

**FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ  
NÚCLEO DE PESQUISA E EXTENSÃO ACADÊMICA – NUPEA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**CINDHI MAYRA RODRIGUES XAVIER**

**COVID-19 E DOENÇA PERIODONTAL: UM POTENCIAL FATOR DE RISCO**

**MOSSORÓ/RN**

**2021**

**CINDHI MAYRA RODRIGUES XAVIER**

**COVID-19 E DOENÇA PERIODONTAL: UM POTENCIAL FATOR DE RISCO**

Monografia apresentada à Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), como requisito obrigatório para a conclusão do Curso de Graduação em Odontologia.

ORIENTADOR(A): Emanuelle Louyde Ferreira de Lima

MOSSORÓ/RN

2021

Faculdade Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.  
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

X3c Xavier, Cindhi Mayra Rodrigues.

Covid-19 e doença periodontal: um potencial fator de risco /  
Cindhi Mayra Rodrigues Xavier. – Mossoró, 2021.  
40 f.

Orientadora: Profa. Ma. Emanuelle Louyde Ferreira de  
Lima.

Monografia (Graduação em Odontologia) – Faculdade  
Nova Esperança de Mossoró.

1. Covid-19. 2. Infecção por SARS-CoV-2. 3. Doença  
Periodontal. 4. Periodontite. I. Lima, Emanuelle Louyde Ferreira  
de. II. Título.

CDU 616.314:616.2

## **COVID-19 E DOENÇA PERIODONTAL: UM POTENCIAL FATOR DE RISCO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluna Cindhi Mayra Rodrigues Xavier do Curso de Bacharelado em Odontologia, da Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), conforme apresentado à banca examinadora constituída pelos professores:

Data da defesa: 02 de junho de 2021

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Ma. Emanuelle Louyde Ferreira de Lima  
Orientadora

---

Prof.(a): Mariana Linhares Almeida  
Mestra e Professora da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

---

Prof.(a) Louise Helena Ribeiro  
Mestra e Professora da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

## DEDICATÓRIA

*Trabalho dedicado em memória de Messias Xavier que não está presente fisicamente para compartilhar desse momento, mas que estaria extremamente feliz em ver um de seus maiores sonhos se concretizando: sua filha concluindo a graduação.*

*“Painho, essa vitória é nossa!”*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, o único que devo total agradecimento, que me capacitou e deu suporte para enfrentar todas as adversidades (que não foram poucas) ao longo desses 5 anos foi o meu Deus, rendo graças a ele por ter me permitido passar por essa nova etapa mesmo, quando tantas vezes eu quis desistir, e sei que ele há de me guiar novamente rumo à desafios maiores e voos mais altos.

Segundamente, não tem como não mencionar esse ícone, essa mulher maravilhosa, guerreira e paciente para me orientar. Eu sabia que deveria insistir em ser orientanda dela e disso eu sei que fiz a escolha correta, mesmo quando não tinha vagas, persisti, porque sabia que *era ela*. À minha mestra e inspiração Emanuelle Louyde Ferreira de Lima eu faço questão de agradecer por me apoiar e me instruir não somente durante as aulas, monitoria ou o próprio Trabalho de Conclusão, mas com ensinamentos que levarei para toda a vida.

Aos meus pais devo tudo, sei que eles lutaram de várias formas ao longo da vida deles para que eu pudesse conquistar o diploma do Ensino Superior, um presente como esse é algo que um bem material jamais poderia substituir. Obrigado paiinho, por desde pequena me ensinar a correr atrás dos meus estudos e ser humilde não importando o grau de escolaridade. Obrigado mainha, por me incentivar, mesmo eu achando que não conseguiria, e por me apoiar nas minhas empreitadas e aventuras (principalmente ajudando a salvar vidas).

Não poderia deixar de agradecer (por mais estranho que isso possa parecer) aos meus cachorros e a todos aqueles que deixaram uma “patinha” no meu coração e me induziram a ter garra e força para tentar vencer na profissão que eu escolhi, a fim de ser bem-sucedida e ajudar muitos outros que sei que ainda clamam por ajuda. Luffy, Cora, Jane, Hope e Maddie eu amo vocês com minha vida, muito obrigada pelos olhares que pareciam entender tudo que se passava no meu coração, pela alegria quando eu chegava da monitoria, pelos “lambeijos” de felicidade quando eu chegava arrasada da faculdade, pelos momentos que vocês se escoravam em mim enquanto eu estudava e por me fazerem sorrir em meio a épocas de provas e TCC. Obrigada infinitamente a João, Fofinho, Vivi Luiza, Sol, Dog, Health, Akira, Tobi, Nina, Toddy, Jack, Zé, Mario Márcio, Lila e tantos outros cães e gatos que me ajudaram a evoluir como ser humano e me salvaram antes que eu os salvasse.

Aos meus amigos desejo todo sucesso do mundo e agradeço imensamente por estarem presentes comigo nessa caminhada. Meu trio eu agradeço por toda as gargalhadas, piadas, brigas, jantãs, xingamentos, brocas e adesivos de amálgama, amo vocês e quero permanecer assim até depois da graduação. Aos meus amigos da monitoria, vocês foram as pessoas mais

incríveis que eu pude encontrar durante meus 5 anos de curso, eu já disse a vocês e repito o quanto sou grata por vocês terem entrado na minha vida, obrigada Antoniel Soares, Geovana Pereira, Airton Arison, Paula Lia e Lorryny Ramos. Também agradeço aos meus amigos que sempre permaneceram comigo, torceram para mim, vibraram com minhas vitórias e sempre se fizeram presentes mesmo distantes, amigos do ensino médio, amigos de infância e amigos que a vida me deu, sou grata por todos os momentos vividos e experiências compartilhadas. Tenham a certeza de algo: quero ter vocês por toda minha vida e amo vocês, mas não vou fazer desconto no consultório, então trabalhem para me pagar!

E por último, mas sendo um dos mais importantes, agradeço a todos os especialistas, mestres e doutores que me deram um arcabouço científico excepcional para concluir o nível do trabalho que entrego hoje e que pretendo honrar cada ensinamento dado.

Não tenho como agradecer aos docentes que construíram fizeram parte do meu crescimento acadêmico e profissional sem falar dele: Juney Canuto. Mestre, é com muito prazer e felicidade que dedico esse parágrafo inteiro para ti e poderia escrever tranquilamente uma lauda inteira. É muito gratificante ter encontrado alguém tão sábio, tão humilde e paciente nessa jornada, que me ajudou e me ensinou mais do que eu poderia imaginar e com uma calma que só você tem. Nem tenho como mensurar o quanto lhe agradeço por todas as oportunidades, elogios, incentivos e claro, as melhores piadas. Você é “do coração” e pode ter certeza que se hoje eu gosto tanto da profissão é em razão de ver o trabalho e prestígio alcançado pelo melhor endodontista. Ainda tenho um longo caminho a percorrer, mas quase tudo que aprendi teve uma mão sua e sou eternamente grata por tudo e continuarei orando desejando o tudo que há de bom para ti e sua família sempre.

## RESUMO

Nos últimos meses, a comunidade científica tem voltado seus estudos para os efeitos e descobertas acerca do novo coronavírus. Com a pandemia, indivíduos por todo o mundo isolaram-se em suas residências para se resguardarem, decaindo o número de consultas com o cirurgião-dentista e seus respectivos procedimentos reabilitadores. Isso acarretou a queda da manutenção e higienização da saúde bucal individual, o que contribuiu para o surgimento da Doença Periodontal, sobretudo em portadores de comorbidades, os quais geralmente são mais propensos ao desenvolvimento dessa enfermidade. Artigos apontam que uma patologia oral inflamatória majoritariamente crônica, como a periodontal, pode interferir diretamente no comprometimento sistêmico de um paciente debilitado acometido pelo SARS-CoV-2, aumentando a probabilidade de se tornar um fator de risco contribuinte para a sintomatologia grave ou até mesmo ao óbito da pessoa. O objetivo desta pesquisa bibliográfica é estudar as relações e mecanismos atualmente conhecidos que possam existir na associação da COVID-19 com a Doença Periodontal. O método de estudo utilizado baseia-se em uma revisão narrativa explicativa de literatura, na qual sua busca de dados ocorrerá em plataformas digitais, como: Google Acadêmico, Web of Science, Lilacs, Scopus, PubMed e a Biblioteca Virtual Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Os resultados expressaram artigos que se basearam sobretudo em estudos já existentes que buscavam relacionar os fatos acerca da Doença Periodontal ao 2019-nCoV. Para isso, são demonstrados como os grupos de riscos são afetados, os mecanismos interligantes entre as doenças, as infecções hospitalares após intubação e fatores associados. Conclui-se que novos estudos clínicos de longo prazo devem ser realizados, uma vez que ainda há muito o que se pesquisar acerca do novo coronavírus associado à Doença Periodontal, por se tratar de uma patologia recentemente descoberta e estar em processo de mutação.

Palavras-Chave: COVID-19; Infecção por SARS-CoV-2; Doença Periodontal; Periodontite.



## ABSTRACT

On the last months, the scientific community has done studies to the effects and discoveries about the novel coronavirus. With the pandemic, individuals around the world have isolated in your homes to protect themselves, decreasing the number of consultations with the dentist and their respective rehabilitation procedures, resulting in a reduction of maintenance and hygiene of their own oral health, thus contributing to the installation of Periodontal Disease, especially in patients with comorbidities, who are generally more prone to the development of this disease. Articles shows that a chronic buccal inflammatory pathology, such as periodontal, can directly interfere with the systemic impairment of a debilitated patient affected by SARS-COV-2, increasing the probability of becoming a risk factor contributing to severe symptomatology or even the death of the person. The objective of this bibliographic research is to study the relationships and mechanisms currently known that may exist in the association of COVID-19 with Periodontal Disease. The study method used is based on an narrative explicative literature review, in which your data search will take place on digital platforms, such as: Google Scholar, Web of Science, Lilacs, Scopus, PubMed and Scientific Electronic Library Online (SCIELO). The results expressed articles that are based mainly on existing studies that seek to relate the facts about Periodontal Disease to 2019-nCoV, for this it is demonstrated how the risk groups are affected, the interconnecting mechanisms between diseases, hospital infections after intubation and associated factors. We conclude that new long-term clinical studies since there is still much to be researched about the new coronavirus associated with alveolar pyorrhea, as it is a recently discovered pathology and is in the process of mutation.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 infections; Periodontal Disease; Periodontitis.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>10</b>
2.1 COVID-19.....	10
2.2 DOENÇA PERIODONTAL .....	11
2.3 FATORES QUE UNEM A COVID-19 E A DOENÇA PERIODONTAL .....	13
<b>2.3.1 Grupos de riscos .....</b>	<b>15</b>
<b>2.3.2 Tempestade de citocinas.....</b>	<b>19</b>
<b>2.3.3 Infecções nosocomiais.....</b>	<b>22</b>
<b>2.3.4 Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos .....</b>	<b>24</b>
<b>2.3.5 Receptores transmembrana ECA II .....</b>	<b>25</b>
<b>3. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....</b>	<b>25</b>
3.1 TIPO DE PESQUISA.....	25
3.2 LOCAL DA PESQUISA .....	26
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	26
3.4 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS .....	26
3.5 ANÁLISE DE DADOS .....	27
<b>4. DISCUSSÃO E RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
4.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A COVID-19.....	27
4.2 INFECÇÕES EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA .....	28
4.3 GRUPOS DE RISCO DA COVID-19 E DA DOENÇA PERIODONTAL.....	29
4.4 MECANISMOS QUE INTERLIGAM A COVID-19 À DOENÇA PERIODONTAL....	31
<b>4 CONCLUSÃO.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>34</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A partir de relatos científicos primários que constataam seu apogeu em Wuhan, na China, a COVID-19 é causada por um coronavírus diferenciado, denominado SARS-COV-2, que acomete principalmente os pulmões, mas é passível de danos a outros órgãos. O vírus possui uma alta capacidade para disseminação, já que índices recentes comprovaram uma contaminação maior que 180 milhões pessoas em todo o mundo, e aproximando-se das 4 milhões de mortes. Sintomas graves dessa enfermidade são: pneumonia, edema pulmonar, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos e até mesmo a morte. De todos os infectados, apenas uma pequena porcentagem induz estado crítico, este facilitado quando há a presença de comorbidades, as quais são: diabetes, hipertensão, obesidade, asma, doenças pulmonares e doenças hepáticas ou estar em uma idade superior aos 60 anos (BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020). São notórias as mudanças avassaladoras que a pandemia causou em todo globo terrestre: estresse e mal-estar entre pessoas durante a quarentena, a batalha do sistema imune em indivíduos portadores de comorbidades contra a COVID-19, diversas regras de higiene para se manter seguro de um inimigo invisível e a readaptação de diversas profissões em sua atuação perante o risco de contágio e proliferação de vítimas do novo coronavírus. Entre elas está a Odontologia, a qual limitou-se a emergências e urgências, o que diminui o acompanhamento regular, desfocando a limpeza oral adequada dos pacientes e conseqüentemente contribuindo para o crescimento na quantidade de casos de cárie, gengivite e patologias periodontais majoritariamente (BRKIC, 2020).

