

PATRICIA PARISOTTO ALVES DE SOUZA

PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS E RELAÇÃO COM A CAVIDADE ORAL NA SARS-CoV-2 –  
REVISÃO NARRATIVA

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

PORTO

2022



PATRICIA PARISOTTO ALVES DE SOUZA

PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS E RELAÇÃO COM A CAVIDADE ORAL NA SARS-CoV-2 –  
REVISÃO NARRATIVA

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

PORTO

2022

PATRICIA PARISOTTO ALVES DE SOUZA

PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS E RELAÇÃO COM A CAVIDADE ORAL NA SARS-CoV-2 –  
REVISÃO NARRATIVA

Orientadora: Professora Doutora Inês Lopes Cardoso

Co-Orientadora: Professora Doutora Fernanda Leal

Assinatura do Aluno

-----

Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos  
para obtenção do grau de Mestre em  
Medicina Dentária.

## RESUMO

A doença coronavírus 2019 (COVID-19), provocada pelo vírus SARS-CoV-2, é o problema de saúde mais urgente e preocupante em todo o mundo. Enquanto a maioria dos casos resulta em sintomas leves, alguns casos evoluem para pneumonia grave e falência de múltiplos órgãos com a morte do paciente.

Os mecanismos de entrada do SARS-CoV-2 nas células são conhecidos e o agravamento dos sintomas em alguns pacientes tem produzido numerosos estudos que relacionam a COVID-19 às doenças crônicas, dentre essas, a periodontite.

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre como as células da cavidade oral atuam como porta de entrada da infecção viral e a participação de patologias bucais no agravamento dos quadros respiratórios da COVID-19.

Por ser a COVID-19 uma doença recente, são necessárias futuras investigações, entretanto as evidências nos permitem concluir que os cuidados bucais preventivos, nomeadamente os periodontais, podem favorecer a não-evolução para os sintomas respiratórios graves.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Cavidade Oral, Periodontite, Doença Periodontal, Pneumonia.

## ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by SARS-CoV-2 virus, is the most pressing and worrisome health problem worldwide. While most cases result in mild symptoms, some cases progress to severe pneumonia and multi organ failure with the death of the patient.

The entry mechanisms of SARS-CoV-2 into cells are known and the aggravation of symptoms a few patients has produced numerous studies linking COVID-19 to chronic diseases including periodontitis.

The purpose of this study was to review the literature on how cells in the oral cavity act as a gateway for viral infection and the participation of oral pathologies to the aggravation of respiratory conditions of COVID-19.

As COVID-19 is a recent disease, future investigations are needed, however the evidence allows us to conclude that preventive oral care, particularly periodontal care, can favor the non-evolution to severe respiratory symptoms.

Keywords: SARS-CoV-2, Oral Cavity, Periodontitis, Periodontal Disease, Pneumonia.

## DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Claudio, por tudo que representa e faz por mim.

Às minhas netas Laura e Antonella, na esperança de que lhes sirva de exemplo para estudarem sempre, não importando o momento ou as dificuldades.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Professora Doutora Inês Lopes Cardoso e Co-Orientadora Professora Doutora Fernanda Leal, pela disponibilidade e ensinamentos no desenvolvimento deste trabalho e pela atenção e carinho que me foram dispensados nesse período.

## INDICE

RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vi
DEDICATÓRIA.....	vii
AGRADECIMENTOS .....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS .....	v
I. INTRODUÇÃO.....	1
I.1. Materiais e Métodos.....	2
II. DESENVOLVIMENTO.....	3
II.1. Contaminação e Transmissão.....	3
II.2. Mecanismos de entrada celular .....	3
II.3. A contaminação oral e a disseminação pelo organismo.....	6
II.4. A contaminação oral e as manifestações pulmonares.....	8
II.5. A COVID e as doenças gengivais e periodontais.....	10
III. DISCUSSÃO.....	14
IV. CONCLUSÃO.....	15
V. BIBLIOGRAFIA.....	16

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACE2: Enzima Conversora de Angiotensina 2 (do inglês *Angiotensin Converting Enzyme-2*)

COVID-19: Doença Coronavírus 19

DPN: Doença Periodontal Necrosante

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ICTV: Comité Internacional de Taxonomia de Vírus (do inglês *International Committee on Taxonomy of Viruses*)

ORFs: Quadros de Leitura Aberta (do inglês *Open Reading Frames*)

OMS: Organização Mundial de Saúde

RBD: Domínio de Ligação ao Recetor (do inglês *Receptor Binding Domain*)

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

TMPRSS2: Protease Transmembranar Serina 2 (do inglês *Transmembrane Protease, Serine 2*)

UTRs: Regiões não traduzidas (do inglês *Untranslated Regions*)

## I. INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde declarou pandemia a doença coronavírus 2019 (COVID-19). O agente causador foi identificado como um membro da família Coronaviridae, tendo sido inicialmente denominado 2019-novo coronavírus (2019-nCoV). Posteriormente, o vírus foi oficialmente denominado Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (Coronaviridae Study Group of the ICTV, 2020) classificou-o como um vírus da espécie *Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus* (SARS-CoV), pertencente ao gênero Betacoronavirus, subfamília Coronavirinae, família Coronaviridae, ordem Nidovirales, reino Riboviria. O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de cadeia simples e codifica uma proteína de projeções pontiagudas (proteína S) que medeia a adesão e a invasão das células hospedeiras (Bao *et al.*, 2020; Hoffmann *et al.*, 2020).

Até meados de agosto de 2021, mais de 200 milhões de pessoas tinham sido infectadas com a SARS-CoV-2, com mais de 4 milhões de mortes (OMS).

Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, tosse seca, dor de cabeça, mialgia, fadiga e perda do paladar e do olfato. Da mesma forma, o vírus tem a capacidade de causar extensos danos nos pulmões, provocando a morte em pacientes com comorbidades ou problemas de saúde (Han & Sašo, 2020; Larvin *et al.*, 2020; Marouf *et al.*, 2020; Pfützner *et al.*, 2020).

A cavidade oral é uma importante porta de entrada da infecção viral, onde ocorrem as interações do vírus com o hospedeiro. É a partir da cavidade oral que os microrganismos patogênicos se podem disseminar através da corrente sanguínea e trato respiratório, para todo o organismo. Isto torna-se preocupante pois, se forem locais de infecção precoce, estes locais podem desempenhar um papel importante na transmissão do vírus para os pulmões ou para o trato gastrointestinal via saliva, como tem sido sugerido para outras doenças associadas a microrganismos, como a pneumonia (Muhlebach *et al.*, 2018) e diversas doenças inflamatórias (Kitamoto *et al.*, 2020; Byrd & Gulati, 2021).

