

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E A COVID-19**

Trabalho submetido por  
**Paula Gorett dos Santos Pinto Vicente Bouet**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Novembro de 2023**



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E A COVID-19**

Trabalho submetido por  
**Paula Gorett dos Santos Pinto Vicente Bouet**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Alexandre Miguel Santos**

**Novembro de 2023**



## **DEDICATÓRIA**

Ao meu marido, Bertrand Bouet, e aos meus filhos, Constança, Sebastien e Antoine,  
por me terem dado força para não desistir e por celebrarem comigo mais uma vitória.

À minha mãe, Albertina, que esteve sempre presente e acreditou em mim.



## **AGRADECIMENTOS**

Um especial agradecimento Prof. Doutor Alexandre Miguel Santos, meu orientador, por ter aceitado embarcar nesta minha aventura e pela disponibilidade, paciência. Obrigada por me ter conseguido enquadrar na sua atarefada agenda, e por tudo o que me ensinou também como meu professor durante o curso.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz por proporcionar as condições necessárias para a aprendizagem, adquirir conhecimento e prática clínica.

O maior agradecimento vai para a minha família, os meus pilares, a minha inspiração, o meu motor de busca e que me apoiaram em todos os momentos, sem o seu apoio tudo teria sido muito mais difícil. À minha mãe que esteve sempre do meu lado e que fez de mãe para os meus filhos, quando não pude estar presente. Ao meu marido que foi incansável na gestão familiar para me permitir cumprir com o meu sonho. À minha melhor amiga, que é como uma irmã de coração, agradeço ter estado sempre comigo, ela que me ajudou a nunca desistir, que me apoiou em todas as minhas decisões e que nunca duvidou de mim, Sonia Monteiro.

Aos colegas e amigos que fiz durante estes anos e que vou manter para a vida. A Maria Vilares, obrigada pela tua ajuda, apoio e amizade. À Beatriz Mangas que foi um verdadeiro “Anjo da Guarda”, obrigada por tudo. Às minhas parceiras de box, Candelária e Margarida Seixas por trabalharem comigo, pela cumplicidade que criamos, as gargalhadas partilhadas, os momentos de pausa, as dúvidas, os estudos, os trabalhos e pelas maravilhosas equipas de trabalho que criamos.

A todos os colegas, demais professores e funcionários da IUEM que contribuíram para que esta etapa se concluísse com êxito.

Aos Pacientes agradeço a confiança que depositaram em mim e no meu trabalho, a disponibilidade para as marcações de consultas e a simpatia de todos.

A todos o meu muito Obrigada, grata.



## RESUMO

Esta revisão bibliográfica, baseada na literatura existente, tem como objetivo conhecer melhor sobre o tema “Relação entre a Covid-19 e a Periodontite” e perceber a existência desta relação entre patologias.

Nos últimos anos, ficou claro que a saúde oral tem um grande impacto na saúde geral (Bui F et al., 2019) FQ, Sabe-se também que a má saúde oral pode aumentar as complicações de doenças sistêmicas, como diabetes, doença renal crônica e doença hepática. Por outro lado, outras patologias predispõe os indivíduos a doenças orais, especialmente gengivite e periodontite (Goodson JM., 2020).

Além disso, a cavidade oral é um reservatório significativo para patógenos respiratórios, incluindo *Chlamydia pneumoniae*; e pacientes com doença periodontal são mais propensos a desenvolver pneumonia adquirida como uma complicação (Scannapieco FA & Ho A, 2001).

Vários mecanismos podem explicar a capacidade dos patógenos orais de exacerbar a infecção pulmonar, incluindo a aspiração de patógenos orais para o trato respiratório inferior, especialmente em indivíduos de alto risco (Wang X et al., 2020).

A disseminação de bactérias periodontais no trato respiratório inferior pode criar condições favoráveis para a infecção pulmonar grave por COVID-19 através do SARSCoV-2, o vírus que causa a COVID-19, e a morte em pacientes mais idosos (Aquino-Martinez R & Aquino-Martinez R, 2021).

Em dezembro de 2019, uma nova doença respiratória infecciosa surgiu em Wuhan, província de Hubei, na China, a COVID-, assim foi nomeada pela Organização Mundial da Saúde à doença provocada pelo vírus SARS-COV-2, cujos sintomas são semelhantes aos de uma gripe que pode evoluir para uma condição mais grave, como pneumonia. Este vírus foi identificado pela primeira vez em humanos, no final de 2019, na cidade chinesa de Wuhan. A doença por coronavírus (COVID-19) é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, do grupo dos coronavírus, que pode causar infecção respiratória (Ochani R et al., 2021).

**Palavras-chave:** Periodontite; fatores de risco; Covid-19; Infecção respiratória



## **ABSTRACT**

This literature review, based on the existing literature, aims to better understand the theme "Relationship between Covid-19 and Periodontitis" and to understand the existence of this relationship between pathologies.

In recent years, it has become clear that oral health has a major impact on overall health.

It is also known that poor oral health can increase the complications of systemic diseases such as diabetes, chronic kidney disease and liver disease. On the other hand, other pathologies predispose individuals to oral diseases, especially gingivitis and periodontitis.

In addition, the oral cavity is a significant reservoir for respiratory pathogens, including *Chlamydia pneumoniae*; and patients with periodontal disease are more likely to develop acquired pneumonia as a complication.

Several mechanisms may explain the ability of oral pathogens to exacerbate lung infection, including aspiration of oral pathogens into the lower respiratory tract, especially in high-risk individuals.

The spread of periodontal bacteria in the lower respiratory tract can create favorable conditions for severe COVID-19 lung infection through SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19, and death in older patients.

In December 2019, a new infectious respiratory disease emerged in Wuhan, Hubei province, China, COVID-, so named by the World Health Organization the disease caused by the SARS-COV-2 virus, whose symptoms are similar to those of a flu, or can develop into a more serious condition, such as pneumonia. This virus was first identified in humans in late 2019 in the Chinese city of Wuhan.

Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by the virus SARS-CoV-2, from the coronavirus group, which can cause respiratory infection.

**Keywords:** Periodontitis; risk factors; Covid-19; respiratory infection



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1 Evidência científica</b> .....	<b>15</b>
<b>2. DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1 Periodontite</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1.1 Conceitos</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1.2 Etiologia da Periodontite</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1.3 Etiopatogênese</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1.4 Manifestações Clínicas da Periodontite</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1.5 Fatores de Risco da Periodontite</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1.6 Prevalência da Periodontite</b> .....	<b>20</b>
<b>2.2 Doença por coronavírus (COVID-19)</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2.1 Definição e dados epidemiológicos</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2.2 Fisiopatologia</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2.3 Transmissão</b> .....	<b>24</b>
<b>2.2.4 Manifestações clínicas</b> .....	<b>25</b>
<b>2.2.5 Diagnóstico</b> .....	<b>26</b>
<b>2.2.6 Teste de diagnóstico</b> .....	<b>26</b>
<b>2.2.7 Tratamento COVID-19</b> .....	<b>27</b>
<b>2.3. Relação entre Periodontite e a COVID-19</b> . .....	<b>27</b>
<b>2.3.1 Associação entre Periodontite e Doenças Sistêmicas/ COVID-19</b> .....	<b>28</b>
<b>2.3.2 Mecanismos de entrada do SARS-CoV-2</b> .....	<b>30</b>
<b>2.3.3 Evidência Epidemiológica</b> .....	<b>32</b>
<b>2.3.4 Periodontite como fator de risco para a gravidade da infecção por SARS-CoV-2/ COVID-19</b> .....	<b>36</b>
<b>2.3.5 Evidências epidemiológicas que relacionam a periodontite à gravidade da COVID-19</b> .....	<b>38</b>

<b>2.3.6 Avaliação de parâmetros perio-relacionados (exposição) com parâmetros de COVID-19 (desfecho) (Al-Maweri et al., 2023).</b> .....	<b>44</b>
<b>2.3.7 Resumo dos principais resultados das Características comuns de pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 grave</b> .....	<b>50</b>
<b>2.3.8 Características comuns de pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 grave</b> .....	<b>53</b>
<b>2.3.9 Resumo dos principais resultados das Características comuns de pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 grave</b> .....	<b>58</b>
<b>3. CONCLUSÃO</b> .....	<b>63</b>
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>65</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Ilustração adaptada da estrutura interna e externa do Coronavírus-2 (SARS-CoV-2) .....	22
<b>Figura 2.</b> Mecanismos moleculares que antecedem a entrada celular do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) na periodontite .....	31
<b>Figura 3.</b> Modelo que ilustra a plausibilidade biológica da periodontite como fator de risco para evolução grave da COVID-19 .....	37
<b>Figura 4.</b> Mecanismos de relação periodontal-COVID-19 .....	43



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Evidências epidemiológicas que ligam a periodontite à infecção por SARS-CoV-2 adaptada de (Baima et al. 2022) .....	34
<b>Tabela 2.</b> Evidências epidemiológicas que relacionam a periodontite à gravidade da COVID-19 adaptada de (Baima et al. 2022) .....	40
<b>Tabela 3.</b> Resumo dos principais resultados .....	45
<b>Tabela 4.</b> Características comuns de pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 grave (Tamimi et al., 2022).....	56



## LISTA DE ABREVIATURAS

AAP - Academia Americana de Periodontologia

ACE2- Enzima conversora de angiotensina dimerizada

DCNT- Doenças crônicas não transmissíveis

DP – Doença Periodontal

EFP - Federação Europeia de Periodontia

GISAID - *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (Iniciativa Global sobre Compartilhamento de Todos os Dados da Gripe)

HO- Higiene Oral

ICTV- Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus

MD- Médicos Dentistas

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - Proteína C-reativa

RBL- perda óssea radiográfica

RT- Transcrição reversa

SP- saúde periodontal

UCI- Unidades de Cuidados Intensivos



## 1. INTRODUÇÃO

As doenças periodontais, incluindo gengivite e periodontite, são provavelmente as doenças mais comuns da humanidade. A doença periodontal (DP), é a principal causa de perda dentária e disfunção mastigatória em adultos, sendo uma condição infecciosa caracterizada pela destruição progressiva das estruturas de suporte dos dentes (Tonetti et al., 2017).

A periodontite é uma doença inflamatória crônica não transmissível, que afeta cerca de 50% dos adultos, torna-se assim a sexta condição mais prevalente no mundo e afeta cerca de 11% da população na forma mais grave da doença. (Tamimi et al., 2022).

A severidade da periodontite aumenta gradualmente com a idade, mostrando um aumento entre os 30 e 40 anos de idade (Kassebaum et al., 2017). A alta prevalência da DP e as suas consequências, não só levam ao comprometimento da qualidade de vida do paciente, devido à perda e/ou incapacidade dentária, mas também afeta a sua saúde em geral (Tamimi et al., 2022).

Nos últimos anos, ficou claro que a saúde oral tem um grande impacto na saúde geral. (Bui et al., 2019). Sabe-se também que a má saúde oral pode aumentar as complicações de doenças sistêmicas, como diabetes, doença renal crônica e doença hepática (Bui et al., 2019) Por outro lado, outras patologias predisõem os indivíduos a doenças orais, especialmente gengivite e periodontite. (Goodson, 2020). Além disso, a cavidade oral é um reservatório significativo para patógenos respiratórios, incluindo *Chlamydia pneumoniae*; e pacientes com doença periodontal são mais propensos a desenvolver pneumonia adquirida como uma complicação (Scannapieco & Ho, 2001).

A nova doença, coronavírus humano COVID-19 (coronavírus 2) surgiu pela primeira vez, na China, em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan e, em março de 2020, foi declarado uma pandemia devido ao facto de o vírus ser uma nova estirpe, altamente contagioso, espalhar-se rapidamente e evoluir continuamente na população humana, o que contribuiu para a sobrecarga dos sistemas de saúde na maioria dos países (Ochani R et al., 2021).

Na doença por coronavírus 2019, a cavidade oral parece ter um papel importante na patogenicidade da doença (Scannapieco & Ho, 2001) devido às proteínas de membrana usadas pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov-2) para infectar células como a enzima conversora da angiotensina 2 e protease transmembranar serina 2 e que são altamente expressas também na cavidade oral (Dziedzic & Wojtyczka, 2021).

A doença por coronavírus (COVID-19), também chamada de síndrome respiratória, sendo definida como uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, do grupo dos coronavírus, tornou-se uma emergência de saúde pública, de preocupação global. A COVID-19 pode levar à infecção respiratória aguda grave, cujos sintomas variam, dependendo da gravidade da doença. Na maioria dos casos são semelhantes aos de uma gripe, no entanto, há o risco de a doença progredir para uma condição grave e com risco de vida (Wang et al., 2020).

A SARS-CoV-2, é transmitida através de contacto direto ou indireto, por disseminação de gotículas respiratórias que podem ser inaladas ou através do contacto com superfícies ou objetos contaminados, respetivamente (Yan et al., 2020). Sabe-se também que o vírus está associado a doenças do sistema respiratório, hipertensão, diabetes e obesidade (Worldometers, 2023).

As pandemias da influenza e de SARS, resultaram num grande número de casos infetados, tal também aconteceu com a COVID-19, a *Wordlometer*, (2023) diz-nos, na última atualização de 20 de Setembro de 2023 que, existiam quase 700.000.000 (695.538.097) de casos de coronavírus; mais de 6.918.000 óbitos e que recuperaram da doença mais de 650.000.000 (667.614.272) (*Wordlometer*, 2023).

Na verdade, a mortalidade por COVID-19 tem sido associada a pacientes que sofrem de comorbidades, por exemplo, hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares (Wu et al., 2020), idade avançada, obesidade e também à periodontite (Zhou et al., 2020).

Os níveis séricos elevados de interleucina-6 (IL-6), Proteína C-reativa (PCR), D-dímero e ferritina (Cheng et al., 2020; Ruan et al., 2020), sugerem uma ligação clara entre a gravidade da doença e uma hiperinflamação sem resolução causada pelo vírus (Cheng et al., 2020; Ruan et al., 2020).

Além disso, parecem existir características comuns entre pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 tais como: comorbidades associadas; biomarcadores inflamatórios elevados; biomarcadores de coagulação; biomarcadores de dano tecidual elevados e atividade das células imunes (Tamimi et al., 2022), além disso *Porphyromonas Gingivalis*, *Veillonella* e outros patógenos oportunistas orais foram encontrados no *Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF)* (Fluido de lavagem broncoalveolar) dos pacientes com COVID-19 por mNGS (*Metagenomics Next Generation Sequencing*) (Sequência metagenómica de nova geração, é um método de pesquisa do genoma humano (Bao et

al., 2020). O principal propósito do mNGS é detetar todos os substratos e organismos cultiváveis e não cultiváveis no meio ou no hospedeiro (Gökdemir et al., 2022).

Nos últimos anos, várias publicações na literatura científica sugerem uma possível ligação da periodontite e aumento da gravidade da doença por coronavírus 2019. (Tamimi et al., 2022). Neste sentido, surge como principal objetivo efetuar uma revisão narrativa com base na evidência científica atual sobre a “Relação entre a Periodontite e a COVID-19”.

## **1.1 Evidência científica**

Na elaboração desta revisão narrativa foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Cochrane*, *Embase*, *Web of Science*, *LILACS*, *Open Grey* com as seguintes palavras-chave: Periodontite; fatores de risco; Covid-19; Infecção respiratória.

Esta pesquisa incluiu artigos redigidos na língua inglesa e portuguesa desde o ano 2019 a Setembro de 2023.



## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Periodontite

#### 2.1.1 Conceitos

A periodontite é uma doença inflamatória crônica disbiótica mediada por biofilme e é caracterizada pela destruição progressiva do aparelho de sustentação dos dentes (Baima et al., 2022). As suas principais características incluem a perda de suporte tecidual periodontal manifestada por perda clínica de inserção (NIC) e perda óssea alveolar avaliada radiograficamente, presença de bolsa periodontal e hemorragia gengival. Quando não tratada, pode levar à perda dentária, embora seja evitável e tratável na maioria dos casos (Papapanou et al., 2018).

A periodontite é um importante problema de saúde pública e pode ser fonte de desigualdade social, prejudica significativamente a qualidade de vida do indivíduo devido à prevalência, afeta negativamente a função mastigatória e a estética por poder levar à perda dentária e incapacidade. A periodontite é responsável por uma proporção considerável de edentulismo e disfunção mastigatória, tem um impacto negativo na saúde geral e resulta em custos significativamente elevados de cuidados (Tonetti et al., 2017).

#### 2.1.2 Etiologia da Periodontite

A periodontite é uma doença multifatorial, com progressão potenciada pelo desequilíbrio dos agentes patogênicos e a da resposta imune do hospedeiro. A invasão bacteriana do tecido conjuntivo revela-se fundamental para o despoletar da progressão da doença (Van Dyke & Dave, 2017).

O microbioma oral é constituído por várias micro-organismos tais como: o *Actinobacillus Bacteroides*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Fusobacterium*, *Treponema*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*. Os *Actinobacillus*, *Actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, e *Tannerella forsythia* especificamente, participam na etiologia da DP (Bui et al., 2019).

Esta comunidade microbiana é chamada de microflora oral, microbiota oral ou microbioma oral. Esta microflora oral encontra-se principalmente concentrada no biofilme dentário, mas também nas superfícies internas da cavidade oral, como no epitélio

gingival e na saliva, (Bui et al., 2019). A *Porphyromonas gingivalis* é um dos muitos micro-organismos já descritos como causadores das DP. Endotoxinas em forma de lipopolissacarídeos são produzidas pelas bactérias e capazes de desencadear a libertação de várias citocinas pró-inflamatórias implicadas na imunopatologia da periodontite, assim como nas respostas sistémicas consequentes ao processo inflamatório na cavidade oral (Bhulin et al., 2003).

As bactérias Gram negativas e anaeróbias são as bactérias predominantes na inflamação crónica associada à placa bacteriana, alteram a concentração de hidrogénio e de oxigénio o que ocasiona uma reação inflamatória na qual macrófagos, monócitos e células endoteliais produzem interleucina-6 (IL-6). A produção aumentada de prostaglandinas E2 (PGE2) e da metaloproteinase da matriz (MMP) aumenta, acontece devido à reação inflamatória (Ml & Jfv, 2009).