A doença periodontal consiste na liberação de citocinas pró-inflamatórias no tecido periodontal, desgastando a cortical óssea, ligamentos, causando mobilidade e, por fim, perda dentária. É uma patologia multifatorial que se agrava pela presença de quatro razões: as determinantes (ocasionado por bactérias gram-negativas *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), predisponentes (formação do cálculo dental pela mineralização da placa dentária não removida, o que gera acumulação do biofilme bacteriano no local), modificadores (causas externas como traumas ou hábitos parafuncionais) e iatrogênicos (má execução do procedimento pelo profissional), fatores que podem causar implicações na saúde sistêmica do hospedeiro (SILVA *et al.*, 2020).

A interligação negativa da Doença Periodontal e a COVID-19 é observada de outra maneira através de estudos comprobatórios, nos quais problemas orais podem agravar ou até mesmo levar a óbito pessoas com insuficiência respiratória, devido a infecções oportunistas que migram da mucosa bucal às vias aéreas, direcionando-se aos pulmões ou coração (MANGER

*et al.*, 2017). Em pacientes que fazem uso da ventilação mecânica invasiva acometidos pelo novo coronavírus, as interações infecciosas com micro-organismos odontopatogênicos situacionais ocorridas em razão de um descontrole na flora oral, acarretada pela Doença Periodontal, trariam sérios riscos a vida do indivíduo, uma vez que seu sistema imune se encontra debilitado, principalmente se houver o agravante da existência de doenças crônicas (SAMPSON; KAMONA; SAMPSON, 2020).

Diante dos fatos expostos, o intuito deste Trabalho de Conclusão de Curso é traçar paralelos entre a COVID-19 e a Doença Periodontal por meio da análise de seus mecanismos, implicações e constatações científicas recentes, a fim de adquirir compreensão acerca da problemática causada pela possibilidade da enfermidade crônica no periodonto ser um fator relevante para evolução da sintomatologia severa em pacientes infectados pela SARS-CoV-2.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 COVID-19**

Em meados de 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) relatou que 27 casos de pneumonia, sem motivo aparente, estavam ligados ao mercado de comércio animal na cidade de Wuhan, na China. Alguns relatos científicos abordam evidências de que o agente infeccioso se originou de espécies de morcego e após isso propagou-se para cães selvagens, pangolins e cobras. Somente em 7 de janeiro de 2020 foi identificado um genoma viral, relacionado a zoonoses e a família *Coronaviridae* (Betacoronavírus), denominado SARS-COV-2. Após seu mapeamento genético foi percebido que esse agente possuía 75-80% de semelhanças com a Síndrome Aguda Respiratória Severa por Coronavírus (SARS-CoV). A partir dessas constatações, foi decretada uma pandemia mundial pelo site oficial da OMS em 30 janeiro 2020 (SAMPSON; KAMONA; SAMPSON, 2020; SIGRIST; BRIDGE; MERCIER, 2020; MOURA *et al.*, 2020).

O SARS-COV-2 possui altos índices de contágio e sua transmissão ocorre por gotículas de saliva e rota oral-fecal. A patologia é ocasionada por cepas da família do vírus que podem acometer o trato respiratório, as quais são a Síndrome Respiratória Aguda (SARS) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). Os sinais e sintomas decorrentes destas enfermidades caracterizam-se por tosse seca, febre, mialgia, apatia, perda parcial ou total do olfato e alteração ou perda total do paladar. Além de, em casos complexos, insuficiência e problemas respiratórios necessitando o uso de ventilação mecânica.

O SARS-COV-2 possui um invólucro viral composto de lipídios, glicose e proteínas, nele a glicoproteína S (Spike) é essencial para disseminar sua infecção e virulência. Outra característica é o direcionamento de onde, e como, o vírus se interliga e contamina as células humanas pelo receptor celular, gerando a fusão do envelope viral com a membrana celular. O receptor da glicoproteína S é uma enzima chamada ECA II (Enzima Conversora de Angiotensina II), encontrada em ampla expressividade no pulmão, o que ocasiona sintomas respiratórios. Cerca de 80 a 85% das sintomatologias provocadas pelo SARS-COV-2 são leves e sem necessidade de serviços médicos intensivos (tosse seca, febre, mialgia, apatia, perda parcial ou total do olfato e alteração ou ausência total do paladar), sobretudo em jovens e crianças. Porém, são fundamentais que as recomendações de isolamentos sejam realizadas por toda população. Já os 15% de indivíduos que sentem agravamento do caso (insuficiência e problemas respiratórios necessitando o uso de ventilação mecânica) precisam de internamento, entre eles idosos e pessoas com doenças crônicas. O período de incubação leva cerca de 5 a 6 dias, contudo pode-se prolongar por até 2 semanas (14 dias), incluindo em pessoas com suspeitas de contágio, em observação médica ou de quarentena pelo contato com indivíduos infectados (CHEN *et al.*, 2020; SOUSA *et al.*, 2020; ODEH *et al.*, 2020; SIGRIST; BRIDGE; MERCIER, 2020).

## 2.2 DOENÇA PERIODONTAL

A periodontite caracteriza-se como uma doença que afeta diretamente os tecidos de suporte dental pela sua função inflamatória destrutiva, é causada por microrganismos em desordem ou grupos específicos que possibilitam o desgaste crescente do ligamento periodontal e osso alveolar, o que ocasiona a formação de bolsas, retrações e, por fim, perda do elemento dentário. Estudos realizados em 2010 demonstram que a doença crônica no periodonto possui uma alta prevalência não somente no mundo, mas também no Brasil, já que seu acometimento em adultos chega aos 15,3% da população para condição moderada a grave e 5,8% para a classificação grave. Essa enfermidade desencadeia estímulos ao sistema imunológico, que utiliza mecanismos moleculares particulares demandados por fatores provenientes da imunidade inata e adquirida (SANTOS *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020; COSTA *et al.*, 2020).

Os fatores etiológicos locais são subdivididos em determinantes, predisponentes, modificadores e iatrogênicos. Os determinantes são caracterizados pela quantidade de biofilme existente, uma vez que ele é composto por bactérias gram-negativas anaeróbicas, denominadas *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, que se acumulam em regiões de difícil higienização como em áreas subgengivais e interdentais. Os predisponentes

relacionam-se a presença e cálculo dental pela mineralização do biofilme dental, anatomia favorável a má higienização, o acúmulo de matéria orgânica fomentadora de microrganismos, bem como a higiene bucal traumática. Os modificadores são representados por traumas orais, dado que há limitação da área afetada e hábitos parafuncionais. Para os iatrogênicos, há interferência de acabamentos inadequados ou excesso em restaurações, mau nível de términos dos preparos cervicais inadequados e aparelhos ortodônticos. A nível sistêmico existem doenças genéticas, sanguíneas e a AIDS que influenciam no surgimento das doenças periodontais. Além disso, a puberdade (devido às oscilações hormonais e negligência da manutenção bucal em adolescentes), gravidez, distúrbios psíquicos, emocionais e o tabagismo também são potenciais agravantes. A tríade é fechada quando a resposta inflamatória do hospedeiro é levada em consideração, desencadeando de fato a Doença Periodontal (SILVA *et al.*, 2020).

Inicialmente a periodontite inicia-se pela gengivite, que é uma inflamação no tecido gengival comumente relacionada ao acúmulo de biofilme de 10 a 20 dias, ou corpo estranho subgengival ao dente afetado, gerando irritação local e liberação de citocinas pró-inflamatórias. Nesse caso, a solução para esse problema pode ser facilmente executada com técnicas de higiene oral pela escovação e uso do fio dental. A periodontite distingue-se facilmente da inflamação na gengiva devido à perda de inserção clinicamente detectável, acompanhado de bolsa periodontal e mudanças na densidade e altura do osso alveolar subjacente. O cálculo dental, diabetes mellitus, aparelhos ortodônticos e o tabagismo são fatores preponderantes que tornam o hospedeiro suscetível à proliferação do aumento patológico da microbiota bucal promovendo o processo inflamatório que desencadeia a periodontite nos tecidos de suporte (SANTOS *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020).

A doença periodontal desencadeia estímulos ao sistema imunológico, que utiliza mecanismos moleculares particulares demandados por fatores provenientes da imunidade inata e adquirida. Na reação primária, são coordenados sinais de células (linfócitos, macrófagos, monócitos e neutrófilos) e mecanismos ligados a moléculas específicas que liberam citocinas anti e pró-inflamatórias, prostaglandinas, inibidores de proteinases e metaloproteinases da matriz (MMPs), todo esse conjunto objetiva preservar o periodonto dos patógeno. Na resposta imune adquirida, são liberadas enzimas endógenas que desempenham papéis fundamentais na remodelação e degradação da matriz extracelular. Com isso, é comum que pacientes com doença periodontal possuam altas concentrações de TNF-alfa, IL-1, RANKL e MMP-13. Os linfócitos T são células que enviarão imunoglobulinas responsáveis pela resposta humoral, dividindo-se em Th1, Th2 e Th3. As moléculas relacionadas a Th1 são: IL-2, IFN-g e TNF-b,

as citocinas obtidas com a Th2 são: a IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e por último, a da Th3 ou Th0 produzem o TGF- $\alpha$ , conhecido por induzir respostas imunológicas da mucosa oral. É essencial mencionar que a mudança homeostática dessas enzimas está diretamente relacionada a degradação tecidual, gravidade da doença, tornando-se úteis perante diagnóstico, entendimento da patogênese e tratamento (COSTA *et al.*, 2020).

