

**FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
NUCLEO DE PESQUISA E EXTENSÃO ACADÊMICA - NUPEA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

DENNER AIRES MENDONÇA FONSECA

**A COVID-19 E SUA RELAÇÃO COM OS TECIDOS PERIODONTAIS: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

MOSSORÓ - RN

2021

DENNER AIRES MENDONÇA FONSECA

**A COVID-19 E SUA RELAÇÃO COM OS TECIDOS PERIODONTAIS: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade Nova Esperança de Mossoró –
FACENE/RN como requisito obrigatório para a
obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Romerito Lins da Silva.

Mossoró – RN
2021

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

F676c Fonseca, Denner Aires Mendonça.

A covid-19 e suas relações com os tecidos periodontais:
uma revisão de literatura / Denner Aires Mendonça
Fonseca. – Mossoró, 2021.
30 f. : il.

Orientadora: Prof. Me. Romerito Lins da Silva.
Monografia (Graduação em Odontologia) – Faculdade
Nova Esperança de Mossoró.

1. COVID-19. 2. Doenças periodontais. 3. ACE-2. I. Silva,
Romerito Lins da. II. Título.

CDU 616.2:616.314

DENNER AIRES MENDONÇA FONSECA

**A COVID-19 E SUA RELAÇÃO COM OS TECIDOS PERIODONTAIS: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade Nova Esperança de Mossoró –
FACENE/RN como requisito obrigatório para a
obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Aprovado em ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Ms. Romerito Lins da Silva
FACENE/RN

Prof^a. Dr^a. Tatiana Oliveira Souza
FACENE/RN

Prof^a Dr^a. Mariana Linhares Almeida
FACENE/RN

RESUMO

Em dezembro de 2019, um surto da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) vem causando quadros de síndromes respiratórias agudas graves. Com sua origem na China, tornou-se uma pandemia com mais de 50 milhões de casos ao redor do mundo. Essa rápida propagação impulsionou pesquisas e suas publicações em diversas áreas que estivessem relacionadas a COVID-19. Há evidências que corroboram para uma possível relação entre a COVID-19 e as doenças periodontais (DP), desde a sua infecção, passando pela sua multiplicação no organismo, influências no agravamento do quadro do paciente e até mesmo sua capacidade de contágio em indivíduos que estão com ambas as doenças. A enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) foi considerada um receptor para SARS-CoV-2 em células humanas, estando presente na cavidade oral. Um caminho de influência inverso também ocorreria com a SARS-CoV-2 alterando a resposta imunológica do hospedeiro e propiciando uma perda óssea por DP mais rápida. O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática compilando os mais diversos estudos sobre o assunto, expondo-os para discussão sobre a conexão entre a COVID-19 e as doenças periodontais e o papel da ACE-2 nesse processo. Foram pesquisados e identificados 190 artigos, sendo todos nas seguintes bases de dados em saúde: Lilacs, Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Foi realizada inicialmente uma seleção por título que resultou em 80 artigos, posteriormente separados para leitura do resumo. A seguir, 20 artigos foram eliminados por não se encaixarem no tema proposto da revisão e 60 seguiram para a leitura na íntegra. Por último, 22 artigos foram eliminados por não se encaixarem nos parâmetros requisitados, restando 38 para análise de leitura na íntegra. As hipóteses levantadas pelos trabalhos selecionados são bem fundamentadas e resultaram em pesquisas com indivíduos. As pesquisas apontam uma conexão realmente possível entre o SARS-CoV-2 e a doença periodontal a ponto de, potencialmente, interferir na necessidade de unidades de tratamento intensivo, no prognóstico do paciente e em sua sobrevivência. Portanto, maiores pesquisas ainda se fazem necessário para detalhar ainda mais essa relação e, com isso, conseguir propor alternativas de tratamento para COVID-19 que incluam a doença periodontal como um dos pontos relevantes de atenção.

Palavras-Chave: COVID-19. Doenças periodontais. ACE-2.

