam), que, como uma mãe, sempre apoiou todos os meus projetos e vibrou a cada conquista minha. Cujo empenho em apoiar minha vida acadêmica sempre me motivaram. Aqui estão os resultados dos seus esforços. Com todo amor e muita gratidão.”

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Sou grata a todos os professores que contribuíram com a minha trajetória acadêmica, especialmente ao ***Prof. Dr. Carlos Eduardo Palanch Repeke***, responsável pela orientação do meu projeto.

AGRADECIMENTOS

Ao professor e orientador deste trabalho, Dr, Carlos Eduardo Palanch Repeke agradeço pela confiança e atenção nos momentos necessários.

Ao Prof. Dr. Daniel Maranha pela confiança e exemplo.

À minha querida mãe Cristina, que sempre me deu todo o amor e carinho do mundo, e por não medir esforços na realização dos meus sonhos.

Ao meu querido Pai José Pereira, por toda a confiança depositada em mim.

À minha avó Valdice, que é meu maior exemplo de força e coragem. E ao meu irmão Leonardo por toda amizade e carinho que sempre me dá.

Ao meu noivo e melhor amigo Edclécio, por todo amor e carinho, tornando essa caminhada mais leve.

À todos os funcionários da Clínica Escola por todo apoio e por proporcionaram um ambiente propício para o desenvolvimento do meu trabalho durante o curso.

Muito Obrigada!

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

À **Universidade Federal de Sergipe (UFS)**, em especial ao Departamento de odontologia de Lagarto (DOL).

RESUMO

COMORBIDADE ENTRE A RESPOSTA IMUNE DA COVID-19 E DAS LESÕES ENDODÔNTICAS

O COVID-19 está associado a uma resposta inflamatória exacerbada causada por uma infecção pelo vírus SARS-CoV-2, que pode estar associada a inflamações sistêmicas. Lesões de origem endodônticas e periodontite são duas condições comuns encontradas na cavidade oral com envolvimento sistêmico que compartilham mecanismos patológicos que envolvem respostas inflamatórias exacerbadas semelhantes ao COVID-19. Portanto, o objetivo deste trabalho consiste em elucidar a comorbidade entre a resposta imune da covid-19 e das lesões endodônticas. Essa revisão teve como base, estudos em língua portuguesa e inglesa pesquisados no intervalo de tempo entre fevereiro e maio de 2021, em plataformas de base de dados científicos e revistas digitais. Os dados adquiridos a partir da análise dos artigos serão comparados e discutidos na presente revisão.

Palavras-chave: Resposta imune; Inflamação; Citocinas; COVID-19; Lesões endodônticas.

ABSTRACT

COMORBITY BETWEEN THE IMMUNE RESPONSE OF COVID-19 AND ENDODONTIC LESION

COVID-19 is associated with an exacerbated inflammatory response caused by an infection by the SARS-CoV-2 virus, which can be associated with systemic inflammation. Lesions of endodontic origin and periodontitis are two common conditions in the oral cavity with systemic involvement that share pathological mechanisms which involve exacerbated inflammatory responses similar to COVID-19. Therefore, this work aims to elucidate comorbidity between the immune response of COVID-19 and endodontic lesions. This review was based on studies in Portuguese and English researched in the time interval between February and May 2021, in scientific database platforms and digital journals. The data acquired from the analysis of the articles will be compared and discussed in this review.

Keywords: Immune response, Cytokines, COVID-19, endodontic lesion, inflammation

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS	13
3. METODOLOGIA	13
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
4.1. O SARS-CoV-2 e a doença COVID-19	13
4.1.1. Estrutura do vírus SARS-CoV-2.....	13
4.1.2. Epidemiologia da COVID-19.....	14
4.1.3. Fisiopatologia da COVID-19.....	15
4.2. Infecção endodôntica.....	16
4.2.1. Etiopatologia da infecção endodôntica.....	16
4.2.2 Biofilme endodôntico e a resposta imune.....	17
5. DISCUSSÃO.....	19
6. CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS.....	22

1. INTRODUÇÃO

No ano de 2020 ocorreu o surgimento de uma pandemia global, o COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, que teve sua primeira aparição no final de 2019 na cidade de Wuhan, Província de Hubei, na China e desde então se espalhou pelo mundo e se tornou uma grande ameaça à saúde pública global. Após 16 meses de disseminação do novo corona vírus, passamos a marca de 123.902.242 casos confirmados de COVID-19, incluindo 2.727.837 mortes por Covid-19 – dados registrados em 24/03/21 (WHO, 2021). Concomitantemente, seus impactos negativos vêm abalando a economia e o Sistema de saúde global.