Em 2018, houve uma nova alteração na classificação das doenças periodontais, dividindo-a em três formas com diferentes atuações fisiopatológicas: (1) necrosante, (2) manifestação de doença sistêmica e (3) crônica ou agressiva, estas quais recentemente tornaram-se parte de uma única categoria. O estadiamento da problemática periodontal foi agrupado em estágios de 1 a 4, em que são consideradas variáveis como: quantidade e porcentagem de perda óssea, profundidade de sondagem, presença e extensão e defeitos na região dos ossos, envolvimento de furca, mobilidade dentária e perda dentária motivada pela periodontite. A especificação também subdivide níveis para o estágio de progressão da periodontite: baixo (grau A), moderado (grau B) e alto risco (grau C), dos fatores preponderantes para o desenvolvimento citam-se: má higiene bucal, tabagismo, diabetes, obesidade, idade e fatores hereditários (SANTOS *et al.*, 2020).

### 2.3 FATORES QUE UNEM A COVID-19 E A DOENÇA PERIODONTAL

Existem diversos fatores que explicam uma interligação entre a Doença Periodontal e a COVID-19, isso se deve ao fato de que se ambas tratam de patologias que evoluem a partir do quadro inflamatório sistêmico. Devem-se considerar fatores como: a possibilidade de que as bolsas periodontais sirvam como um depósito de SARS-COV-2, a reatividade excessiva das citocinas (desencadeadora de processos fisiológicos hiper-responsivos ampliadora da sintomatologia do coronavírus), a quantidade aumentada de patógenos durante a enfermidade periodontal, a maior predisposição a periodontite necrosante, a semelhança entre componentes de defesa e a permissão de infecção viral via ação molecular (SANTOS *et al.*, 2020).

Estudos apontam para o alcance do SARS-COV-2 nas bolsas periodontais, multiplicando-se e se tornando um potencial fator de contágio de pessoas assintomáticas para outros indivíduos, já que a via oral e fluidos corpóreos possuem capacidade de transmitir a COVID-19. Isso se deve ao fato de que a mucosa bucal tem uma exacerbada quantidade e receptores ECA-II (Enzima Conversora de Angiotensina 2 - em tradução ao português), que são a porta de entrada para o vírus se instalar no organismo humano através da ligação com a glicoproteína Spike do novo coronavírus, possibilitando a replicação viral através da passagem

de material genético (RNA) e a disseminação da infecção pelas células por meio dessas proteínas transportadoras na superfície da membrana (SANTOS *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020).

Na doença periodontal, os infiltrados celulares da região oral demonstram uma cascata de citocinas pró-inflamatórias extremamente agressivas ao próprio organismo, fisiopatologia esta que agride os tecidos de suporte dentais e posteriormente causa a perda dental. O grande problema nessa ação hiper-responsiva é a alta probabilidade dos níveis de injúria interna refletirem na circulação sistêmica. Tratando-se de pacientes acometidos da COVID-19 ocorrerá uma reação imune excessiva, dado que sua cascata inflamatória é análoga a periodontite, sugerindo que os indivíduos portadores de ambas as patologias tenham maior risco de desenvolver resultados adversos ou complicações pela associação dessas duas doenças que geram o aumento dos danos teciduais comandado pelo sistema imunológico (SANTOS *et al.*, 2020; ANTONIO *et al.*, 2020).

Estudos perceberam a presença de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) tanto na Doença Periodontal quanto na COVID-19, o qual seria um fator apontado como prejudicial ao paciente acometido pelo novo coronavírus, uma vez que o indivíduo já se encontra com o organismo fragilizado. As NETs são neutrófilos especializados que tem a característica de eliminar agentes agressivos ao organismo humano, entretanto sua resposta exagerada causa injúrias no local onde o patógeno se encontra ou agravamento por meio de mecanismos autoimunes. A produção desordenada de NETs contribui para uma ação desregulada da inflamação e, em casos graves de pessoas infectadas pelo SARS-COV-2, esse descontrole é maior. Desse modo, a possibilidade de que portadores da COVID-19 e da Doença Periodontal sejam mais propensos à progressão grave e sistêmica de seu caso, em razão da intensificação inflamatória (SANTOS *et al.*, 2020; ZHANG; YANG; JIA, 2020).

Apesar de não terem sido totalmente explicadas e definidas, são apontadas correlações entre a Doença Periodontal e patologias ou condições humanas que possuem características análogas aos fatores apontados como de risco para desenvolvimento de sintomatologia grave a COVID-19, esses são: Hipertensão, asma, doenças hepáticas, obesidade, problemas crônicos, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), câncer, disbiose oral, envelhecimento, gênero, artrite reumatóide, gravidez, portadores do vírus HIV e tabagismo. Os pontos argumentativos que costumam interligar essas enfermidades, ou estados fisiológicos, se caracterizam pela probabilidade da presença da Doença Periodontal, considerando-se o descontrole inflamatório que essa patologia pode proporcionar. Desse modo, afetar-se-ia o equilíbrio sistêmico, o que



debilitaria o paciente vulnerável ao SARS-CoV-2, acarretando a injúria de tecidos internos e órgãos, sobretudo os pulmões (SANTOS *et al.*, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020).

Artigos científicos sugerem a possibilidade de coinfeções do SARS-COV-2 com outros patobiontes de região oral, o que poderia causar uma inflamação desordenada, debilitando ainda mais o paciente acometido pelo novo coronavírus. Mecanismos explicam que: a aspiração de patógenos bucais pode os alojar nos pulmões pela colonização da orofaringe. A Doença Periodontal pode ser associada a enzimas capazes de modificar a superfície do epitélio pulmonar para permitir a adesão e proliferação de agentes infecciosos via sistema respiratório. Com isso, indivíduos que estão em UTIs utilizando ventilação mecânica têm maior chance de contaminação por bactérias, devido ao déficit de higienização da região de língua, dentes e mucosa jugal da boca, além de outras possibilidades que demonstram o quão grave podem ser as infecções nosocomiais em pacientes já acometidos pela COVID-19 (MANGER *et al.*, 2017; SAMPSON; KAMONA; SAMPSON, 2020; SANTOS *et al.*, 2020).

### **2.3.1 Grupos de riscos**

Os estudos que interligam os grupos de risco da COVID-19 aos da Doença Periodontal embasam-se na intersecção entre essas duas patologias, que se caracterizam como estimuladoras da inflamação em locais específicos, ainda que com o agravamento da doença pode-se deprimir todo andamento sistêmico do paciente, o que torna seu sistema imune vulnerável. Com isso, geram-se danos teciduais por injúria inflamatória intensa que, conseqüentemente, acarretam a piora do quadro de saúde do paciente e propiciam que infecções oportunistas se instalem no organismo imunossuprimido. As enfermidades comumente correlacionadas ao risco de agravos do novo coronavírus são: hipertensão, asma, doença hepática, obesidade, problemas crônicos, DPOC, câncer, artrite reumatoide, portadores de HIV e disbiose oral. As condições físicas humanas comumente citadas são: os idosos com mais de sessenta anos, gênero masculino (o mais acometido por sintomatologia adversa), gestantes, gravidez e usuários de tabaco (SANTOS *et al.*, 2020; BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020).

O risco mencionado sobre os idosos acima de 60 anos, estão ligados a alta possibilidade desse grupo possuir comorbidades (mais de uma doença crônica), além de que suas funções vitais se encontram degeneradas por um processo comum de desgaste da fisiologia humana, ademais de outras enfermidades poderem estar presentes. A Doença Periodontal é vista, nesse conjunto de indivíduos, com maior vigor. Alguns motivos para essa intensificação da patologia são: a pobre higiene oral - advinda pela diminuição dos movimentos precisos e minuciosos durante a escovação, uso de vários medicamentos passíveis de acarretar xerostomia -

prejudicando a saúde da região oral, fumo, bebidas alcoólicas e tempo escasso para o tratamento dental. Estes fatores contribuem para a proliferação da microbiota patogênica podendo desencadear infecções no trato bucal e respiratório (SANTOS *et al.*, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020).

Estudos comprovam a relação existente entre a diabetes mellitus, sobretudo quando descompensada, e a alta predisposição para a presença de Doença Periodontal, em razão de mecanismos que proporcionam a alteração vascular, celular e do processo de reparo cicatricial dos tecidos do paciente. A COVID-19 afeta de forma mais agressiva pessoas diabéticas, acredita-se que isso ocorra em razão da maior expressão de receptores ECA II em diabéticos em contraste com indivíduos que não possuem essa patologia crônica. Pois, para pessoas com diabetes, seu tratamento de regulação da glicose utiliza bloqueadores que inibem a angiotensina II do tipo I. Além disso, a associação entre a problemas periodontais e a infecção por SARS-COV-2, devido a cascata inflamatória, afeta a resposta imune do hospedeiro de maneira interna e externa. Os receptores ECA II estão presentes em grande quantidade na região oral e nos pulmões, tendo a capacidade de tornar a superfície dessas áreas mais susceptível a agentes oportunistas (ZHANG *et al.*, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; CRUZ *et al.*, 2020; BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020).

Hipertensão e doença cardiovascular são empecilhos que afetam a escala global, até mesmo há estudos relatam a associação entre a pressão alta sanguínea crônica e a enfermidade no periodonto. O acúmulo da microbiota subgingival, estimulada pelo excesso de biofilme, durante a Doença Periodontal induzem a produção de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, e TNF- $\alpha$ ) como resposta inflamatória, aumentando o nível de proteína C-Reativas, que em excesso pode ser um marcador prejudicial ao portador de patologias cardíacas e hipertensão. Em relação a COVID-19, o excesso de receptores ECA II interliga todas essas patologias, uma vez que o tratamento para problemas coronários e hipertensivos estão diretamente conectados aos bloqueadores que inibem a angiotensina II do tipo I (bem como na diabetes mellitus), que se encontram em grande quantidade nas células epiteliais da mucosa oral (XU *et al.*, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; CRUZ *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).

A obesidade está associada a Doença Periodontal quando se encontra não-estável pelo excesso de refeições ao dia, propiciando uma higiene bucal enfraquecida, e que por esse motivo pode ser desencadeada a alteração da resposta microrganismos naturais do periodonto. Ainda que o tecido adiposo possua uma quantidade reduzida de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) e adipocinas, como a leptina e adiponectina, é possível ele que contribua para o desenvolvimento da Doença Periodontal incentivando a proliferação de bactérias na região

gingival. Outro método de desequilíbrio bucal é a produção de radicais livres, que irá causar estresse oxidativo e o aumento de danos teciduais periodontais. A COVID-19 propicia a queda no volume da reserva expiratória, capacidade funcional e tolerância do sistema respiratório, também são acrescidos os fatores inflamatórios contribuindo para amplificação do desenvolvimento da sintomatologia severa adquirida pelo SARS-COV-2. A associação entre o novo coronavírus, Doença Periodontal e a obesidade induz que uma amplificação de danos teciduais será proporcionada pela disseminação de produtos bacterianos, liberando citocinas pró-inflamatórias podem desencadear agravos no quadro clínico do indivíduo (SANTOS *et al.*, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020).

Durante o período gestacional, ocorrem alterações psicológicas e imunológicas que são fundamentais para a progressão saudável do feto. Existem muitos estudos que mencionam a relação da gravidez com a doença periodontal, sobretudo relacionado ao aumento de periodontopatógenos causadores do desequilíbrio biótico oral, incentivados pelo aumento da progesterona no organismo, passíveis de promover complicações durante a gestação ou partos prematuros. Em relação a COVID-19, somente 8% das mulheres tem chance de desenvolver sintomatologia severa, porém, esses agravos podem complicar o perinatal promovendo complicações como eclâmpsia, nascimento precoces, recém-nascido abaixo do peso e até a morte, dado que o SARS-COV-2 infecta a mãe e altera o desenvolvimento do nascituro e não o bebê em si. Supõe-se que a associação entre o novo coronavírus e a doença periodontal possa gerar prejuízos em potencial a gestante, por essa razão é preconizado que essa seja cautelosamente monitorada (PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020).