### **2.1.3 Etiopatogénese**

A periodontite, embora as bactérias sejam essenciais para o desenvolvimento da doença, o fato de se desenvolver em graus variáveis, em diferentes indivíduos, sugere uma etiologia multifatorial. Todas as formas de periodontite, parecem ter uma série de eventos comuns subjacentes que levam à rutura dos tecidos e à perda de inserção dentária (Nanci & Bosshardt, 2000).

O epitélio juncional, proporciona uma barreira muito eficiente contra patógenos periodontais e os seus produtos. No entanto, os patógenos periodontais, em particular *Porphyromonas gingivalis*, podem alterar a sua integridade, permitindo a disseminação subgingival de bactérias (Zhang W et al. 2019). Segue-se uma resposta inflamatória que leva à degradação do tecido conjuntivo subjacente, primeiro em torno dos vasos sanguíneos e depois em regiões adjacentes, resultando na desintegração estrutural e funcional do tecido gengival que origina a migração do epitélio juncional ao longo da superfície radicular, resultando na formação de um epitélio longo juncional e de uma bolsa periodontal (Zhang W et al. 2019).

### **2.1.4 Manifestações Clínicas da Periodontite**

As principais manifestações da periodontite nos estágios iniciais são hemorragia gengival, recessão da margem gengival e mau hálito (halitose) além de mudanças mensuráveis na qualidade de vida, relacionada, à saúde oral dos doentes (Tonetti et al., 2017).

Além da quantidade da inserção periodontal que foi destruída pela periodontite, tanto no número de dentes afetados quanto na gravidade, a doença vai sendo agravada por uma série de sinais e sintomas que atingem ainda mais na qualidade de vida dos indivíduos afetados tais como a migração e hipermobilidade dentária, perda dentária e, ainda, o aumento dos níveis de disfunção mastigatória (Scannapieco FA, 1999).

Os estágios iniciais da doença periodontal são muitas vezes assintomáticos, o que leva a um número significativo de pacientes afetados não procurar atendimento profissional. A natureza relativamente "silenciosa" dos estágios iniciais da doença periodontal, e a sua evolução combina com a baixa consciencialização sobre a saúde periodontal, ou seja, os pacientes desvalorizam os sinais e sintomas. No entanto, a disfunção mastigatória, como estágio terminal da periodontite, compromete a nutrição e a saúde geral o que leva muitos pacientes a procurar cuidados "orientados por sintomas" para a doença avançada por meio da terapia periodontal, quando disponível e acessível (Costa, R. P. Et al, 2019).

Os efeitos da periodontite vão além da cavidade oral, sendo que as disseminações hidatogénicas tanto de bactérias quanto de produtos bacterianos com origem nos biofilmes orais afetam também o organismo. A periodontite interage com diversas doenças sistêmicas, nomeadamente diabetes, aterosclerose, artrite reumatoide e infeções pulmonares, por meio desses mecanismos (Pihlstrom et al., 2005).

A relação entre saúde oral e saúde geral é particularmente visível entre as pessoas idosas. A pobre condição de saúde oral é refletida particularmente em altos níveis de perda dentária, que por sua vez pode influenciar a saúde geral. Além do mais, reduz o desempenho mastigatório, afeta, tanto psicologicamente quanto socialmente (Burci et al., 2020). A carga inflamatória sistêmica e a má nutrição consequente à periodontite grave podem contribuir para a patogénese das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (Tonetti e Kornman, 2013; Tonetti et al., 2017).

### **2.1.5 Fatores de Risco da Periodontite**

A saúde e o bem-estar são afetadas por muitos fatores. Os fatores associados a problemas de saúde, incapacidade, doença ou morte, são conhecidos como fatores de risco. Fator de risco consiste nos fatores biológicos ou comportamentais que aumentam a probabilidade de desenvolver a doença identificados através de estudos longitudinais e confirmados como presentes, antes do início da doença como por exemplo tabaco, diabetes e bactérias patogênicas. Existem fatores de risco modificáveis ou indicador de risco, e os não modificáveis ou determinantes de risco. Os fatores de risco modificáveis são os de natureza ambiental ou comportamental, passíveis de controle por parte do indivíduo ou por um profissional de saúde, consiste num fator de risco que é corretamente identificado através de estudos transversais e os fatores de risco não modificáveis ou determinantes de risco que, por serem intrínsecos ao indivíduo, não são modificáveis (Van Dyke & Dave, 2020) consistem num suposto fator de risco que não pode ser modificado tais como fatores genéticos, sexo e idade (AAP).

A periodontite é uma doença inflamatória que resulta da existência de bactérias específicas no biofilme e a relação com indicadores de risco/ fatores de risco modificáveis (Microrganismos específicos, Diabetes mellitus, Obesidade, Síndrome metabólico, Stress e Tabaco) e os determinantes de risco/ fatores de risco não modificáveis (fatores genéticos sexo, idade, raça/etnia,) (Van Dyke & Dave2020).

Estes fatores influenciam a evolução da doença devido ao facto de causarem desequilíbrio entre o hospedeiro e o fator etiológico (Kinane et al., 2003).

A higiene oral precária, entre outros, é um dos fatores de risco que podem ser evitados assim como o hábito de fumar, no entanto existem os fatores de risco que não podem ser evitados, como a idade, a hereditariedade e as doenças sistémicas. Muitos dos fatores de risco estão relacionados, tanto com as doenças sistémicas como as infecções orais, o que pode, por vezes, confundir a sua relação (Lockhart et al., 2012).

### **2.1.6 Prevalência da Periodontite**

Segundo a OMS, a periodontite grave é um problema de saúde pública com elevada prevalência em adultos. As formas moderadas a graves atingem cerca de 100 milhões de indivíduos, correspondendo a 15% dos adultos entre 21 e 50 anos de idade, e a 30% dos

adultos acima de 50 anos de idade (M1 & Jfv, 2009b) os casos mais graves com uma prevalência muito alta principalmente na meia-idade sendo considerada, a segunda principal causa de patologia oral, a nível mundial (De Oliveira et al., 2010; Pereira Costa, 2019).

A periodontite corresponde a uma complexa reação inflamatória crónica, resultando em perda de tecido conjuntivo e do osso de suporte dos dentes, o osso alveolar. Em adultos, acima dos 40 anos, a doença é uma das principais causas da perda dentária. (De Oliveira et al., 2010).

A prevalência, das formas leves e moderadas, da periodontite varia de 20 a 50% na população, enquanto na população idosa, pode chegar a 85% (Bălan 2010 e Ramirez et al., 2011). A prevalência de gengivite é de 50% entre adultos e a periodontite afeta 35% da população norte-americana (Bui et al., 2019).

Pode afetar gravemente a saúde oral e a saúde geral, apresenta-se habitualmente de uma forma mais agressiva em homens que em mulheres e embora seja mais frequente em indivíduos com idades superiores a 30 anos, também se pode manifestar em idades menores como em adolescentes e crianças (Machion, 2000).

De acordo com o estudo sobre a prevalência das doenças periodontais em Portugal os autores concluíram que a prevalência global das doenças periodontais em Portugal está em crescimento contínuo e acima da média mundial. Os dados do Google® Trends mostram uma aparente iliteracia médica oral, na população portuguesa, relacionada com doenças periodontais. Os portugueses tendem predominantemente a procurar termos não médicos como “Gengivas” em detrimento de termos mais científicos, termos específicos como “Gengivite”, “Periodontite” ou “Doença Periodontal”. No entanto, em geral, a consciência para o tema das doenças periodontais aumentou ao longo do tempo (Machado et al., 2020).

## **2.2 Doença por coronavírus (COVID-19)**

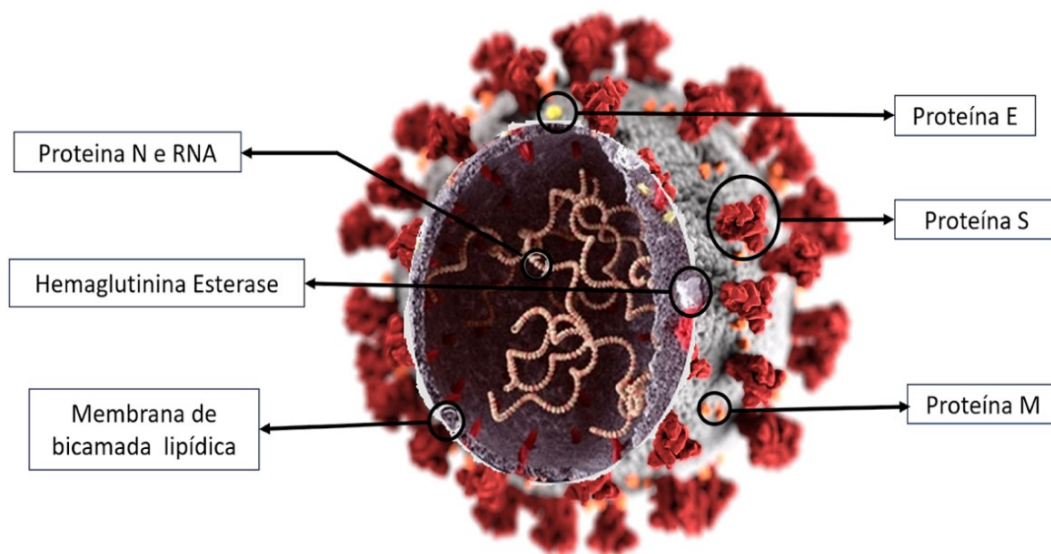
A doença por coronavírus (COVID-19) é definida como uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, do grupo dos coronavírus, que pode causar infeção respiratória aguda grave. Este vírus foi identificado pela primeira vez em humanos, no final de 2019 (Aquino-Martinez & Hernández-Vigueras, 2021), na cidade chinesa de *Wuhan*, província

de Hubei, China, e a maioria dos casos iniciais estava relacionada à infecção de origem de um mercado de frutos do mar. (Huang et al., 2020).

A pandemia de COVID-19 é considerada a calamidade de saúde global mais crucial do século e o maior desafio que a humanidade enfrentou desde a 2ª Guerra (Chakraborty & Maity, 2020) Desde então, a doença circulou rapidamente no globo e acabou por afetar quase todos os continentes, iniciada por um novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), tornou-se uma pandemia global desde março de 2020, (Chakraborty & Maity, 2020).

As pandemias em geral não são apenas uma séria preocupação de saúde pública, mas desencadeiam crises socioeconômicas e políticas desastrosas nos países infetados. A COVID-19, foi considerada como um indicador de desigualdade e deficiência de avanço social além de se tornar a maior ameaça à saúde pública global do século (Chakraborty & Maity, 2020).

Existem quatro proteínas estruturais principais que foram codificadas no genoma viral do SARS-CoV-2, a glicoproteína de superfície spike (S), proteína de membrana (M), proteína do envelope (E) e proteína do nucleocapsídeo (N), podemos verificar também estruturas que compõem o interior e o exterior do vírus, tais como: hemaglutinina esterase e a membrana de bicamada lipídica (ver Figura 1).



**Figura 1.** Ilustração adaptada de Henry (2020) da estrutura interna e externa do Coronavírus-2 (SARS-CoV-2)

### 2.2.1 Definição e dados epidemiológicos

Como está implícito no nome COVID-19, 'CO' significa 'corona', 'VI' para 'vírus', 'D' para doença, e 19 representa o ano de sua ocorrência. O coronavírus é um vírus de RNA de fita simples com um diâmetro que varia de 80 a 120 nm. (Organização Mundial de Saúde, [OMD], 2020). Atualmente há mais de 660.000.758 casos de coronavírus, 6.679.546 mortes causadas pelo SARS-CoV-2 e houve mais de 6632.882.933 indivíduos que recuperaram da COVID-19 (Worldometers, 2023). O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) nomeou o vírus como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Chakraborty & Maity, 2020).

Em 7 de janeiro de 2020, cientistas chineses isolaram um novo coronavírus (CoV) de pacientes em Wuhan. A sequência genética do novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV) permitiu o rápido desenvolvimento de testes de diagnóstico RT-PCR em tempo real específicos para 2019-nCoV (Organização Mundial de Saúde, [OMD], 2023) & (Organização Pan-Americana da Saúde [OPAS], 2023).

Embora adultos jovens possam ser infectados com SARS-CoV-2, o risco de desenvolver COVID-19 grave aumenta com o envelhecimento. Adultos com mais de 65 anos de idade representaram 80% das hospitalizações e têm maior risco de morte em comparação com pacientes mais jovens (Organização Mundial de Saúde, [OMD], 2023). Porque a doença é particularmente perigosa em pessoas idosas, ainda é pouco conhecida e mal compreendida no nível molecular. É claro, no entanto, que a idade sozinha é, de longe, o fator de risco molecular mais significativo para a morte devido à COVID-19 (Santesmasses et al., 2020; Williamson et al., 2020).

Mesmo antes do SARS-CoV-2, sabe-se que os coronavírus humanos e os vírus da gripe afetam desproporcionalmente as pessoas idosas, mas as estratégias terapêuticas para proteger essa fração da população, com exceção das vacinas, falharam em grande parte (Geller et al., 2012).

### 2.2.2 Fisiopatologia

Os coronavírus são vírus de RNA grandes, de fita simples e envelopados, com um diâmetro que varia de 80 a 120 nm, e picos distintos, variando de 9nm a 12nm, dando aos virions a aparência de uma coroa. Estes vírus podem ser encontrados em humanos e

outros mamíferos. Os coronavírus causam doenças respiratórias, gastrointestinais e neurológicas. Na prática clínica, os vírus coronavirais mais comuns são 229E, OC43, NL63 e HKU1, que geralmente, em indivíduos imunocompetentes, causam sintomas de gripe comuns. O SARS-CoV-2 é o terceiro coronavírus que causa doença grave por infecções em humanos e espalhou globalmente nas últimas 2 décadas. Os coronavírus podem-se adaptar e infectar novos hospedeiros, por meio de recombinação e variação genética (Wiersinga et al., 2020).

### **2.2.3 Transmissão**

A SARS-CoV-2, é comumente transmitida através de gotículas respiratórias, expelidas no espirro, tosse, e/ou gotículas de saliva que por contacto direto podem entrar pelo nariz, pela boca ou pelos olhos (Wiersinga et al., 2020). A exposição prolongada, estar a menos de 1,8 m por pelo menos 15 minutos, a uma pessoa infectada e exposições mais breves a indivíduos sintomáticos (por exemplo, com tosse) estão associadas a maior risco de transmissão, enquanto exposições breves a contatos assintomáticos têm menos probabilidade de resultar em transmissão (Wiersinga et al., 2020).

O vírus espalha-se para a parte de trás das fossas nasais onde se vai ligar, e entra na superfície das células epiteliais das vias aéreas, através da enzima conversora de angiotensina dimerizada 2 (ACE2) (Yan et al., 2020).

Desde a exposição até o início dos sintomas, o tempo médio é de 5 dias, e 97,5% das pessoas que desenvolvem sintomas fazem-no em 11,5 dias (Wiersinga et al., 2020).

Na redução da taxa de transmissão ou contágio foram recomendados, numa fase inicial da pandemia, o distanciamento físico de pelo menos 1m ou mais, assim como o uso de máscaras faciais e proteção ocular. Assim sendo, o distanciamento físico é relevante para a interação segura e o cuidado de pacientes com SARS-CoV-2 em ambientes públicos e de cuidados de saúde (Chu et al., 2020).

Em comparação com o placebo, a maioria das vacinas reduz, ou provavelmente reduz, a proporção de participantes com COVID-19 sintomático confirmado e, reduzem a doença grave ou crítica (Chu et al., 2020).

### 2.2.4 Manifestações clínicas

Foram descritas duas principais vias de transmissão, a indireta e a direta (Xu et al., 2020).

Na transmissão indireta feita através de gotículas chamadas, gotículas de *Flügge* (com tamanho  $>5 \mu\text{m}$ ), expelidas através da fala, respiração, tosse e espirro, que normalmente não permanecem no ar, mas que se instalam imediatamente em diferentes superfícies ou no chão e, é a partir daí que, indiretamente, o vírus pode ser transmitido contraído pela mão ou por objetos contaminados se entrarem em contato com as mucosas do indivíduo (Xu et al., 2020).

Na via de transmissão direta, os vírus são transmitidos diretamente de pessoa para pessoa, através de núcleos de gotículas de *Wells* ( $\leq 5 \mu\text{m}$ ), expelidos pela respiração, fala, espirro, tosse, etc., uma vez que permanecem suspensos no ar por períodos significativos, permitindo que sejam transmitidos a distâncias  $>1$  (Xu et al., 2020).

A gravidade da COVID-19 está, naturalmente, fortemente associada a comorbidades como hipertensão, diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e doenças do sistema respiratório (worldometers 2023).

Quanto a manifestações clínicas, nos pacientes com COVID-19, que apresenta doença leve, e que são a maioria, os sintomas principais são, febre, mialgia ou fadiga e tosse seca (Huang C., et al, 2019). No entanto, nos pacientes com COVID-19 que apresentam sinais e sintomas de doença grave, que representam 14%, necessitam de internamento hospitalar e suporte de oxigênio, e 5% necessitam ser internados em unidades de cuidados intensivos (UCI) (Liu et al., 2020), Bing X e Zhi Z, 2019 e 2020). Isto porque, os internamentos em UCI, acontecem devido ao facto dos doentes, geralmente, incluírem complicações graves tais como: síndrome respiratória aguda grave (SARS); comprometimento da função de diferentes órgãos, como lesão renal aguda; lesão cardíaca; disfunção hepática e choque séptico (Yang et al., 2020).

Os fatores de risco associados a este impacto sistémico severo de COVID-19 em uma pequena proporção de pacientes infetados com SARS-CoV-2 não foram devidamente identificados, embora tenha sido sugerido que a presença de outras comorbidades, tais como hipertensão, diabetes, doença coronária, envelhecimento e obesidade pode desempenhar um papel significativo no agravamento da doença (Wu et al., 2020).