O SARS-CoV-2 é um vírus da família do corona vírus responsável pela doença denominada como COVID-19. Este vírus é relatado como sendo transmitido entre humanos através do contato direto, gotículas de aerossol, via fecal-oral e fômites intermediários de pacientes sintomáticos e assintomáticos durante o período de incubação. A doença é caracterizada por febre, tosse seca, dispneia e diarreia em aproximadamente 25% dos pacientes que não apresentam sinais respiratórios superiores, como espirros ou dor de garganta. Em casos graves, a doença é caracterizada por pneumonia, acidose metabólica, choque séptico e sangramento (HELMY *et al.*, 2020). A replicação viral primária presume-se que ocorra no epitélio da mucosa da parte superior trato respiratório (cavidade nasal e faringe), com posterior multiplicação no trato respiratório inferior e mucosa gastrointestinal, dando origem a uma ligeira viremia (DUAN, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus encapsulado, revestido por uma bicamada fosfolipídios de proteínas inseridas, sendo a mais importante delas, a glicoproteína S (*Spike protein*) responsável pelo reconhecimento da proteína alvo na célula hospedeira viabilizando a fusão com a membrana celular da célula do hospedeiro. Dessa forma O SARS-CoV-2 se liga a proteína específica, a enzima conversora de angiotensina (ECA)-2 para adesão e posteriormente entrada do microrganismo na célula do hospedeiro. Ao se ligar a proteína ECA-2 na superfície da célula, proteínas de fusão e do envelope viral podem se ligar ao receptor TLR-4, conhecido por reconhecer LPS de bactérias gram-negativas. Após ativado, o receptor gera dois diferentes tipos de sinalização, a primeira via é a dependente do fator mielóide de diferenciação 88 (MyD88), que ativará o fator de transcrição nuclear Kappa B (NFκB) responsável pela transcrição de citocinas inflamatórias, como a interleucina (IL)- 6, o fator de necrose tumoral (TNF)- α e o receptor da IL-1 β . A segunda via é independente de MyD88, na qual o fator de transcrição

regulatório de interferon (IRF3) é ativado, que é responsável pela transcrição da vasta família de interferons do tipo 1 (VIEIRA; BEZERRA; REPEKE, [S.d]). Se por um lado a ativação de TLR-4 pode atuar como receptor que compete com a ECA-2 pela proteína S1 do vírus podendo atuar impedindo a invasão viral, em contra partida gera uma cascata de citocinas inflamatórias, as quais em grande quantidade podem complicar o estado de saúde do paciente infectado (VIEIRA; BEZERRA; REPEKE, [S.d]).

Uma vez o vírus no endossomo, três receptores TLRs podem atuar na identificação do invasor, TLR-7, TLR-8 (que detectam ssRNA) e TLR-3 (que reconhece dsRNA) (VIEIRA, BEZERRA e REPEKE, [S.d]) O receptor TLR-7 ativa uma via que passa pela proteína intracelular TRAF6 e termina no fator de transcrição IRF7, responsável pelo mecanismo de produção de IFNs do tipo I (IFN- α e IFN- β) e do tipo III (IFN- γ), apresentando um papel importante na defesa da célula contra o vírus. Por sua vez, o TLR-8 apresenta uma via de sinalização similar ao TLR-4, aumentando a expressão de citocinas e quimiocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6, -8 e -12). TLR-3 ao reconhecer seu ligante, ativa a proteína intracelular TRAF6 que, posteriormente, se divide ativando dois diferentes fatores de transcrição (IRF3 e NFkB). Ao ativar IRF3, a ligação ao receptor TLR-3 irá transcrever e depois traduzir IFNs do tipo I (VIEIRA; BEZERRA; REPEKE, [S.d]).

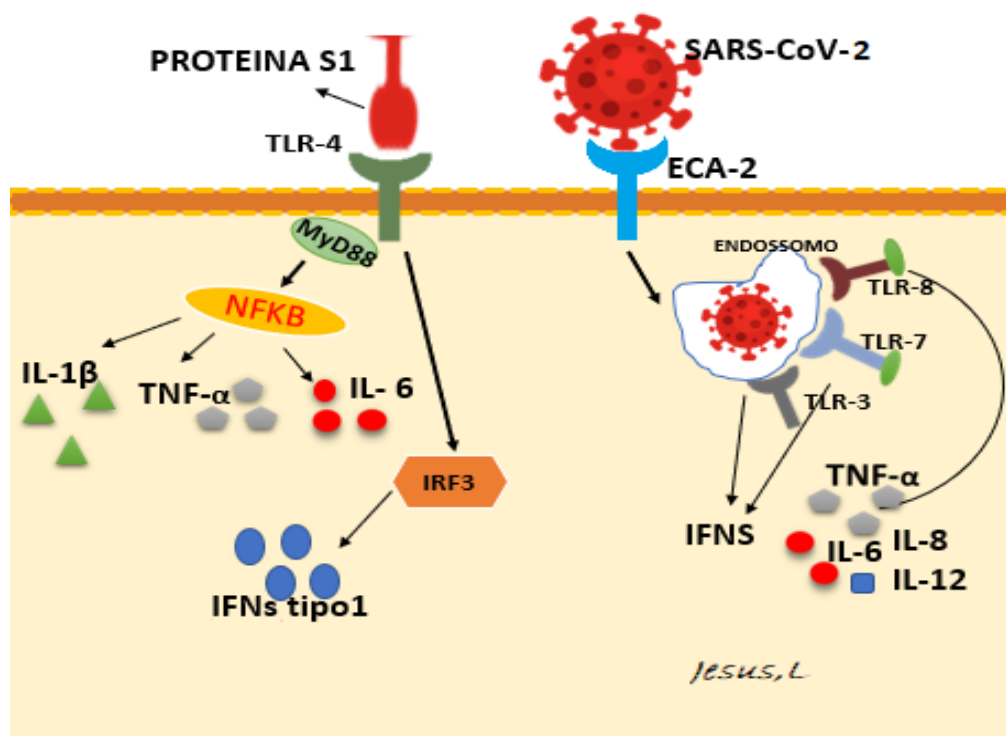


Fig-1. Representação esquemática da resposta imunológica da célula à infecção do vírus SARS-CoV-2, modificado de (VIEIRA; BEZERRA; REPEKE, [S.d]).