Os principais patógenos associados a Doença Periodontal são as *Porphyromonas gingivalis*, *Tanerella forsythia* e *Treponema denticola*, entretanto as espécies de bactérias que mais causam patogenia são as *Prevotella*, *Desulfobulbus* e *Selenomona*, bem como a *Aggregatibacter*, dentre outras. Uma dieta rica em carboidratos e a queda imunológica são fatores preponderantes para que o desequilíbrio biótico aconteça, dessa maneira, microrganismos irão se multiplicar e executar um mecanismo polimicrobiano, que permite a sinergia e interação entre a flora local descontrolada, estimulando o crescimento, a inflamação e o dano tecidual. O grande fator agravante é que pessoas acometidas pelo COVID-19 que se encontram entubadas, ou ligadas a respiração mecânica invasiva, com a xerostomia por administração de diversos fármacos e uma pobre higienização oral, é que esses fatores podem contribuir para a colonização da flora patogênica em vias aéreas. É fundamental salientar que o acúmulo biótico tende a se concentrar na orofaringe, local rico em receptores ECA II que permitem a interligação ao SARS-COV-2, e promove aderência de micróbios a superfícies do

trato respiratório, o que caracteriza um fator de risco de infecção nosocomial ao paciente (MANGER, *et al.*, 2017; SAMPSOM; KAMONA; SAMPSOM, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020).

Fumantes são indivíduos altamente propensos à Doença Periodontal, já que clinicamente são perceptíveis as suas bolsas gengivais longas, a extensa profundidade de sondagem, uma enorme destruição, que demonstra desníveis ósseos, e uma grande possibilidade de perda dentária. Os efeitos da nicotina e cotinina contribuem para a alteração da virulência na cavidade oral, incluso estudos apontam o crescimento de *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Filifactor alocis*, desenvolvendo-se um mecanismo sofisticado para adaptação ao hospedeiro. O tabagismo também compromete a imunidade inata e adquirida do paciente pela estimulação inflamatória excessiva, o que prejudica respostas protetivas ao tecido gengival e contribui para destruição do periodonto. A relação entre o fumo e a COVID-19 ainda não é bem estabelecida, contudo, acredita-se que em fumistas haja uma maior expressão de receptores ECA-II, que podem contribuir para um risco de agravamento do caso quando o SARS-COV-2 adentra nas células do organismo dessa pessoa, por isso é proposto a cessação da prática a fim de evitar maiores transtornos. A resposta inflamatória intensa gerada pela exacerbada possibilidade de Doença Periodontal e a sintomatologia sistêmica do novo coronavírus podem contribuir para o prognóstico negativo do ser acometido (JIANG *et al.*, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; VERDAVAS; NIKITARA, 2020).

A DPOC é uma doença inflamatória que afeta os pulmões em pessoas sensíveis a gases ou partículas desencadeadoras desse processo alérgico crônico. Posto isto, os fumantes são os maiores acometidos por essa problemática. Apesar dos mecanismos não serem bem conhecidos, foram apontadas relações entre a Doença Periodontal e a DPOC, sobretudo se a idade do paciente é avançada e se a utilização de tabaco ocorre por longas datas. Contudo, é evidente o risco de vida que indivíduos com DPOC sofrem quando acometidos pela COVID-19, devido ao aumento de receptores ECA-II nas vias aéreas, o que facilita o desencadear de um processo infeccioso e inflamatório que pode ser ainda mais prejudicial se somado a Doença Periodontal (SANTOS *et al.*, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; SOLEDADE-MARQUES *et al.*, 2017).

Estudos relacionam a asma com a Doença Periodontal, contudo seus mecanismos não são bem estabelecidos. Contudo, ainda que o caso não seja totalmente conhecido, relata-se que células inflamatórias presentes na periodontite, fatores genéticos e microbiota bucal podem influenciar na flora microscópica das vias aéreas e desencadear um processo asmático. Como também, a matriz de metaloproteinases liberada pelo processo de injúria tecidual da periodontite podem degradar proteínas estruturais do sistema respiratório, acarretando a

inflamação brônquica e contribuindo para a sintomatologia asmática. Os índices de indivíduos portadores da asma no mundo que tiveram prognóstico grave com a COVID-19 são baixos, porém, em associação com a diabetes mellitus foi percebido o aumento de ECA-II e TMPRSS2 (Protease Transmembranar Serina 2, traduzido do inglês), fator que elevou a susceptibilidade infecciosa e a sintomas graves proporcionadas pelo novo coronavírus (SOLEDADE-MARQUES *et al.*, 2017; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020).

Não existem estudos suficientes que comprovem uma ligação existente entre o câncer e a Doença Periodontal, porém, estudos lançaram explicações hipotéticas para explicar a relação entre ambas as patologias, tais como: desequilíbrio biótico induzindo à inflamação, translocação sistêmica de microrganismos contaminantes no periodonto enfraquecido, desregulação imunológica do organismo e aumento no número de quimiocinas e citocinas circulantes, como a furina e catepsina. Os pacientes acometidos pelo câncer e a COVID-19 possuem grandes riscos, uma vez que sua resposta imune está suprimida pelo tratamento quimioterápico e nutrição específica. Com isso, há susceptibilidade a infecções respiratórias pelo mesmo motivo, trazendo risco de vida ao indivíduo já debilitado (BALAJI *et al.*, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020).

Problemas hepáticos como a cirrose, carcinoma hepatocelular e a doença hepática gordurosa não alcoólica, têm relações diretas com a Doença Periodontal. Foi observado que a má higienização oral nesses indivíduos contribui para formação líquen plano e proliferação de bactérias do complexo vermelho, as *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. Dessa forma, resulta-se na estimulação inflamatória dos tecidos periodontais a partir da liberação de citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  e a INF- $\gamma$ , precursoras do desenvolvimento de patologias hepáticas. Para um paciente acometido pela COVID-19, as chances de agravo são grandes, pois o SARS-COV-2 liga-se aos hepatócitos e colangiócitos pela proteína transmembrana, presente nela pelos receptores ECA-II do fígado. Por essa razão, sugere-se que a Doença Periodontal advinda de uma higiene oral precária, associada a enfermidade do novo coronavírus, poderá ser um potencial fator de risco ao paciente hepatopata ou com cirrose (WEINTRAUB; MITNIK; DYE, 2019; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; NAGAO; TANIGAWA, 2019).

### **2.3.2 Tempestade de citocinas**

O sistema imune libera mecanismos particulares promovidos pelos linfócitos, macrófagos, monócitos, mastócitos e neutrófilos, bem como moléculas específicas através de citocinas anti e pró-inflamatórias, prostaglandinas, inibidores de proteinases e os

metaloproteinases. A reação inata é a primeira linha de defesa do organismo, sendo ativada imediatamente, se o patógeno não for debelado uma outra barreira irá atuar. A resposta adquirida é responsável por conferir memória imunológica aos linfócitos T e B, a fim de adaptar o organismo aos microrganismos patológicos externos. A resposta irá atuar de forma pontual, porém de maneira demorada, subdividindo-se em imunidade celular (Linfócitos T, B e NK) e humoral (polipeptídeos ou glicoproteínas produzidas por vários tipos de células). Os estudos que relacionam a COVID-19 e a Doença Periodontal apontam para o aumento de quimiocinas, proteínas e citocinas pró-inflamatórias semelhantes entre essas duas patologias, possibilitando o desenvolvimento de efeitos gerais graves, uma vez que a injúria tecidual no periodonto pode interferir negativamente na pneumonia, considerando os efeitos flogísticos no quadro clínico do paciente e na sobrecarga sistêmica provocada pelo SARS-COV-2 (COSTA *et al.*, 2020; JOSE; MANUEL, 2020; SANTOS *et al.*, 2020).

Estudos relacionados a COVID-19 mencionam em excesso o mecanismo agressivo que por muitas vezes é o responsável pela causa de óbitos no mundo, denominado “tempestade de citocinas”. Derivado do inglês “cytokine storm”, refere-se à reação explosiva e hiperativada de polipeptídeos ou glicoproteínas secretados e liberados no meio interno por diversos tipos de células, com o objetivo de mediar e regular a resposta inflamatória imunitária. Perante o descontrole fisiopatológico, a reação manifesta-se de forma severa nos pacientes acometidos pelo SARS-COV-2. Nas regiões mais danificadas pelo novo coronavírus, estudos post-mortem demonstram que a liberação desenfreada de citocinas pró-inflamatória (IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , IL-4 e IL-10) e quimiocinas (CXCL10, CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3, CCL5) é capaz de interferir na progressão da doença, evoluindo-a para Síndrome da Angústia Respiratória Grave (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS, em inglês), falência múltipla de órgãos e até ao falecimento (Xu *et al.*, 2020; ANTONIO *et al.*, 2020; JOSE; MANUEL, 2020).

Na Doença Periodontal, os linfócitos T e B apresentam-se em elevadas concentrações no infiltrado inflamatório desenvolvido por essa problemática. Algumas das citocinas liberadas por essas células presentes na patologia crônica do periodonto são as IL-2, IFN-g, TNF-b, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-12, IL-17, NF-kB, TNF-alfa, IL-1, RANKL, MMP-13 e TGF-a. Sabe-se que a imunopatogênese da periodontite crônica, além da resposta imunológica do hospedeiro, está relacionada também aos microrganismos subgengivais e a presença de alterações na microflora bucal. Esses fatores relacionam-se ao aumento do desenvolvimento de citocinas pró-inflamatórias, resultando na destruição do tecido gengival, do cimento, do

ligamento periodontal e do osso alveolar, o que eleva a gravidade da enfermidade (COSTA *et al.*, 2020).

Os estudos que relacionam a COVID-19 e a Doença Periodontal apontam para o aumento de quimiocinas, proteínas, células e citocinas pró-inflamatórias semelhantes que podem causar efeitos adversos devido aos seus efeitos locais e gerais no organismo de pacientes já debilitados por comorbidades crônicas. Existem comprovações que o nível elevado de citocinas no periodonto inflamado refletem na circulação sistêmica, uma vez que garante uma via comum de injúria tecidual quando acrescida da infecção pelo SARS-COV-2. Além disso, a secreção de infiltrados celulares é capaz de promover a adesão de patógenos respiratórios no epitélio pulmonar, através da colonização da boca para a orofaringe (SANTOS *et al.*, 2020).

Entre teses das relações entre as patologias, está o aumento de linfócitos Th17 e a liberação da IL-17, visto em excesso no organismo de indivíduos acometidos pela enfermidade crônica no periodonto e infectados pelo novo coronavírus, dado que sua elevação descontrolada pode contribuir para a resposta inflamatória, causando edema pulmonar e dano tecidual em infecções aos pulmões extenuando ainda mais o quadro clínico do paciente (SAHNI; GUPTA, 2020).