ABSTRACT

In December 2019, an outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) has been causing severe acute respiratory syndromes. With its origin in China, it has become a pandemic with more than 50 million cases worldwide. This rapid spread boosted research and its publications in several areas that were related to COVID-19. There is evidence that corroborates for a possible relationship between COVID-19 and periodontal diseases (PD), since its infection, through its multiplication in the organism, influences in the worsening of the patient's condition and even its capacity of contagion in individuals who have both diseases. The angiotensin-2 converting enzyme (ACE-2) was considered a receptor for SARS-CoV-2 in human cells, being present in the oral cavity. An inverse influence path would also occur with SARS-CoV-2, altering the host's immune response and providing faster bone loss by PD. The present study aims to carry out a systematic review compiling the most diverse studies on the subject, exposing them for discussion on the connection between COVID-19 and periodontal diseases and the role of ACE-2 in this process. 190 articles were searched and identified, all of them in the following health databases: Lilacs, Pubmed, Scielo and Google Scholar. Initially, a selection by title resulted in 80 articles, later separated for reading the abstract. Then, 20 articles were eliminated because they did not fit the proposed theme of the review and 60 went on to be read in full. Finally, 22 articles were eliminated because they did not fit the requested parameters, leaving 38 for reading analysis in full. The hypotheses raised by the selected works are well-founded and resulted in research with individuals. Research points to a really possible connection between SARS-CoV-2 and periodontal disease to the point of potentially interfering with the need for intensive care units, the patient's prognosis and survival. Therefore, further research is still needed to further detail this relationship and, with that, to be able to propose treatment alternatives for COVID-19 that includes periodontal disease as one of the relevant points of attention.

Keywords: COVID-19. Periodontal disease. ACE-2

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACE-2	Enzima conversora de Angiotensina-2
ACE	Enzima conversora de angiotensina
COVID-19	Coronavírus 2019
COX-2	Ciclo-Oxigenase-2
DP	Doença Periodontal
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio (Middle East Respiratory Syndrome)
OPG	Osteoprotegerina
PubMed	Serviço de Biblioteca Nacional de Medicina nos Estados Unidos para acesso gratuito ao Medline
RNA	Ácido Ribonucleico “Ribonucleic acid”
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave (Severy Acute Respiratory Syndrome)
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (Severy Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)
Scielo	Scientific Eletronic Library Online
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 DOENÇA PERIODONTAL	11
2.2 DOENÇAS PERIODONTAIS X DOENÇAS SISTÊMICAS E INFECÇÕES VIRAIS	13
2.3 CORONAVÍRUS 2019 (SARS-COV-2)	15
2.4 CORONAVÍRUS 2019 (SARS-COV-2) X DOENÇAS PERIODONTAIS	17
3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS	20
4 RESULTADOS	20
5 DISCUSSÃO	25
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29
APÊNDICES	31
APÊNDICE A	31

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é caracterizada por um processo imuno-inflamatório (LOE, 1967), na qual o principal fator etiológico consiste em um biofilme disbiótico com potencial de induzir a destruição dos tecidos de suporte dos dentes. Nesse processo temos a contribuição tanto de espécies de bactérias periodontopatogênicas tais como: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannarella forsythia* como também a participação de mediadores imuno-inflamatorios como: TNF- α , Interleucinas (IL1- β , IL-10 e IL-6) e prostaglandinas como a PGE-2 (ROCHA, 2018).

A progressão da perda de inserção periodontal é difícil de ser prevista uma vez que muitos determinantes podem estar envolvidos nesse processo, caracterizando assim uma doença de cunho multifatorial. Segundo a classificação das condições e agravos periodontais do Workshop Mundial para classificação de doenças periodontais e peri- implantares, que ocorreu em 2017, a DP é avaliada mediante um sistema de estádios que varia de I (melhor quadro) até IV (pior quadro) mensurando tanto a gravidade quanto a extensão da doença. É avaliada também a taxa de progressão da perda de inserção periodontal, medida em Graus, e que varia de Grau A (progressão lenta), Grau B (progressão média) até Grau C (rápida progressão). A condição sistêmica dos portadores de doença periodontal influencia no status da progressão da perda de inserção, onde fatores sistêmicos modificadores como o diabetes mellitus e o tabagismo influenciam o curso da doença (ROCHA, 2018).

A influência sistêmica das doenças periodontais foi divulgada em diversas pesquisas no decorrer das últimas duas décadas, a inflamação local pode avançar para níveis sistêmicos críticos de mediadores inflamatórios e associar-se diretamente ao risco de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose (HOLMLUND et al, 2017).