A contaminação ocorre principalmente de pessoa para pessoa por meio de gotículas respiratórias produzidas quando uma pessoa infectada tosse, espirra ou fala. O SARS-CoV-2 infeta as células através dos recetores da enzima conversora de angiotensina 2

(ACE2) (Sakaguchi *et al.*, 2020; Zou *et al.*, 2020). Este recetor é expresso pelas células ao longo das vias aéreas funcionando como alvo para a entrada celular. A protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2) e a Furina são outras moléculas também envolvidas na entrada do SARS-CoV-2 nas células (Coutard *et al.*, 2020; Darbani, 2020; Shang *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020).

Vários autores comprovaram que a microbiota pulmonar é semelhante à encontrada na cavidade oral (Segal *et al.*, 2013; Venkataraman *et al.*, 2015; Mammen *et al.*, 2020). Deste modo, ficou demonstrado que microrganismos oportunistas e patogénicos podem migrar, o que pode estabelecer e/ou agravar as doenças pulmonares.

Muitos estudos têm demonstrado uma relação entre o curso clínico grave da COVID-19 e outras doenças crónicas como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes mellitus, obesidade e doença renal crónica (Patel & Sampson, 2020; Yang *et al.*, 2020). A doença periodontal, por outro lado, também está relacionada com estas doenças sendo, portanto, possível estender a associação da COVID-19 com a periodontite (Patel & Sampson, 2020; Marouf *et al.*, 2021).

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a importância da cavidade oral na contaminação pelo SARS-Cov-2 e as repercussões patológicas que a ausência de cuidados com a saúde bucal podem causar a nível sistémico. Evidências científicas comprovam: a estreita relação do microbioma oral e pulmonar, assim como a relação da doença periodontal com o estabelecimento e agravamento de quadros respiratórios (Bao *et al.*, 2020; Patel & Sampson, 2020; Marouf *et al.*, 2021).

## **I.1. Materiais e Métodos**

Esta revisão bibliográfica teve com fonte a base de dados Pub MED.

Foram utilizadas as palavras-chave: “SARS-CoV-2”, “Oral Cavity”, “Periodontitis”, “Periodontal Disease” e “Pneumonia”. Foram incluídos artigos realizados em humanos, na língua inglesa, entre os anos 2006 e 2021, com destaque para os dois últimos anos (2020-2021) e que apresentavam versões integrais. Após a leitura dos artigos, foram selecionados os de maior importância, em função do tema escolhido, que serão discutidos nesta Revisão de Literatura.

## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **II.1. Contaminação e Transmissão**

O SARS-CoV-2 é um vírus aero-transportado que é transmitido primariamente de uma pessoa infetada sintomática, pré-sintomática ou assintomática a outra, através de partículas virais contidas em gotículas orais ou nasais, expelidas durante espirros, tosse ou fala, que podem chegar à boca ou nariz de pessoas nas proximidades podendo ser inalados para os pulmões, ou ainda, através de aerossóis gerados por procedimentos médicos (Corman *et al.*, 2018; Arons *et al.*, 2020; Buonanno *et al.*, 2020; Gandhi *et al.*, 2020; van Doremalen *et al.*, 2020). As partículas virais podem ficar suspensas no ar por algum tempo (de minutos a horas), dependendo de fatores como confinamento do ambiente, umidade relativa do ar e carga viral, ou podem ficar depositadas em superfícies próximas, como pisos e objetos (Kampf *et al.*, 2020; Zhang, 2020) As partículas suspensas podem ser inaladas enquanto as partículas depositadas podem contaminar através do manuseio das superfícies e posterior contacto com os olhos, nariz e boca.

### **II. 2. A estrutura viral e os mecanismos de entrada celular**

Os coronavírus são vírus encapsulados, com genoma composto por uma molécula de RNA cadeia simples, de polaridade positiva, o que significa que a o RNA genómico é de mesmo sentido do m-RNA e, por isso, pode ser diretamente traduzido após infetar a célula. As partículas virais são esféricas, tendo aproximadamente 80-220 nm. O RNA genómico do SARSCoV-2 possui aproximadamente 29.903 nucleotídeos e, juntamente com os outros coronavírus, está entre os maiores vírus de RNA identificados até ao momento (Helmy *et al.*, 2020). Os vírus ligam-se a recetores específicos da superfície da célula hospedeira e libertam o seu genoma na célula-alvo por meio da fusão da cápsula viral com a membrana plasmática e/ou a membrana limitante de uma vesícula endocítica (Chan *et al.*, 2020).

Os coronavírus podem infetar uma ampla gama de hospedeiros, como aves, espécies selvagens, mamíferos domésticos e humanos. Estes vírus são bem conhecidos pela sua capacidade de rapidamente sofrer mutações, alterar o tropismo do tecido, cruzar a barreira das espécies e se adaptar a diferentes situações epidemiológicas (Helmy *et al.*, 2020).

Nos coronavírus, o RNA genómico está associado a múltiplas cópias de nucleoproteína, formando um nucleocapsídeo helicoidal. A cápsula que envolve o nucleocapsídeo é formada por uma bicamada lipídica onde se encontram ancoradas as glicoproteínas de espícula - *Spike glycoprotein* (Helmy *et al.*, 2020).

O genoma do vírus consiste em duas regiões não traduzidas (UTRs) nas extremidades 5' e 3' e 11 quadros de leitura aberta (ORFs) que codificam 27 proteínas. A primeira ORF (ORF1/ab) constitui cerca de dois terços do genoma do vírus, codificando 16 proteínas não estruturais, enquanto o terço restante do genoma codifica 4 proteínas estruturais e pelo menos 6 proteínas acessórias. As proteínas estruturais são a glicoproteína de espícula (*spike glycoprotein*) (S), proteína de matriz (M), proteína de envelope (E) e a proteína do nucleocapsídeo (N) (Helmy *et al.*, 2020).

Corona em latim significa coroa, tendo esse nome sido atribuído ao vírus devido à presença das projeções pontiagudas (proteínas de espícula) da cápsula do vírus que lhe dão a forma de uma coroa quando vistas no microscópio eletrónico (Helmy *et al.*, 2020). A glicoproteína de espícula (S) é dividida em duas regiões: S1 (subunidade de ligação ao recetor); e S2 (subunidade de fusão de membranas). A região S1 compreende os domínios de ligação ao recetor (*Recetor Binding Domain*, RBD), que medeiam a ligação do vírus ao recetor na célula hospedeira, sendo essenciais para determinar o tropismo celular e a capacidade de transmissão do vírus. Entre as regiões S1 e S2, encontram-se os locais de clivagem, que podem sofrer ação de determinadas proteases celulares, de acordo com o tipo de coronavírus. Por fim, a região S2 é composta pelo peptídeo de fusão, um local de clivagem adicional, região transmembranar e domínio citoplasmático (Heald-Sargent & Gallagher, 2012).