Outro mecanismo seria por meio das lectinas, glicoproteínas, que se ligam a carboidratos e substâncias que contêm açúcares, as quais modulam a função de diversas células e regulação fisiológica. Entre elas está a Galactina-3, presente em excesso na Doença Periodontal, devido ser um biomarcador de parâmetros clínicos do periodonto, essa proteína indica a severidade da patologia gengival, e na COVID-19, através da sua idêntica semelhança morfológica com a proteína transmembrana de entrada do SARS-COV-2 nas células do hospedeiro, ela irá permitir que a disseminação infecciosa ocorra. Artigos apontam para o aumento de uma substância que indica possibilidade de agravos no quadro clínico, denominada proteína C-Reativa, à medida que o organismo é acometido por processos inflamatórios ou infecciosos, sua presença eleva-se na corrente sanguínea. Além disso, foi percebido que durante a presença da enfermidade crônica no periodonto e da COVID-19, seus índices cresceram de maneira exorbitante no sangue dos pacientes acometidos pela associação entre ambas problemáticas, identificando-as (KARA *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2019).

Artigos também apontam para os riscos presentes da IL-6 (interleucina 6), secretada por células T e macrófagos ativos, atuando como uma citocina pró-inflamatória que, coincidentemente, está presente em tecidos acometidos pela Doença Periodontal e pelo COVID-19. Induz-se que os efeitos da IL-6 contribuem para a ativação massiva de macrófagos e evolução hiper-responsiva da inflamação, impactando negativamente a imunidade do

hospedeiro. Ainda não está claro se os níveis de IL-6 são prejudiciais a enfermidade crônica no periodonto, pela supressão ou facilitação da replicação viral e a sintomatologia expressa pelo novo coronavírus, para isso serão necessários mais estudos (MCGONAGLE *et al.*, 2020; CRUZ *et al.*, 2020).

### 2.3.3 Infecções nosocomiais

Infecções nosocomiais resultam do desequilíbrio que ocorrem entre mecanismos imunológicos do hospedeiro e por patógenos orais que migram para outras áreas, constituindo uma significativa morbidade e mortalidade, sobretudo em indivíduos idosos, imunocomprometidos ou possuidores de comorbidades. A pneumonia é um dos agravos deste mecanismo patológico, que liga cavidade bucal às vias aéreas inferiores, trata-se de uma contaminação no parênquima pulmonar desenvolvido nas 48-72 horas após internação hospitalar, sem que esteja presente ou incubada no paciente no momento de sua admissão ao hospital, sendo constatado que 20 a 50% desses pacientes venham a óbito. O risco de desenvolvimento da inflamação pulmonar dado por periodontopatógenos é de 10 a 20 vezes maior em UTIs, e seu crescimento em usuários de ventilação mecânica varia de 7% a 40%, prologando por cinco a nove dias o tempo de internamento, o que acarreta aumento dos custos hospitalares (CARVALHO, 2018; SPEZZIA, 2019; BUI *et al.*, 2019).

Infecções nosocomiais evidenciam o quanto a higiene oral deve ser levada em consideração, já que microrganismos podem interferir na respiração, devido a aspiração do conteúdo da orofaringe e cavidade bucal, e atingir as vias aéreas. Inicia-se assim o processo de instalação de uma contaminação via inalação de aerossóis e a disseminação infecciosa de áreas locais para sítios extrapulmonares. Alguns fatores de risco para a predisposição de proliferações de micróbios no trajeto respiratório são: intubação orotraqueal ou reintubação, ventilação mecânica, queda no nível de consciência, macro e microaspiração de secreção traqueobrônquica, DPOC, idade superior a 70 anos, uso prévio de antimicrobianos, traumatismo grave e broncoscopia (CARVALHO, 2018; SAMPSOM; KAMONA; SAMPSOM, 2020).

As bactérias que normalmente são responsáveis pelas infecções nosocomiais são aquelas capazes de se proliferarem com facilidade na orofaringe, e que não são originárias dessa região, como a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e microrganismos entéricos gram-negativos. Esses micróbios são comumente encontrados na cavidade oral de pessoas com pobres hábitos higiênicos e ausência de saneamento básico. Patógenos como a *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *Escherichia coli* também estão presentes em bolsas periodontais de idosos



debilitados e pacientes de terapia intensiva. Estudos realizados com portadores da Doença Periodontal e problemas coronarianos, associados ao edêntulismo e anticorpos sistêmicos, atestaram o aumento no número de *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Adicionalmente, foi confirmado a presença de DNA bacteriano em placas de ateromas ligadas a *Tannerella forsythia*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus* e *Prevotella intermedia*, sugerindo que esses patógenos orais podem migrar para áreas longínquas do corpo através do sistema circulatório (CARVALHO, 2018; BUI *et al.*, 2019; SPEZZIA, 2019),

A interligação da Doença Periodontal com a possibilidade de agravamento do caso de COVID-19 está relacionada a possibilidade de co-infecção apresentada pela aspiração de patógenos orais através do fluido crevicular gengival. Uma vez que eles se infiltram na saliva ocorre alteração do epitélio respiratório pela liberação de citocinas periodontais pró-inflamatórias, como a IL-1 e TNF, e receptores ECA-II, que promovem adesão de patógenos nas vias aéreas, tornando suscetível a colonização microbiana na região de orofaringe a pulmões. Outro mecanismo é a enfermidade crônica do periodonto associada a liberação de enzimas que podem destruir a película salivar, o que impediria a depuração de agentes externos na superfície de mucosas. Em pacientes que utilizam ventilação mecânica, por piora no quadro clínico pelo novo coronavírus em UTIs, há o risco de desenvolver pneumonia associada à intubação pela má limpeza bucal, desidratação da mucosa, queda do fluxo salivar e diminuição de tosse como reflexo de proteção. Em qualquer um desses casos, o paciente já debilitado pelo quadro clínico gerado pelo SARS-COV-2 tem alta probabilidade de óbito (PATEL; SAMPSON, 2020; BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020; SAMPSON; KAMONA; SAMPSON, 2020; BUI *et al.*, 2019; COX *et al.*, 2020; CARVALHO, 2018).

Indivíduos com diabetes, hipertensão e problemas cardíacos estão associados a altos números de *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* devido a progressão da Doença Periodontal acometerem esses em sua maioria. Pacientes com a enfermidade crônica periodontal têm um aumento de 25% no risco de patologias cardiovasculares, o triplo da proporção por diabetes mellitus e 20% na elevação da ameaça de hipertensão, o que contribui para a debilidade desses grupos de risco durante a pandemia do COVID-19. Uma vez que estudos demonstram a capacidade de *Prevotella intermedia* induzir a pneumonia severa em pessoas com a presença de microrganismos periodontopáticos (SAMPSON; KAMONA; SAMPSON, 2020; CARVALHO, 2018; BUI *et al.*, 2019).

É evidente que, em indivíduos que utilizam a respiração mecânica ou de alto risco, a higiene bucal é fundamental para prevenir infecções e pneumonias nosocomiais, possibilitando

o melhor prognóstico do paciente. Tal como a higiene bucal também age na diminuição dos custos na UTI de hospitais, devido a maior chance de alta médica do indivíduo, pois impede a progressão de problemas respiratórios, da Doença Periodontal e de seus consequentes riscos à sintomatologia da COVID-19. A inclusão de cirurgiões-dentistas em equipes multidisciplinares no espaço hospitalar mostra-se efetiva, já que a constante averiguação nesses locais pode evitar complicações respiratórias advindas da cavidade oral (SAMPSON; KAMONA; SAMPSON, 2020; SPEZZIA, 2019; BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020).

#### **2.3.4 Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos**

As armadilhas extracelulares de neutrófilos, comumente chamada de NETs (do inglês, Neutrophil Extracellular Traps), são um mecanismo de defesa da imunidade inata, no qual neutrófilos liberam um tipo de rede, compostas por fibras de cromatina descondensada e histonas, através de um processo de morte celular chamado netose, o qual é bem diferente do apoptose. As armadilhas são capazes de ser induzidas por microrganismos como fungos, bactérias, protozoários e vírus, citocinas inflamatórias (como a TNF- $\alpha$ , e IL-8) e vários anticorpos. Fisiologicamente, as moléculas que compõem grânulos neutrofílicos possuem atividade antimicrobiana, as quais são liberadas durante a degranulação do neutrófilo, além de se misturarem com o fagossomo enquanto se realiza o processo de fagocitose dos microrganismos. Entretanto, mesmo com a capacidade de captação e eliminação do agente patogênico, os compostos das NETs são estruturas intracelulares, e quando liberadas em meio externo é passível de gerarem-se danos ao organismo, caso não sejam eliminadas eficientemente, podendo servir de alvo para anticorpos (DA-SILVA; FINOTTI, 2019).

Apesar das NETs terem relação intrínseca com os microrganismos e sua neutralização, sua produção excessiva pode resultar em processos inflamatórios, doenças vasculares (trombose e aterosclerose) e processos autoimunes. Foi percebido que, tanto na Doença Periodontal quanto na COVID-19, há uma presença massiva de armadilhas extracelulares liberadas pelos neutrófilos. Em casos de infecção viral, e pela tempestade de citocinas, foram apontados estímulos para produção desenfreada das NETs, o que resulta em um processo inflamatório descontrolado, interligando a patologia periodontal crônica e os efeitos do novo coronavírus. Com isso, caracteriza-se um potencial mecanismo de injúrias teciduais sistêmicas agravando a sintomatologia clínica do paciente e pode levá-lo ao óbito (DA-SILVA; FINOTTI, 2019; SANTOS *et al.*, 2020; BARNES *et al.*, 2020; GUPTA; SAHNI, 2020; ZHANG; YANG; JIA, 2020).

### 2.3.5 Receptores transmembrana ECA-II

Os ECA-II são proteínas transmembranas presente no hospedeiro e conhecidas por tornarem os indivíduos susceptíveis ao novo coronavírus, essa estrutura está sendo veementemente estudada devido a suas amplas rotas para infecção por COVID-19. Artigos indicam que a severidade dos sintomas pela infecção por SARS-COV-2 podem estar ligados a grande quantidade de receptores principais de ECA-II presentes no organismo do paciente acometido, geralmente maior em pessoas idosas, diabéticas e hipertensas. Assim como os ACE-2, o TMPRSS2 (proteína de superfície celular endotelial) é expresso na região nasal, brônquica e gastrointestinal. Na estrutura viral do coronavírus há o Spike, uma glicoproteína que leva o patógeno a se fundir por vias respiratórias pela ligação à ECA-II por meio da transferência na sequência de RNA e transcriptoma virais para as células do hospedeiro, o que acarreta a replicação e disseminação do material genético viral, que contaminará outras células de forma sistêmica (ZHANG *et al.*, 2020).

A alta expressividade de ECA-II é identificada em células alveolares tipo II (AT-2) no pulmão, como também nos colangiócitos, enterócitos absortivos no jejuno íleo e no colón. As células de órgãos mais acometidos são: as miocárdicas, as do túbulo proximal dos rins, do esôfago, dos epitélios estratificados e da bexiga. Indica-se que de acordo com a expressividade de ECA-II no corpo, maior será os fatores de riscos, tornando-os passíveis de sintomatologia dolorosa pela infestação do SARS-COV-2 (XU *et al.*, 2020; LI; LI; ZHANG; WANG, 2020).