A relação vai além de microrganismos como as bactérias, os vírus já são observados como fatores etiológicos para periodontite, E em 1990 foi descoberto que o vírus da herpes possui patogênicos que se multiplicam em bolsas periodontais. Assim como também o citomegalovírus humano, varicela zoster e o Epstein-Barr são doenças virais que também possuem etiologia relevante em periodontites severas, estando presentes em bolsas periodontais (Bhagat, 2020).

O Sars-cov-2, é um vírus da família *Coronarividae* que possui como material genético uma fita simples de RNA. Esse não é o primeiro vírus identificado do tipo corona em humanos, havendo outros seis tipos conhecidos e todos causam infecções respiratórias graves. O Sars-cov2, responsável pela doença conhecida por Covid-19 ou mesmo

coronavírus, foi identificado primeiramente em Wuhan, província de Hubai na China no ano de 2019, como uma doença que pode causar uma Síndrome Respiratória Aguda Grave e ocasionar a morte.

A pandemia global causada pelo vírus COVID-19 (Coronavirus disease 2019), trouxe novos desafios para as estratégias de saúde pública e privada em todo o mundo e, como toda nova doença, suas inter-relações com problemas de saúde pré-existentes na população estão sendo intensamente pesquisadas para que os grupos de riscos sejam especificados e a taxa de sobrevivência seja cada vez maior.

Recentemente as doenças periodontais foram incluídas como uma das doenças com capacidade de interferir ou modificar casos em pacientes com CoVid-19, principalmente pelo seu caráter inflamatório e proliferativo de diversos microrganismos patogênicos, repercutindo diretamente em complicações sistêmicas (BOTROS et al, 2020).

A hipótese atual sugere a multiplicação do vírus SARS-CoV-2 no interior de bolsas periodontais, acumulando uma reserva viral extremamente contagiosa que, futuramente, poderia se deslocar para outras regiões do corpo (MANCINI, et al, 2020). Outro fator preocupante é quanto ao contágio, já que pacientes que apresentaram periodontite ou câncer bucal estão não só mais propensos a desenvolver a infecção da SARS-CoV-2 ou até mesmo a doença periodontal necrosante, como também são potencialmente mais propícios a infectar outros indivíduos, devido à alta carga viral em sua cavidade bucal (HERRERA, et al, 2020).

Como citado na literatura recente, indícios dessa relação estão tornando-se cada vez mais relevantes no que tange o COVID-19 e a DP. Como resultado disso, várias linhas de pesquisas voltaram sua atenção a tentativa de entender completamente os sintomas, a busca pelas medicações de combate, ao desenvolvimento de protocolos, a identificar os grupos de riscos e fatores que favorecem as vias de infecção e patogênese da doença. Recentemente, os pesquisadores identificaram um fator relevante para o desenvolvimento e transmissibilidade do COVID-19 nas doenças periodontais (BADRAN, 2020) (MANCINI, 2020) (BOTROS, 2020) (BALAJI, 2020) (MARTELLI-JÚNIOR, 2020) (HERRERA, 2020).

Justifica-se a realização de uma revisão bibliográfica sistemática na tentativa de integrar as averiguações já realizadas até então incluindo questões como fatores de risco, transmissibilidade, novos conceitos da infecção pelo COVID-19, bem como formas de combater o agravo e sua disseminação com o propósito de fundamentar a adoção de estratégias para o enfrentamento dessa doença, no que diz respeito às suas relações com os tecidos periodontais e de maneira global a saúde oral e sistêmica.

Dessa forma, as investigações acerca dessas hipóteses se fazem necessárias. Por isso, o presente estudo se propõe a realizar uma revisão bibliográfica sistemática buscando elucidar as relações entre a COVID-19 e a doença periodontal, além de investigar a existência de um certo grau de evidência na associação de quadros de COVID-19 com manifestações nos tecidos periodontais; esclarecer, por meio da literatura, quais as vias inflamatórias e imunológicas correspondentes entre a COVID-19 e as doenças periodontais e Investigar a hipótese por trás da relação do COVID-19 e enzima ACE2 com as doenças periodontais

2 REVISÃO DE LITERATURA

O periodonto é composto, por; cemento radicular, ligamento periodontal, gengiva e osso alveolar e é responsável por estruturar, suportar e fixar os elementos dentários ao osso maxilar e mandibular, além de ter papel relevante em funções mastigatórias. Os elementos que compõem a gengiva são: epitélios externo, sulcular e juncional e proporcionam proteção às estruturas mais profundas enquanto permitem o intercâmbio seletivo com o ambiente oral.