### **2.2.5 Diagnóstico**

O diagnóstico de COVID-19 geralmente é feito recorrendo ao uso do teste de reação em cadeia da polimerase via nasal utilizando uma zaragatoa para a recolha da amostra. No entanto, devido às taxas de resultados falsos negativos do teste PCR SARS-CoV-2 de zaragatoas nasais, achados clínicos, laboratoriais e de imagem também podem ser usados para fazer um diagnóstico presuntivo (Wiersinga et al., 2020).

O SARS-CoV-2 também pode ser detectado nas fezes, mas não na urina (Wuamg W, 2020), a saliva pode ser uma fonte alternativa de amostra com a vantagem de requerer menos equipamento de proteção individual do técnico e menos zaragatoas, mas requer validação adicional (Williamson et al., 2020).

### **2.2.6 Teste de diagnóstico**

No teste de diagnóstico a deteção de RNA do SARS-CoV-2 baseada na reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa a partir de amostras respiratórias (por exemplo, nasofaringe) é o padrão para o diagnóstico. No entanto, a sensibilidade do teste pode variar com o momento de realização do teste em relação ao momento da exposição (Wuamg W, 2020). O teste ao Coronavírus pode resultar um falso-negativo, vários fatores contribuem para esse resultado, incluem a adequação da técnica de coleta de amostra, tempo de exposição e origem da amostra (Wuamg W, 2020).

Dois estudos estimaram a sensibilidade aos testes em 33%, 4 dias após a exposição, 62% no dia do início dos sintomas e 80% 3 dias após o início dos sintomas (Kucirka LM, 2020 & Wuamg W, 2020).

Amostras respiratórias inferiores, como líquido de lavagem broncoalveolar (BALF), são mais sensíveis do que amostras respiratórias superiores (Wuamg W, 2020).

No entanto, a presença de anticorpos pode não conferir imunidade ao indivíduo devido ao facto de nem todos os anticorpos produzidos em resposta à infeção serem neutralizáveis. Permanece desconhecido, se e com que frequência ocorrem segundas infeções por SARS-CoV-2 (Wiersinga et al., 2020).

### **2.2.7 Tratamento COVID-19**

Nem todas as pessoas infetadas com SARS-CoV-2 desenvolveram sintomas de COVID-19. As pessoas infetadas com SARS-CoV-2, podem ou não desenvolver sintomas que podem ser ligeiros, comparados a sintomas de gripe (por exemplo, febre e dores de cabeça) ou potencialmente mortais (por exemplo, dificuldade em respirar) (Wiersinga et al., 2020).

Mais de 75% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 requerem oxigenoterapia suplementar que pode ser convencional ou oxigenação por cânula nasal aquecida de alto fluxo (Alhazzani et al., 2020).

No tratamento da COVID-19, também pode haver a necessidade de pacientes necessitarem de ventilação mecânica invasiva, sendo recomendada ventilação protetora pulmonar com baixos volumes correntes (4-8 ml/kg, peso corporal previsto) e pressão de platô inferior a 30 mg Hg (Alhazzani et al., 2020), mesmo que os pacientes com insuficiência respiratória relacionada à COVID-19 tenham alta complacência pulmonar (Marini & Gattinoni, 2020) ainda assim irão beneficiar da ventilação protetora pulmonar (Krishnan JA, Hayden DL & Brower RG, 2005).

O limite para intubação na insuficiência respiratória relacionada à COVID-19 é controverso, porque muitos pacientes têm trabalho respiratório normal, mas hipoxemia grave (Tobin, 2020).

Embora as vacinas funcionem de forma ligeiramente diferente, todas elas preparam o sistema imunitário do corpo para evitar o contágio pelo SARS-CoV-2 ou, se forem infetadas, para evitar a doença grave (Graña et al., 2022).

### **2.3. Relação entre Periodontite e a COVID-19.**

A presença de periodontite tem sido explorada como uma comorbidade relevante, aumentando o risco tanto de contrair a infeção por Coronavírus 19 quanto de desenvolver padrões mais graves da doença (Herrera et al., 2023; Tamimi et al., 2022).

Vários recetores presentes a nível oral e periodontal estão envolvidos no processo de entrada celular em múltiplas etapas do SARS-CoV-2, tendo a inflamação na cavidade oral um efeito potenciador na expressão COVID-19 (Baima et al., 2022). Além disso, a

infecção crônica das gengivas pode mediar resultados mais graves da COVID-19 e afetar negativamente a carga inflamatória sistêmica em indivíduos com alto risco para a chamada síndrome da tempestade de citocinas (Baima et al., 2022).

A periodontite pode levar à deslocação de patógenos para o sangue (bacteriemia), aspiração bacteriana para o trato respiratório inferior, elevação dos biomarcadores associados à inflamação sistêmica e induzir danos autoimunes (Hajishengallis, 2022). Estas vias diretas e indiretas também podem determinar um aumento da suscetibilidade à infecção por SARS CoV-2 e a cursos mais graves de COVID-19 em pacientes com periodontite (Tamimi et al., 2022).

### **2.3.1 Associação entre Periodontite e Doenças Sistêmicas/ COVID-19**

A capacidade de infecção do SARS-CoV-2 depende da capacidade de entrada do vírus nas células, e há evidências claras de que a enzima conversora de angiotensina da proteína transmembranar (ACE2) ser o recetor primário e a porta de entrada desse vírus na célula. Além dos pulmões, intestinos, coração e rins, que têm mostrado expressão de ECA2 (Enzima conversora de angiotensina dimerizada), evidências recentes também demonstraram que células epiteliais em diferentes mucosas da cavidade oral, especialmente na mucosa da língua, apresentam alta expressão de ECA2. Uma vez que, a cavidade oral é uma das primeiras interfaces entre o exterior e o interior do corpo, há uma alta probabilidade de via de colonização viral e infecção ser crítica para o aparecimento de COVID-19 (Xu et al., 2020).

Nos primeiros 10 dias, período altamente contagioso após a transmissão, quando aparentemente o paciente geralmente permanece assintomático, o vírus acumula-se na mucosa nasal, oral e faríngea, e só mais tarde acumular-se-á nos pulmões ((Mulchandani et al., 2021). Também foi demonstrado que o número de receptores ECA2 nas glândulas salivares é maior do que nos pulmões o que sugere a possibilidade de ser uma área de reservatório para SARS-CoV-2 em pacientes assintomáticos (Xu J, et al., 2020). Além disso, a inflamação sistêmica crônica demonstrada associada à periodontite pode pressupor um risco maior de aumento da gravidade da COVID-19 em pacientes com periodontite (Sanz, 2021).

Vários mecanismos podem explicar a capacidade dos patógenos orais de exacerbar a infecção pulmonar, incluindo a aspiração de patógenos orais para o trato respiratório inferior, especialmente em indivíduos de alto risco; modificação das superfícies mucosas ao longo do trato respiratório por enzimas salivares, que assim facilitam a colonização por patógenos; e secreção de citocinas pró-inflamatórias durante a periodontite, que podem promover adesão ao epitélio pulmonar e colonização pulmonar por patógenos respiratórios (Wang et al., 2020a). Especificamente, destacamos que a *Porphyromonas gingivalis*, um patógeno periodontal proeminente com maior prevalência em adultos mais velhos, pode facilitar a replicação do SARS-CoV-2 nas células pulmonares por meio de diferentes mecanismos. Também se considera que com a inoculação de patógenos orais no trato respiratório durante a ventilação mecânica invasiva pode agravar a inflamação pulmonar mediada por SARS-CoV-2 e a resposta imune (Y. Wang et al., 2021) A disseminação de bactérias periodontais no trato respiratório inferior pode criar condições favoráveis para a infecção pulmonar grave por COVID-19. Após a colonização dos tecidos pulmonares, as células que sobrevivem à infecção bacteriana persistente podem sofrer danos permanentes e senescência (processo natural de envelhecimento ao nível celular ou o conjunto de fenômenos associados a este processo) celular acelerada. Conseqüentemente, várias características morfológicas e funcionais das células pulmonares senescentes (células envelhecidas) facilitam a replicação do SARS-CoV-O e resulta no maior risco de infecção grave por SARS-CoV-2, o vírus que causa a COVID-19, e a morte em pacientes mais idosos (Sanz et al., 2020).

A libertação de citocinas do sistema respiratório pode permitir a ligação de patógenos respiratórios ou seus produtos nas células epiteliais respiratórias. Este mecanismo foi demonstrado para patógenos como *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, que se ligam a recetores da mucosa e estimulam a produção de IL-6 e IL-8 pelas células subjacentes. (Håkansson A, et al, 1996). Bactérias orais nas secreções, podem estimular a produção de citocinas. Também é possível que as citocinas originárias dos tecidos orais, por exemplo, da gengiva, fluidos creviculares, (Birkedal-Hansen H., 1993) estejam na saliva, e contaminem o epitélio respiratório (Scannapieco & Ho, 2001).

### 2.3.2 Mecanismos de entrada do SARS-CoV-2

Foi proposto que a infecção/inflamação periodontal pode aumentar a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 através de vários mecanismos, incluindo:

- A função de reservatório das bolsas periodontais para replicação viral (Figura 2);
- A expressão regulada positivamente de recetores virais na cavidade oral e no trato respiratório (Baima et al., 2022).

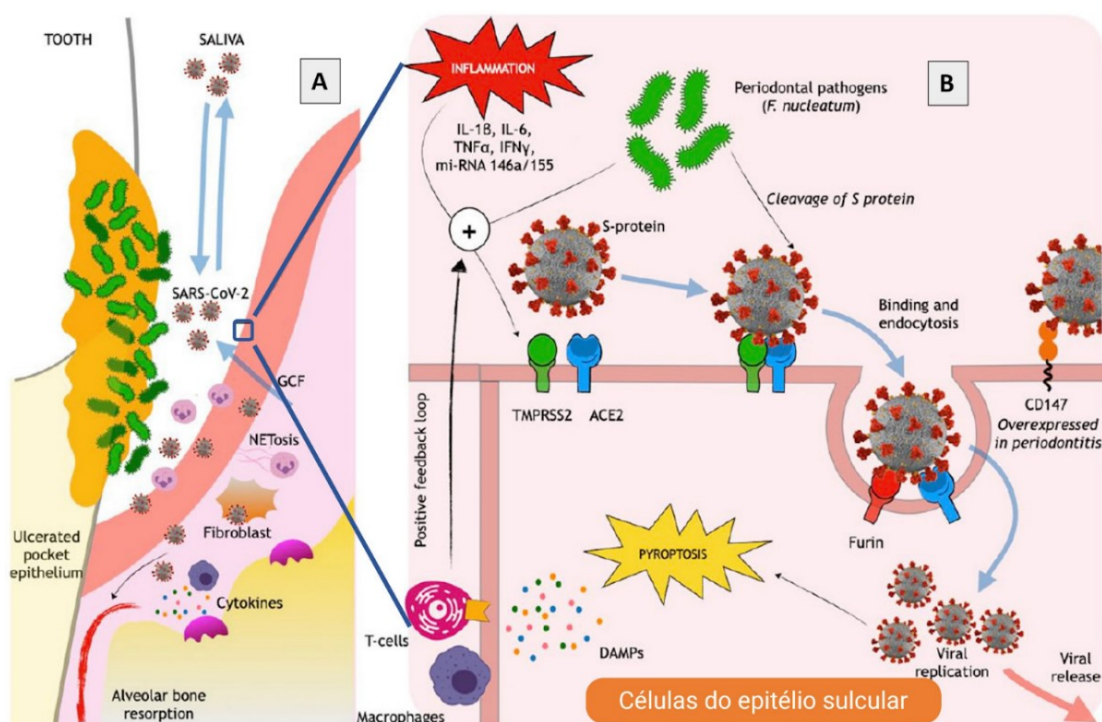
O vírus SARS-CoV-2 tem, entre os fatores de virulência, a glicoproteína *spike S* que reconhece e liga-se ao seu recetor obrigatório, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), na membrana da célula hospedeira (Baima et al., 2022).

O envolvimento da enzima conversora de angiotensina 2 pelo vírus, expõe o local S2' da proteína S, que é posteriormente clivado por proteases transmembrana - TMPRSS2 e furina (Peacock et al., 2021) iniciando a formação de poros de fusão e invasão celular (Shang et al. 2020). O SARS-CoV-2 pode entrar no organismo humano através de múltiplas vias. Uma vez que a ECA2 é expressa numa vasta gama de tipos de células, incluindo células alveolares pulmonares, células endoteliais e células gastrointestinais (Roganović, 2021). Curiosamente, este recetor, ECA2, é enriquecido nas glândulas salivares e no revestimento da mucosa oral, incluindo o epitélio sucular e os fibroblastos periodontais (H. Xu et al., 2020). Moléculas inflamatórias em lesões periodontais estabelecidas, como interleucina IL-1 $\beta$ , IL-6, interferons e microRNA 146a e 155, podem regular positivamente a expressão de ECA2, TMPRSS2 e furina, estabelecendo um ciclo de feedback positivo para replicação viral (Roganović, 2021; Ziegler et al., 2020).

Outra via de infecção sugerida envolve a ligação da proteína S ao agrupamento de diferenciação 147 (CD-147), que é super-expresso em pacientes com periodontite (Badran et al. 2020). Além disso, as bactérias que causam a periodontite podem aumentar a virulência do SARS CoV-2 ao clivar as suas glicoproteínas (Takahashi et al. 2020). Por outro lado, os patógenos periodontais podem ser aspirados para o trato respiratório inferior, induzindo assim uma superexpressão dos recetores SARS-CoV-2, facilitando a infecção. Foi demonstrado que a *Fusobacterium nucleatum* regula positivamente a ECA2 nas células epiteliais respiratórias humanas *in vitro* (Takahashi et al., 2021).

Os mecanismos moleculares que antecedem a entrada celular do coronavírus 2, da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), na periodontite, podem ser vistos na

ilustração da imagem da Figura 2. Do lado esquerdo da figura, a imagem A mostra-nos que o microambiente inflamado da bolsa periodontal pode representar um nicho ideal para aumento da infecção por SARS-CoV-2 e permanência no nível salivar. Já a imagem B à direita ilustra que principais recetores e co-recetores do SARS-CoV-2 (ACE2, TMPRSS2, furina, CD147) podem ser superexpressos na camada epitelial sulcular em pacientes com periodontite, com inflamação, patógenos periodontais e piroptose (morte celular inflamatória) induzida por danos, que desencadeia um ciclo de feedback positivo para invasão e replicação viral (Baima et al., 2022).



**Figura 2.** Mecanismos moleculares que antecedem a entrada celular do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) na periodontite. A- O microambiente inflamado da bolsa; B- Principais recetores e co-recetores do SARS-CoV-2 (ACE2, TMPRSS2, furina, CD147) Imagem adaptada de (Baima et al., 2022).

Assim sendo, as bolsas periodontais podem ser consideradas um reservatório do SARS-CoV-2, permitindo a sua permanência ao nível salivar e a sua passagem sistémica atravessando membranas celulares (Herrera et al., 2020).

A periodontite grave gera uma área de superfície ulcerada e inflamada que pode ser, comparável ao tamanho da palma da mão, esta superfície pode ser um nicho para a replicação viral e aumentar o risco de invasão do SARS-CoV-2 na corrente sanguínea.

(Baima et al., 2022). Foi recentemente destacado num estudo de Chaudhary (2021) que o efeito dos elixires orais antissépticos atuam na diminuição da carga viral do SARS-CoV-2. O estudo foi realizado com 40 pacientes em tratamento para COVID-19 receberam um elixir oral com 15 mL de soro fisiológico, 1% de peróxido de hidrogênio, 0,12% de gluconato de clorexidina ou 0,5% de iodopovidona (Chaudhary et al., 2021), o que também pode ser potencialmente um efeito atenuante na passagem sistêmica dos reservatórios orais (Baima et al., 2022).

### **2.3.3 Evidência Epidemiológica**

A Tabela 1 mostra-nos as evidências epidemiológicas disponíveis que ligam a periodontite à infecção por SARS-CoV-2, avaliadas em 5 estudos (Baima et al., 2022).

Nos estudos de coorte retrospectivo de Larvin et al. (2020, 2021) os autores analisaram os participantes do UK Biobank (é um banco de dados biomédico de grande escala e recurso de pesquisa, contendo informações genéticas e de saúde, detalhadas, de meio milhão de participantes do Reino Unido) com um resultado de rRT-PCR (Registo de terapia respiratória-proteína C reativa) em acompanhamento de 6 e 12 meses, respetivamente. Apesar de indicar uma tendência para uma associação positiva, ambos os relatórios não conseguiram detetar um impacto significativo da periodontite auto-relatada no risco de infecção por SARS-CoV-2. Particularmente, Larvin et al., (2021) relataram análises de subgrupos de acordo com o IMC (índice de massa corporal), sugerindo como essa tendência não estatisticamente significativa estava presente principalmente em indivíduos obesos. Analisando todos os participantes da coorte UK Biobank (independentemente da disponibilidade de um resultado rRT-PCR do SARS-CoV-2) (Larvin et al. (2020, 2021).

Wang et al., (2021) realizaram um estudo Mendeliana Randomizado (MR) entre periodontite geneticamente identificada com genótipo relacionado a Socransky (Socransky desenvolveu a "teoria complexa" onde patógenos periodontais são categorizados com base em na sua associação, com a gravidade da doença (genótipo relacionado a Socransky) (Offenbacher et al., 2016), que indicou uma relação causal leve, mas estatisticamente significativa, e um risco aumentado de infecção por SARSCoV-2 Wang et al., (2021).

Da mesma forma, Holt et al. (2021) concluíram resultados de um estudo de coorte prospectivo em que o acompanhamento dos participantes durou em média 6,1 meses, resultou numa tendência estatisticamente pouco significativa para uma associação positiva entre periodontite auto referida e o risco de infecção por SARS-CoV-2 (Holt et al., 2021).