A proteína E é a menor proteína estrutural e está presente em menor quantidade que as outras proteínas estruturais, apesar de ser abundantemente expressa na célula hospedeira durante a replicação. Embora a sua função não esteja bem estabelecida, esta proteína está envolvida no processo de montagem das partículas virais e a libertação destas. A proteína M é a proteína mais abundante, atuando na montagem das partículas virais e determinando o local de libertação de novos vírus e a forma da cápsula viral. A sua interação com a proteína N estabiliza o nucleocapsídeo (Malik, 2020). (Figura 1)

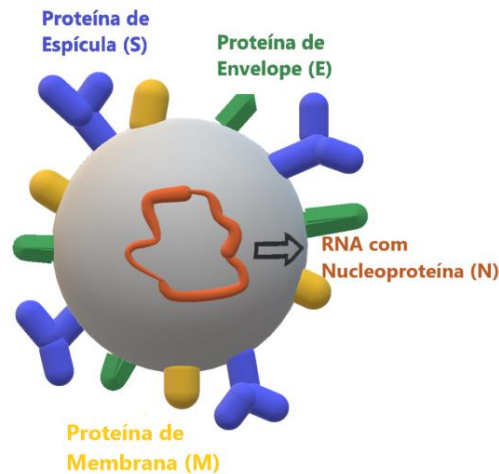


Figura 1 - Desenho esquemático do SARS- CoV-2

A replicação dos coronavírus começa com a anexação e a entrada. A ligação do vírus à célula hospedeira é iniciada por interações entre a proteína S e o seu recetor específico. Após a ligação ao recetor, o vírus entra no citosol da célula hospedeira através da clivagem da proteína S por uma protease, seguindo-se a fusão das membranas viral e celular. A próxima etapa é o desnudamento do material genético (RNA) no citosol da célula hospedeira, ocorrendo a transcrição do RNA viral e a síntese de RNA subgenómico que será responsável pela formação das proteínas estruturais e a síntese do RNA genómico, que será utilizado na produção de novos viriões. Após a replicação do genoma viral, ocorre a encapsulação resultando na formação de vírus maduros. Após a montagem, os vírus são transportados para a superfície celular em vesículas e libertados por exocitose (Fehr & Perlman , 2015; Malik, 2020).

Especificamente na infeção pelo SARS-CoV-2, a cavidade oral é uma via de entrada, assim como o nariz e os olhos. As células do epitélio oral, papilas gustativas e glândulas salivares menores e maiores expressam moléculas envolvidas no processo de entrada celular para esse vírus, como a enzima ACE2, a TMPRSS2 e a furina (Sakaguchi *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020; Zhong *et al.*, 2020).

Notavelmente, a região RBD da glicoproteína S de SARS-CoV-2 possui uma afinidade entre 10 e 20 vezes maior com o recetor ACE2 do que a de SARS-CoV (Bourgonje *et al.* 2020; Wrapp *et al.*, 2020), o que pode contribuir para a maior disseminação de SARS-CoV-2 quando comparado à SARS-CoV. Com base nisto, postulou-se a teoria de que a via de entrada do SARS-CoV-2 nas células ocorre através do recetor celular ACE2, por ser este o utilizado por vírus como o SARS-CoV (Lu *et al.*, 2020). Esta ligação leva à entrada do vírus na célula hospedeira, juntamente com a degradação da proteína S pela

protease da célula hospedeira (TMPRSS2) (Bourgonje *et al.*, 2020). Estudos posteriores confirmaram esta teoria ao relatarem que a glicoproteína S SARS-CoV-2 tem uma alta afinidade para o recetor celular ACE2 (Xu *et al.*, 2020). Portanto, as células que expressam o recetor ACE2 são suscetíveis de infeção por SARS-CoV-2 (Zou *et al.*, 2020).

A TMPRSS2 é uma protease sintetizada por células hospedeiras, que pode ser usada pelo SARS-CoV-2 para regular o seu mecanismo de entrada nas células. A proteína S é clivada pela atividade proteolítica desta protease (TMPRSS2), proteína presente na membrana citoplasmática da célula alvo (transmembranar), iniciando-se a fusão entre a membrana da cápsula viral e a membrana citoplasmática da célula hospedeira (Imai & Tanaka, 2021).

A TMPRSS2 cliva a glicoproteína S em dois locais específicos, S1 e S2, separando os dois domínios principais desta proteína durante a entrada do vírus nas células hospedeiras. Como descrito anteriormente, o domínio S1 tem uma função de ligação ao recetor, enquanto o domínio S2 regula a fusão do vírus com a célula hospedeira (Millet *et al.*, 2015; Ou *et al.*, 2020).

Mais ainda, estudos demonstraram que outro tipo de proteases, as furinas, participam no mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras (Shang *et al.*, 2020). Trata-se de uma protease transmembranar ubíqua expressa em todos os tipos celulares, que permite a pré-ativação das glicoproteínas de superfície viral, facilitando a propagação do vírus célula-célula (Shang *et al.*, 2020) e escapar à resposta de anticorpos do hospedeiro. Estes estudos sugerem que o SARS-Cov-2 usa este caminho para remodelar as suas principais proteínas virais e entrar nas células humanas. De facto, a Furina e a TMPRSS2 servem para clivar a proteína S do vírus e, posteriormente, disseminar a infeção (Hoffmann *et al.*, 2020).

### **II. 3. A contaminação oral e a disseminação pelo organismo**

Diversos estudos comprovaram que a cavidade oral é uma importante porta de entrada do vírus, sendo o local onde ocorrem as primeiras interações do vírus com o hospedeiro e de onde os patogénicos se podem disseminar, através da corrente sanguínea e do trato respiratório para todo o organismo (Bao *et al.*, 2020; Patel & Sampson, 2020; Takahashi *et al.*, 2020).

Estudos detetaram SARS-CoV-2 na saliva com carga viral de longa duração. Como o mecanismo de infecção do SARS-CoV-2 começa com a sua ligação ao recetor da ACE2, amplamente expresso nas glândulas salivares, diversas pesquisas demonstraram que o vírus é, com confiabilidade, detetado em amostras salivares (Azzi *et al.*, 2020<sup>a</sup>; Song *et al.*, 2020; Vinayachandran & Balasubramanian, 2020; Warsi *et al.*, 2021).