A doença periodontal ocorre paralela a um processo inflamatório mediado pelo hospedeiro, caracterizado como resposta a um biofilme dentário disbiótico acumulado. A fisiopatologia da doença é parcialmente esclarecida por meio da ativação de proteínas do hospedeiro, que causam a perda do ligamento periodontal e o deslocamento do epitélio juncional, facilitando a propagação do biofilme e infecção da raiz. No início, esse biofilme estabelece uma inflamação gengival que pode progredir dependendo da mudança microbiótica do hospedeiro em resposta à inflamação.

2.1 DOENÇA PERIODONTAL

A degradação do tecido e o combate a infecção por parte do hospedeiro gera ainda mais nutrientes, principalmente nas regiões de sulco gengival, proliferando ainda mais novos microrganismos o que, em parte, caracteriza a doença periodontal como imuno-inflamatória. Além disso, fatores modificadores, como tabagismo e o diabetes, influenciam direta e indiretamente no potencial inflamatório da doença, podendo modificar o tipo de microbioma de paciente para paciente e aumentar a sua gravidade (TONETTI, 2018).

Com a destruição de fibras colágenas, destruição do suporte dentário e do osso alveolar na DP, teríamos a formação de bolsas periodontais que acumulam diversos microrganismos, sendo os mais comuns: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa),

Porphyromonas gingivalis, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium nodatum*, *Streptococcus intermedius*, *Prevotella nigrescens*, *Parvimonas micra*, *Tannerella forsythia* e *Campylobacter rectus*, formando comunidades bacterianas com espécies tanto gram-positivas quanto gram-negativas (MANCINI, et al, 2020).

Os produtos das bactérias presentes no biofilme bucal podem causar efeitos patológicos diretos na indução da resposta inflamatória devido ao contato persistente com os tecidos, resultando em edema e aumento de sangramento gengival pelo estímulo antigênico. Esse estímulo, gera um desequilíbrio na homeostasia entre bactérias e microbiota do periodonto, iniciando uma sinalização para o sistema imunológico e a liberação de mediadores químicos como as citocinas pró-inflamatórias e imunorreguladoras que iniciam a ativação de outras células, amplificando a resposta de defesa do indivíduo. Essas ações geram uma inflamação local que são aumentadas por lipopolissacarídeos presentes nas membranas externas de bactérias gram-negativas presentes no biofilme disbiótico e com alta capacidade de influenciar respostas inflamatórias no hospedeiro, mas, especificamente, atuando como mediador osteolítico por várias vias de ativação molecular (HEGDE, 2019).

Atualmente é suposto que essa ação de mediador osteolítico altera a secreção de citocinas RANKL que, em condições normais, se ligam aos receptores tipo RANK presentes nos osteoclastos induzindo sua sobrevivência, diferenciação, ativação, e manutenção direta dos aspectos ósseos maxilares. Essa secreção garante uma homeostase no tecido ósseo e envolve não só a secreção de RANKL, mas também do OPG (Osteoprotegerina), responsável por bloquear a ligação entre RANKL e RANK.

Durante a doença periodontal há uma produção maior de RANKL, descompensando o sistema e induzindo o aumento de reabsorção óssea e, dessa forma, a perda de tecido ósseo alveolar, dos suportes dentários e, conseqüentemente dos dentes. Dito isso, a destruição óssea verificada em doenças periodontais possui uma relação determinada pelo sistema imune do paciente e sua resposta inflamatória (SOJOD, 2017).

Normalmente a doença pode acarretar abscessos orais, dificuldades mastigatórias e seu pior desfecho é a perda de elementos dentários. Esses problemas são reversíveis quando a doença se limita a gengivite, mas quando um paciente é diagnosticado com periodontite, mesmo tratado corretamente e com sucesso, permanecerá um paciente com periodontite por toda sua vida e estará diante de um risco eminente de progressão da doença, variando apenas o seu status de controle entre um estado controlado (saudável e estável), um estado de

remissão (apresentando inflamação gengival) ou estado de descontrole (periodontite ativa e instável) (PANNUTI, 2019).