Na tabela seguinte apenas 1 estudo disponível, empregou um exame periodontal da boca completa, Este estudo incluiu apenas 150 sujeitos, e apresentou desenho transversal, foi diagnosticada periodontite grave de acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças/ Critérios da Academia Americana de Periodontia (Eke et al., 2012), foi significativamente associado (odds ratio [OR]=11,75) com resultado positivo no teste SARS-CoV-2 (Anand et al., 2022).

Os estudos com diagnóstico auto-relatado de periodontite (ver Tabela 1) indicaram uma tendência estatisticamente significativa para um resultado positivo associação entre periodontite e o risco de Infecção por SARS-CoV-2 (OR=1,69; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,91–3,13, P=0,09; I<sup>2</sup>=89% P<0,001) (Baima et al., 2022).

**Tabela 1.** Evidências epidemiológicas que ligam a periodontite à infecção por SARS-CoV-2 adaptado de (Baima et al., 2022)

Evidências epidemiológicas que ligam a periodontite à infecção por SARS-CoV-2.							
Autor País	Desenho de estudo / Duração do estudo	Amostra	Avaliação do Periodonto Status	Exposição e Comparação	SARS-CoV-2 infecção avaliação	Associação infecção SARS CoV-2	Ajustes no modelo Selecionado
(Anand et al., 2022) Índia	Transversal / NA	150	Exame periodontal da boca completa	Exposição: =2 locais com iCAL=6mm (não no mesmo dente) e =1 local interproximal com PPD=5mm (CDC/AAP) Comparação: todos os participantes restantes	rRT-PCR	OR=11,75 (IC 95%, 3,89–35,49)	Idade, frequência de práticas de higiene Oral
Holt et al. (2021) Reino Unido	Estudo de coorte prospectivo (CONVIDÊNCIA REINO UNIDO) / 6,1 meses (média)	14.556	Exposição auto-relatada	Hemorragia/ edema gengival, dentes com mobilidade ou perda óssea em redor dos dentes Comparação: todos os participantes restantes	rRT-PCR	OR=1,20 (IC 95%, 0,95–1,52)	Ajustado por idade, sexo, duração da participação, frequência do teste, etnia, nível educacional mais alto alcançado, classificação no IMD, horas de sono por noite, moradia, número de pessoas por quarto, presença de crianças em idade escolar em casa, cachorro em casa, blindagem, visitas de/para outras famílias, visitas a lojas e outros locais fechados, viagens para trabalhar ou estudar, status de trabalhador da linha de frente, frutas/ ingestão de vegetais/ saladas, vitamina suplementar, Ingestão de vit.D, atividade física de baixo impacto, consumo de álcool, IMC, história de asma, história de doença atópica, uso de imunossupressores sistêmicos, uso de corticosteroides inalatórios, uso de broncodilatadores inalatórios e vacinação BCG, estatuto social.

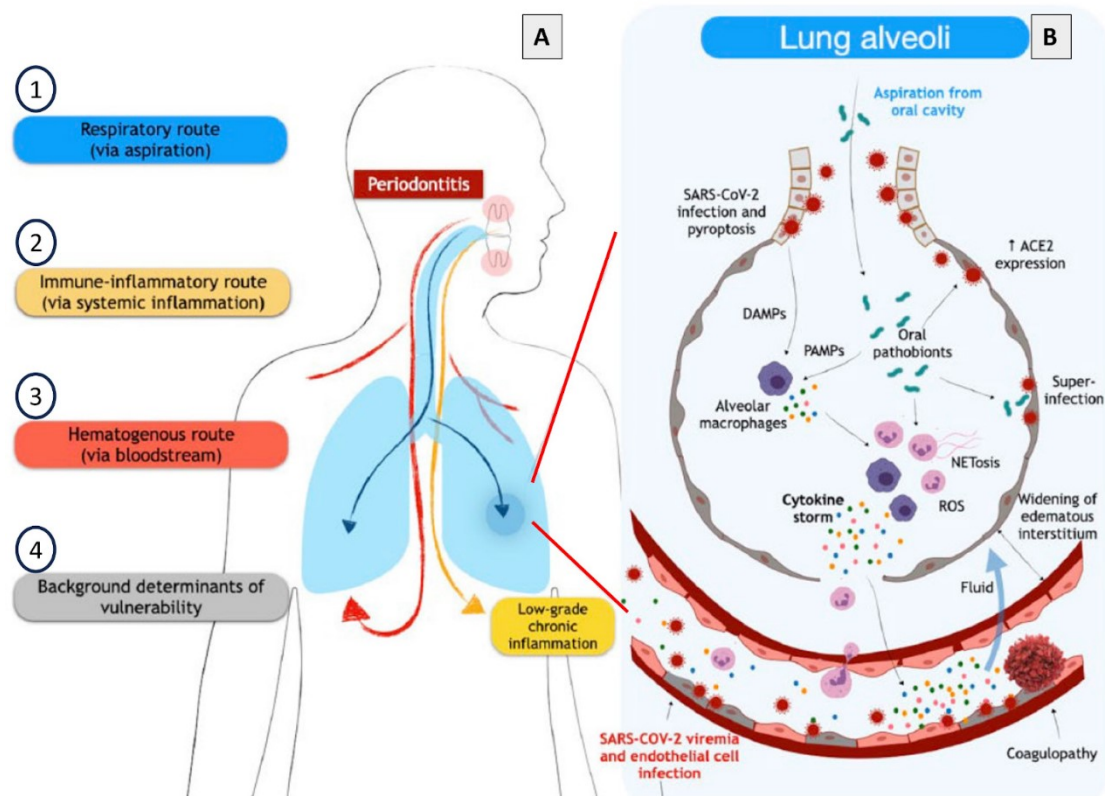
Autor País	Desenho de estudo / Duração do estudo	Amostra	Avaliação do Periodonto Status	Exposição e Comparação	SARS-CoV-2 infecção avaliação	Associação infecção SARS CoV-2	Ajustes no modelo Selecionado
(Larvin et al., 2020) Reino Unido	Estudo de coorte retrospectivo (Biobanco do Reino Unido) / =6 meses	13.253	Exposição auto-relatada	Mobilidade dentária Comparação: Sem mobilidade dentária, sem hemorragia nas gengivas, sem dores na gengiva	rRT-PCR (Saúde Pública, dados de Inglaterra)	OR=1,15 (IC 95%, 0,84–1,59)	Idade, sexo, etnia, rendimento médio total do agregado familiar, IMC, pressão arterial sistólica e diastólica, história de tabagismo e história de condições prévias, incluindo cancro, hipertensão, angina, paragem cardíaca, diabetes, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, fibrilação atrial e doença respiratória.
(Larvin et al., 2021) Reino Unido	Estudo de coorte retrospectivo (Biobanco do Reino Unido) / =12 meses	58.897	Exposição auto-relatada	Exposição auto-relatada: Mobilidade dentária Comparação: Sem mobilidade dentária, sem hemorragia nas gengivas, sem dores na gengiva	rRT-PCR (Saúde Pública, dados de Inglaterra)	Peso normal OR=1,01 (IC 95%, 0,79–1,29) Excesso de Peso OR=1,00 (IC 95%, 0,83–1,21) Obeso OR=1,16 (IC 95%, 0,94–1,41)	Idade, sexo, tabagismo, etnia, renda familiar, IMC, pressão arterial, nível de proteína C reativa e comorbidades, incluindo cancro, diabetes, doenças respiratórias, doenças inflamatórias e doenças cardiovasculares
Wang et al. (2021) Reino Unido	Estudo Mendeliano Randomizado (Biobanco do Reino Unido) / Não	1.299.010	Baseado em genótipo	<b>Exposição:</b> Genótipo relacionada com periodontite (Socransky) <b>Comparação:</b> Todos os participantes restantes	rRT-PCR (COVID-19 genética Conjunto de dados d iniciativa, ....	OU=1,02b (IC 95%, 1,00–1,05)	Nenhum

### 2.3.4 Periodontite como fator de risco para a gravidade da infecção por SARS-CoV-2/ COVID-19

Múltiplos mecanismos foram implicados na relação etiopatogênica entre periodontite e COVID-19 grave, atribuídas principalmente a 4 principais vias de contribuição (Fig.3):

- 1) Danos diretos ou indiretos das vias aéreas inferiores,
- 2) Exacerbação da tempestade de citocinas via inflamação sistêmica,
- 3) Disseminação hematogênica de SARS-CoV-2 através do epitélio gengival ulcerado,
- 4) Determinantes comuns de vulnerabilidade (Baima et al., 2022).

Analisando a periodontite como fator de risco para a gravidade da infecção por SARS-CoV-2/ COVID-19, foram levantadas quatro principais vias de contribuição: a via respiratória (1 a azul), envolvendo danos diretos ou indiretos das vias aéreas inferiores devido à aspiração de patógenos periodontais; a via imunoinflamatória (2 a amarelo), envolvendo a exacerbação da tempestade de citocinas através da inflamação sistêmica crônica de baixo grau provocada pela periodontite; via hematogênica (3 a vermelho), envolvendo invasão e disseminação do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) através do epitélio gengival ulcerado e vasculopatia induzida de vasos pulmonares; e determinantes comuns de vulnerabilidade, envolvendo fatores de risco comuns (4 a cinzento) (idade avançada, sexo masculino, fragilidade), comorbidades (obesidade, diabetes), genética e imunossenescência. Na figura B, vemos a ampliação do microambiente alveolar pulmonar e microvascular pulmonar, onde os mecanismos mencionados acima são representados no nível celular. Padrões moleculares associados a danos ou patógenos; ROS (*reactive oxygen species*), espécies reativas de oxigênio (DAMP/PAMPs) (ver Figura 3) (Baima et al., 2022).



**Figura 3.** Modelo que ilustra a plausibilidade biológica da periodontite como fator de risco para evolução grave da COVID-19. Imagem adaptada de (Baima et al., 2022).

**Legenda:** ACE2 (*angiotensin-converting enzyme*) Enzima conversora da angiotensina 2; PAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógenos) DAMPs (Padrões Moleculares Associados a Danos), Netosis é um tipo específico de morte celular diferente da necrose e da apoptose (Baima et al., 2022).

Sabe-se que microrganismos orais, com potencial para induzir doenças associadas a micróbios, podem ser aspirados para o pulmão através da saliva, (Scannapieco et al. 1999). A superinfecção por patógenos bacterianos de origem oral está associada à pneumonia nosocomial em pacientes que necessitam de ventilação assistida e pode representar um dano direto adjuvante às vias aéreas inferiores já comprometidas pela COVID-19, esses mesmos patógenos periodontais podem aumentar a expressão da ECA2 no epitélio respiratório, aumentando assim a infecciosidade viral nas vias aéreas inferiores, o que está associado a doenças mais graves (Baima et al., 2022). O processo imunológico que sustenta a patogênese da periodontite está associado à elevação crônica de baixo grau de marcadores sistêmicos de inflamação, tais como IL-1, IL-6, proteína C reativa (PCR) e contagem de plaquetas (Baima et al., 2022).

O cenário pró-inflamatório da periodontite poderá exacerbar uma maior formação de citocinas da COVID-19 com um efeito dose-resposta. Na verdade, foram encontrados em

pacientes com COVID-19 concomitante e periodontite de estágio II a IV, níveis significativamente elevados de PCR, dímero D e contagens aumentadas de glóbulos brancos em comparação com indivíduos periodontalmente saudáveis ou com periodontite leve (Marouf et al., 2021).

Há indícios de que o vírus (COVID-19) atinja os pequenos vasos da periferia pulmonar após a entrada no círculo hemático, facilitado pelo epitélio ulcerado das bolsas periodontais (Lloyd-Jones et al. 2021). Uma vez os pequenos vasos da periferia pulmonar, atingidos pelo vírus, está bem descrito que a ligação do SARS-CoV-2 à ECA2 expressa na superfície endotelial dos vasos pulmonares aumenta os níveis de angiotensina II, levando à vasoconstrição pulmonar, devido à imuno trombose (coagulação no interior dos vasos sanguíneos) (Baima et al., 2022).

Uma predisposição genética comum para periodontite e COVID-19 grave foi avançada por Cai et al. (2021), que identificaram fenótipos genéticos partilhados envolvendo principalmente moléculas de padrão de reconhecimento microbiano e condutores de inflamação, CD26 é uma glicoproteína de superfície celular envolvida na ativação e proliferação de células T, mediada por recetor das mesmas células T, (Radzikowska U, 2020). Além dos genes, não se pode excluir que tanto a COVID-19 grave como a periodontite possam ocorrer como dois resultados responsáveis por várias características no fenótipo do gene (pleiotrópicos) de uma condição geneticamente vulnerável sustentada por elevada inflamação crónica e imunossenescência (Baima et al., 2022).

### **2.3.5 Evidências epidemiológicas que relacionam a periodontite à gravidade da COVID-19**

A Tabela 2 (Donders et al., 2022; Gupta & Sahni, 2020; Larvin et al., 2020, 2021; Wang et al., 2020b), mostram-nos as evidências epidemiológicas disponíveis. Os estudos de coorte retrospectivos abaixo mencionados sobre os participantes do UK Biobank por Larvin et al. (2020, 2021) destacaram um aumento significativo na hospitalização e morte na periodontite auto referida apenas para indivíduos obesos. No mesmo coorte, Wang et al. (2021) relataram que indivíduos geneticamente afetados com periodontite tiveram um risco aumentado de internamento hospitalar devido à COVID-19 em comparação com o grupo controle (Baima et al., 2022).

Gupta & Sahni, (2020) relataram resultados de um estudo transversal relacionando periodontite clinicamente diagnosticada de acordo com a classificação de 2018 e a gravidade da COVID-19. A periodontite nos estádios II a IV foi associada a um risco aumentado de hospitalização (OR=36,52), pneumonia (OR=4,42), necessidade de ventilação assistida (OR=7,45) e morte (OR=14,58). Além disso, a hemorragia à sondagem, a profundidade média da bolsa à sondagem, a recessão gengival e a perda média de inserção clínica foram significativamente associadas ao internamento hospitalar, pneumonia, ventilação assistida e morte, enquanto o número de dentes perdidos devido à periodontite foi associado apenas à hospitalização (Gupta & Sahni, 2020).

Dois estudos de caso-controle foram publicados até o momento relacionando a periodontite avaliada radiograficamente e a gravidade da COVID-19. Donders et al. (2022) relataram uma tendência não estatisticamente significativa para um risco aumentado de hospitalização e UCI/morte em pacientes com periodontite. Segundo a evidência mais robusta até ao momento (Donders et al., 2022).

Marouf et al. (2021) relataram num estudo coorte de 568 indivíduos afetados por COVID-19 que a periodontite estava associada a um aumento de 4 vezes de necessitar de ventilação assistida (OR = 4,57) ou de ser internado em uma UCI (OR = 3,54), bem como com aumento de 8 vezes de morrer por complicações da COVID-19 (OR=8,81), mesmo após ajustes para fatores de confusão. As principais meta-análises, incluindo apenas estudos com exposição diagnosticada clinicamente e/ou radiograficamente, indicaram que indivíduos com periodontite têm maior probabilidade de apresentar um desenvolvimento mais grave de COVID-19 (Marouf et al., 2021).

Especificamente, a periodontite foi associada a um aumento de 4 vezes mais de hospitalizações (OR = 4,72; IC 95%, 1,11-20,03, P = 0,04; I<sup>2</sup> = 68%, P = 0,04), existem 6 vezes mais de necessitar de assistência com ventilação (OR = 6,24; IC 95%, 2,78–14,02, P = 0,00; I<sup>2</sup> = 0%, P = 0,57) e probabilidades 7 vezes maiores de morte devido a complicações da COVID-19 (OR = 7,51; IC 95%, 2,16–26,10, P=0,00; I<sup>2</sup>=0%, P=0,63). As meta-análises realizadas, incluindo também estudos de diagnóstico auto relatado de periodontite mostraram maior heterogeneidade, intervalos de confiança mais amplos, mas resultados consistentes (Larvin et al., 2020, 2021; Wang et al., 2020b).