Os achados clínicos mostraram respostas inflamatórias exuberantes durante a infecção por SARS-CoV-2, resultando ainda em inflamação pulmonar descontrolada, provavelmente uma das principais causas de letalidade (DUAN, 2020), sugerindo uma ligação clara entre a gravidade da doença e uma hiperinflamação sem resolução causada por vírus. A gravidade da infecção por COVID-19 foi associada a pacientes que sofrem de comorbidades (por exemplo, hipertensão, diabetes, doença cardiovascular) idade avançada e obesidade (WU *et al.*, 2020). Além de evidências recentes que sugerem, um papel relevante da mucosa oral na transmissão e patogenicidade do SARS-CoV-2 (XU *et al.*, 2020), embora a exposição da doença oral como um risco de aumento da gravidade de COVID-19 não foi demonstrada.

Apesar do papel da cavidade oral no COVID-19 se apresente controverso, lesões periapicais de origem endodôntica e periodontite são duas condições comuns encontradas na cavidade oral que compartilham mecanismos patológicos que envolvem respostas inflamatórias exacerbadas.

As lesões de origem endodôntica estão associadas à contaminação bacteriana e necrose da polpa dentária. Dependendo da intensidade e duração do evento iniciador, a lesão inflamatória pulpar e periapical podem se desenvolver de maneira crônica ou aguda. Embora a resposta imune local tenha como objetivo a prevenção contra a invasão microbiana, por outro lado, resulta em dano tecidual. Diversos fatores têm sido relacionados à inflamação periapical e estimulação da reabsorção óssea, dentre eles, destacam-se os componentes bacterianos, principalmente o LPS, os mediadores de defesa do hospedeiro, como citocinas (IL-1, IL-1 β , TNF-, TNF- β e IL-6), derivados do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos) e os complexos antígeno-anticorpo (SILVA *et al.*, 2010).

Entretanto, essas reações inflamatórias não estão restritas à região periapical, uma vez que os microrganismos e seus subprodutos e os mediadores da inflamação produzidos localmente podem se disseminar via corrente sanguínea, atingindo diversos tecidos do organismo. Estudos afirmam que a inflamação endodôntica crônica e dos tecidos periapicais podem induzir ou perpetuar uma inflamação sistêmica elevada, contribuindo para o aumento da resistência à insulina e baixo controle glicêmico (SEGURA-EGEA *et al.*, 2012) além disso, essas infecções bucais exacerbadas podem atingir a região da cabeça e pescoço, sistema cardiovascular, Sistema respiratório, sistema gastrointestinal e levar à ocorrência de parto prematuro de bebês com baixo peso (SILVA *et al.*, 2010).

Embora a infecção de origem endodôntica e a COVID-19 tenham sido associadas a muitas comorbidades comuns, não há evidências de uma possível associação direta entre essas duas doenças.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Elucidar a comorbidade entre a resposta imune da covid-19 e das lesões endodônticas.

2.2. Específicos

- ☐ Esclarecer a resposta inflamatória da COVID-19.
- ☐ Esclarecer a resposta inflamatória de infecções endodônticas.
- ☐ Identificar a associação entre a COVID-19 e a infecção endodôntica.

3. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura que teve como base o estudo de trabalhos acadêmicos em língua portuguesa e inglesa pesquisados no intervalo de tempo entre fevereiro e maio de 2021. A busca pelos artigos ocorreu de forma online, utilizando os descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Immune response, Cytokines, COVID-19, endodontic lesion, inflammation. As bases de dados eletrônicas empregadas para a seleção dos artigos foram: Pubmed e google acadêmico. Foram eleitos artigos entre 1990 e 2021, disponíveis nas bases de dados indicadas, escritos na língua inglesa e portuguesa, que se enquadrassem nos objetivos deste trabalho. Os artigos incluídos reuniram informações sobre causas, diagnóstico, microbiologia e análise imunológica da infecção endodôntica e da COVID-19. Utilizou-se livros, com a finalidade de consultar a literatura básica e assim, desenvolver certos tópicos.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. O SARS-CoV-2 e a doença COVID-19

4.1.1. Estrutura do vírus SARS-CoV-2

Corona vírus são vírus de RNA de fita simples envelopados que podem infectar uma ampla gama de hospedeiros incluindo espécies de mamíferos aviários, selvagens, domésticos e humanos. SARS-CoV-2 é um novo β -coronavírus e está intimamente relacionado ao SARS-CoV. Ele é o sétimo membro dos Coronaviridae conhecido por infectaram humanos até agora. COVID-19 é a terceira doença zoonótica causada por corona vírus para afetar humanos de forma grave, após Síndrome Aguda respiratória (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) causadas pelos vírus, SARS-CoV e MERSCoV, respectivamente (COSTELA-RUIZ *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 é um vírus encapsulado, isso equivale a dizer que a partícula viral (*vírião*) possui uma membrana revestindo o vírus, que tem um formato icosaedro. Essa membrana é constituída por uma bicamada de fosfolipídios, com algumas proteínas inseridas, sendo as principais: glicoproteína S (*Spike protein*); proteína E (*envelope protein*); proteína M (*membrane protein*) e proteína N (*nucleocapsid protein*) (Fig-2) (VIEIRA; BEZERRA; REPEKE, [S.d]). Corona em latim significa coroa, e este nome foi atribuído ao vírus devido à presença de projeções de pico do envelope do vírus que lhe dão a forma de uma coroa sob o microscópio eletrônico (HELMY *et al.*, 2020).