Em junho de 2018, foi lançado o “Proceedings”, desenvolvido no “Workshop: Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares” em novembro de 2017 em Chicago, Estados Unidos. Essa publicação substitui a publicação vigente de 1999 e altera a classificação dada as doenças periodontais, tornando-se mais completa e específica. O novo método se baseia em “estágio e grau”, algo já utilizado há muitos anos em oncologia e agora sendo trazido para a doença periodontal, dando a oportunidade de visualizá-la além da unidimensionalidade, abordando a construção de um diagnóstico multidimensional e amplo. Além disso, fica mais fácil definir o estado da periodontite em uma linha de tempo e personalizar o manejo do paciente de acordo com sua complexidade e gravidade (TONETTI, 2018) (FINE, 2018) (STEFFENS, 2018).

Em 1999, o “Workshop: Classification of Periodontal Diseases” elaborou o sistema de classificação das doenças periodontais, considerando evidências sobre os potenciais efeitos das doenças periodontais em comorbidades sistêmicas, incorporando a ideia de medicina periodontal. Houve, nos 5 anos seguintes, resultados dessas considerações e propostas de mecanismos ligados a doenças sistêmicas, onde bactérias orais específicas da bolsa periodontal teriam acesso à corrente sanguínea pela ulceração da parede da bolsa e teriam alcance em órgãos como o fígado, podendo ativar proteínas C reativas e amplificar sistemicamente o nível de inflamação (LOOS, 2000) (RIDKER, 2003).

Essa ação implica a pacientes com doenças arteriais, acidentes vasculares cerebrais e diabetes tipo 2, riscos maiores de agravamentos de seus quadros, chegando à conclusão que o tratamento eficaz de certos casos de periodontite pode influenciar doenças sistêmicas e que suas interações com a doença periodontal deviam ser analisadas. (RIDKER, 2003; 2004).

2.2 DOENÇAS PERIODONTAIS X DOENÇAS SISTÊMICAS E INFECÇÕES VIRAIS

A relação da DP com outras doenças sistêmicas, diferente do que já foi em décadas passadas proposto, não se trata, de uma simples coincidência simultânea de fatores de risco semelhantes, mas sim de uma associação causal e bidirecional, sendo assim, tanto a doença periodontal pode causar resultados sistêmicos adversos como certas doenças sistêmicas predis põem o paciente a doença periodontal (HEGDE, 2019).

A doença periodontal pode manifestar-se sistemicamente por via infecciosa ou inflamatória que geralmente, apresentam dependência e, portanto, ocorrem simultaneamente.

A via infecciosa considera a cavidade oral como reservatório natural de microrganismos com potenciais patógenos sistêmicos que seriam exacerbados pelas bolsas periodontais, possuindo o risco de tanto bactérias quanto seus produtos entrarem na corrente sanguínea ou trato respiratório resultando em uma infecção complexa principalmente para indivíduos imunocomprometidos ou de alguma forma suscetíveis. Enquanto a via inflamatória refere-se ao sistema imune do hospedeiro que tem potencial de, por meio de um mecanismo complexo, atuar para identificar, controlar e eliminar o agressor, mas sob riscos evidentes de danos colaterais no meio desse processo, e tem como foco a sobrevivência do organismo do hospedeiro.

O aumento do número de microrganismos capazes de chegar à corrente sanguínea pode alterar a capacidade responsiva do sistema imune do hospedeiro, dificultando a resposta a problemas pré-estabelecidos e da própria infecção que pode evoluir sistemicamente. A infecção oral também pode servir como estresse metabólico e exacerbar outras doenças sistêmicas, induzindo efeitos cascatas. Por exemplo, a presença de bactérias orais em lesões ateroscleróticas sugere que elas induzem alterações no endotélio trazendo grandes riscos para a saúde cardiovascular por estar relacionada ao aumento da densidade de placas de ateroma. Relações da doença periodontal com doenças respiratórias também foram constatadas especialmente em indivíduos de alto risco com histórico de doenças respiratórias graves (PICOLO, 2019).