Zhong *et al.* (2020) analisaram a expressão de ACE2 e Furina na mucosa oral humana. Os resultados deste estudo indicaram expressão diferencial de ACE2 e Furina em células epiteliais de diferentes locais anatómicos orais. Os resultados da imunohistoquímica revelaram que tanto as células ACE2-positivas como as células positivas para Furina nos tecidos-alvo estavam principalmente posicionadas nas camadas epiteliais, parcialmente expressas em fibroblastos. Com base nestes resultados, ficou confirmado que os tecidos da mucosa oral são suscetíveis ao SARS-CoV-2, o que pode facilitar a infecção por COVID-19 por via respiratória e fecal-oral.

Estudo de Salas Orozco *et al.* (2021) concluiu que a SARS-CoV-2 pode infectar uma ampla variedade de tecidos e células orais e que, juntamente com as teorias dedicadas a explicar os sintomas orais presentes em pacientes positivos à SARS-CoV-2, esses dados fornecem uma boa base científica para a compreensão da infecção pelo vírus a partir da cavidade oral e suas consequências.

Takahashi *et al.* (2020) relataram a presença de SARS-CoV-2 em tecidos periodontais, o que parece coincidir com o relato de SARS-CoV-2 no fluído das fendas gengivais (Gupta *et al.*, 2021). No entanto, os relatos da presença de SARS-CoV-2 em tecidos periodontais são em menor número comparativamente com a sua presença na língua e nas glândulas salivares, o que parece contradizer a teoria de que a saúde periodontal pode influenciar significativamente o desenvolvimento da infecção por este vírus.

Foram encontradas quantidades relativamente grandes de recetores SARS-CoV-2 expressos na mucosa oral, incluindo a língua (Xu *et al.*, 2020). Portanto, a saliva, juntamente com esfregaços nasofaríngeos, pode ser usada para o teste COVID-19. A saliva intacta recém-segregada dos ductos salivares também pode ser uma fonte de infecção (Imai & Tanaka, 2021). Na verdade, foi relatado que o recetor ACE2 é expresso nas glândulas salivares de pacientes com COVID-19, e SARS-CoV-2 foi detetado na saliva intacta coletada diretamente da abertura do ducto da glândula submandibular, ou seja, do ducto sublingual pedúnculo (Chen *et al.*, 2020). Além disso, tornou-se claro que a quantidade de SARS-CoV-2 eliminada na saliva por indivíduos infectados é comparável à do muco nasal. A sensibilidade e especificidade para deteção de vírus em testes de PCR

apresentam alta concordância com aquelas obtidas com esfregaços nasofaríngeos, indicando que a saliva é um material útil para detecção de indivíduos infetados (To *et al.*, 2020).

Em infecções virais, como infecções por vírus influenza e imunodeficiência humana, tem sido destacado o envolvimento de bactérias orais no desenvolvimento e progressão destas infecções (Abe *et al.*, 2006; Imai *et al.*, 2009). Deste modo, presume-se, portanto, que a prevenção e a melhoria de uma doença de base por meio do manejo da saúde bucal será um meio importante de prevenir o início e a progressão da COVID-19.

#### **II.4. A contaminação oral e as manifestações pulmonares**

A manifestação clínica da SARS-CoV-2 pode variar de um curso assintomático a danos pulmonares graves, culminando com a morte. Os fatores envolvidos no desenvolvimento das diferentes apresentações clínicas da infecção por SARS-CoV-2 ainda não são amplamente conhecidos. Para infetar tecidos e órgãos, o SARS-CoV-2 possui mecanismos para entrar nos diferentes tipos de células que os compõem. Como já referido, a entrada do SARS-CoV-2 nas células ocorre principalmente através dos recetores ACE2 e TMPRSS. Compreender as vias de infecção viral e os tecidos vulneráveis à infecção por COVID-19 é crucial para compreender os sintomas clínicos desta doença.

A maioria das pessoas infetadas com SARS-CoV-2 apresenta sintomas de infecção leve do trato respiratório superior, entretanto, em algumas pessoas as infecções das vias aéreas acinares resultam em pneumonia grave que podem levar ao óbito. O estabelecimento de pneumonia por COVID-19 necessita que o SARS-CoV-2 alcance essas vias. Estudos concluíram que a probabilidade de infecção direta das vias aéreas acinares devido à inalação de partículas emitidas por uma tosse espectadora é muito baixa, (Pan *et al.*, 2020) portanto é necessário que haja uma infecção por SARS-CoV-2, com o aumento da carga viral nas vias aéreas superiores para o posterior estabelecimento da pneumonia. Isso permite que no período entre o início dos sintomas iniciais e o agravamento do quadro clínico pode-se ter uma oportunidade para a prevenção da pneumonia, através do bloqueio ou redução significativa da carga viral e o consequente transporte de vírus para as vias aéreas acinares (Madas *et al.*, 2020). Com essas descobertas estabeleceram que formas de tratamento não específicas, como a desinfecção da garganta e da mucosa nasal e oral,

podem efetivamente manter a carga viral das vias aéreas superiores baixa o suficiente para evitar ou prolongar a progressão da doença.

Segundo El Kady *et al.* (2021), os órgãos com alta expressão de ACE2 (como o pulmão) podem tornar-se células-alvo durante a infecção por SARS-CoV-2 causando reações inflamatórias em órgãos e tecidos relacionados, como as glândulas salivares e a língua. A hipossalivação pode ser uma complicação potencial da inflamação crônica das glândulas salivares causada pela COVID-19. Como resultado da hipossalivação, há um aumento da incidência de infecção respiratória, assim como da adesão e colonização do vírus e consequente destruição das superfícies da mucosa oral e das vias aéreas, o que provocará a diminuição dos péptidos e proteínas antimicrobianos (Han & Sašo, 2020).

Estudos mostraram que a microbiota pulmonar é mais semelhante à da orofaringe do que à do ar, nasofaringe ou trato digestivo inferior (Segal *et al.*, 2013; Venkataraman *et al.*, 2015; Mammen *et al.*, 2020). Portanto, a presença de microrganismos orais patológicos no microbioma pulmonar está associada ao aumento da inflamação pulmonar (Segal *et al.*, 2016). Dados de estudos epidemiológicos demonstraram complicações resultantes de infecções bacterianas, como pneumonia ou sepsis, associadas às infecções respiratórias virais, o que agrava os quadros clínicos dessas doenças (Muscedere *et al.*, 2013; MacIntyre *et al.*, 2018; Mammen *et al.*, 2020;). Alguns microrganismos oportunistas orais foram encontrados no fluido de lavagem bronco-alveolar dos pacientes COVID-19 (Shen *et al.*, 2020), o que indica que a cavidade oral é provavelmente um reservatório natural para patógenos que ao migrarem através da inalação ou por via capilar periodontal, podem induzir co-infecções pulmonares em pacientes com COVID-19.