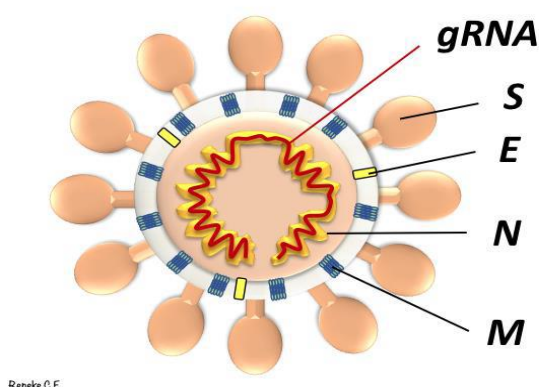


Fig. 2- Esquema simplificado do SARS-CoV-2 em que aparecem o RNA genômico (gRNA) e as proteínas que compõem a estrutura da partícula viral: glicoproteína espícula (S), proteína do envelope (E), proteína da membrana (M) e proteína do nucleocapsídeo (N). (VIEIRA; BEZERRA; REPEKE, [S.d]).

4.1.2. Epidemiologia da COVID-19

O surto de COVID-19 teve origem na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Cinquenta e cinco por cento dos casos infectados antes de 1º de janeiro de 2020 estavam ligados ao Mercado Huanan Seafood Wholesale. Em meados de janeiro de 2020, o SARS-CoV-2 se espalhou para outras províncias da China devido à temporada de viagens do Festival da Primavera. SARS-CoV-2 foi transmitido da China para outros países através de viajantes internacionais (HELMY *et al.*, 2020).

Ambos os corona vírus estabelecidos (SARS-CoV, MERS-CoV) e novos (SARS-CoV-2) foram relatados para propagação de uma pessoa infectada para uma pessoa não infectada por meio de contato direto ou indireto. SARS-CoV-2 tem como reservatório natural o morcego ferradura chinês e não se conhece, além dessa espécie e dos humanos, outra espécie hospedeira para o vírus. Infecção por SARS-CoV-2 foi relatada como sendo transmitida diretamente de pessoa para pessoa, como a maioria dos vírus respiratórios, via contato próximo com uma pessoa infectada ou através de gotículas respiratórias (aerossol) produzidas por ela quando tosse ou espirra. Essas gotículas podem ser inaladas para atingir o pulmão. O vírus pode ser transmitido indiretamente por meio do toque em uma superfície ou objeto que foi previamente contaminado como vírus e, em seguida, tocar o rosto, olhos ou boca e possivelmente, por via fecal-oral (COSTELA-RUIZ *et al.*, 2020).

Portadores assintomáticos (durante o período de incubação do vírus) e pacientes após a recuperação da forma aguda da doença também é considerada uma fonte potencial de transmissão do vírus para indivíduos saudáveis pessoas. Os corona vírus humanos são capazes de sobreviver em aço, metal, madeira, alumínio, papel, vidro, plástico, cerâmica, aventais descartáveis e luvas cirúrgicas por 2 a 9 dias. Temperatura alta ($\geq 30^{\circ}\text{C}$) pode reduzir o período de persistência, enquanto a baixa temperatura (4°C) aumenta o tempo de persistência até 28 dias (HELMY *et al.*, 2020).

4.1.3. Fisiopatologia da COVID-19

Em relação à patogênese da COVID-19 já está claro que nem todos os indivíduos expostos ao vírus SARS-CoV-2 serão infectados, assim como nem todos os infectados desenvolverão a

doença respiratória na forma grave (VIEIRA; BEZERRA; REPEKE, [S.d]). A doença será leve para 80% dos pacientes infectados e principalmente restrito às vias aéreas superiores e de condução. Com terapia sintomática conservadora, esses indivíduos podem ser monitorados em casa. Aproximadamente 20% dos pacientes infectados desenvolvem infiltrados pulmonares e alguns destes desenvolvem doença muito grave. A taxa de mortalidade de pacientes graves com COVID-19 podem chegar a 49%, com base em um epidemiológico recente pelo China CDC. Em Wuhan, 292 pacientes com COVID-19 foram estudados. A idade foi o fator de risco dos pacientes com uma condição severa, conforme mostrado pelo algoritmo Lasso. Quando a idade dos pacientes com uma condição grave aumentou em 5 anos, o risco aumentou 15,15%. A maioria dos pacientes com COVID-19 eram pacientes idosos do grupo grave, com doenças crônicas (CHEN, GUANG *et al.*, 2020; CHEN, NANSHAN *et al.*, 2020).

Embora a maioria dos casos sejam assintomáticos ou na forma leve, a progressão da doença pode ser dividida basicamente em três estágios ou fases patológicas, denominadas com fase inicial de infecção, fase pulmonar, e fases de hiperinflamação, mas que podem se sobrepor. A fase inicial da infecção correspondente ao período de incubação assintomática caracterizada pela infiltração e replicação do SARS-CoV-2, podendo o vírus ser detectável ou não. Nessa fase a linfocitopenia pode ser identificada nos exames laboratoriais. Com a progressão da doença a fase pulmonar se instala e refere-se ao período sintomático não grave com presença de vírus, comprometimento respiratório e imagem torácica anormal. E por fim, com a evolução da infecção a fase grave de hiperinflamação compreende o estágio sintomático respiratório grave com alta carga viral e grande expressão de citocinas, podendo inclusive serem detectados biomarcadores cardíacos. No início, o surgimento dos primeiros casos da COVID-19 foi relacionado como patologia relacionada ao sistema respiratório, especialmente pelo agravamento da doença culminando com a morte dos pacientes. Entretanto, a resposta inflamatória exacerbada resulta em lesões de órgãos secundários (Fig.-3) (AKHMEROV; MARBÁN, 2020).