Doenças como pneumonia possuem evidência que corroboram com a existência de provável fonte de bactérias em região orofaríngea e, inclusive, foram propostas teorias de como as bactérias orais poderiam participar da patogênese de uma doença respiratória como: aspiração de patógenos orais, enzimas associadas a doença periodontal em saliva que possuem potencial modificador de superfícies mucosas o que promoveria adesão e colonização facilitada, citocinas provenientes de tecidos periodontais que alterariam o epitélio respiratório auxiliando a infecção (PICOLO, 2019).

Esses fatores seriam responsáveis por agravar quadros de indivíduos com doenças respiratórias graves. Vírus também foram referenciados não só como agravantes de doenças periodontais, mas também participantes ativos dela, estando presentes em grande parte no fluido crevicular dos pacientes com doenças periodontais em comparativo com pacientes saudáveis (PICOLO, 2019).

Manifestações periodontais também podem ser causadas por microrganismos específicos, independente da presença de biofilme. Esse fato possui grande relevância a ponto de serem incluídas na nova classificação de doenças periodontais como “Doenças Gengivais

Não induzidas por biofilme”, dentre elas, estão as de origem viral composta por: Vírus Coxsackie (“Doença mão-pé-boca”), Herpes simples I e II (primário ou recorrente), Varicella Zoster, *Molluscum contagiosum* e Papilomavírus Humano, o que certifica formalmente a interação de vírus com as doenças periodontais (PANNUTI, 2019).

A presença dessa virulência decorrente das infecções anteriores já apresentara evidência de que os vírus, como o responsável pelo herpes, não são apenas observadores passivos da inflamação e do colapso periodontal. A hipótese atual sugere que eles aumentem a aderência bacteriana e sua invasão no tecido conjuntivo, caracterizando os abscessos periodontais em pacientes com herpes, como resultado das reações entre: vírus, bactérias e reações imunológicas do hospedeiro (BHAGAT, 2020).

A infecção por hepers pode também acelerar ou iniciar a destruição dos tecidos periodontais. tanto através de uma indução exacerbada a liberação de citocinas e quimiocinas quanto por um desenvolvimento de deficiências nas defesas periodontais, alterando as respostas de leucócitos, linfócitos e macrófagos, em que ambas resultam em um aumento de virulência de todos os patógenos já residentes no periodonto. Como consequência há o aumento de edemas, maior velocidade no desenvolvimento de úlceras, ineficiência da reposição óssea e maior agressividade da doença periodontal principalmente em pacientes mais jovens (BHAGAT, 2020).

2.3 CORONAVÍRUS 2019 (SARS-COV-2)

Os coronavírus pertencem a família de vírus Coronaviridae e são do tipo envelopados possuindo em seu interior um RNA positivo, infectando uma variedade de hospedeiros dentre eles humanos e vários vertebrados, causando predominantemente doenças respiratórias e infecções de trato intestinal. São considerados patógenos leves em animais domésticos e potencialmente graves em humanos. Nos quais, anteriormente, já foram responsáveis por epidemias.

Em 2002 e 2003 o vírus SARS-CoV infectou aproximadamente 8400 indivíduos, causando um surto de síndrome respiratória aguda que iniciou na China e teve 9,6% de mortalidade global. Além desse, foi identificado também mais recentemente o MERS-CoV em 2012, como causa da Síndrome Respiratória do Oriente Médio com índices de mortalidade extremamente elevados, infectando 1936 pessoas e levando 690 delas a óbito com uma porcentagem de 36% de mortalidade. A identificação de SARS em morcegos e MERS em camelos domesticados é uma realidade que há pelo menos duas décadas

preocupam os pesquisadores, pois muito provavelmente continuarão a romper as barreiras entre espécies e gerar novas infecções (CHANNAPPANAVAR, RUDRAGOUDA, PERLMAN, 2017) (FORNI, 2017) (SUN, 2020). Apesar de vários anos de pesquisa, existem fatores específicos das infecções decorrentes de SARS e MERS justificando a alta morbidade e mortalidade que não são conhecidas pelos pesquisadores, mas, supõem que exista um papel relevante na desregulação da resposta imune do hospedeiro que pode resultar em uma inflamação exuberante (CHANNAPPANAVAR, RUDRAGOUDA, PERLMAN, 2017).