Bao *et al.* (2020) demonstraram que no surto global de SARS-CoV-2, ocorre a infecção simultânea com outros patógenos, alguns dos quais oriundos da cavidade oral. Estes autores destacaram a importância de medidas eficazes de cuidados de saúde oral para reduzir essas infecções, especialmente em pacientes COVID-19 graves.

Muitos pacientes com SARS-CoV-2 relatam perda de cheiro/paladar no decorrer da COVID-19. Estes pacientes apresentavam gravidade variável da doença, não sendo ainda clara a duração dos distúrbios do olfato e paladar. No entanto, sintomas crônicos após a COVID-19, incluindo fadiga persistente e perda do paladar e do olfato, foram relatados por pacientes mesmo vários meses após o início da infecção (Giacomelli *et al.*, 2020; Vaira *et al.*, 2020; von Bartheld *et al.*, 2020). Printza *et al.* (2021) relataram a recuperação a

longo prazo da perda de olfato e paladar nestes pacientes que sofriam de gravidade variável da doença.

A gravidade clínica de COVID-19 foi definida conforme descrito pela OMS como leve, moderada, grave e crítica. A doença leve inclui pacientes sintomáticos que atendem à definição de caso para COVID-19 sem evidência de pneumonia viral ou hipoxia. Pacientes moderados não exibem sinais de pneumonia grave e pacientes com forma grave apresentam sinais clínicos ou radiográficos de pneumonia grave. No estudo de Printza *et al.* (2021) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na prevalência de perda de cheiro e sabor e sua duração entre grupos de gravidade variável da doença (leve, moderada, grave). Mais ainda, a perda do olfato correlacionou-se significativamente com a perda do paladar.

Jang *et al.* (2020) relataram o histórico de um paciente COVID-19 positivo, com pneumonia radiologicamente comprovada, que apresentou apenas distúrbios olfatórios e do paladar e nenhuma outra manifestação clínica.

## **II .5. A COVID e as doenças gengivais e periodontais**

Estudos têm demonstrado a existência de relação entre doença periodontal e condições sistêmicas. A periodontite é uma doença polimicrobiana e multifatorial, onde a destruição do tecido está principalmente associada a uma resposta aumentada do hospedeiro, que resulta na libertação de mediadores inflamatórios, as citocinas pró-inflamatórias. Pensa-se que estas citocinas sejam a base das associações entre a periodontite e as condições sistêmicas, como diabetes mellitus, doença cardiovascular, doenças neurodegenerativas e autoimunes e cancro (Hajishengallis, 2015; Tawfig, 2016; Blasco-Baque *et al.*, 2017; Farrugia *et al.*, 2020; Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Em 2017, ao estudar as evidências da relação da saúde bucal com doenças pulmonares, Manger *et al.* sugeriram associações de força variável entre saúde bucal (periodontite, cárie e placa) e doença pulmonar (DPOC e pneumonia). Esta associação foi demonstrada pelo aumento das doenças orais ou da presença de patógenos orais nos pacientes em estudo que desenvolveram doença pulmonar comparativamente com aqueles que não desenvolveram. Este mesmo estudo observou a redução na incidência das doenças pulmonares com a utilização de medidas de higiene oral pelos pacientes, como

clorexidina e iodo povidona. Por outro lado, a escovagem dos dentes reduzia a incidência, duração e mortalidade por pneumonia.

Larvin *et al.* (2020) realizaram um estudo com 1.616 pacientes COVID-19 positivo, onde foram considerados como indicadores de saúde bucal o sangramento gengival, a gengiva dorida e perda de dentes. Gengivas doridas e sangramento foram associados a doença periodontal leve a moderada, enquanto a perda de dentes indicou doença periodontal grave. O estado da doença periodontal foi determinado pela presença de qualquer um dos indicadores citados, enquanto a ausência de indicadores identificou o grupo controle, composto por participantes sem história de doença periodontal. Os resultados mostraram que os participantes com dor ou sangramento das gengivas tinham um risco muito maior de mortalidade após a infecção por COVID-19, embora o risco de internamento hospitalar não fosse maior nestes participantes. A perda de dentes não afetou o risco de infecção por COVID-19, nem a admissão hospitalar ou a mortalidade após a infecção por COVID-19.

Estudo de Yang *et al.* (2020) investigou a associação entre o tratamento periodontal e o risco de eventos de pneumonia na população de Taiwan. A conclusão obtida por estes investigadores foi que houve uma diminuição significativa de pneumonia nos pacientes que receberam tratamento periodontal.

Pfützner *et al.* (2020), ao utilizarem o estudo de Yang *et al.* (2020), estabeleceram a correlação entre a incidência de diabetes, de doença periodontal e de infecção e agravamento da COVID-19 ao relatarem que a presença de diabetes e aumento da mortalidade por COVID-19 podem estar relacionadas com os efeitos sistêmicos adicionais da periodontite, uma vez que a periodontite aumenta a inflamação sistêmica, com a libertação dos mediadores da doença periodontal como citocinas e metaloproteinasas. Estes autores destacaram que a barreira epitelial gengival saudável pode ajudar a evitar que vírus e bactérias patogênicas da cavidade oral consigam entrar na corrente sanguínea e que, portanto, é recomendável a escovagem diária regular dos dentes com aplicação adicional de colutório desinfetante até à faringe posterior, de modo a reduzir as potenciais consequências sistêmicas de infecções pelo vírus SARS-CoV-2.

Campisi *et al.* (2021) levantaram a hipótese de que a associação entre periodontite crônica e COVID-19 poderia existir por meio de duas vias: uma ligação direta, pelos recetores ACE2 e CD147 usados pelo vírus para infectar as células, o que ocorreria em maior número nos casos de periodontite; e/ou uma via indireta envolvendo a sobre-expressão de moléculas inflamatórias, especialmente IL-6 e IL-17, que também são sobre-expressas

na periodontite. Estes autores concluíram que as células epiteliais orais do componente subgingival das bolsas periodontais expressam altos níveis de CD147 e, portanto, a periodontite pode facilitar a infecção por SARS-CoV-2 através da via CD147. Mais ainda, quando o SARS-CoV-2 infeta o trato respiratório, induz a libertação de pró-citocinas inflamatórias, incluindo IL-1 $\beta$  e IL-6. A letalidade do coronavírus pode resultar da indução de pneumonia intersticial, que está ligada a uma sobreprodução de IL-6, assim como de IL-17, presentes em níveis elevados no soro de pacientes COVID-19. Noutro estudo foi demonstrada uma correlação positiva entre o aumento de IL-17 e de 14 outras citocinas, e a incidência de lesões pulmonares (Pacha *et al.*, 2020; Sukumar & Tadepalli, 2021).