**Tabela 2.** Evidências epidemiológicas que relacionam a periodontite à gravidade da COVID-19, adaptado de (Baima et al., 2022)

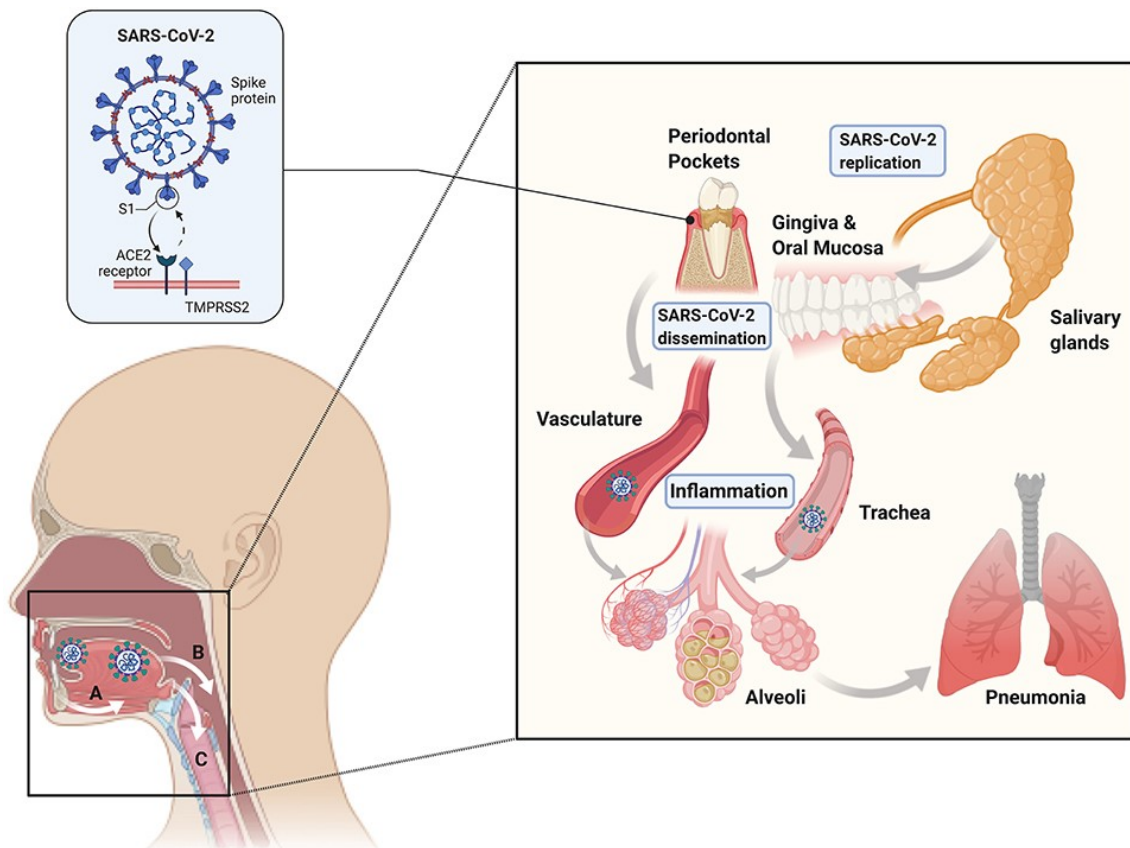
Evidências epidemiológicas que relacionam a periodontite à gravidade da COVID-19						
Autor País	Desenho de estudo / Duração do estudo	Amostra a seguir	Avaliação do Periodonto Status	Exposição e Comparação	Associação com COVID-19 gravidade	Ajustes no modelo Selecionado
Donders et al. (2022) Holanda	Caso Controlo  /  NA	92	Exame radiográfico (OPG)	<b>Exposição:</b> Perda óssea alveolar >1/3 do comprimento da raiz em =2 dentes não adjacentes <b>Comparação:</b> Todos os participantes restantes	<b>Hospitalizado (vs SARS CoV-2+ ambulatorio):</b> OR=1,51 <sup>a</sup> (IC 95%, 0,37–6,10) <b>UTI/óbito (vs. ambulatorio, SARS CoV-2+):</b> OR=3,21 (IC 95%, 0,35– 29,20)	Idade,  sexo masculino, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doença renal crônica tabagismo, estatuto social
Gupta et al. (2021) Índia	Transversal  /  NA	82	Exame periodontal da boca completa	<b>Exposição:</b> Periodontite estágio II-IV de acordo com a classificação EFP/AAP 2017 (Papapanou et al. 2018), sem radiografia avaliação <b>Comparação:</b> Todos os participantes restantes	<b>Hospitalizado (vs SARS CoV-2+ ambulatorio):</b> OR=36,52 (IC 95%, 4,62–288,64). <b>Pneumonia (vs. sem pneumonia, SARS CoV-2+):</b> OR=4,42 (IC 95%, 1,57– 12,45)  <b>Ventilação assistida (vs. sem necessidade, SARS CoV-2+):</b> OR=7,45 (IC 95%, 2,71– 20,45)  <b>Morte (vs. sobreviventes, SARS-CoV-2+):</b> OR=14,58 (IC 95%, 1,69– 125,33)	Nenhum

Autor País	Desenho de estudo / Duração do estudo	Amostra a seguir	Avaliação do Periodonto Status	Exposição e Comparação	Associação com COVID-19 gravidade	Ajustes no modelo Selecionado
Larvin et al. (2020)  Reino Unido	Estudo de coorte retrospectivo  (Biobanco do Reino Unido)  /  =6 meses	13.253	Auto relatada	<b>Exposição auto-relatada:</b> Mobilidade dentária  <b>Comparação:</b> Sem mobilidade dentária, sem hemorragia nas gengivas, sem dores gengivais	<b>Hospitalizado (vs SARS CoV-2+ ambulatorio):</b> OR=0,90 (IC 95%, 0,16– 10,63)  <b>Morte (vs. sobreviventes, SARS-CoV-2+):</b> OR=1,85 (IC 95%, 0,92– 2,72)	Idade, sexo, etnia, renda familiar total média, IMC, pressão arterial sistólica e diastólica, histórico de tabagismo e histórico de condições anteriores, incluindo cancro, hipertensão, angina, parada cardíaca, diabetes, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, fibrilação atrial e doenças respiratórias
Larvin et al. (2021)  Reino Unido	Estudo de coorte retrospectivo  (Biobanco do Reino Unido)  /  = 12 meses	58.897	Auto relatada	<b>Exposição auto-relatada:</b> Mobilidade dentária. <b>Comparação:</b> Sem mobilidade dentária, sem hemorragia nas gengivas, sem dores na gengiva	<i>Peso normal</i>  <b>Hospitalizado (vs SARS CoV-2+ ambulatorio):</b> HR=1,24 (IC 95%, 0,62– 2,48) <b>Morte (vs. sobreviventes, SARS-CoV-2+):</b> HR=0,68 (IC 95%, 0,17– 2,71)  <i>Excesso de peso</i>  <b>Hospitalização (vs. ambulatorial, SARS CoV-2+):</b> HR=1,22 (IC 95%, 0,74– 2,00) <b>Morte (vs. sobreviventes, SARS-CoV-2+):</b> HR=1,17 (IC 95%, 0,58– 2,35)	Idade, sexo, tabagismo, etnia, renda familiar, IMC, pressão arterial  Nível de proteína C reativa e comorbidades, incluindo cancro, diabetes, doenças respiratórias, doenças inflamatórias e doenças cardiovasculares

Autor País	Desenho de estudo / Duração do estudo	Amostra a seguir	Avaliação do Periodonto Status	Exposição e Comparação	Associação com COVID-19 gravidade	Ajustes no modelo Selecionado
Marouf et al. (2021) Catar	Controle de caso  /  NA	568	Exame radiográfico (OPG e/ou Bitewings)	<b>Exposição:</b> Perda óssea alveolar superior a 15% (OPG) ou >2mm (bitewings) em =2 dentes não adjacentes da região dos sextantes posteriores  <b>Comparação:</b> Todos os participantes restantes	<b>Ventilação assistida (vs. sem necessidade, hospitalização):</b> OR=4,57 (IC 95%, 1,19–17,40) <b>UCI (vs. não necessitar, hospitalizado):</b> OR=3,54 (IC 95%, 1,39–9,05) <b>Óbito (vs. sobreviventes, hospitalizados):</b> OR=8,81 (IC 95%, 1,00–77,70)  -	Idade, sexo, tabagismo e comorbidades
Wang et al. (2021) Reino Unido	Mendeliano  Randomizado  (Biobanco do Reino Unido)  /  NA	1.299.010	Baseado em genótipo	<b>Exposição:</b> Genótipo relacionada com periodontite (Socransky)  <b>Comparação:</b> Todos os participantes restantes	<b>Hospitalizados (vs. controles populacionais, independentemente de SARS CoV-2):</b> OR=1,03 (IC 95%, 1,00–1,05)  <b>COVID-19 respiratório muito grave (vs. ambulatorial, SARS CoV-2+):</b> OR=0,96 (IC 95%, 0,80– 1,17)	Nenhum

**Legenda:** IMC, índice de massa corporal; IC, intervalo de confiança; COVID-19, doença por coronavírus 2019; EFP/AAP, Federação Europeia de Periodontia/Academia Americana de Periodontia; HR, taxa de risco; UTI, unidade de terapia intensiva; NA, não aplicável; NR, não informado; OPG, ortopantomografia; OR, razão de chances; SARS-CoV-2, síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2. uma estimativa bruta (calculada a partir de dados brutos). Peso normal (IMC=18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC=25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC≥30kg/m<sup>2</sup>) de (Baima et al., 2022)

As evidências existentes sugerem que o SARS-CoV-2 pode replicar-se independentemente na cavidade oral em células epiteliais (incluindo bolsas periodontais) e glândulas salivares (inserção à direita). Acredita-se que a detecção epitelial gengival e mucosa do SARS-CoV-2 ocorra através receptores ACE2-TMPRSS2 (inserção à esquerda). A eliminação viral das superfícies epiteliais e da saliva pode levar à transmissão sistêmica por via hematológica, digestiva e trato respiratório. Portanto, a cavidade oral pode representar um reservatório para replicação e disseminação do SARS-CoV-2, levando a doenças respiratórias agudas e do aparelho digestivo inferior (Brock et al., 2022).



**Figura 4.** Mecanismos de relação periodontal-COVID-19. Imagem adaptada de (Brock et al., 2022)

**Legenda:** (A)transmissão sistêmica por via hematológica, (B) digestiva (C) e trato respiratório.

### **2.3.6 Avaliação de parâmetros perio-relacionados (exposição) com parâmetros de COVID-19 (desfecho).**

Um total de 22 estudos, que envolvem 92.535 pacientes, foram incluídos na tabela 3 (Al-Maweri et al. 2023).

Destes 22 estudos, 12 foram incluídos na metanálise, Gupta et al. (2021), Gupta et al. (2021), Marouf et al. (2021), Sirin & Ozcelik (2021), Said et al. (2023), Alnomay et al. (2023), Bemquerer et al. (2023), Holt et al. (2021) Kalsi et al. (2023), Koppolu et al. (2023), Mishra et al. (2022), Sari et al, (2023) Al-Maweri et al., (2023)

Outros doze desses estudos eram estudos caso-controle, Anand et al. (2021), Marouf et al. (2021), Larvin et al. (2020), Alnomay et al. (2023), Costa et al. (2022), Guardado-Luevanos et al. (2022), Mishra et al. (2022) e Sari et al. (2023)

Foram três os estudos pertencentes ao tipo de estudo de coorte Said et al. (2023), Costa et al. (2022) e Gujar et al. (2022).

No grupo dos estudos transversais ficaram os seguintes sete, Costa et al. (2022), Bemquerer et al. (2023), Holt et al. (2021), Kalsi et al. (2023), Koppolu et al. (2023), Poyato-Borrego et al. (2023) e Sirin & Ozcelik (2021)

Os estudos foram realizados em diversos países, EUA, Europa, Ásia, Oriente Médio e América do Sul e a média de idade dos participantes variou de 38,2 a 68,6 anos com representação semelhante em ambos os géneros, tendo sido confirmado o diagnóstico de COVID-19 por teste de PCR.

**Tabela 3.** Avaliação de parâmetros perio-relacionados (exposição) com parâmetros de COVID-19 (desfecho), adaptado de (Al-Maweri et al., 2023)

<b>Autor (país)</b>	<b>Estudar Projetar</b>	<b>Nº de Participantes M/F (idade)</b>	<b>Avaliação de parâmetros perio-relacionados (Exposição)</b>	<b>Parâmetros de desfecho COVID-19 (Desfechos)</b>	<b>fatores de confusão</b>
Anand et al., 2021 (Índia)	Caso-controle	Total N= 150; Sexo: 85M/65 F <b>Casos:</b> Pacientes positivos para COVID-19 (n=79) (Média de idade: 43,34) <b>Controles:</b> COVID-19 negativo (n=71) (Média de idade: 38,24)	PI, CI, PD, GB, mobilidade dentária, recessão, CAL (exame clínico)	Risco de infecção por COVID-19	Tabagismo, idade, doenças sistêmicas, práticas de higiene oral diabetes, hipertensão Neoplasma
Marouf et al., 2021 (Catar)	Caso-controle	total N= 568; Sexo: 310/258 <b>Casos:</b> Pacientes com COVID-19 com complicações (n=40) (idade média: 53,5 anos) <b>Controle:</b> pacientes com COVID-19 sem complicações (n=528) (média de idade: 41,5)	Perda óssea interdentária Condição periodontal (radiografias)	Risco de infecção por COVID-19, complicações COVID-19: UCI, morte, ventilação assistida	idade, sexo, tabagismo, IMC, diabetes e comorbidades.
Larvin et al., 2020 (Biobank do Reino Unido)	Coorte retrospectiva	Total N: 13.253 Biobank (1.616 positivos para covid e 11.637 negativos) Sexo: 6451/6,802 Idade: 68,55 anos <b>Casos:</b> pacientes com DP (n= 2100) <b>Controles:</b> pacientes sem DP (n= 11.153)	Gengivas dolorosas/hemorragia gengival Mobilidade dentária (Autor-relatado)	Risco de complicações COVID-19, COVID-19 -Internamento hospitalar -Mortalidade	idade, sexo, etnia, renda, tabagismo, IMC, cancro, diabetes e DCV

<b>Autor (país)</b>	<b>Estudar Projetar</b>	<b>Nº de Participantes M/F (idade)</b>	<b>Avaliação de parâmetros perio-relacionados (Exposição)</b>	<b>Parâmetros de desfecho COVID-19 (Desfechos)</b>	<b>fatores de confusão</b>
Gupta et al., 2021 (Índia)	Caso-controle	Total <i>n</i> = 82; sexo: 48/34 <b>Casos:</b> 55 pacientes COVID-19 com DP ( <i>n</i> = 55) <b>Controles:</b> 27 pacientes COVID-19 sem DP ( <i>n</i> =27) Média de Idade: 34,44 a 62,94	Profundidade de bolsa, CAL, Gengivite BOP, Periodontite (estágio I, estágio II, estágio III, estágio IV) e Recessão (Exame clínico)	pneumonia, óbito/sobrevida, -internamento hospitalar-ventilação assistida	idade, sexo, tabagismo, diabetes, hipertensão, doença pulmonar, doença renal crônica, cancro, DAC, obesidade
Holt et al., 2021 (Reino Unido)	Estudo de coorte	15227 participantes (446 casos de COVID-19) Sexo: 4597/10630 Idade: 59,4 anos	Gengivas dolorosas/sangrando Dentes soltos (Autor- relatado)	Risco de infecção por COVID-19	idade, sexo, hábitos de álcool e tabagismo, etnia, comorbidades IMC
Donders et al., (2022) (Países Baixos)	Estudo caso-controle	Total: <i>n</i> =133 Sexo: 61/72 Idade: 61,7 anos Grupo 1: COVID-19 leve ( <i>n</i> =82) Grupo 2: moderada ( <i>n</i> =30) Grupo 3: COVID-19 grave ( <i>n</i> =21)	Periodontite -perda dentária (Radiografias)	Gravidade da Covid = -Leve, -Moderada e, Grave (UTI/óbito, UTI)	idade, sexo, tabagismo, diabetes, DCV, doenças renais
Larvin et al., 2021 [30] (Reino Unido)	Estudo de coorte retrospectivo doença periodontal na obesidade por COVID-19	Total <i>n</i> = 58.897; 14.466 (24,6%) positivos para COVID-19 Pacientes com DP: <i>n</i> = 9332 Sem DP: <i>n</i> = 49.565 idade; 56,83 anos 53% mulheres	Hemorragia gengival, gengivas dolorosas e dentes soltos (Auto-relatado)	risco de infecção por COVID-19, hospitalização e mortalidade	idade, sexo, etnia, renda, tabagismo, IMC, cancro, diabetes e doença cardiovascular
Costa et al., 2022 (Brasil)	Estudo transversal prospectivo	Total <i>n</i> =128 positivos para COVID-19 Sexo 68/60	CPO-D), profundidade de sondagem (DP), nível de inserção clínica (NIC),	-Gravidade (ligeira, moderada, grave ou crítica) -Internação hospitalar	Idade do paciente Comorbidades, diabetes, hipertensão e obesidade

<b>Autor (país)</b>	<b>Estudar Projetar</b>	<b>Nº de Participantes M/F (idade)</b>	<b>Avaliação de parâmetros perio-relacionados (Exposição)</b>	<b>Parâmetros de desfecho COVID-19 (Desfechos)</b>	<b>fatores de confusão</b>
		Idade: 58.7y	hemorragia gengival (Clinicamente)	-Alta ou morte -Ventilação	
Kaur et al., 2022 (Índia)	Caso-controle	Total n=116 indivíduos que sofrem de COVID-19 Gênero 70/46 Dois grupos G1: Casos moderados de COVID-19 (G2: COVID-19 leve)	Periodontite (Estágio 0-1) Periodontite (Estágio 2-3) (Clinicamente)	Gravidade da COVID = -Leve, -moderada	Tabagismo, diabetes, idade, comorbidades, IMC
(Mishra et al., 2022) (Índia)	Caso-controle	Total n= 294 indivíduos com Covid Sexo 154/140; Os casos de Covid-19 foram divididos em: G1: Casos leves (163); Casos moderados (83); Casos graves (48)	Periodontite (Estágio 1-1I) Periodontite (Estágio III-IV); IP, IC, SP, BOP, mobilidade dentária, recessão, CAL (Clinicamente)	Gravidade da COVID = Leve, moderada, grave	Tabagismo, diabetes, idade, sexo, IMC, práticas de higiene Oral
Kamel et al., 2021 (Egito)	Transversal	Total n= 308 Idade: 18-55 anos Nenhum gênero relatado	Hemorragia gengival, perda dentária, dor gengival (Auto-relatado)	Gravidade da COVID-19 (grave e leve) (dispneia, baixa saturação de O <sub>2</sub> , hospitalização),	Os participantes fatores de risco conhecidos e comorbidades que poderiam afetar a severidade COVID-19 foram excluídos.
Sirin & Ozcelik, 2021 (Turquia)	Transversal comparativo	Total n= 137 Idade: 20-65 anos Sexo: 71/66	Perda óssea alveolar, Perda dentária, Implantes dentários Periodontite apical (Radiografias)	Gravidade da COVID-19	NA
Koppolu et al., 2023 (KSA)	Retrospectivo comparativo Transversal	Total n= 196 Idade: 18-60 anos Sexo: 62/36	Perda óssea alveolar (Radiografias)	Gravidade da COVID-19 (COVID negativo, isolamento domiciliar, Hospital sem ventilador e UCI, ventilação, UCI, óbito)	Idade, sexo, tabagismo, comorbidade.