O coronavírus SARS-CoV-2, teve seu início na china em 2019, na cidade de Wuhan, província de Huba e como já previsto acredita-se que a barreira citada entre espécies tenha sido rompida entre morcegos e humanos. Além disso, análises genômicas de CoV-19 demonstram que há 96% de compatibilidade com um CoV isolado de morcego da espécie do gênero *Rhinolphus*, considerados um rico reservatório de CoVs semelhantes aos SARS. A amostra de CoVid-19 também apresentou pouca variação genética, algo incomum para um vírus de RNA que, em geral se modificam geneticamente de forma diversa e frequente, o que indica uma origem de evento recente (SUN, 2020).

A transmissibilidade do novo SARS-CoV-2 é muito semelhante as outras infecções ocasionadas por SARS e, semelhante também, a outras infecções virais. A sua propagação entre humanos se dá de pessoa para pessoa, por tosse e espirros de pessoas infectadas que liberam gotículas respiratórias contendo o vírus. Ainda não está claro quanto a transmissibilidade em pessoas assintomáticas e, se for confirmado, o COVID-19 se assemelhará a outros vírus como o da varicela e do sarampo, em que a transmissão ocorre mesmo durante a incubação ou por pacientes com sintomas leves da doença (YEE, 2020).

Embora, em casos de paciente sintomáticos acredita-se que há uma superdispersão na transmissão, resultando em um número pequeno de indivíduos sendo responsáveis por uma grande proporção de transmissão. Foi encontrado SARS-CoV-2 na saliva de pacientes infectados, reforçando a transmissão por gotículas orais. Devido a grande quantidade de RNA SARS-CoV encontrado na saliva, o vírus também pode sobreviver em superfícies e em mãos infectadas, contaminando o ambiente principalmente de locais que utilizam ou produzem aerossóis e gotículas contaminadas por sangue, bactérias e vírus, como hospitais e clínicas odontológicas. A cápsula lipoproteica do COVID-19 possui uma proteína Spike ou proteína S com uma forte interação com a enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ACE-2), localizada em vários órgãos e tecidos e, principalmente em células humanas da região alveolar e pulmonar (MANCINI, et al, 2020), tornando a inalação de gotículas produzidas por um paciente infectado com COVID-19 de alto risco (YEE, 2020) (RODRIGUES, 2020).

Em casos de infecção por COVID-19, nem todos os pacientes apresentarão todos os sintomas descritos na literatura, que incluem: febre, tosse, dores musculares, dispnéia, anosmia (perda repentina do sentido do olfato) e ageusia (perda repentina do sentido do paladar). Alguns pacientes relatam também diarreia e vômitos, mas esses são considerados sintomas menos comuns (SUN, 2020).

A progressão da doença possui, muitas vezes, relação com doenças sistêmicas já estabelecidas no paciente, estabelecendo uma listagem com pacientes considerados de risco ou mais vulneráveis, são eles os portadores de: hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, doença renal crônica, asma, doença hepática e obesidade. Outro fator como a idade que, comumente, facilita o acúmulo dessas comorbidades também se tornou um risco relevante para a COVID-19 (BALAJI et al, 2020).

A infecção por COVID-19 não se limita aos pulmões e não atinge outros órgãos apenas através de relações com doenças sistêmicas. A doença em si causa reações em múltiplos órgãos importantes do corpo como rins e fígado, possuindo uma característica bastante relevante que é sua capacidade de desencadear reações imunológicas excessivas no hospedeiro, algo tão notável que foi denominado como “cytokine storm” ou, em tradução livre, tempestade de citocinas, uma resposta exacerbada do sistema imune do hospedeiro, causando danos severos e extensos a vários tecidos do hospedeiro especialmente dos pulmões, podendo ocasionar síndrome da falência de múltiplos órgãos e até o óbito. Os casos que exigem hospitalização e suporte de oxigênio (em torno de 5%) incluem o comprometimento dos rins, coração, fígado e complicações graves dos pulmões, podendo resultar em sepse e choque séptico (TEMGOUA, 2019).