Estudo de Madapusi Balaji *et al.* (2020) pretendeu estabelecer se a mucosa oral em estados patológicos, como periodontite crónica/cancro oral, aumentava o risco de COVID-19. Foi concluído nesta publicação que é provável que os níveis aumentados de proteases na periodontite crónica e no cancro oral possam potencialmente aumentar o risco de infecção por SARS-Cov-2 mediada pela mucosa oral.

Marouf *et al.* (2021) conduziram um estudo com 568 pacientes positivos para a COVID-19, em que 258 apresentavam periodontite. Após o acompanhamento desses pacientes, estes autores concluíram que a periodontite estava associada com a infecção por COVID-19, incluindo admissão hospitalar, necessidade de ventilação assistida e maior número de mortes. Da mesma forma, os níveis sanguíneos de glóbulos brancos, dímero D e proteína C reativa foram significativamente maiores em pacientes COVID-19 que apresentavam periodontite.

Badran *et al.* (2020) referiram que a bolsa periodontal pode ser um nicho para a infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Numerosas publicações estabelecem deteção viral nas bolsas periodontais, pois, nestes locais se encontra maior presença dos vírus Herpes simplex, Epstein-Barr e Citomegalovírus Humano, além dos bacteriófagos da placa dentária (Cappuyns *et al.*, 2005; Shah & Mehta, 2016). Segundo Badran *et al.* (2020), o SARS-CoV-2 poderia encontrar na bolsa periodontal um ambiente favorável para se replicar e retornar continuamente para a cavidade oral, misturando-se com a saliva ou, ainda, para migrar sistemicamente por meio do complexo periodontal capilar. Portanto, é possível concluir que as bolsas periodontais são reservatórios plausíveis para os vírus SARS-CoV-2.

Num artigo recente, Patel & Sampson (2020) levantaram a hipótese de aumento de ocorrências da doença periodontal necrosante (DPN), de acordo com o aumento de casos confirmados de COVID-19, devido à etiologia das lesões de DPN poder estar associada a coinfeções bacterianas em pacientes que apresentam COVID-19. Análises metagenômicas de pessoas infetadas com SARS-CoV-2 detetaram, frequentemente, níveis bacterianos anormalmente altos de *Prevotella intermedia*, além de gêneros patogênicos comuns implicados no início e progressão de doenças orais, como *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Treponema* e *Veillonella* (Chakraborty, 2020). A *Prevotella intermedia* é considerada uma das principais espécies bacterianas etiológicas para várias lesões periodontais agudas e, juntamente com as espécies *Fusobacterium* e *Treponema*, constituem uma grande proporção da microbiota presente nas lesões DPN (Herrera *et al.*, 2018).

As DPNs são mais prevalentes em pacientes com HIV e, de forma semelhante, a infecção por SARS-CoV-2 pode predispor os indivíduos a DPNs por meio da coinfeção bacteriana propagada por *Prevotella intermedia* (Patel & Sampson, 2020).

### III. DISCUSSÃO

Embora a COVID-19 possa afetar vários órgãos do corpo, incluindo os rins e o fígado, a principal causa de mortalidade resulta da capacidade do SARS-CoV-2 infetar o trato respiratório, levando a pneumonia grave.

Diversos estudos estabeleceram que a enzima conversora de angiotensina 2, a protease transmembrana serina 2 e a furina, promovem a entrada do vírus SARS-CoV-2 na célula hospedeira e, portanto, foram identificados como determinantes para promover essa infecção (Coutard *et al.*, 2020; Darbani, 2020; Ou *et al.*, 2020; Sakaguchi, *et al.*, 2020; Shang *et al.*, 2020; Song, *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020).

Amostras de diversos sítios orais, nomeadamente língua, tecidos periodontais, saliva, saburra lingual e glândulas salivares, foram examinadas para determinar a presença dessas moléculas na boca (Takahashi *et al.*, 2020; Zhong *et al.*, 2020; Gupta *et al.*, 2021) e a presença desses mediadores mostraram que as moléculas essenciais para a infecção por SARS-CoV-2 são abundantes na cavidade oral (Salas Orozco *et al.*, 2021), o que permitiu, atualmente, o desenvolvimento de pesquisas de testes com amostras salivares para a

deteção da presença do vírus ( Azzi *et al.*, 2020b; Song *et al.*, 2020; Vinayachandran & Balasubramanian, 2020; Warsi *et al.*, 2021).

Por ser a cavidade oral considerada, juntamente com a cavidade nasal e ocular, uma importante porta de entrada do SARS-CoV-2, relaciona-se a disseminação do vírus para o organismo através da saliva e/ou circulação sanguínea (Pfützner *et al.*, 2020), podendo, dessa forma atingir os pulmões e provocar quadros respiratórios graves, com possibilidade de óbito (Madas *et al.*, 2020).

Há vários estudos que relacionam a periodontite com doenças pulmonares, portanto a interseção entre a periodontite e a doença pulmonar é biologicamente plausível (Sukumar & Tadepalli, 2021). Vários mecanismos podem explicar essas associações entre a periodontite e a gravidade da COVID-19. Takahashi *et al.* (2021) sugerem que a aspiração de patógenos periodontais pode agravar COVID - 19 ao induzir a expressão da enzima conversora de angiotensina 2, um recetor para SARS-CoV-2 e citocinas inflamatórias no trato respiratório inferior. Para além disso, foi sugerido que as bactérias patogênicas do tecido periodontal podem também aumentar a virulência do SARS-CoV-2 ao clivar suas glicoproteínas S (Madapusi Balaji *et al.*, 2020; Takahashi *et al.*, 2020) e que a cavidade oral, especialmente as bolsas periodontais acabam por atuar como um reservatório viral (Badran *et al.*, 2020; Bao *et al.*, 2020; Botros *et al.*, 2020). Gupta *et al.* (2021) indicaram que a produção de armadilha extracelular de neutrófilos está envolvida na patogênese de ambas as doenças, e Sahni & Gupta (2020) sugerem que a forte resposta IL17 na periodontite grave pode exacerbar a tempestade de citocinas na COVID-19. Todas essas vias também poderiam prever um aumento na incidência de lesões periodontais, especialmente a DPN durante a pandemia COVID-19 (Patel & Woolley, 2021).