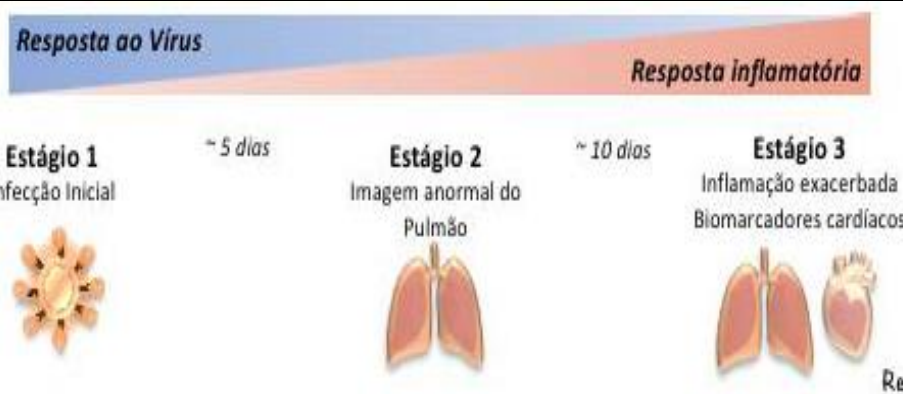


Fig. 3- Representação dos estágios de progressão da doença Covid-19 (VIEIRA; BEZERRA; REPEKE, [S.d]).

4.2. Infecção Endodôntica

4.2.1. Etiopatologia da infecção endodôntica

O complexo pulpar é espaço protegido frente a uma possível ação bacteriana ao meio bucal. A cárie dental é a principal causa de agressões ao tecido pulpar, causando infecções endodônticas. Uma vez que a dentina é exposta como resultado da destruição do esmalte ou do cimento por cárie, os túbulos dentinários podem atuar como canais de difusão de produtos bacterianos até a polpa (LOPES, HÉLIO; SIQUEIRA, 2015). Contudo, embora mais raramente, em pacientes com doença periodontal, dentes com coroas íntegras podem ter a polpa infectada através de algumas estruturas anatômicas dentais como: túbulos dentinários, forame apical e canais acessórios que funcionam como acesso de bactérias do periodonto para a polpa (RECHENBERG; GALICIA; PETERS, 2016). Outro fato frequentemente constatado é que traumatismos físicos nos dentes, principalmente batidas fortes, podem causar rompimentos dos vasos sanguíneos apicais, comprometendo o suprimento de sangue para a polpa, levando a uma necrose asséptica. Essa necrose permanecerá neste estado, a não ser que esse tecido necrótico seja posteriormente infectado por microrganismos. A invasão desses microrganismos por meio da fratura pode se tornar uma infecção (LORENZO, 2004).

4.2.2 Biofilme endodôntico e a resposta imune.

As infecções endodônticas geralmente são mistas ou polimicrobianas (LORENZO, 2004). Mais de 400 espécies bacterianas diferentes têm sido detectadas em canais radiculares

infectados, usualmente em combinações de 10 a 30 espécies na infecção primária, com grande prevalência de espécies anaeróbias estritas (SIQUEIRA, J. F., 2011). São encontrados no biofilme endodôntico bacilos Gram-negativos anaeróbios estritos, principalmente dos gêneros *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Actinomyces*, *Lactobacillus* e *Streptococcus* (SIQUEIRA JR *et al.*, 2012).

Fatores de virulência produtos do metabolismo bacteriano são responsáveis pelo dano direto ao tecido pulpar, enquanto que componentes estruturais da célula bacteriana, como o lipopolissacarídeo, podem injuriar o tecido indiretamente, pela ativação da resposta imune. Quando bactérias invadem a polpa dentária, inicia-se um processo inflamatório agudo, inespecífico, ou seja, independente do tipo de agente agressor (Fig-4). Esta resposta tem como objetivo localizar e eliminar o antígeno, remover os tecidos degenerados e preparar área injuriada para a reparação tecidual (LOPES, HÉLIO; SIQUEIRA, 2015).

Para isso, uma série de eventos vasculares é iniciada, visando a chegada de células de defesa à região afetada. O aumento da permeabilidade vascular, a quimiotaxia (movimento de células de defesa à uma substância ou mediador) e o exsudato fazem com que neutrófilos e monócitos deixem a corrente sanguínea em direção ao local afetado. Estas células serão responsáveis pela fagocitose de bactérias, complexos imunes e tecidos degenerados. O processo agudo é rápido, dependendo da intensidade da agressão, o antígeno será eliminado e os tecidos serão reparados. Caso contrário, os microrganismos colonizam o sistema de canais radiculares e uma inflamação crônica se instala, com o envolvimento adicional de células imunocompetentes, como os linfócitos T e B, especificamente voltados para a eliminar o agente agressor persistente (LOPES, HÉLIO; SIQUEIRA, 2015).