Na cavidade bucal, a alta expressão de receptores ECA-II, especialmente na língua e tecido gengival, é indicada como uma grande rota para infecção pelo SARS-COV-2 e, por ser um risco potencialmente elevado para suscetibilidade infecciosa, fornece evidências e o surgimento de estratégias de prevenção na prática clínica e na vida cotidiana. Coincidentemente, a quantidade de receptores ECA-II encontrados na região oral tem resultado similar ao número visto em outros órgãos do sistema digestivo e do pulmão também podem sofrer efeitos adversos da COVID-19 e tornar a superfície dessas áreas mais susceptível a agentes oportunistas (XU *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2020).

## 3. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

### 3.1 TIPO DE PESQUISA

Este estudo é caracterizado como uma Pesquisa Bibliográfica, embasada em documentos publicados capazes de serem encontrados por utilização de links em versão online. Para concretizar esse trabalho foi adotado como método a Revisão Narrativa Explicativa

de Literatura, uma vez que se permitiu inserir estudos aplicados com diferentes abordagens metodológicas, desde a formulação do problema, objetivos e referencial teórico, de modo que o leitor fosse capacitado a entrar em contato e analisar o conhecimento pré-existente acrescido com comentários pessoais seletos sobre a Doença Periodontal associada ao quadro clínico apresentado na sintomatologia observada pelo SARS-CoV-2.

Quanto às táticas de abordagem, esse trabalho legitimou a perspectiva qualitativa, tendo em vista que o almejado foi expor os dados de forma descritiva, reflexiva e analítica, sem quantificá-los. Com isso, não se incluem dados numéricos, somente se necessário para análise do contexto geral. Por essa natureza, assumiu também o método dedutivo, uma vez que se partiu de postulados anteriormente existentes acerca da temática, a fim de alcançar conclusões particulares sobre a relação existente entre a Doença Periodontal e a COVID-19.

### 3.2 LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada através de busca de dados em plataformas digitais, as quais foram: Google Acadêmico, PubMed, Biblioteca Virtual Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Scopus, Web of Science e a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

### 3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A pesquisa baseou-se em artigos validados por evidências científicas e hipóteses que foram estudadas e publicadas sobre a temática em questão. Para compor a amostra, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão, como seleção de materiais que compactuaram e concatenavam com o assunto almejado. Para seleção foram considerados: textos encontrados em âmbito nacional e internacional em bancos de dados eletrônicos já mencionados, artigos, trabalhos publicados em revistas científicas, teses e dissertações, textos escritos ou traduzidos para língua portuguesa, publicados nos últimos 6 anos e passíveis de referência autoral. Quanto aos métodos de eliminação foram descartados: obras que não se relacionavam ao tema, idiomas diferentes do português, espanhol ou inglês, textos duplicados e que não se enquadravam nos pontos elencados de admissão.

### 3.4 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS

Foram usados termos técnicos em saúde consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) a fim de obter textos com maior êxito e direcionamento ao tema.

Previamente escolhidas as palavras-chaves em inglês: “COVID-19”, “SARS-CoV-2 Infections”, “Periodontal Disease” e “Periodontitis” Já durante a procura por trabalhos redigidos e publicados em língua portuguesa, os descritores utilizados foram: “COVID-19”, “Infecções por SARS-CoV-2019”, “Doença Periodontal” e “Periodontite”

### 3.5 ANÁLISE DE DADOS

A abordagem que este utilizou para expressar os achados da pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de uma pesquisa qualitativa, de carácter exploratório e que compôs uma revisão narrativa. Os resultados da investigação foram expostos em texto. Os bancos de dados on-line foram os agentes facilitadores para coleta de material científico. Durante a análise foram selecionados 44 artigos, a fim de se formular as hipóteses norteadoras para este estudo, com o objetivo de conhecer de forma ampla a relação existente entre a Doença Periodontal e a piora em pacientes com sintomas graves da COVID-19.

## 4. DISCUSSÃO E RESULTADOS

### 4.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E A COVID-19

Segundo Cruz *et al.* (2020), os fatores de maior destaque e preponderância para o agravamento da sintomatologia expressa pelo nCoV-2019 associada a uma Doença Periodontal grave, são: a cascata de citocinas liberadas na Doença Periodontal acrescida do aumento da proteína C-Reativa e, como a resposta imune é afetada diretamente, facilita-se efeitos graves aos pacientes em estado crítico da COVID-19. Além disso foi salientado a questão problemática é a pneumonia associada a ventilação mecânica e periodontite, fato bem conhecido pela comunidade acadêmica, causando-se quadros de infecção, maior tempo de hospitalização e chance de 20% a 50% de óbito, o que acarreta custos excessivos ao hospital que mantém esse paciente.

Partindo de outros pressupostos, Pitones-rubio e colaboradores (2020) discorrem bastante sobre a cascata inflamatória e as citocinas que atuam no processo decorrente da interligação do novo coronavírus com a Doença Periodontal. Como também, o estudo demonstra com maiores detalhes como os grupos de riscos podem ser acometidos por mecanismos capazes de evoluir o quadro clínico do indivíduo infectado pelo SARS-CoV-2, principalmente quando há comorbidades, tais como: idade avançada, obesidade, gravidez, problemas respiratórios, fumantes, portadores de disbioses orais e indivíduos acometidos por patologias crônicas.

É imprescindível perceber que, apesar de tantas literaturas demonstrarem que a cascata inflamatória desenfreada liberada por ambas as patologias quando descontroladas é o agente principal para o agravamento do quadro clínico de pacientes com COVID-19, a associação de fatores é o maior risco que um indivíduo pode ter. A junção de mecanismos como as NETs, excessiva quantidade de receptores ECA-II, comorbidades, infecções hospitalares e nosocomiais, além de sinais flogísticos exacerbados, podem deprimir o sistema imune do paciente, debilitando-o e tornando-o vulnerável a qualquer problemática, sobretudo a enfermidade expressa pelo novo coronavírus (SANTOS *et al.*, 2020; BALAJI, T.M. *et al.*, 2020; ULHAQ, Z.S.; SORAYA, G.V, 2020; CRUZ *et al.*, 2020).

#### 4.2 INFECÇÕES EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Segundo Paju e Scannapieco (2007), Patel e Sampson (2020) e Botros, Iyer e Ojcius (2020), o grande achado é como as infecções nosocomiais proliferam na região da orofaringe, encontrando-se bactérias, sobretudo gram-negativas, que comumente residem nos dentes, a nível de bolsa periodontal, como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Além disso, foi mencionado que devido a quantidade exacerbada de citocinas, liberadas devido a inflamação recorrente na Doença Periodontal, pode haver um desequilíbrio da microbiota local que migra para os pulmões através da proliferação microbiana, ou pela inalação dos patógenos que chegam até o sistema respiratório do indivíduo debilitando-o ainda mais.

Foi notado que os autores Paju e Scannapieco (2007), Patel e Sampson (2020) e Manger *et al.* (2020) concordam que a pobre higienização oral e a presença da Doença Periodontal são grandiosos fatores de risco para pacientes hospitalizados. Manger (2020) ainda reforçou a importância do uso de antissépticos, sobretudo o iodopolvidone e a clorexidina, como ferramentas fundamentais para o controle de bactérias gram-negativas e positivas, debelando bactérias como a *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza* que poderiam ser potenciais causadores da infecção nosocomial, além de possuírem um ótimo custo-benefício que facilitaria a alta dos indivíduos hospitalizados.

Cox *et al.* (2020) demonstraram que infecções respiratórias virais podem predispor um novo ciclo infeccioso que culminará no aumento da severidade da doença e mortalidade, baseando-se no caso que ocorreu em 1918 pela influenza, mediante acometimentos bacterianos da *Streptococcus Pneumoniae*, e em 2009 através da H1N1. Foi exposto que os pacientes acometidos pela COVID-19, os quais utilizavam ventilação mecânica pela intubação, possuíam

mais chances de contrair infecções nosocomiais e hospitalares. Aponta-se que 50% dos indivíduos com o SARS-CoV-2 ativos morreram por contaminações bacterianas secundárias. Dentre eles, 71% deles ingeriram antibiótico, mesmo sem saber se o espectro do medicamento seria capaz de sensibilizar os patógenos presentes no organismo e não tinham conhecimento sobre o tipo e duração do tratamento antimicrobiano.

Os autores Spezzia (2019) e Carvalho (2019) demonstram casos na literatura que interligam evidências da ligação existente entre a Doença Periodontal e infecções pulmonares a nível hospitalar, foram mencionadas os seguintes pontos: (1) a aspiração de patógenos orais para o pulmão; (2) atuação diferenciada de enzimas hidrolíticas que tornam-se superiores em indivíduos com periodontite, culminando na adesão de microrganismos na mucosa bucal e modificando os padrões de colonização da orofaringe; (3) liberação de endotoxinas bacterianas que irão suprimir o sistemicamente o acometido e (4) citocinas que podem originar-se do periodonto inflamado, alterar o revestimento epitelial respiratório e promover infecções por agentes patogênicos no sistema respiratório. Também foi voltada a atenção para a necessidade da inclusão de dentistas nas equipes multidisciplinares nas UTIs em casos de pneumonias nosocomiais, dado que o trabalho constante das condições de saúde bucal pode evitar posteriores complicações, mostrando-se efetiva através da higienização oral de pessoas intubadas.

Bui *et al.* (2019) expuseram estudos que mostraram a alta prevalência e incidência de doenças cardiovasculares que são significativamente agravadas em pacientes com periodontite. A pneumonia também foi mencionada como uma das causas de morbidade e mortalidade em pessoas de todas as idades, sobretudo imunossuprimidos e idosos, através de vírus, bactérias e parasitas. Por meio da inalação de aerossóis infecciosos, diversas áreas do corpo podem ser contaminadas. No caso de indivíduos acometidos pela Doença Periodontal, concomitante com excesso de biofilme, há uma maior propensão da proliferação e acúmulo nas vias aéreas, entre eles estão os: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga spp*, *Chlamydia pneumoniae*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Streptococcus constellatus*.

#### 4.3 GRUPOS DE RISCO DA COVID-19 E DA DOENÇA PERIODONTAL

Inúmeros artigos relataram, de forma ampla, hipóteses e comprovações que relacionam a Doença Periodontal à comorbidades sistêmicas, as quais são vinculadas à sintomatologia de descontrole inflamatório do organismo expressa pela COVID-19. Foi perceptível que um percentual avassalador das obras reunidas aponta para a reação da liberação de citocinas

inflamatórias como maior fator de dano tecidual, o que afeta diretamente os pulmões, sobretudo em indivíduos com debilidades como: doenças crônicas pulmonares, diabetes, obesidade severa, asma grave, problemas permanentes no fígado e rins. Estes se mostraram em uma posição extremamente desfavorável, quando comparados a outros pacientes hospitalizados pelo quadro clínico desenvolvido pelo SARS-CoV-2. A sintomatologia de pessoas que morreram com pneumonia pelo nCoV-19 inclui fatores como: edema, hiperplasia reativa focal de pneumócitos com manchas inflamatórias e infiltração de células gigantes multinucleadas (BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020; CRUZ *et al.*, 2020; SAMPSON; KAMONA; SAMPSON, 2020).

Certamente a tempestade de citocinas não foi o único mecanismo apontado como principal ponto depressor do sistema imune e propenso a debilitar o paciente acometido pelo nCoV-19 e a Doença Periodontal. De acordo com Sampson, Kamona e Sampson (2020), outra rota do novo coronavírus mostrou a aderência de estreptococos ao longo das células epiteliais no trato respiratório, causando complicações como a pneumonia e inflamação pulmonar inibindo a eliminação de bactérias. A consequência dessa manobra é que os indivíduos vão sendo acometidos por infecções graves, no qual a contagem de neutrófilos é notadamente mais alta, dado que a de linfócitos é significativamente mais baixa do que em pessoas com sintomas leves da COVID-19.