#### **IV. CONCLUSÃO**

As células da cavidade oral, assim com as do pulmão, expressam mediadores que permitem a invasão e replicação do SARS-CoV-2, facilitando dessa forma a disseminação deste vírus e dos microrganismos patogênicos da cavidade oral. Esta propagação pode ocorrer através das vias aéreas e saliva e/ou através da circulação sanguínea quando existe lesão da mucosa sulcular em casos de periodontites, para os pulmões, o que agrava ainda mais o quadro da doença.

Vários estudos sugerem a manutenção de uma vigilância cuidadosa de modo a evitar infecções derivadas do microbioma oral durante a infecção por vírus respiratórios, nomeadamente o SARS-CoV-2. Vários fatores de risco, como aumento da inalação, a má higiene oral e consequentes problemas periodontais, relacionados à ocorrência de infecção respiratória têm sido apontados (Patel & Sampson, 2020).

Uma vez que não existe ainda quantidade significativa de investigações, por se tratar de uma doença recente, recomenda-se uma higiene oral satisfatória, com utilização de escovagem dentária e colutórios de modo a diminuir a carga viral e prevenir a inflamação dos tecidos periodontais nos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2.

## V. BIBLIOGRAFIA

- Arons, M. M. *et al.* (2020). Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *New England Journal of Medicine*, 382(22), pp. 2081-2090.
- Abe, S. *et al.* (2006). Professional oral care reduces influenza infection in elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 43(2), pp. 157-164.
- Azzi, L. *et al.* (2020a). Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *The Journal of Infection*, 81, pp. e45-e50.
- 
- Azzi, L. *et al.* (2020b). Rapid salivary test suitable for a mass screening program to detect SARS-CoV-2: A diagnostic accuracy study. *The Journal of Infection*, 81(3), pp. e75-e78.
- Badran, Z. *et al.* (2020). Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Medical Hypotheses*, 143, pp. 109907.
- Bao, L. *et al.* (2020). Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of lung co-infection. *Frontiers in Microbiology*, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01840>.
- Blasco-Baque, V. *et al.* (2017). Periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. *Gut*, 66(5), pp. 872-885.
- 
- Botros, N., Iyer, P., Ojcius, D.M. (2020). Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomedical Journal*, 43(4), pp. 325-327.
- Bourgonje, A. R. *et al.* (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Journal of Pathology*, 251(3), pp. 228-248.
- Buonanno, G., Stabile, L., Morawska, L. (2020). Estimation of airborne viral emission: Quanta emission rate of SARS-CoV-2 for infection risk assessment. *Environment International*, 141, pp. 105794.
- Byrd, K. M., Gulati, A. S. (2021). The ‘Gum–Gut’ axis in inflammatory bowel diseases: a hypothesis-driven review of associations and advances. *Frontiers of Immunology*, 12, pp. 39.
- Campisi, G., Bizzoca, M.E., Lo Muzio, L. (2021). COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head & Face Medicine*, 17, pp. 16.
- Cappuyns, I., Gugerli, P., Mombelli, A. (2005). Viruses in periodontal disease - a review. *Oral Diseases*, 11(4), pp. 219-229.
- 
- Chakraborty, S. (2020). Metagenome of Sars-cov2 Patients in Shenzhen with travel to Wuhan shows a wide range of species - Lautropia, Cutibacterium, Haemophilus being most abundant - and Campylobacter explaining diarrhea. *OSF Preprints*.
- Chan, J. F.-W. *et al.* (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), pp. 221-236.
- Chen, L. *et al.* (2020). Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Proliferation*, 53(12), pp. e12923.
- Corman, V. M. *et al.* (2018). Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 100, pp. 163-188.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5, pp. 536-544.

- Coutard, B. *et al.* (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*, 176, pp. 104742.
- Darbani, B. (2020). The expression and polymorphism of entry machinery for COVID-19 in human: Juxtaposing population groups, gender, and different tissues. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(10), pp. 3433.
- 
- El Kady, D. M. *et al.* (2021). Oral manifestations of COVID-19 patients: An online survey of the Egyptian population. *Clinical and Experimental Dental Research*, doi:10.1002/cre2.429.
- Farrugia, C. *et al.* (2020). Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *FEBS Journal*, 288(5), pp. 1479-1495.
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1282, 1–23. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1)
- Gandhi, M., Yokoe, D. S., Havlir, D. V. (2020). Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 382(22), pp. 2158-2160.
- 
- Giacomelli, A. *et al.* (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory Coronavirus 2 infection: A cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), pp. 889-890.
- Gupta, S. *et al.* (2021). SARS-CoV-2 detection in gingival crevicular fluid. *Journal of Dental Research*, 100(2), pp. 187-193.
- Hajishengallis, G., Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, 21(7), pp. 426-440.
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), pp. 30-44.
- 
- Han, P., Sašo, I. (2020). Saliva-friend and foe in the COVID-19 outbreak. *Diagnostics*, 10(5), pp. 290.
- Heald-Sargent, T., Tom G. (2012). Ready, set, fuse! The coronavirus spike protein and acquisition of fusion competence. *Viruses*, 4(4), pp. 557-580.
- Helmy, Y. A. *et al.* (2020). The COVID-19 pandemic: A comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnostics, treatment, and control. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), pp. 1225.
- Herrera, David *et al.* "Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions." *Journal of clinical periodontology* vol. 45 Suppl 20 (2018): S78-S94. doi:10.1111/jcpe.12941.
- Hoffmann, M. *et al.* (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), pp. 271-280.
- Imai, K., Tanaka, H. (2021). SARS-CoV-2 Infection and Significance of Oral Health Management in the Era of "the New Normal with COVID-19". *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), pp. 6527.
- Imai, K., Ochiai, K., Okamoto, T. (2009). Reactivation of latent HIV-1 infection by the periodontopathic bacterium *Porphyromonas gingivalis* involves histone modification. *Journal of Immunology*, 182(6), pp. 3688-3695.