<b>Autor (país)</b>	<b>Estudar Projetar</b>	<b>Nº de Participantes M/F (idade)</b>	<b>Avaliação de parâmetros perio-relacionados (Exposição)</b>	<b>Parâmetros de desfecho COVID-19 (Desfechos)</b>	<b>fatores de confusão</b>
Sari et al., 2023 (Turquia)	Caso-controle	N= 80 (50% tiveram COVID) Idade: 23-64 anos Sexo: 38/42	PS, CAL, IP, IG, BOP (Clinicamente)	Prevalência da infecção por COVID-19 entre pacientes com periodontite.	Idade, sexo, tabagismo, IMC.
Said et al., 2023 (Catar)	Caso-controle	N= 1325 (71 sofreram complicações graves da COVID-19 que resultaram em internação em UTI, ventilação mecânica e/ou morte). Idade: > 18 anos Sexo: 577/748	Perda óssea interdentária em dentes posteriores (Radiografias)	Complicações da COVID-19 (qualquer complicação, internação em UCI, ventilação e morte)	Idade, sexo, diabetes, tabagismo, IMC e comorbidades
Alnomay et al., 2023 (KSA)	Transversal retrospectivo	N= 188 Idade: ≥ 18 anos Sexo: 81/107	Perda óssea interdentária em dentes posteriores (Radiografias)	Gravidade da COVID-19	Idade, sexo, tabagismo, diabetes, hipertensão, obesidade e comorbidades
Guardado-Luevanos et al., 2022 (México)	Caso-controle	N= 234 Idade: 20-75 anos Sexo: 96/138	doença periodontal (Auto-relatada)	Prevalência da infecção por COVID-19 entre pacientes com periodontite auto-relatada.	Idade, sexo, tabagismo e comorbidades.
Gujar et al., 2022 (Índia)  xx	Caso-controle	N= 150 (79 foram categorizados como casos) Idade: ≥ 18 anos Nenhum gênero relatado	IP, cálculo, mobilidade dentária, Hemorragia gengival, profundidade de sondagem (PS), recessão (REC) e nível clínico de inserção (NIC) (Clinicamente)	Prevalência da infecção por COVID-19 entre pacientes com periodontite.	Idade, sexo, tabagismo, hábitos de higiene oral e comorbidades.
Wadhwa et al., 2022 (EUA)	Caso-controle	N= 387 casos de COVID-19, 387 controle Idade: 47,1 anos Sexo: 260/514	Dentes ausentes osso alveolar (Radiografias)	-Risco de Covid-19 -Gravidade da Covid-19	Idade, sexo, tabagismo, raça, etnia

Autor (país)	Estudar Projetar	Nº de Participantes M/F (idade)	Avaliação de parâmetros perio-relacionados (Exposição)	Parâmetros de desfecho COVID-19 (Desfechos)	fatores de confusão
Poyato-Borrego et al., 2023 (Espanha)	Retrospectivo comparativo Transversal	N= 52 Idade: 52,3 Sexo: 30/22	Perda óssea alveolar (Radiografias)	Gravidade da COVID-19; doença leve/moderada (MMG) e doença grave/crítica (SCG)	
Kalsi et al., 2023 (Índia)  xxx	Transversal	N= 44 Idade: 20-50 anos Sexo: 23/21	PS, nível clínico de inserção (NIC), hemorragia à sondagem (BOP), área de superfície periodontal inflamada (PISA) (Clinicamente)	Gravidade da COVID-19	NA
Bemquerer et al., 2023 (Brasil)	Caso-controle	N= 99 casos; 182 controle Idade: casos 16-74 anos; Controle de 20-74 anos Sexo: 52/47 casos; Controle 96/86	Índice de placa, profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NIC) e hemorragia à sondagem (BOP). (Clinicamente)	Gravidade da COVID-19-uso de oxigênio, hospitalização, -Admissão na UCI, -Admissão na unidade de terapia semi-intensiva (UCI), -Uso de ventilação mecânica, - Tempo de internamento, - Tempo de internamento UCI; - Tempo de ventilação mecânica e morte	Idade, sexo, escolaridade, renda familiar, escovagem diária, uso de fio dentário, tabagismo e IMC.

**Legenda:** M, homem; F, mulher, DAC, doença arterial coronariana; *DCV*, doença cardiovascular; IMC, índice de massa corporal; UCI, unidade cuidados intensivos *DP*, doença periodontal; REC, recessão; PS, profundidade de sondagem; CAL; IP, índice de placa bacteriana; IG, índice de hemorragia gengival; BOP, hemorragia sondagem; NIC, nível clínico de inserção *MN* não disponível, (Al-Maweri et al., 2023)

### **2.3.7 Resumo dos principais resultados das características comuns de pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 grave**

Segundo os autores Anad et al. (2021), houve uma associação altamente significativa entre alguns parâmetros de DP e o risco de COVID-19: Índice de placa (OR 7,01; IC 95%, 1,83- 28,94), inflamação gengival (OR, 11,75; 95% IC, 3,89 a 35,49). No entanto, não houve diferenças significativas entre os dois grupos em termos de dentes perdidos, dentes cariados e escores de cálculo (Anad et al., 2021).

Marouf et al. (2021) concluiu os seguintes resultados em relação à associação significativa entre a periodontite e as complicações da COVID-19, incluindo morte (OR=8,81, IC95% 1,00-77,7), admissão na UCI (OR= 3,54, IC 95% 1,39-9,05) e a necessidade de ventilação assistida (OR= 4,57, IC 95% 1,19-17,4). Além disso, os níveis de glóbulos brancos, dímero D e PCR foram significativamente mais elevados nos doentes com COVID-19 e D (Marouf et al., 2021).

Larvin et al. (2020), verificaram que, não se registou qualquer associação entre gengiva dolorosa/hemorragia e o risco de COVID-19 (OR= 1,10, 95% IC= 0,72-1,69) ou risco de internamento hospitalar (OR= 0,90, IC 95%= 0, 59-1, 37). No entanto, houve uma associação significativa entre DP e a taxa de mortalidade; os participantes com gengiva dolorosa/hemorragica tiveram uma taxa de mortalidade duas vezes maior do que aqueles que tinham gengiva saudável (OR= 1,71, IC 95%= 1,05- 2,72). Não se registou uma associação significativa entre dentes com mobilidade e os parâmetros de COVID-19: risco de COVID-19 (OR= 1,15, IC 95%= 0,84- 1,59); internamento hospitalar (OR= 1,55, IC 95%= 0,87- 2,77); ou mortalidade (OR 1,85; IC 95%= 0,92- 2,72) (Larvin et al., 2020).

Gupta et al. (2021) defenderam que existe uma associação significativa entre a DP e os resultados da COVID-19. A maior gravidade de DP foi associada a um aumento de haver 7,45 vezes mais probabilidades de necessidade de ventilação assistida, 36,52 probabilidades de internamento hospitalar, 14,58 probabilidade de morte e 4,42 probabilidade de pneumonia relacionada com a COVID-19 (Gupta et al., 2021).

Holt et al. (2021) concluíram que os resultados mostraram um aumento significativo do risco de COVID-19 em indivíduos com DP (OR= 1,20). No entanto, após o controlo de todos os potenciais fatores de confusão, não foi observada uma associação significativa entre as duas condições (Holt et al., 2021).

Donders et al. (2022), relataram que os resultados mostraram uma associação entre a DP [(perda óssea alveolar) (OR= 5,60; IC 95%: 1,21; 25,99;  $p=0,028$ ) e perda dentária (OR= 1,04; IC95%: 1,00 a 1,09;  $p=0,047$ )] com a gravidade da COVID-19. No entanto, essas associações desapareceram após o ajuste para todos os potenciais fatores de confusão ( $P$  superior a 0,05) (Donders et al., 2022).

Larvin et a. (2021), concluíram que o risco de infecção pr COVID-19 não foi associada à doença periodontal nas 3 categorias de IMC: peso normal (OR= 0,97; IC 95%, 0,88 a 1,07), excesso de peso (OR= 1,06; IC 95%, 0,98 a 1,15) e obesidade (OR= 1,08; IC 95%, 0,99 a 1,17). O risco de internamento hospitalar para pessoas com doença periodontal foi 38% mais elevado nos participantes com excesso de peso (HR, 1,38; 95% IC, 1,02<sup>a</sup> 1,87) e 124% mais elevado nos obesos (HR, 2,24; 95% IC, 1,66 a 3,03) em comparação com oc de peso normal. Além disso, para os participantes com obesidade, a taxa de mortalidade foi muito mais elevada (rácio de risco, 3,11; IC 95%, 1,91 a 5,06) nos participantes com doença periodontal do que nos participantes com periodonto saudável (Larvin et a., 2021).

Costa et al. (2022), a periodontite foi significativamente associada à admissão na UCI [TIR= 1,44 (IC 95%= 1,07, 1,95);  $p= 0,017$ ], sintomas críticos [TIR= 2,56 (IC95%= 1,44- 4,55),  $p= 0,001$ ] e risco de morte [TIR= 2,05 (IC 95%= 1,12- 3,76);  $p= 0,020$ ] (Costa et al., 2022).

Kaur et al. (2022) referiram que o risco de doença periodontal grave foi 6,32 vezes superior em doentes com COVID-19 com sintomas graves ( $p= 0,024$ ) em comparação com casos ligeiros de COVID (Kaur et al., 2022).

Mishra et al. (2022) registaram uma associação significativa entre uma saúde oral deficiente e a gravidade da COVID-19. Além disso, uma saúde oral precária foi significativamente associada a um tempo de recuperação mais demorado e a valores mais elevados de PCR (Mishra et al., 2022).

Sirin & Ozcelik (2021), descobriram uma associação significativa entre a doença periodontal, incluindo a perda de osso alveolar, e a gravidade das complicações da COVID-19. Os indivíduos com doenças orais graves (perda de osso alveolar) apresentam sintomas de COVID-19 mais graves e uma taxa de mortalidade mais elevada do que os indivíduos sem doenças orais ou com doenças orais ligeiras (Sirin & Ozcelik (2021).

Koppolu et al. (2023), viram que houve uma ligação estatisticamente significativa entre gengivite e periodontite. A maioria dos casos de gengivite ligeira (63%) foi associada ao

grupo COVID-19-negativo, enquanto a maioria dos grupos de gengivite grave (85,7%) foi associada ao grupo COVID-19-positivo ( $\chi^2= 9,94$ ;  $p= 0,007$ ). Da mesma forma, a maioria de periodontite de estágio 1 (62,9%) foi associada a participantes COVID-19-negativos, enquanto a maioria da periodontite de estágio 4 ( $p= 0,007$ ) foi associada a grupos de COVID-19-positivos ( $\chi^2= 22,51$ ;  $p= 0,047$ ) (Koppolu et al., 2023).

Sari et al. (2023), verificaram ter sido detetada maior prevalência de periodontite em comparação com gengivite e saúde periodontal no grupo de teste ( $p= 0,003$ ). De acordo com isto, todos os parâmetros clínicos periodontais relacionados com a gravidade da doença periodontal foram elevados no grupo de teste do que no grupo de controlo. Em particular, IG, BOP (%), PD, CAL e o número de dentes perdidos foram estatisticamente mais elevados no grupo de teste do que no grupo de controlo ( $p<0,05$ ), exceto IP, que não atingiu significância estatística ( $p= 0,052$ ) (Sari et al., 2023).

Said et al. (2023), concluíram que a análise de risco das complicações da COVID-19 revelou que, embora o estágio 2-4 da periodontite (independentemente do tratamento) estivesse associado a um risco mais elevado de complicações [ou seja, necessidade de ventilação mecânica (AOR= 3,32, IC95%, 1,10-10,08,  $p= 0,034$ )], os indivíduos com periodontite tratada e não tratada (estágio 2-4) revelou que os pacientes tratados tinham um risco menor de complicações; no entanto, isso não foi estatisticamente significativo (Said et al., 2023).

Alnomay et al. (2023), observaram que os doentes com periodontite tinham 3 vezes mais probabilidades de ter complicações da COVID-19 do que os doentes sem periodontite ( $p= 0,025$ ) (Alnomay et al., 2023).

Guardado-Luevanos et al. (2022), revelaram que ocorreram diferenças estatisticamente significativas (valor  $p<0,001$ ), mostrando que a auto-RPD positiva ( $n= 66$ , 56,4%), com um OR (1,8-6,0) para a infeção por SARS-CoV-2 em pessoas com doença periodontal auto-relatada (Guardado-Luevanos et al., 2022).

Gujar et al. (2022) concluíram que os participantes com COVID-19 tiveram valores médios significativamente mais altos dos valores da placa, número de dentes com mobilidade, valores de hemorragia gengival, PD, CER e CAL em comparação com os controlos. As percentagens médias de sítios interproximais com  $DP \geq 4$  mm,  $DP \geq 5$  mm,  $\geq 3$  mm,  $\geq 4$  mm e  $\geq 6$  mm também foram significativamente maiores no grupo caso do que no grupo controlo (Gujar et al., 2022).

Wadhwa et al,( 2022) apuraram que os pacientes infetados por Covid-19 tiveram perda óssea alveolar significativamente maior e dentes perdidos do que os controles. Além disso, a perda dentária e a perda óssea foram associadas a mais hospitalização (Wadhwa et al., 2022).

Poyato-Borrego et al. (2023), aferiram que uma associação significativa foi encontrada entre a severidade de COVID-19 e a doença periodontal ( $p = 0,04$ ) (Poyato-Borrego et al., 2023).

Kalsi et al. (2023), analisaram que a percentagem de pacientes que sofrem de doença COVID grave foi menor (8,3%) no estágio 1 da periodontite e foi maior (62,5%) no estágio 4 da periodontite. Enquanto dos oito pacientes positivos no estágio 1 da periodontite, 7 tinham apenas doença leve. Do total de 8 pacientes com categoria estágio 4 de periodontite, dois permanecem não infetados, cinco desenvolveram forma grave de COVID e apenas um paciente teve doença COVID moderada (Kalsi et al., 2023).

Bemquerer et al. (2023) constataram que no grupo COVID-19, o índice de placa foi pior em pacientes com periodontite do que em pacientes sem periodontite ( $p < 0,001$ ). Entre os indivíduos com COVID-19, a periodontite foi associada a mais hospitalização ( $p = 0,009$ ), mais dias na UTI ( $p = 0,042$ ), admissão na UTI ( $p = 0,047$ ) e maior necessidade de oxigenoterapia ( $p = 0,042$ ). No entanto, não houve diferença no tempo total de hospitalização, necessidade de UCI, necessidade de ventilação mecânica ou morte entre indivíduos com e sem periodontite no grupo COVID-19. Indivíduos com periodontite tiveram 1,13 vezes mais chance de serem hospitalizados do que indivíduos sem periodontite (IC = 1,01–1,26;  $p = 0,028$ ) (Bemquerer et al., 2023).

Foi demonstrada uma associação significativa entre DP e a COVID-19, em 19 estudos, quase a maioria dos estudos, constatou a gravidade dos sintomas, admissão hospitalar, UCI e mortalidade (Tamimi F et al., 2022).

### **2.3.8 Características comuns de pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 grave**

Características comuns de pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 grave, foram encontradas comorbidades associadas com doença grave do coronavírus 2019 por, (Cheng et al., 2020; Hatmi, n.d.; Liu et al., 2020; Rajpal et al., 2020; Wang et al., 2020b).

Essa comorbidade foram as seguintes: hipertensão, obesidade, idade, sexo, diabetes, doenças cardiovasculares, doença pulmonar crônica, doença arterial coronariana, doenças ateroscleróticas, que também foram apontadas por Billings M, et al, 2019; Romandini M, et al, 2021; Schenkein HA, et al, 2020; Genco RJ, et al, 2020; Scannapieco FA, et al, 2020 & Nazir MA, et al, 2018 em pacientes com periodontite.

Em relação aos biomarcadores inflamatórios elevados na doença grave do coronavírus 2019 e nos pacientes com periodontite foram exatamente os mesmos: Interleucina-1, 1beta, 1RA, 2, 6, 7, 8, 9, 10, proteína C reativa, galectina-3 prostaglandina E2, proteína induzível por interferon-gama 10, proteína quimiotática de monócitos-1, proteína inflamatória de macrófagos-1alfa, fator de crescimento de fibroblastos-2, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, fator estimulador de colônias de granulócitos, interferon-gama, fator de necrose tumoral alfa, C3 e C5 e família de recetores NOD-like domínio da pirina contendo 3 inflamassoma, ferritina (Wiersinga WJ, et al, 2019; Ye Q, et al, 2020; Shi W, et al, 2020; Bohn MK, et al; 2020; He R, et al; 2020; Rajpal A, et al, 2020; Liu H, et al, 2020; Huang C, et al, 2020; Şehirli AÖ, et al, 2021; Zhang JJ, et al, 2020; Marouf N, et al, 2021; Kazancioglu S, et al, 2021; Masso-Silva JA, et al, 2021; Toldo S, et al, 2021 & Mastellos DC, et al, 2020) e (Şehirli AÖ, et al, 2021; Schenkein HA, et al, 2020 & D'Aiuto F, et al, 2013) respetivamente.

No que diz respeito aos biomarcadores de coagulação, foram encontrados o D-dímero (elevado), Fibrinogênio (diminuído), Tempo de protrombina (prolongado), Contagem de plaquetas (diminuída), Inibidor do ativador do plasminogênio (aumentado) em ambos os grupos de pacientes. (Shi W, et al. 2020; Bourgonje AR, et al, 2019; Marouf N, et al, 2021; Huang C, et al, 2020; Marouf N, et al., 2021 e Huang C, et al, 2020; Fine N, et al, 2021; D'Aiuto F, et al., 201; Yin X, et al., 2000).