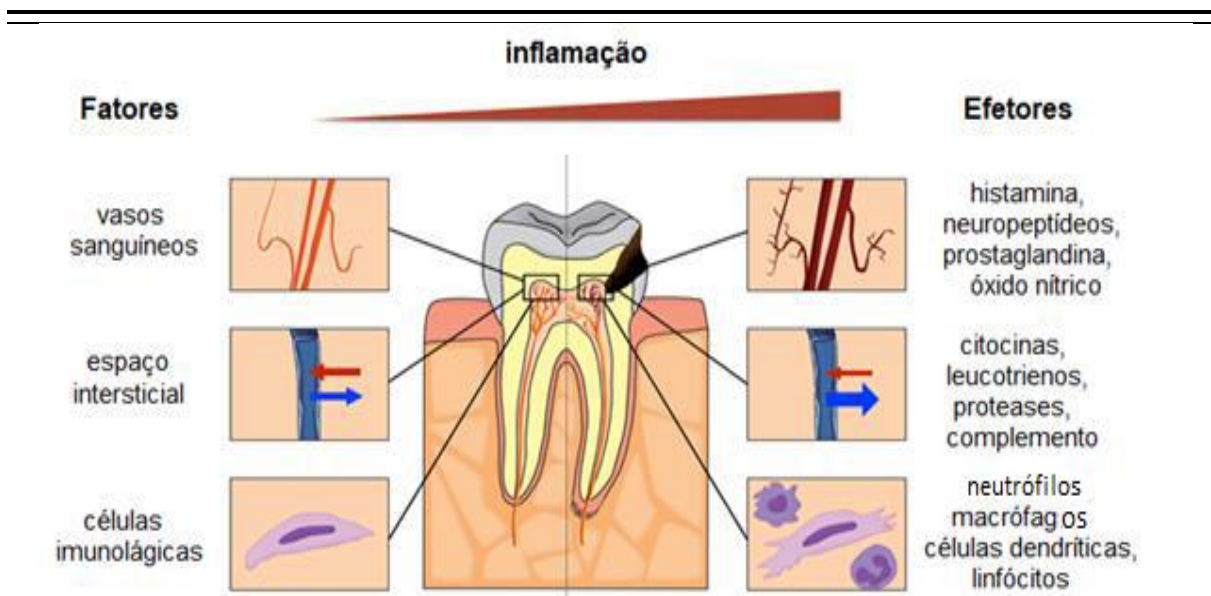


Fig. 4- Ilustração esquemática de um dente com uma polpa saudável à esquerda, e uma polpa inflamada à direita, citocinas e células envolvidas, subjacente a uma lesão de cárie (RECHENBERG; GALICIA; PETERS, 2016).

A sucessão de eventos de sinalização resultantes da estimulação da polpa dentária por microrganismos para a liberação de uma série de mediadores imunológicos que, por sua vez, podem causar sensibilidade pulpar ou dor odontogênica, pulpíte, ou em estágios avançados, necrose pulpar e finalmente periodontite apical (RECHENBERG; GALICIA; PETERS, 2016; STASHENKO, 1990) Essa primeira reação de inflamação da polpa é conhecida como infecção primária.

As infecções secundárias podem exibir bactérias orais e não orais, sendo que estas últimas podem ser por vezes introduzidas nos canais radiculares durante tratamento endodôntico devido à falha do selamento coronário ou a falhas na cadeia asséptica. Estas últimas podem ocorrer por via iatrogênica pelo uso de instrumentos contaminados introduzidos no canal durante o tratamento (limas contaminadas, limas em contacto com o dedo de uma luva contaminada), contaminação pela saliva por falha do isolamento, uso de cones contaminados (os cones em contacto com o ambiente deixam de estar estéreis), entre outros. Uma forma de minimizar a contaminação através dos cones consiste em coloca-los submersos em hipoclorito de sódio a 5,25%, durante 1 min antes da obturação (SIQUEIRA, J. F., 2011).

Com base nos sinais, sintomas e exame dos pacientes, quatro condições clínicas da polpa são descritas: normais, reversivelmente inflamados, irreversivelmente inflamados ou necróticos. (LEVIN *et al.*, 2009) O diagnóstico de uma polpa dentária doente pode ser difícil.

histologia representa o padrão ouro para determinar o estado inflamatório do tecido pulpar. A principal diferença clínica entre pulpite reversível e irreversível está na resposta da polpa ao estímulo térmico. A pulpite reversível apresenta um quadro exagerado, mas não resposta prolongada ao estímulo frio. A pulpite irreversível, por outro lado, é caracterizada por dor constante e espontânea com resposta exagerada e prolongada ao estímulo frio. Na pulpite reversível, espera-se que a polpa se recupere após a remoção do estímulo causador. Em contraste, se a polpa está irreversivelmente inflamada, a cura não é esperada e pulpectomia (ou seja, a remoção completa do dente e polpa) é indicada (MICHAELSON; HOLLAND, 2002; RECHENBERG; GALICIA; PETERS, 2016).

5. DISCUSSÃO

A infecção endodôntica é uma lesão inflamatória aguda ou crônica, causada por uma infecção bacteriana do sistema de canais radiculares, como consequência de lesões cáries profundas ou de dentes fraturados. Como consequência da inflamação pulpar, é desencadeada uma resposta do hospedeiro como defesa contra uma invasão bacteriana (LOPES, HÉLIO; SIQUEIRA, 2015). Um estudo quantitativo realizado no Brasil a partir de 29.467 dentes avaliados, observou 21,4% de prevalência de dentes endodonticamente tratados. Indivíduos do gênero feminino (61,9%), e com idade entre 46 a 60 anos apresentaram maior número de tratamento endodôntico (47,6%, $p < 0,001$) (HOLLANDA *et al.*, 2008).

De forma similar, a COVID-19 está associada a uma resposta inflamatória exacerbada causada pela infecção pelo vírus SARS-CoV-2. A replicação viral do SARS-CoV-2 acontece no epitélio da mucosa da parte superior trato respiratório (cavidade nasal e faringe), com posterior multiplicação no trato respiratório inferior e mucosa gastrointestinal, dando origem a uma ligeira viremia, resultando ainda em inflamação pulmonar descontrolada, provavelmente uma das principais causas de letalidade (DUAN, 2020).