Segundo a obra escrita por Pitones-Rubio *et al.* (2020), aborda-se a relação que interliga a Doença Periodontais e a COVID-19 aos grupos de riscos que se encontram em uma situação de agravo por fatores limitantes fisiológicos e comorbidades, que são: velhice, diabetes mellitus, hipertensão e patologia cardiovascular, obesidade, gravidez, DPOC, fumantes, asmáticos, portadores do vírus do HIV, câncer oral, desbiose, patologias hepáticas e artrite reumatóide. Após a reunião de diversos fatores que possibilitariam o decréscimo do sistema imune dos pacientes portadores de comorbidades foi constatado que algumas das enfermidades não estão fortemente associadas a Doença Periodontal, no caso, a relação causal não é completamente estabelecida. É possível propor a interligação entre o nCoV-19 e a Doença Periodontal, na qual a doença inflamatória pulmonar poderia ser agravada pelas bactérias odontopatogênicas que migram para as vias aéreas, provocando uma injúria tecidual crônica.

É reforçado pelas obras dos autores Botros, Iyer e Ijcius (2020), Sampson, Kamona e Sampson (2020) e Santos *et al.* (2020), todos se tratando de obras recentes, que o estado de saúde da boca pode influenciar diretamente no organismo geral. Foi deveras mencionado que estudos comprovam o quanto a ótima higienização oral contínua, e a consequente saúde bucal adequada, pode reduzir o risco de infecções ou doenças respiratórias advindas de



periodontopatógenos, que, faticamente, contribuem para a piora do quadro clínico do paciente com comorbidades, internos em UTIs e idosos. Por essa razão, recomenda-se que a higienização dos indivíduos entubados e/ou comprometidos pela COVID-19 possua a limpeza da cavidade estomatognática realizada de maneira continuada. Dessa maneira, evitam-se contaminações microbianas e reduzem-se as colônias de bactérias capazes de se proliferar no sistema respiratório, pois as consequências de uma má higienização podem acarretar uma pneumonia ainda mais severa, sobretudo em pacientes propensos a esse déficit imunológico.

Outro ponto de suma importância relatado por Bui e Colaboradores (2019) foi a ligação existente entre a diabetes mellitus e Doença Periodontal, bem como a inflamação no periodonto pode afetar negativamente o controle glicêmico. Deste modo, se confirma que a associação entre ambas as problemáticas pode causar debilidades sistêmicas e demonstra-se a necessidade da higienização e a saúde oral como pontos fundamentais para o equilíbrio de todo o organismo.

Diversas obras concluem que, devido as pesquisas serem tão recentes e se saber limitadamente sobre a pandemia mundial que vivemos, é possível que a combinação entre Periodontite e a patologia causada pelo novo coronavírus possa ser não causal, sugerindo que a prevenção e tratamento da doença periodontal não signifique o resguardo de uma piora progressiva no quadro clínico do paciente acometido pela COVID-19. É imprescindível que futuros estudos na região periodontal em pessoas com nCoV-19 sejam realizados, incluindo em indivíduos com casos leves e severos, para assim permitir uma oportunidade de identificar os nichos de comorbidades/fatores que representam maior risco de vida, gerando recomendações relevantes. Para isso, mais estudos clínicos e empíricos devem acontecer nos próximos anos até constatar-se o fato (BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020; PITONES-RUBIO *et al.*, 2020; SAMPSON; KAMONA; SAMPSON, 2020; SANTOS *et al.*, 2020).

#### 4.4 MECANISMOS QUE INTERLIGAM A COVID-19 À DOENÇA PERIODONTAL

Acerca das NETs, os autores Zhang, Yang e Jia (2020) comentam a relação observada, por meio de estudos experimentais, entre as redes de defesa com a gengivite e periodontite. Os autores demonstraram que em amostras gengivais de pacientes com Doença Periodontal e inflamação gengival: a quimiotaxia de neutrófilos, a atividade fagocitária neutrofilica e a liberação dos fatores induzíveis de liberação da armadilha extracelular TNF-alfa e IL-8 diminuiriam em comparação com indivíduos saudáveis.

A obra de Barnes *et al.* (2020) buscou abordar de uma maneira ampla e completa o que concerne à como as NETs têm a capacidade de contribuir para o dano sistêmico e mortalidade no organismo, relativa à sua relação com a SARS e com a tempestade de citocinas. Através de

uma autópsia de um indivíduo morto pela COVID-19, foram apresentadas hipóteses e argumentos formulados, os quais expressam que, durante o estudo cadavérico, houve a infiltração aberrante dos neutrófilos. Assim como se detectou trombose, secreção de muco em vias aéreas e produção de citocinas inflamatórias. No tópico da associação das redes extracelulares neutrofílicas com a síndrome respiratória, o sistema imune do paciente parecia “preparado” para formar NETs devido a seu aumento no nível sanguíneo, como também histonas extracelulares no fluido broncoalveolar e no plasma. Fatores esses que indicam toxicidade, uma vez que experimentos em animais, demonstraram que essas armadilhas estão associadas a SARS e a um processo de sepse. A literatura concluiu que a prevenção ou dissolução das NETs reduz a lesão no pulmão e contribui para a sobrevivência do paciente.

Gupta e Sahni (2020) foram os autores que induziram ao olhar atencioso da relação existente entre as NETs, a COVID-19 e a Doença Periodontal. Através de uma hipótese lançada, estudos demonstraram o aumento das armadilhas neutrofílicas em fluidos broncoalveolares em pacientes com Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA) e DPOC, bem como o aumento da tempestade de citocinas, promovem a hiperinflamação de órgãos respiratórios. Por essa razão, eclodiu-se a possibilidade associativa entre a patologia periodontal e a inflamatória pulmonar atuando para o aumento nos resultados adversos, o que necessita de uma devida validação clínica para se adicionar a lista de condições que podem predispor o desenvolvimento de formas graves da sintomatologia do 2019-nCoV.

Os artigos relacionados aos receptores ECA-II demonstraram em excesso as funções específicas quanto a entrada do SARS-CoV-2 em um ser *in vivo* e *in vitro*, bem como que sua entrada nas células acarretam uma replicação viral. Diversos artigos buscaram obter respostas quanto a relação existente entre órgãos que manifestam maior quantidade de receptores ECA-II com a reatividade da COVID-19, tais como: coração, fígado, endotélio, tecido adiposo e intestino. Além disso, os sintomas predominantes de pacientes infectados com 2019-nCoV podem ser atribuídos ao fato de que as vias aéreas possuem um poder de transmissão mais rápido para o vírus, já que o trato respiratório permite a expulsão do vírus e contaminação de mais pessoas de maneiras distintas (LI, *et al.*, 2020; ZHANG, *et al.*, 2020).

Diversas obras reforçaram que os mecanismos inflamatórios liberados pela tempestade de citocinas descontroladas a nível sistêmico pela COVID-19, ou em associação à inflamação periodontal (como a IL-1 e a TNF), são os mais variados e podem contribuir para a transferência do biofilme oral para o pulmão por meio da aspiração do fluido crevicular gengival, ou até pela própria descompensação do paciente já debilitado como um todo. Como também pelo aumento da permeabilidade vascular, falha múltipla de órgãos e eventual morte do indivíduo. Mesmo

com tantos artigos voltados para o tema, a determinação exata da quantidade mínima dessas substâncias químicas endógenas necessárias para desencadear alterações em todo o organismo ainda é desconhecida. Porém, no método experimental proposto por Xu e colaboradores (2020), que utilizou a biópsia de um indivíduo que faleceu em detrimento da 2019-nCoV, foram encontradas células periféricas de CD4 e CD8 consideravelmente reduzidas, enquanto elas deveriam estar hiperativadas. Além disso, ao ver todo o quadro de injúria tecidual do paciente, foi perceptível que os resultados implicaram na hiperativação de células T, manifestada por aumento de Th17 e alta citotoxicidade de células T CD8 que são responsáveis, em parte, pela severa lesão imune neste paciente. Foi possível notar que a linfopenia é uma característica comum em pessoas acometidas pelo Sars-CoV-2, dado que esse pode ser um fator decisivo e crítico associado a gravidade e mortalidade da doença (BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020; CRUZ *et al.*, 2020; PAJU; SCANNAPIECO, 2007; SAMPSON; KAMONA; SAMPSON, 2020; JOSE; MANUEL, 2020).

A obra de Cruz *et al.* (2020) foi a literatura na qual se relatou que mais estudos devem ser realizados para se firmar com segurança a relação existente entre a COVID-19 e a Doença Periodontal. Segundo ele, diante da sintomatologia inflamatória exercida pela patologia do novo coronavírus em comparação a Doença Periodontal, os extremos são facilmente compreendidos. Porém, as situações interpostas requerem mais estudos para elucidar o mínimo necessário dessas substâncias para desenvolver alterações sistêmicas. Há uma contribuição direta na formação das citocinas, através da infecção de bactérias de origem oral no pulmão, e uma contribuição indireta dos mediadores inflamatórios da cavidade oral, provenientes da patologia no periodonto, por meio da transmissão hematogênica para as vias respiratórias inferiores. Contudo, ainda não se sabe com exatidão o impacto desse aumento no estado clínico de pacientes criticamente enfermos com COVID-19.

Os autores Sahni e Gupta (2020) foram um dos primeiros estudiosos a formular a relação existente entre a Doença Periodontal e o Sars-CoV-2, visto que estudos demonstraram que pacientes possuíam um infiltrado altíssimo de células inflamatórias do tipo Th17. Costa *et al.* (2020) também demonstraram como a IL-17 se encontrava aumentada em indivíduos portadores de gengivites e periodontites, não somente na região periodontal, mas também no sistema circulatório do paciente. Sahni e Gupta (2020) exprimiram que a associação de fatores intrínsecos locais (periodonto) e em todo organismo se torna uma via comum da injúria tecidual, podendo causar resultados adversos. O controle da Doença Periodontal se mostra necessário na era em que o 2019-nCoV se mostra meticuloso e agride sobretudo pessoas imunossuprimidas e debilitadas, o controle dos problemas gengivais, de acordo com Sampson, Kamona e

Sampson (2020) parecem amenizar os problemas que interligam a COVID-19 e o problema infamatório no periodonto.

#### 4 CONCLUSÃO

É imprescindível que novos estudos clínicos de longo prazo, em grandes grupos de indivíduos ao redor do mundo, sejam realizados com o objetivo de concluir fatos verídicos acerca da associação entre o nCoV-19 e a Doença Periodontal, uma vez que ainda há muito o que se pesquisar acerca do novo coronavírus, por se tratar de uma patologia recentemente descoberta e estar em processo de mutação. Contudo, existem argumentos cabíveis que relacionam a possível piora de indivíduos com sintomas graves da COVID-19 com a Doença Periodontal e esses argumentos, sendo bem embasados na pesquisa científica, devem ser levados em consideração.