Quanto à atividade das células imunes no grupo de pacientes com doença grave do coronavírus 2019 foram encontrados os seguintes achados, Neutrófilos (aumentados), Liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (aumentada), Monócitos/macrófagos (aumentados), Células T (cluster de diferenciação 31, cluster de diferenciação 4, cluster de diferenciação 8) (diminuído)<sup>+++</sup>, Células B (cluster de diferenciação 19) (diminuído)<sup>+</sup>, Células natural killer (cluster de diferenciação 16 56) (diminuído)<sup>+</sup> e células T helper 17 (aumentado) Wiersinga WJ, et al, 2019; Mulchandani R, 2021; Ye Q, et al, 2020; Sinha P, et al, 2019; He R, et al, 2020; Marouf N, et al, 2021; Huang C, et al, 2020; Marouf N, et al, 2021; Liu F, et al, 2020; Mehta P, et al, 2020;

Kazancioglu S, et al, 2021; Masso-Silva JA, et al, 2021; Toldo S, et al, 2021 & Gupta S, et al, 2020) no grupo de doentes periodontais revelou-se a existência de Neutrófilos (aumentados), Libertação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (aumentada), Monócitos/macrófagos (aumentados), Células T (cluster de diferenciação 4) (aumentada)<sup>+</sup> e célula T helper 17 s (aumentado) Huang C, et al, 2020; Schenkein HA, et al, 2020; Fine N, et al, 2021; White PC, et al, 2016; Gupta S, et al, 2020 & D'Aiuto F, et al, 2013).

Foram encontrados nos dois grupos de pacientes (com doença grave do coronavírus 2019 e com periodontite) os seguintes Biomarcadores de dano tecidual elevados: Metaloproteinases de matriz, Lactato desidrogenase, Alanina aminotransferase, Troponina I, Procalcitonina e Aspartato inotransferase (Huang et al., 2020; Hussman, 2020; Leira et al., 2018; Schenkein et al., 2020; Wiersinga et al., 2020) (ver tabela 4).

**Tabela 4:** Características comuns de pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 grave (Tamimi et al., 2022)

Doença grave do coronavírus 2019	Referências	Periodontite	Referências
<b>Comorbidades associadas</b>			
Hipertensão, obesidade, idade, sexo, diabetes, doenças cardiovasculares, tabagismo, doença pulmonar crônica, doença arterial coronariana, doença renal crônica, câncer, doenças ateroscleróticas	Wang X, et al, 2020; Cheng H, et al, 2020; Rajpal A, et al, 2020; Liu H, et al, 2020; Cabellero AE, et al, 2020; Hatmi ZN, et al, 2021	Hipertensão, obesidade, idade, diabetes, doença cerebrovascular, doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão, aterosclerose	Billings M, et al, 2019; Romandini M, et al, 2021; Schenkein HA, 2et al, 020; Genco RJ, et al, 2020; Scannapieco FA, et al, 2020; Nazir MA, et al, 2018
<b>Biomarcadores inflamatórios elevados</b>			
Interleucina-1, 1beta, 1RA, 2, 6, 7, 8, 9, 10, proteína C reativa, galectina-3 prostaglandina E2, proteína induzível por interferon-gama 10, proteína quimiotática de monócitos-1, proteína inflamatória de macrófagos-1alfa, fator de crescimento de fibroblastos-2, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, fator estimulador de colônias de granulócitos, interferon-gama, fator de necrose tumoral alfa, C3 e C5 e família de receptores NOD-like domínio da pirina que contem 3 inflamassoma, ferritina	Wiersinga WJ, et al, 2019; Ye Q, et al, 2020; Shi W, et al, 2020; Bohn MK, et al; 2020; He R, et al; 2020; Rajpal A, et al, 2020; Liu H, et al, 2020; Huang C, et al, 2020; Şehirli AÖ, et al, 2021; Zhang JJ, et al, 2020; Marouf N, et al, 2021; Kazancioglu S, et al, 2021; Masso-Silva JA, et al, 2021; Toldo S, et al, 2021; Mastellos DC, et al, 2020	Interleucina-1, 1beta, 1RA, 2, 6, 7, 8, 9, 10, proteína C reativa, galectina-3, prostaglandina E2, proteína induzível por interferon-gama 10, proteína quimiotática de monócitos-1, proteína inflamatória de macrófagos-1alfa, fator de crescimento de fibroblastos-2, fator estimulador de colônias de granulócitos, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, interferon-gama, fator de necrose tumoral alfa, C3, C5, família de receptores NOD-like 3 inflamassoma contendo domínio da pirina <math>\diamond</math>, ferritina	Şehirli AÖ, et al, 2021; Schenkein HA, et al, 2020; D'Aiuto F, et al, 2013
<b>Biomarcadores de coagulação</b>			
D-dímero (elevado) Fibrinogênio (diminuído) Tempo de protrombina (prolongado) Contagem de plaquetas (diminuída) Inibidor do ativador do plasminogênio (aumentado)	Shi W, et al. 2020; Bourgonje AR, et al, 2019; Marouf N, et al, 2021; Huang C, et al, 2020; Marouf N, et al, 2021	D-dímero (elevado) Fibrinogênio (aumentado) Tempo de protrombina (prolongado) Contagem de plaquetas (aumentada) Inibidor do ativador do plasminogênio (aumentado)	Huang C, et al, 2020; Fine N, et al, 2021; D'Aiuto F, et al, 201; Yin X, et al, 2000

**Tabela 4** (Continuação ) Características comuns de pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 grave (Tamimi et al., 2022)

<b>Doença grave do coronavírus 2019</b>	<b>Referências</b>	<b>Periodontite</b>	<b>Referências</b>
<b>Atividade das células imunes</b>			
Neutrófilos (aumentados) Liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (aumentada) Monócitos/macrófagos (aumentados) Células T (cluster de diferenciação 3l, cluster de diferenciação 4, cluster de diferenciação 8) (diminuído) <sup>+++</sup> Células B (cluster de diferenciação 19) (diminuído) <sup>+</sup> Células natural killer (cluster de diferenciação 16 56) (diminuído) <sup>+</sup> células T helper 17 (aumentado)	Wiersnga WJ, et al, 2019; Mulchandani R, 2021; Ye Q, et al, 2020; Sinha P, et al, 2019; He R, et al, 2020 Marouf N, et al, 2021 Huang C, et al, 2020 Marouf N, et al, 2021; Liu F, et al, 2020; Mehta P, et al, 2020; Kazancioglu S, et al, 2021; Masso-Silva JA, et al, 2021; Toldo S, et al, 2021; Gupta S, et al, 2020	Neutrófilos (aumentados) Liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (aumentada) Monócitos/macrófagos (aumentados) Células T (cluster de diferenciação 4) (aumentada) <sup>+</sup> célula T helper 17 s (aumentado)	Huang C, et al, 2020; Schenkein HA, et al, 2020; Fine N, et al, 2021; White PC, et al, 2016; Gupta S, et al, 2020; D'Aiuto F, et al, 2013
<b>Biomarcadores de dano tecidual elevados</b>			
Metaloproteinases de matriz Lactato desidrogenase Alanina aminotransferase Troponina I Procalcitonina Aspartato aminotransferase	Wiersinga WJ, et al, 2019; Hussman JP, et al, 2020 Huang C, et al, 2020	Metaloproteinases de matriz Lactato desidrogenase Alanina aminotransferase Troponina I Procalcitonina Aspartato aminotransferase	Schenkein HA, et al, 2020; Leira Y, et al, 2018; Di Lenardo D, et al, 2019; Wiersinga WJ, et al, 2019;

### **2.3.9 Resumo dos principais resultados das características comuns de pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 grave**

Segundo o autor Anand et al. (2022), houve uma associação altamente significativa entre alguns parâmetros de DP e o risco de COVID-19: Índice de placa (OR7,01; IC 95%, 1,83-28,94), inflamação gengival (OR, 11,75; 95% IC, 3,89 a 35,49). No entanto, não houve diferenças significativas entre os dois grupos em termos de dentes perdidos, dentes cariados e escores de cálculo (Anand et al., 2022).

Marouf et al. (2021) conclui os seguintes resultados em relação à associação significativa entre a periodontite e as complicações da COVID-19, incluindo morte (OR=8,81, IC95% 1,00-77,7), admissão na UCI (OR= 3,54, IC 95% 1,39-9,05) e a necessidade de ventilação assistida (OR= 4,57, IC 95% 1,19-17,4). Além disso, os níveis de glóbulos brancos, dímero D e PCR foram significativamente mais elevados nos doentes com COVID-19 e DP (Marouf et al., 2021).

Larvin et al. (2020), verificaram que, não se registou qualquer associação entre gengiva dolorosa/hemorragia e o risco de COVID-19 (OR= 1,10, 95% IC= 0,72-1,69) ou risco de internamento hospitalar (OR= 0,90, IC 95%= 0, 59-1, 37). No entanto, houve uma associação significativa entre DP e a taxa de mortalidade; os participantes com gengiva dolorosa/hemorragica tiveram uma taxa de mortalidade duas vezes maior do que aqueles que tinham gengiva saudável (OR= 1,71, IC 95%= 1,05- 2,72). Não se registou uma associação significativa entre dentes com mobilidade e os parâmetros de COVID-19: risco de COVID-19 (OR= 1,15, IC 95%= 0,84- 1,59); internamento hospitalar (OR= 1,55, IC 95%= 0,87- 2,77); ou mortalidade (OR 1,85; IC 95%= 0,92- 2,72) (Larvin et al.,2020).

Guta et al. (2021) defenderam que existe uma associação significativa entre a DP e os resultados da COVID-19. A maior gravidade de DP foi associada a um aumento de 7,45 vezes mais probabilidades de necessidade de ventilação assistida, 36,52 probabilidades de internamento hospitalar, 14,58 probabilidade de morte e 4,42 probabilidade de pneumonia relacionada com a COVID-19. Holt et al, 2021 concluíram que os resultados mostraram um aumento significativo do risco de COVID-19) em indivíduos com DP (OR= 1,20). No entanto, após o controle de todos os potenciais fatores de confusão, não foi observada uma associação significativa entre as duas condições (Guta et al., 2021).

Donders et al. (2022), relataram que os resultados mostraram uma associação entre a DP [(perda óssea alveolar) (OR= 5,60; IC 95%: 1,21; 25,99;  $p=0,028$ ) e perda dentária (OR=

1,04; IC95%: 1,00 a 1,09;  $p=0,047$ ] com a gravidade da COVID-19. No entanto, essas associações desapareceram após o ajuste para todos os potenciais fatores de confusão ( $P$  superior a 0,05) (Donders et al. (2022)).

Larvin et al. (2021) concluíram que o risco de infecção por COVID-19 não foi associada à doença periodontal nas 3 categorias de IMC: peso normal (OR= 0,97; IC 95%, 0,88 a 1,07), excesso de peso (OR= 1,06; IC 95%, 0,98 a 1,15) e obesidade (OR= 1,08; IC 95%, 0,99 a 1,17). O risco de internamento hospitalar para pessoas com doença periodontal foi 38% mais elevado nos participantes com excesso de peso (HR, 1,38; 95% IC, 1,02 a 1,87) e 124% mais elevado nos obesos (HR, 2,24; 95% IC, 1,66 a 3,03) em comparação com o de peso normal. Além disso, para os participantes com obesidade, a taxa de mortalidade foi muito mais elevada (rácio de risco, 3,11; IC 95%, 1,91 a 5,06) nos participantes com doença periodontal do que nos participantes com periodonto saudável (Larvin et al., 2021).

Pereira Costa (2019) a periodontite foi significativamente associada à admissão na UCI [TIR= 1,44 (IC 95%= 1,07, 1,95);  $p= 0,017$ ], sintomas críticos [TIR= 2,56 (IC95%= 1,44-4,55),  $p= 0,001$ ] e risco de morte [TIR= 2,05 (IC 95%= 1,12- 3,76);  $p= 0,020$ ] (Pereira Costa, 2019).

Kaur et al. (2022), referiram que o risco de doença periodontal grave foi 6,32 vezes superior em doentes com COVID-19 com sintomas graves ( $p= 0,024$ ) em comparação com casos ligeiros de COVID (Kaur et al., (2022)).

Mishra et al. (2022), registaram uma associação significativa entre uma saúde oral deficiente e a gravidade da COVID-19. Além disso, uma saúde oral precária foi significativamente associada a um tempo de recuperação mais demorado e a valores mais elevados de PCR (Mishra et al. (2022)).

Sirin & Ozcelik, (2021). descobriram uma associação significativa entre a doença periodontal, incluindo a perda de osso alveolar, e a gravidade das complicações da COVID-19. Os indivíduos com doenças orais graves (perda de osso alveolar) apresentam sintomas de COVID-19 mais graves e uma taxa de mortalidade mais elevada do que os indivíduos sem doenças orais ou com doenças orais ligeiras (Sirin & Ozcelik, 2021).

Koppolu et al. (2023), viram que houve uma ligação estatisticamente significativa entre gengivite e periodontite. A maioria dos casos de gengivite ligeira (63%) foi associada ao grupo COVID-19-negativo, enquanto a maioria dos grupos de gengivite grave (85,7%)

foi associada ao grupo COVID-19-positivo ( $\chi^2= 9,94$ ;  $p= 0,007$ ). Da mesma forma, a maioria de periodontite de estágio 1 (62,9%) foi associada a participantes COVID-19-negativos, enquanto a maioria da periodontite de estágio 4 ( $p= 0,007$ ) foi associada a grupos de COVID-19-positivos ( $\chi^2= 22,51$ ;  $p= 0,047$ ) (Koppolu et al., 2023).

Sari et al. (2023) verificaram ter sido detetada maior prevalência de periodontite em comparação com gengivite e saúde periodontal no grupo de teste ( $p= 0,003$ ). De acordo com isto, todos os parâmetros clínicos periodontais relacionados com a gravidade da doença periodontal foram elevados no grupo de teste do que no grupo de controlo. Em particular, IG, BOP (%), PD, CAL e o número de dentes perdidos foram estatisticamente mais elevados no grupo de teste do que no grupo de controlo ( $p<0,05$ ), exceto IP, que não atingiu significância estatística ( $p= 0,052$ ) (Sari et al., 2023).

Said et al. (2022) concluíram que a análise de risco das complicações da COVID-19 revelou que, embora o estágio 2-4 da periodontite (independentemente do tratamento) estivesse associado a um risco mais elevado de complicações [ou seja, necessidade de ventilação mecânica (AOR= 3,32, IC95%, 1,10-10,08,  $p= 0,034$ )], os indivíduos com periodontite tratada e não tratada (estágio 2-4) revelou que os pacientes tratados tinham um risco menos de complicações; no entanto, isso não foi estatisticamente significativo (Said et al., 2022).

Alnomay et al. (2022) observaram que os doentes com periodontite tinham 3 vezes mais probabilidades de ter complicações da COVID-19 do que os doentes sem periodontite ( $p= 0,025$ ) (Alnomay et al., 2022).

Guardado-Luevanos et al. (2022), revelaram que ocorreram diferenças estatisticamente significativas (valor  $p<0,001$ ), mostrando que a auto- RPD positiva ( $n= 66$ , 56,4%), com um OR (1,8-6,0) para a infeção por SARS-CoV-2 em pessoas com doença periodontal auto-relatada (Guardado-Luevanos et al., 2022).

Gujar et al. (2022) concluíram que os participantes com COVID-19 tiveram valores médios significativamente mais altos dos valores da placa, número de dentes com mobilidade, valores de hemorragia gengival, PD, CER e CAL em comparação com os controles. As percentagens médias de sítios interproximais com  $DP \geq 4$  mm,  $DP \geq 5$  mm,  $\geq 3$  mm,  $\geq 4$  mm e  $\geq 6$  mm também foram significativamente maiores no grupo caso do que no grupo controlo (Gujar et al., 2022).

Wadhwa et al. (2022) apuraram que os pacientes infetados por Covid-19 tiveram perda óssea alveolar significativamente maior e dentes perdidos do que os controles. Além disso, a perda dentária e a perda óssea foram associadas a mais hospitalização (Wadhwa et al. (2022).

Poyato-Borrego et al. (2023), aferiram que uma associação significativa foi encontrada entre a severidade de COVID-19 e a doença periodontal ( $p = 0,04$ ) (Wadhwa et al., 2022).

Kalsi et al. (2023), analisaram que a percentagem de pacientes que sofrem de doença COVID grave foi menor (8,3%) no estágio 1 da periodontite e foi maior (62,5%) no estágio 4 da periodontite. Enquanto dos oito pacientes positivos no estágio 1 da periodontite, 7 tinham apenas doença leve. Do total de 8 pacientes com categoria estágio 4 de periodontite, dois permanecem não infetados, cinco desenvolveram forma grave de COVID e apenas um paciente teve doença COVID moderada (Kalsi et al., 2023).

Bemquerer et al. (2023) constataram que no grupo COVID-19, o índice de placa foi pior em pacientes com periodontite do que em pacientes sem periodontite ( $p < 0,001$ ). Entre os indivíduos com COVID-19, a periodontite foi associada a mais hospitalização ( $p = 0,009$ ), mais dias na UTI ( $p = 0,042$ ), admissão na UTI ( $p = 0,047$ ) e maior necessidade de oxigenoterapia ( $p = 0,042$ ). No entanto, não houve diferença no tempo total de hospitalização, necessidade de UCI, necessidade de ventilação mecânica ou morte entre indivíduos com e sem periodontite no grupo COVID-19. Indivíduos com periodontite tiveram 1,13 vezes mais chance de serem hospitalizados do que indivíduos sem periodontite (IC = 1,01–1,26;  $p = 0,028$ ) (Bemquerer et al., (2023).



### 3. CONCLUSÃO

A periodontite está significativamente associada a um maior risco de desenvolvimento de complicações da COVID-19. Embora vários fatores estejam implicados na patogênese da infecção pulmonar grave por coronavírus, a doença periodontal é um parâmetro importante a ser considerado em doentes com teste positivo à SARS-CoV-2.

Foram encontradas características comuns em pacientes com periodontite e pacientes com COVID-19 grave, e conclui-se que comorbidades associadas com doença grave do coronavírus 2019 são também detetadas na periodontite: hipertensão, obesidade, idade, sexo, diabetes, doenças cardiovasculares, doença pulmonar crônica, doença arterial coronária, doenças ateroscleróticas.

Os biomarcadores inflamatórios, elevados na doença grave do coronavírus e nos pacientes com periodontite são os mesmos, estes biomarcadores estão envolvidos no processo de entrada celular em múltiplas etapas do SARS-CoV-2, assim sendo, a inflamação na cavidade oral, tem um efeito potenciador na expressão COVID-19, aumenta a suscetibilidade ou leva a cursos mais graves de COVID-19 em pacientes com periodontite.