Embora de etiologias diferentes, ambas compartilham semelhanças importantes como a especificidade microbiana e a resposta inflamatória envolvida. A inflamação da polpa dentária (pulpite) acontece por uma sequência de eventos vasculares e celulares mediados por fatores moleculares, semelhantes aos eventos da COVID-19.

Durante a inflamação pulpar são expressos numerosos mediadores inflamatórios. Sua resposta começa com mudanças vasculares mediadas principalmente por *Toll-like Receptores*

(TLR), TLR-2 e TLR-4, responsáveis pelo reconhecimento do LPS de microrganismos gram-positivos e negativos. Os receptores dos tipo *toll* estimulam os macrófagos à produção de TNF- α que é um mediador antinflamatório essencial para a resposta da polpa dentária à infecção, que, por conseguinte, estimula a liberação de mediadores inflamatórios como IL-8, IL-6, IL-1 e outros (RECHENBERG; GALICIA; PETERS, 2016; ZANINI; MEYER; SIMON, 2017). A resposta imunológica da doença COVID-19 também é caracterizada pelo reconhecimento da proteína S1 do SARS-CoV-2 pelos receptores tipo *Toll*, TLR-2 TLR-7, TLR-8, TLR-3 ativando uma cascata de citocinas inflamatórias, com produção fator de necrose tumoral TNF- α , liberação de interleucinas (IL- 6, IL-8 e IL-12 e outras) e interferons (IFN- α e IFN- β) (VIEIRA; BEZERRA; REPEKE, [S.d]). Essas citocinas das doenças inflamatórias podem ser liberadas no sistema circulatório do indivíduo induzindo ou perpetuando uma inflamação sistêmica crônica elevada (CAPLAN, 2004).

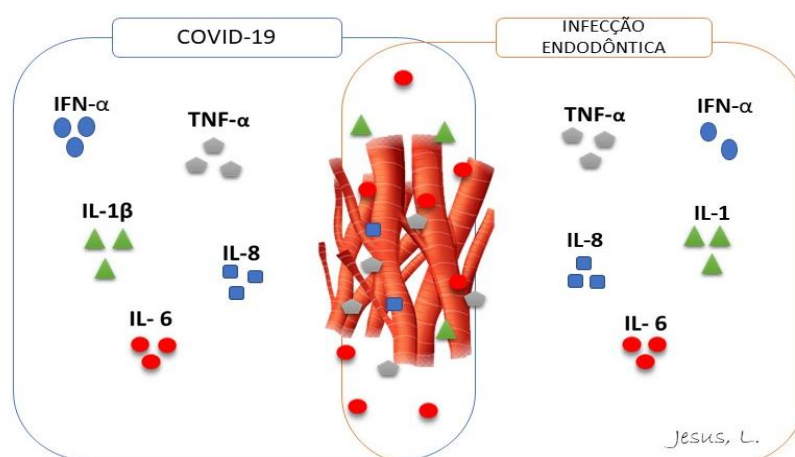


Fig. 4- Citocinas das doenças inflamatórias liberadas no sistema circulatório do indivíduo (RECHENBERG *et al*, 2016; VIEIRA; BEZERRA; REPEKE, [S.d]).

Os achados clínicos mostraram respostas inflamatórias exacerbadas durante a infecção por SARS-CoV-2, caracterizada por níveis excessivos de células e citocinas pró-inflamatórias, e danos generalizados aos tecidos; chamada de síndrome da tempestade de citocinas (YANG *et al.*, 2020), resultando ainda em inflamação pulmonar descontrolada, provavelmente uma das principais causas de letalidade (DUAN, 2020), a mortalidade por COVID-19 foi associada a níveis séricos elevados de interleucina-6 (IL-6), Proteína C reativa (CRP), dímero D e ferritina (CHEN, GUANG *et al.*, 2020) sugerindo uma ligação entre a gravidade da doença e uma hiperinflamação. Essa similaridade entre as respostas inflamatórias, sugere uma associação positiva na exacerbação da resposta imune entre as duas doenças.

Além disso, as infecções endodônticas compartilham fatores de risco comuns com doenças conhecidas por influenciar a gravidade do COVID-19 (CHEN, GUANG *et al.*, 2020; SEGURA-EGEA *et al.*, 2012; SEGURA-EGEA; MARTÍN-GONZÁLEZ; CASTELLANOS-COSANO, 2015). A gravidade da infecção por COVID-19 foi associada com pacientes que sofrem de comorbidades como, hipertensão, diabetes, doença cardiovascular idade avançada e obesidade (WU *et al.*, 2020) e infecções orais como a Doença Periodontal (MAROUF *et al.*, 2021). Estudos epidemiológicos, experimentais apontam que a infecção endodôntica também pode afetar a saúde sistêmica como diabetes, doenças cardiovasculares. Assim, como infecções periodontais causadas por microrganismos gram-negativas podem induzir ou perpetuar uma inflamação sistêmica crônica elevadas contribuindo para o aumento da resistência à insulina e controle glicêmico deficiente. Foi observado que reações periapicais são maiores em diabéticos, e o aumento da inflamação local causa uma intensificação de diabetes com um aumento da glicose no sangue, colocando o paciente em um estado diabético descompensado (SEGURA-EGEA; MARTÍN-GONZÁLEZ; CASTELLANOS-COSANO, 2015).

Vários mecanismos hipotéticos podem explicar a forte associação observada entre a infecção endodôntica e a gravidade do COVID-19. Fatores de riscos ambientais, genéticos e crônicos compartilhados e vias inflamatórias comuns.