- 
- Jang, Y. *et al.* (2020). Olfactory and taste disorder: The first and only sign in a patient with SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 41(9), pp. 1103.
- Kampf, G. *et al.* (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infections*, 104(3), pp. 246-251.
- Kitamoto, S. *et al.* (2020). The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis. *Cell*, 14, pp. 447-462.
- Larvin, H. *et al.* (2020). The impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic. *Frontiers in Medicine*, 23(7), pp. 604980.
- Lu, R. *et al.* (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel Coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395, pp. 565-574.
- 
- MacIntyre, C. R. *et al.* (2018). The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), pp. 637.
- Madapusi Balaji, T. *et al.* (2020). Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. *Medical Hypotheses*, 144, pp. 109936.
- Madas, B. G. *et al.* (2020). Deposition distribution of the new coronavirus (SARS-CoV-2) in the human airways upon exposure to cough-generated droplets and aerosol particles. *Scientific Reports*, 10(1), pp. 22430.
- Malik, Y. A. (2020). Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays Journal of Pathology*, 42(1), pp. 3-11.
- 
- Mammen, M. J., Scannapieco, F. A., Sethi, S. (2020). Oral-lung microbiome interactions in lung diseases. *Periodontology 2000*, 83(1), pp. 234-241.
- Manger, D. *et al.* (2017). Evidence summary: the relationship between oral health and pulmonary disease. *British Dental Journal*, 222, pp. 527-533.
- 
- Marouf, N. *et al.* (2021). Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(4), pp. 483-491.
- Millet, J. K., Whittaker, G. R. (2015). Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Research*, 202, pp. 120-134.
- Muhlebach, M. S. *et al.* (2018). Initial acquisition and succession of the cystic fibrosis lung microbiome is associated with disease progression in infants and preschool children. *PLoS Pathogens*, 14(1), pp. e1006798.
- 
- Muscudere, J. *et al.* (2013). The occurrence and impact of bacterial organisms complicating critical care illness associated with 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*, 144(1), pp. 39-47.
- Organização Mundial da Saúde COVID-19 [em linha]. Disponível em <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>> [consultado em 16-08-2021].
- Organização Mundial da Saúde. A OMS anuncia o surto de COVID-19 como uma pandemia. [em linha]. Disponível em <<https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>> [consultado em 16-08-2021].

- Ou, X. *et al.* (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communication*, 11, pp. 1620.
- Pacha, O., Sallman, M. A., Evans, S. E. (2020). COVID-19: um caso para inibir IL-17? *Nature Reviews Immunology*, 20(6), pp. 345-346.
- 
- Pan, Y. *et al.* (2020). Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples.” *The Lancet. Infectious diseases*, 20(4), pp. 411-412.
- Patel, J., Sampson, V. (2020). The role of oral bacteria in COVID-19. *The Lancet*, 1(3), pp. e105.
- Patel, J., Woolley, J. (2021). Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Diseases*, 27(Suppl 3), pp. 768-769.
- Pfützner, A., Lazzara, M., Jantz, J. (2020). Why do people with diabetes have a high risk for severe COVID-19 disease? - A dental hypothesis and possible prevention strategy. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 14(4), pp. 769-771.
- 
- Printza, A. *et al.* (2021). Smell and taste loss recovery time in COVID-19 patients and disease severity. *Journal of Clinical Medicine*, 10(5), pp. 966.
- Sahni, V., Gupta, S. (2020). COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Medical Hypotheses*, 144, pp. 109908.
- Sakaguchi, W. *et al.* (2020). Existence of SARS-CoV-2 entry molecules in the oral cavity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), pp. 6000.
- Salas Orozco, M. F. *et al.* (2021). Presence of SARS-CoV-2 and its entry factors in oral tissues and cells: A systematic review. *Medicina (Kaunas)*, 57(6), pp. 523.
- 
- Segal, L. N. *et al.* (2013). Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome*, 1(1), pp. 19.
- Segal, L. N. *et al.* (2016). Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. *Nature Microbiology*, 1, pp. 16031.
- Shah, R., Mehta, D. S. (2016). Prevalence of herpesviruses in gingivitis and chronic periodontitis: relationship to clinical parameters and effect of treatment. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 20(3), pp. 279-285.
- Shang, J. *et al.* (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 117(21), pp. 11727-11734.
- 
- Shen, Z. *et al.* (2020). Genomic diversity of severe acute respiratory syndrome - Coronavirus 2 in patients with Coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), pp. 713-720.
- Song, J. *et al.* (2020). Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*, 92(11), pp. 2556-2566.
- Sukumar, K., Tadepalli, A. (2021). Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *Journal of International Medical Research*, 49(3), pp. 3000605211002695.
- Takahashi, Y. *et al.* (2020). Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *Journal of Oral Sciences*, 63(1), pp. 1-3.
- 
- Takahashi, Y. *et al.* (2021). Expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 and proinflammatory cytokines induced by the periodontopathic bacterium *Fusobacterium nucleatum* in human respiratory epithelial cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), pp. 1352.
- Tawfig, N. (2016). Proinflammatory cytokines and periodontal disease. *Journal of Dental Problems and Solutions*, 3(1), pp. 012-017.

- To, K. K.-W. et al. (2020). Consistent detection of 2019 novel Coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), pp. 841-843.
- Vaira, Luigi Angelo et al. "Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases." *Head & neck* vol. 42,6 (2020): 1252-1258. doi:10.1002/hed.26204.
- van Doremalen, N. et al. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), pp. 1564-1567.
- 
- Venkataraman, A. et al. (2015). Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome. *mBio*, 6(1), pp. e02284-14.
- Vinayachandran, D., Balasubramanian, S. (2020). Salivary diagnostics in COVID-19: Future research implications. *Journal of Dental Sciences*, 15(3), pp. 364-366.
- von Bartheld, C. S., Hagen, M. M., Butowt, R. (2020). Prevalence of chemosensory dysfunction in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis reveals significant ethnic differences. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(19), pp. 2944-2961.
- Warsi, I. et al. (2021). Saliva exhibits high sensitivity and specificity for the detection of SARS-COV-2. *Diseases*, 9(2), pp. 38.
- Wrapp, D. et al. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), pp. 1260-1263.
- Xu, H. et al. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-NCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Sciences*, 12, pp. 1-5.
- Yang, L. C. et al. (2020). The association of periodontal treatment and decreased pneumonia: A nationwide population-based cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1), pp. 356.
- Zhang, D. X. (2020). SARS-CoV-2: air/aerosols and surfaces in laboratory and clinical settings. *Journal of Hospital Infections*, 105(3), pp. 577-579.
- Zhong, M. et al. (2020). ACE2 and Furin expressions in oral epithelial cells possibly facilitate COVID-19 infection via respiratory and fecal-oral routes. *Frontiers in Medicine*, 7, pp. 580796.
- Zou, X. et al. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-NCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14, pp. 185-192.