A capacidade de infecção do SARS-CoV-2 depende da capacidade de entrada do vírus nas células, e há evidências claras de que a enzima conversora de angiotensina da proteína transmembranar (ACE2), existente na periodontite, é o recetor primário e a porta de entrada desse vírus na célula.

Podemos assim concluir que existe uma tendência estatisticamente significativa entre a associação e o risco de infecção por SARS-CoV-2 e a periodontite.



#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Derde, L., Dzierba, A., Du, B., Aboodi, M., Wunsch, H., Cecconi, M., Koh, Y., Chertow, D. S., Maitland, K., Alshamsi, F., Belley-Cote, E., ... Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*, *46*(5), 854–887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
- Al-Maweri, S. A., Alhajj, M. N., Halboub, E., Tamimi, F., Salleh, N. M., Al-Ak'hali, M. S., Kassim, S., Abdulrab, S., Anweigi, L., & Mohammed, M. M. A. (2023). The impact of periodontal disease on the clinical outcomes of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, *23*(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03378-0>
- Alnomay, N., Alolayan, L., Aljohani, R., Almashouf, R., & Alharbi, G. (2022). Association between periodontitis and COVID-19 severity in a tertiary hospital: A retrospective cohort study. *Saudi Dental Journal*, *34*(7), 623–628. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2022.07.001>
- Anand, P. S., Jadhav, P., Kamath, K. P., Kumar, S. R., Vijayalaxmi, S., & Anil, S. (2022). A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Periodontology*, *93*(4), 584–590. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0272>
- Aquino-Martinez, R., & Hernández-Vigueras, S. (2021). Severe COVID-19 lung infection in older people and periodontitis. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 10, Issue 2, pp. 1–17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm10020279>
- Baima, G., Marruganti, C., Sanz, M., Aimetti, M., & Romandini, M. (2022). Periodontitis and COVID-19: Biological Mechanisms and Meta-analyses of Epidemiological Evidence. *Journal of Dental Research*, *101*(12), 1430–1440. <https://doi.org/10.1177/00220345221104725>
- Bao, L., Zhang, C., Dong, J., Zhao, L., Li, Y., & Sun, J. (2020). Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01840>

- Bemquerer, L. M., Oliveira, S. R., de Arruda, J. A. A., Costa, F. P. D., Miguita, L., Bemquerer, A. L. M., de Sena, A. C. V. P., de Souza, A. F., Mendes, D. F., Schneider, A. H., Azevedo, M. de C. S., Travassos, D. V., Garlet, G. P., Cunha, F. de Q., de Aguiar, R. S., de Souza, R. P., Gomez, R. S., Spahr, A., Obregon-Miano, F., ... Silva, T. A. (2023). Clinical, immunological, and microbiological analysis of the association between periodontitis and COVID-19: a case-control study. *Odontology*. <https://doi.org/10.1007/s10266-023-00811-2>
- Brock, M., Bahammam, S., & Sima, C. (2022). The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. *Frontiers in Oral Health*, 2. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.801815>
- Bui, F. Q., Almeida-da-Silva, C. L. C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., Asadi, H., & Ojcius, D. M. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. In *Biomedical Journal* (Vol. 42, Issue 1, pp. 27–35). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>
- Chakraborty, I., & Maity, P. (2020). COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention. *Science of the Total Environment*, 728. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138882>
- Chaudhary, P. P., Melkonyan, A., Meethil, A., Saraswat, S., Hall, D. L., Cottle, J., Wenzel, M., Ayouty, N., Bense, S., Casanova, F., Chaney, M., Chase, H., Hermel, R., McClement, M., Sesson, C., Woolsey, B., & Kumar, P. (2021). Estimating salivary carriage of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in nonsymptomatic people and efficacy of mouthrinse in reducing viral load: A randomized controlled trial. *Journal of the American Dental Association*, 152(11), 903–908. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.05.021>
- Cheng, H., Wang, Y., & Wang, G. Q. (2020). Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 92, Issue 7, pp. 726–730). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>
- Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, H. J., El-harakeh, A., Bognanni, A., Lotfi, T., Loeb, M., Hajizadeh, A., Bak, A., Izcovich, A., Cuello-Garcia, C. A., Chen, C., Harris, D. J., Borowiack, E., Chamseddine, F., Schünemann, F., ... Reinap, M. (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to

- prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 395(10242), 1973–1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- De Oliveira, C., Watt, R., & Hamer, M. (2010). Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: Results from Scottish Health Survey. *BMJ (Online)*, 340(7761), 1400. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2451>
- Donders, H. C. M., van der Sleen, J. M., Kleinbergen, Y. J., Su, N., de Lange, J., & Loos, B. G. (2022). Alveolar bone loss and tooth loss are associated with COVID-19 severity but are not independent risk factors. An explorative study. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery*, 5, 100223. <https://doi.org/10.1016/j.adoms.2021.100223>
- Dziedzic, A., & Wojtyczka, R. (2021). The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. *Oral Diseases*, 27(S3), 703–706. <https://doi.org/10.1111/odi.13359>
- Eke, P. I., Page, R. C., Wei, L., Thornton-Evans, G., & Genco, R. J. (2012). Update of the Case Definitions for Population-Based Surveillance of Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 83(12), 1449–1454. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110664>
- Geller, C., Varbanov, M., & Duval, R. E. (2012). Human coronaviruses: Insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. In *Viruses* (Vol. 4, Issue 11, pp. 3044–3068). <https://doi.org/10.3390/v4113044>
- Gökdemir, F. Ş., İşeri, Ö. D., Sharma, A., Achar, P. N., & Eyidoğan, F. (2022). Metagenomics Next Generation Sequencing (mNGS): An Exciting Tool for Early and Accurate Diagnostic of Fungal Pathogens in Plants. In *Journal of Fungi* (Vol. 8, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jof8111195>
- Goodson, J. M. (2020). Disease reciprocity between gingivitis and obesity. *Journal of Periodontology*, 91(S1), S26–S34. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0046>
- Graña, C., Ghosn, L., Evrenoglou, T., Jarde, A., Minozzi, S., Bergman, H., Buckley, B. S., Probyn, K., Villanueva, G., Henschke, N., Bonnet, H., Assi, R., Menon, S., Marti, M., Devane, D., Mallon, P., Lelievre, J. D., Askie, L. M., Kredon, T., ... Boutron, I. (2022). Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. In *Cochrane Database of*

- Systematic Reviews* (Vol. 2022, Issue 12). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015477>
- Guardado-Luevanos, I., Bologna-Molina, R., Zepeda-Nuño, J. S., Isiordia-Espinoza, M., Molina-Frechero, N., González-González, R., Pérez-Pérez, M., & López-Verdín, S. (2022). Self-Reported Periodontal Disease and Its Association with SARS-CoV-2 Infection. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(16). <https://doi.org/10.3390/ijerph191610306>
- Gupta, S., & Sahni, V. (2020). The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. In *Medical Hypotheses* (Vol. 144). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109968>
- Hajishengallis, G. (2022). Interconnection of periodontal disease and comorbidities: Evidence, mechanisms, and implications. In *Periodontology 2000* (Vol. 89, Issue 1, pp. 9–18). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/prd.12430>
- Hatmi, Z. N. (n.d.). *A Systematic Review of Systematic Reviews on the COVID-19 Pandemic*. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00749-y/Published>
- Henry, R. (2020). Etymologia: Coronavirus. *Emerging Infectious Diseases*, 26(5), 1027–1027. <https://doi.org/10.3201/eid2605.ET2605>
- Herrera, D., Serrano, J., Roldán, S., Alonso, B., & Sanz, M. (2023). Oral and systemic health: is there a “new” link with COVID-19? In *Clinical Oral Investigations* (Vol. 27, pp. 3–13). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-04950-2>
- Herrera, D., Serrano, J., Roldán, S., & Sanz, M. (n.d.). *Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic?* <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03413-2/Published>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hussman, J. P. (2020). Cellular and Molecular Pathways of COVID-19 and Potential Points of Therapeutic Intervention. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01169>

- Kassebaum, N. J., Smith, A. G. C., Bernabé, E., Fleming, T. D., Reynolds, A. E., Vos, T., Murray, C. J. L., Marcenes, W., Abyu, G. Y., Alsharif, U., Asayesh, H., Benzian, H., Dandona, L., Dandona, R., Kasaeian, A., Khader, Y. S., Khang, Y. H., Kokubo, Y., Kotsakis, G. A., ... Yonemoto, N. (2017). Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *Journal of Dental Research*, *96*(4), 380–387. <https://doi.org/10.1177/0022034517693566>
- Kaur, A., Sandhu, H., Sarwal, A., Bhagat, S., Dodwad, R., Singh, G., & Gambhir, R. (2022). Assessment of correlation of COVID-19 infection and periodontitis- A comparative study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, *11*(5), 1913. [https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe\\_1978\\_21](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1978_21)
- Larvin, H., Wilmott, S., Kang, J., Aggarwal, V. R., Pavitt, S., & Wu, J. (2021). Additive Effect of Periodontal Disease and Obesity on COVID-19 Outcomes. *Journal of Dental Research*, *100*(11), 1228–1235. <https://doi.org/10.1177/00220345211029638>
- Larvin, H., Wilmott, S., Wu, J., & Kang, J. (2020). The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Medicine*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.604980>
- Leira, Y., Ameijeira, P., Domínguez, C., Leira, R., & Blanco, J. (2018). High serum procalcitonin levels in patients with periodontitis and chronic migraine. *Journal of Periodontology*, *89*(9), 1069–1074. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0603>
- Liu, H., Chen, S., Liu, M., Nie, H., & Lu, H. (2020). Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. In *Aging and Disease* (Vol. 11, Issue 3, pp. 668–678). International Society on Aging and Disease. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0502>
- Lockhart, P. B., Bolger, A. F., Papapanou, P. N., Osinbowale, O., Trevisan, M., Levison, M. E., Taubert, K. A., Newburger, J. W., Gornik, H. L., Gewitz, M. H., Wilson, W. R., Smith, S. C., & Baddour, L. M. (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*, *125*(20), 2520–2544. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31825719f3>

- Machado, V., Botelho, J., Neves, J. A., Proença, L., Delgado, A. S., & Mendes, J. J. (2020). The prevalence of periodontal diseases in Portugal and correspondent digital awareness for the period 2004-2017: Analysis of data from Global Burden of Disease and Google Trends. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 61(1), 10–16. <https://doi.org/10.24873/j.rpemd.2020.03.693>
- Marini, J. J., & Gattinoni, L. (2020). Management of COVID-19 Respiratory Distress. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 22, pp. 2329–2330). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>
- Marouf, N., Cai, W., Said, K. N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V. R., Hssain, A. A., Nicolau, B., Sanz, M., & Tamimi, F. (2021). Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case–control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(4), 483–491. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>
- Mishra, S., Gupta, V., Rahman, W., Gazala, M. P., & Anil, S. (2022). Association between Periodontitis and COVID-19 Based on Severity Scores of HRCT Chest Scans. *Dentistry Journal*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/dj10060106>
- MI, P., & Jfv, M. (2009a). Associação entre doença periodontal, doença cardiovascular e hipertensão arterial. In *Rev Bras Hipertens* (Vol. 16, Issue 3).
- MI, P., & Jfv, M. (2009b). Associação entre doença periodontal, doença cardiovascular e hipertensão arterial. In *Rev Bras Hipertens* (Vol. 16, Issue 3).
- Mulchandani, R., Lyngdoh, T., & Kakkar, A. K. (2021). Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. In *European Journal of Clinical Investigation* (Vol. 51, Issue 1). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/eci.13429>
- Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (n.d.). *Structure of periodontal tissues in health and disease\**.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant

- Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Peacock, T. P., Goldhill, D. H., Zhou, J., Baillon, L., Frise, R., Swann, O. C., Kugathasan, R., Penn, R., Brown, J. C., Sanchez-David, R. Y., Braga, L., Williamson, M. K., Hassard, J. A., Staller, E., Hanley, B., Osborn, M., Giacca, M., Davidson, A. D., Matthews, D. A., & Barclay, W. S. (2021). The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets. *Nature Microbiology*, 6(7), 899–909. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00908-w>
- Pereira Costa, R. (2019). *Nova classificação das doenças e condições periodontais-um algoritmo de diagnóstico*.
- Poyato-Borrego, M., León-López, M., Martín-González, J., Cisneros-Herreros, J. M., Cabanillas-Balsera, D., & Segura-Egea, J. J. (2023). Endodontic variables in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in relation to the severity of the disease. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 28(4), e355–e361. <https://doi.org/10.4317/medoral.25773>
- Rajpal, A., Rahimi, L., & Ismail-Beigi, F. (2020). Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. In *Journal of Diabetes* (Vol. 12, Issue 12, pp. 895–908). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>
- Roganović, J. R. (2021). microRNA-146a and -155, upregulated by periodontitis and type 2 diabetes in oral fluids, are predicted to regulate SARS-CoV-2 oral receptor genes. *Journal of Periodontology*, 92(7), 35–43. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0623>
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 46, Issue 5, pp. 846–848). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- Said, K. N., Al-Momani, A. M., Almaseeh, J. A., Marouf, N., Shatta, A., Al-Abdulla, J., Alaji, S., Daas, H., Tharupeedikayil, S. S., Chinta, V. R., Hssain, A. A., Abusamak, M., Salih, S., Barhom, N., Cai, W., Sanz, M., & Tamimi, F. (2022). Association of periodontal therapy, with inflammatory biomarkers and complications in COVID-19 patients: a case control study. *Clinical Oral Investigations*, 26(11), 6721–6732. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04631-6>

- Santesmasses, D., Castro, J. P., Zenin, A. A., Shindyapina, A. V., Gerashchenko, M. V., Zhang, B., Kerepesi, C., Yim, S. H., Fedichev, P. O., & Gladyshev, V. N. (2020). COVID-19 is an emergent disease of aging. *Aging Cell*, 19(10). <https://doi.org/10.1111/acel.13230>
- Sanz, M. (2021). Periodontal health and the initiation and progression of COVID-19. In *Journal of Periodontal and Implant Science* (Vol. 51, pp. 1–2). Korean Academy of Periodontology. <https://doi.org/10.5051/JPIS.215103EDI01>
- Sanz, M., Marco del Castillo, A., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D’Aiuto, F., Bouchard, P., Chapple, I., Dietrich, T., Gotsman, I., Graziani, F., Herrera, D., Loos, B., Madianos, P., Michel, J. B., Perel, P., Pieske, B., Shapira, L., Shechter, M., Tonetti, M., ... Wimmer, G. (2020). Periodontitis and cardiovascular diseases. Consensus report. *Global Heart*, 15(1). <https://doi.org/10.5334/GH.400>
- Sari, A., Dikmen, N. K., & Nibali, L. (2023). Association between periodontal diseases and COVID-19 infection: a case–control study with a longitudinal arm. *Odontology*, 111(4), 1009–1017. <https://doi.org/10.1007/s10266-023-00797-x>
- Scannapieco, F. A., & Ho, A. W. (2001). Potential Associations Between Chronic Respiratory Disease and Periodontal Disease: Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *Journal of Periodontology*, 72(1), 50–56. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.1.50>
- Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R., & Sanz, M. (2020). Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. In *Periodontology 2000* (Vol. 83, Issue 1, pp. 90–106). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>
- Sirin, D. A., & Ozcelik, F. (2021). The relationship between COVID-19 and the dental damage stage determined by radiological examination. *Oral Radiology*, 37(4), 600–609. <https://doi.org/10.1007/s11282-020-00497-0>
- Takahashi, Y., Watanabe, N., Kamio, N., Yokoe, S., Suzuki, R., Sato, S., Inuma, T., & Imai, K. (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), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijms22031352>

- Tamimi, F., Altigani, S., & Sanz, M. (2022). Periodontitis and coronavirus disease 2019. In *Periodontology 2000* (Vol. 89, Issue 1, pp. 207–214). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/prd.12434>
- Tobin, M. J. (2020). Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 201, Issue 11, pp. 1319–1320). American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1076ED>
- Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- Van Dyke, T. E., & Dave, S. (n.d.). *Risk Factors for Periodontitis*.
- Wadhwa, S., Dave, S., Daily, M. L., Nardone, A., Li, R., Rosario, J., Cantos, A., Shah, J., Lu, H. H., McMahon, D. J., & Yin, M. T. (2022). The Role of Oral Health in the Acquisition and Severity of SARS-CoV-2: A Retrospective Chart Review. *Saudi Dental Journal*, 34(7), 596–603. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2022.08.001>
- Wang, X., Fang, X., Cai, Z., Wu, X., Gao, X., Min, J., & Wang, F. (2020a). Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research*, 2020. <https://doi.org/10.34133/2020/2402961>
- Wang, X., Fang, X., Cai, Z., Wu, X., Gao, X., Min, J., & Wang, F. (2020b). Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research*, 2020. <https://doi.org/10.34133/2020/2402961>
- Wang, Y., Deng, H., Pan, Y., Jin, L., Hu, R., Lu, Y., Deng, W., Sun, W., Chen, C., Shen, X., & Huang, X. F. (2021). Periodontal disease increases the host susceptibility to COVID-19 and its severity: a Mendelian randomization study. *Journal of Translational Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03198-2>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical*

- Association* (Vol. 324, Issue 8, pp. 782–793). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
- 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., ... 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), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
- Xu, J., Li, Y., Gan, F., Du, Y., & Yao, Y. (2020). Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. In *Journal of Dental Research* (Vol. 99, Issue 8, p. 989). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/0022034520918518>
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020a). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. In *Science* (Vol. 367).
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020b). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. In *Science* (Vol. 367).
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, *395*(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Ziegler, C. G. K., Allon, S. J., Nyquist, S. K., Mbano, I. M., Miao, V. N., Tzouanas, C. N., Cao, Y., Yousif, A. S., Bals, J., Hauser, B. M., Feldman, J., Muus, C., Wadsworth, M. H., Kazer, S. W., Hughes, T. K., Doran, B., Gatter, G. J., Vukovic, M., Taliaferro, F., ... Zhang, K. (2020). SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*, *181*(5), 1016-1035.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>