Pesquisas futuras, incluindo estudos focados na comorbidade entre a covid-19 e as lesões endodônticas, ajudaria a entender melhor as conexões causais entre elas. Se uma ligação causal for estabelecida entre a lesão endodôntica e aumento da gravidade em pacientes com COVID-19, reforça então que, manter a saúde bucal é uma parte importante do atendimento a esses pacientes. Possibilitando estabelecer alvos mecanicistas, estratificação de risco e novas intervenções.

6. CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos realizados até agora são inconclusivos. Porém, o comparativo da expressão de citocinas semelhantes nas respostas inflamatória do COVID-19 e a Infecção Endodôntica, sugere uma associação entre a resposta imunológica de ambas. Mais estudos são necessários para comprovar essa interação. Tais descobertas certamente terão importantes implicações em termos das abordagens terapêuticas nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

AKHMEROV, A. ; MARBÁN, E. COVID-19 and the Heart. **Circulation Research** p. 1443–1455 , 2020.

CAPLAN, Daniel J. Epidemiologic issues in studies of association between apical periodontitis and systemic health. **Endodontic Topics** v. 8, n. 1, p. 15–35 , 2004.

CHEN, Guang *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **Journal of Clinical Investigation** v. 130, n. 5, p. 2620–2629 , 2020.

CHEN, Nanshan *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet** v. 395, n. 10223, p. 507–513 , 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)>.

COSTELA-RUIZ, Víctor J *et al.* SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. **Elsevier** n. January , 2020.

DUAN, Guangcai. Intuition on virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. **Novel Research in Microbiology Journal** v. 4, n. 5, p. 955–967 , 2020.

VIEIRA, A. ; BEZERRA, J.; REPEKE, C. E. Aspectos moleculares e fisiopatologia da COVID-19. in: **Mudanças de paradigmas na Odontologia provocadas pela Covid-19**. Maceio-AL: EDUFAL, [S.d.]. p. capítulo 1. 978-65-5624-051-0.

HELMY, Yosra A. *et al.* The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. **Journal of Clinical Medicine** v. 9, n. 4, p. 1225 , 2020.

HOLLANDA, Augusto César Braz *et al.* Prevalence of endodontically treated teeth in a Brazilian adult population. **Brazilian Dental Journal** v. 19, n. 4, p. 313–317 , 2008.

LEVIN, Linda G. *et al.* Identify and Define All Diagnostic Terms for Pulpal Health and Disease States. **Journal of Endodontics** v. 35, n. 12, p. 1645–1657 , 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.032>>.

LOPES, HÉLIO; SIQUEIRA, José; **Endodontia: Biologia e técnica**. 4ª edição ed. Rio de Janeiro-RJ: Elsevier Ltd, 2015. 711 p. .978-85-352-7967-2.

LORENZO, JL. **Microbiologia para o estudante de odontologia**. [S.l: s.n.], 2004. 33–44; 55-71. p. .0800267753.

MAROUF, Nadya *et al.* Association between periodontitis and severity of COVID- - infection : A case – - control study. n. January, p. 483–491 , 2021.

MICHAELSON, P. L.; HOLLAND, G. R. Is pulpitis painful? **International Endodontic Journal** v. 35, n. 10, p. 829–832 , 2002.

RECHENBERG, Dan Krister; GALICIA, Johnah C.; PETERS, Ove A. Biological markers for pulpal inflammation: A systematic review. **PLoS ONE** v. 11, n. 11, p. 1–24 , 2016.

SEGURA-EGEA, Juan J. *et al.* Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal** v. 17, n. 2, p. 356–361 , 2012.

SEGURA-EGEA, Juan J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; CASTELLANOS-COSANO, L. Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. **International Endodontic Journal** v. 48, n. 10, p. 933–951 , 2015.

SILVA, Francisco Wanderley Garcia de Paula e *et al.* Reação inflamatória periapical - repercussões sistêmicas. **Odontologia Clínico-Científica (Online)** v. 9, n. 4, p. 299–302 , 2010.

SIQUEIRA, J. F., JR. Treatment of endodontic infections. **Quintessence Publishing** , 2011.

SIQUEIRA JR, José Freitas *et al.* Princípios biológicos do tratamento endodôntico de dentes com polpa necrosada e lesão perirradicular. **Revista Brasileira de Odontologia** v. 69, n. 1, p. 8–14 , 2012. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722012000100004>.

STASHENKO, Philip. The role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. **Dental Traumatology** v. 6, n. 3, p. 89–96 , 1990.

WHO-World Health Organization, disponível em <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 25 de março de 2021.

WU C, CHEN X, CAI Y, XIA J, ZHOU X, XU S, HUANG H, ZHANG L, ZHOU X, DU C, ZHANG Y, SONG J, WANG S, CHAO Y, YANG Z, XU J, ZHOU X, CHEN D, XIONG W, XU L, ZHOU F, JIANG J, BAI C, ZHENG J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med.** 2020 Jul 1;**180(7):1031**. p. 1–10 , 2020. Disponível em: <[10.1001/jamainternmed.2020.0994](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994)%0A>.

XU, Hao *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa.

International Journal of Oral Science v. 12, n. 1, p. 1–5 , 2020. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>>.

YANG, Yang *et al.* 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** v. 146, n. 1, p. 119- 127.e4 , 2020.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027>>.

ZANINI, Marjorie; MEYER, Elisabeth; SIMON, Stéphane. Pulp Inflammation Diagnosis from Clinical to Inflammatory Mediators: A Systematic Review. **Journal of Endodontics** v. 43, n. 7, p. 1033–1051 , 2017.