#### REFERÊNCIAS

- ANTONIO, M.V.N. *et al.* Tempestade de Citocinas na COVID-19. **ULAKE Journal of Medicine**, São Paulo, v. 1, p. 31-40, 2020. Disponível em: <http://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/255>. Acesso em: 18 ago. 2020.
- BALAJI, T.M. *et al.* Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. **Medical Hypotheses**, Amsterdam v. 144, p. 1-2, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720311476?via%3Dihub>. Acesso em: set. 2020.
- BARNES, B.J. *et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. **Journal Of Experimental Medicine**, Nova York. v. 217, n. 6, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://rupress.org/jem/article/217/6/e20200652/151683/Targeting-potential-drivers-of-COVID-19-Neutrophil>. Acesso em: nov 2020.
- BOTROS, N.; IYER, P.; OJCIUS, D.M. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? **Biomedical Journal**, Amsterdam, v. 43, n. 4, p. 325-327, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7258848/> Acesso em: 18 ago. 2020.
- BRKIĆ, H. Dental medicine and COVID-19 pandemic. **Acta Stomatologica Croatica**, Croácia, v. 54, n. 2, p. 118-120, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362736/>. Acesso em: 18 ago. 2020.
- BUI, F.Q. *et al.* Association between periodontal pathogens and systemic disease. **Biomedical Journal**, Amsterdam, v. 42, n. 1, p. 27-35, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987702/> Acesso em: 5 out. 2020.

- CARVALHO, P.A. A Doença Periodontal Como Fator De Risco Para A Pneumonia Nosocomial. **Revista Fluminense de Odontologia**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 48, p. 1-11, 2018. Disponível em: <https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/30513>. Acesso em: 1 nov. 2020.
- CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, Londres, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302117> Acesso em: 20 out. 2020
- COSTA, L.L. *et al.* O papel do sistema imunológico na patogênese da doença periodontal. **Pubsaúde**, Paraná, v. 3, p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://pubsaude.com.br/revista/o-papel-do-sistema-imunologico-na-patogenese-da-doenca-periodontal/>. Acesso em: 16 out. 2020
- COX, M.J. *et al.* Co-infections: potentially lethal and unexplored in covid-19. **The Lancet Microbe**, Londres, v. 1, n. 1, p. 11-11, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30009-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30009-4/fulltext). Acesso em: 20 set. 2020.
- CRUZ, T.R.S. *et al.* Can COVID-19 in critically ill patients be aggravated by periodontal disease? **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, Paraíba, v. 10, n. 3, p. 31-34, 2020. Disponível em: <https://gvaa.com.br/revista/index.php/REBES/article/download/7829/7749> Acesso em: 18 set 2020
- DA-SILVA, J.L.E.; FINOTTI, L.F.T. Armadilhas extracelulares dos neutrófilos: descrição e envolvimento em processos autoimunes. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 18-24, 2019. Disponível em: [http://aaai-asbai.org.br/audiencia\\_pdf.asp?aid2=963&nomeArquivo=v3n1a06.pdf&ano=2019](http://aaai-asbai.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=963&nomeArquivo=v3n1a06.pdf&ano=2019). Acesso em: 20 nov 2020.
- GUPTA, S.; SAHNI, V. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. **Elsevier: Medical Hypotheses**, Amsterdam, v. 144, p. 1-1, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030698772031536X>. Acesso em: 18 ago 2020.
- JIANG, Y. *et al.* The Impact of Smoking on Subgingival Microflora: from periodontal health to disease. **Frontiers In Microbiology**, Washington. v. 11, p. 1-13, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.00066/full>. Acesso em: 20 nov 2020.
- JOSE, R.J.; MANUEL, A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. **The Lancet Respiratory Medicine**, Londres, v. 8, n. 6, p. 46-47, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30216-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30216-2/fulltext). Acesso em: 20 set. 2020.
- KARA, C. *et al.* Is periodontal disease a risk factor for developing severe Covid-19 infection? The potential role of Galectin-3. **Experimental Biology And Medicine**, Washington, v. 245, n. 16, p. 1425-1427, 2020. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1535370220953771>. Acesso em: 20 set 2020.

LI, M. *et al.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. **Infectious Diseases of Poverty**, Reino Unido, 2020, v. 9, n. 45, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-020-00662-x>. Acesso em: 20 out 2020.

LIU, H. *et al.* Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. **Journal Of Reproductive Immunology**, Amsterdam, v. 139, p. 1-4, 2020. Disponível em: [https://rblh.fiocruz.br/sites/rblh.fiocruz.br/files/usuario/80/90.\\_why\\_are\\_pregnant\\_women\\_susceptible\\_to\\_covid-19\\_an\\_immunological\\_viewpoint.pdf](https://rblh.fiocruz.br/sites/rblh.fiocruz.br/files/usuario/80/90._why_are_pregnant_women_susceptible_to_covid-19_an_immunological_viewpoint.pdf). Acesso em: 11 nov 2020

MANGER, D. *et al.* Evidence summary: the relationship between oral health and pulmonary disease. **British Dental Journal**, Londres, v. 222, n. 7, p. 527-533, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2017.315>. Acesso em: 18 ago. 2020.

MCGONAGLE, D. *et al.* The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. **Autoimmunity Reviews**, Amsterdam, v. 19, n. 6, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195002/>. Acesso em: 15 out 2020.

MOURA, J.F. da S. *et al.* COVID-19: a odontologia frente à pandemia. **Brazilian Journal Of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 4, p. 7276-7285, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/12571> . Acesso em: 18 ago. 2020.

NAGAO, Y.; TANIGAWA, T. Red complex periodontal pathogens are risk factors for liver cirrhosis. **Biomedical Reports**, Grécia, p. 199-206, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6792321/pdf/br-11-05-0199.pdf>. Acesso em: 19 nov 2020.

ODEH, N.D. *et al.* COVID-19: Present and Future Challenges for Dental Practice. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Suíça, v. 17, n. 9, p. 3151, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366034/>. Acesso em: 20 out. 2020.

PAJU, S. SCANNAPIECO, F.A. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 13. n. 6. p. 508-512. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2258093/>. Acesso em: 18 ago 2020

PATEL, J.; SAMPSON, V. The role of oral bacteria in COVID-19. **The Lancet Microbe**, Londres, v. 1, n. 3, p. 1-1, 2020. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/342683217\\_The\\_role\\_of\\_oral\\_bacteria\\_in\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/342683217_The_role_of_oral_bacteria_in_COVID-19). Acesso em: 17 set. 2020.

PITONES-RUBIO, V. *et al.* Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? **Medical Hypotheses**, Amsterdam, v. 144, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303044/>. Acesso em: 18 ago. 2020.

SAHNI, V.; GUPTA, S. COVID-19 & Periodontitis: the cytokine connection. **Elsevier: Medical Hypotheses**, Amsterdam, v. 144, p. 1-1, 2020. Disponível em:

[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720313578?dgcid=rss\\_sd\\_all](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720313578?dgcid=rss_sd_all). Acesso em: 18 ago 2020.

SAMPSON, V.; KAMONA, N.; SAMPSON, A. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? **British Dental Journal**, Londres, v. 228, n. 12, p. 971-975, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-614897>. Acesso em: 15 set. 2020.

SANTOS, J.P.de A. *et al.* Doença Periodontal E Covid-19: O Que Podemos Inferir Da Literatura Até O Presente Momento? **Odontologia Clínico-Científica**, Recife, v. 19, n. 3, p. 238-242, 2020. Disponível em: [https://www.cro-pe.org.br/site/adm\\_syscomm/publicacao/foto/158.pdf](https://www.cro-pe.org.br/site/adm_syscomm/publicacao/foto/158.pdf) Acesso em: 12 out. 2020.

SIGRIST, C.J.; BRIDGE, A.; MERCIER, P.L. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. **Antiviral Research**, Amsterdam, v. 177, p. 1-3, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114098/>. Acesso: 15 set. 2020

SILVA, G.C.B. *et al.* História Natural da Doença Periodontal: uma revisão sistematizada. **Research, Society And Development**, São Paulo, v. 9, n. 7, p. 1-15, 2020. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/342138519\\_Historia\\_Natural\\_da\\_Doenca\\_Periodontal\\_uma\\_revisao\\_sistematizada](https://www.researchgate.net/publication/342138519_Historia_Natural_da_Doenca_Periodontal_uma_revisao_sistematizada). Acesso em: 15 set. 2020.

SILVA, J.B. da. *et al.* Relação entre periodontite e doenças pulmonares: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Periodontia**, Rio de Janeiro. v. 29, n. 2, p. 22-30, 2019. Disponível em: [http://www.interativamix.com.br/SOBRAPE/arquivos/2019/junho/REVPERIO\\_JUNHO\\_2019\\_PUBL\\_SITE\\_PAG-22\\_A\\_30%20-%2026-07-2019.pdf](http://www.interativamix.com.br/SOBRAPE/arquivos/2019/junho/REVPERIO_JUNHO_2019_PUBL_SITE_PAG-22_A_30%20-%2026-07-2019.pdf). Acesso em: 20 nov 2020

SOLEDADE-MARQUES, K.R. *et al.* Association between periodontitis and severe asthma in adults: a case-control study. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 24, n. 3, p. 442-448, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/25372>. Acesso em: 1 nov 2020

SOUSA, M.R.N. *et al.* Patogênese e perspectivas de tratamento da Covid-19: uma revisão. **Research, Society And Development**, São Paulo, v. 9, n. 7, p. 1-14, 2020. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/3730>. Acesso em: 18 out. 2020.

SPEZZIA, S. Pneumonia Nosocomial, Biofilme Dentário E Doenças Periodontais. **Brazilian Society Of Periodontology**, Belo Horizonte, v. 29, n. 2, p. 65-72, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1008166>. Acesso em: 20 nov. 2020.

ULHAQ, Z.S.; SORAYA, G.V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. **Médecine Et Maladies Infectieuses**, Amsterdam, v. 50, n. 4, p. 382-383, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300883?via%3Dihub>. Acesso em: 18 ago 2020.

VARDAVAS, C.; NIKITARA, K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. **Tobacco Induced Diseases**, Reino Unido, v. 18, p. 1-4, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7083240/pdf/TID-18-20.pdf>. Acesso em: 3 nov 2020.

- WANG, Wen-Hung et al. The role of galectins in virus infection - A systemic literature review. **Journal Of Microbiology, Immunology And Infection**, Hong Kong, p. 1-11, set. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118219301495?via%3Dihub>. Acesso em: 2 out 2020.
- WEINTRAUB, J.A.; MITNIK, G. L.; DYE, B.A. Oral Diseases Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States. **Journal Of Dental Research**, Washington, v. 98, n. 11, p. 1219-1226, 2019. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755718/pdf/10.1177\\_0022034519866442.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755718/pdf/10.1177_0022034519866442.pdf). Acesso em: 20 nov 2020
- XU, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal Of Oral Science**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-5, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x> Acesso em: set 2020.
- XU, J. et al. Salivary Glands: potential reservoirs for covid-19 asymptomatic infection. **Journal Of Dental Research**, Washington, v. 99, n. 8, p. 989-989, 2020. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034520918518>. Acesso em: out 2020.
- XU, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, Londres, v. 8, n. 4, p. 420-422, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS2213-2600\(20\)30076-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS2213-2600(20)30076-X/fulltext). Acesso em: set 2020
- ZHANG, F.; YANG, X.; JIA, S. Characteristics of neutrophil extracellular traps in patients with periodontitis and gingivitis. **Brazilian Oral Research**, São Paulo, v. 34, p. 1-7, 2020. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-83242020000100214](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242020000100214). Acesso em: 18 ago 2020
- ZHANG, H. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Medicine**, Toronto, p. 586–590, v. 46, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-05985-9>. Acesso em: 20 out 2020.