2.4 CORONAVÍRUS 2019 (SARS-COV-2) X DOENÇAS PERIODONTAIS

A relação entre COVID-19 e DP é sugerida primeiramente a partir dos fatores de risco, que são bastante semelhantes entre as duas doenças, com as mesmas comorbidades atuando como agravadores dos quadros de ambas. Além disso, há outra afinidade definidora para a interrelação entre as duas doenças que é a enzima ACE-2 (Enzima conversora de Angiotensina 2), responsável por ser um receptor relevante para multiplicação da COVID 19, pois permite a entrada do vírus nas células (MANCINI, 2020). E é bastante presente na mucosa oral (língua, mucosa bucal e gengiva), sendo possível que doenças bucais tenham papel relevante no risco de transmissão de COVID 19 que é transmitido por gotículas (HERRERA, 2020).

Na cavidade bucal, constata-se que as células com maior número de receptores da ACE-2 são mais suscetíveis ao COVID-19 e as glândulas salivares são um local de um grande número deles, como também é, supostamente, o alvo inicial para os vírus do COVID-19 em sua fase inicial de infecção. As células das glândulas salivares se apresentam como reservatório do vírus, principalmente as menores que são capazes de expressar ACE-2 de forma superior ao próprio pulmão. Isso sustenta a procura de traços virais na saliva humana como fonte de diagnóstico, mesmo quando coletada a partir da ordenha das glândulas salivares, e também o seu caráter infectante através das gotículas. Além dessa relação com as glândulas salivares, há a presença de ACE-2 em diversos outros sítios, existindo também relatos de lesões ulceradas na cavidade bucal, com predileção por mucosa ceratinizada, halo eritematoso e cobertas com pseudomembrana, essas características são bastante semelhantes a estomatite herpética, outra doença viral (BAGHIZADEH FINI, 2020). Outras semelhanças foram achadas no aparecimento de lesões vesiculobolhosas em pacientes com COVID-19, algo sugestivo de dermatite urticariforme ou lesões exantemáticas virais (CARDOSO, 2020).

Assim como outras viroses, o COVID-19 também pode fazer parte da microbiota subgingival podendo infectar outros órgãos e regiões através da disseminação hematogênica, além das bolsas periodontais servirem como reservatório do vírus e via de aporte viral para saliva (BAGHIZADEH FINI, 2020) (CARDOSO, 2020) (MANCINI, 2020) (BERTOLINI, 2020).

Essa conexão entre a COVID 19 e a ACE-2 exacerba o padrão inflamatória da infecção e desregula as repostas inflamatórias do hospedeiro acelerando a inflamação (MANCINI, 2020). Pacientes sem COVID, mas com DP possuem a enzima ACE-2 em diferentes tipos de células envolvidas com a remodelação óssea, como fibroblastos, osteoblastos e osteoclastos, além disso essa enzima já apresenta função clara na DP em geral e é responsável pela regulação da resposta inflamatória, mas, quando há a coinfeção com a COVID-19, o padrão de infecção periodontal pode ser exacerbado devido a desregulação causada pelo vírus e gerando uma patogenicidade do microbioma aumentada. A considerada “tempestade de citocinas” desencadeada pela COVID-19 possui os mesmos componentes imunológicos que estão envolvidos na doença periodontal que, podem até mesmo, ativar os receptores de RANKL, relacionados intimamente com a reabsorção e remodelação óssea (MANCINI, 2020).

O ACE-2 regula os processos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, equilibrando citocinas através do eixo ACE2-Ang1-7-MasR, que regulam principalmente as citocinas: IL-6, IL-7, IL-2, TNF- α , IL-1 β e MCP-1, estando presente em células musculares lisas e

endotélio, células basais da epiderme, mucosa nasal e oral, nasofaringe, vasos do estômago e da pele e células epiteliais alveolares tipos I e tipo II (MANCINI, 2020). O processo de “tempestade de citocinas” do COVID-19 envolve todas as citocinas citadas que são, geralmente, as mesmas envolvidas no processo de inflamação da doença periodontal, se diferenciando apenas no caminho de ativação que, no caso da DP, necessita de biofilme e bactérias no processo e, mesmo com ambas, ainda não há garantia suficiente para o agravamento da DP, necessitando a presença de outros fatores como genética, doenças sistêmicas e maus hábitos para progredir (CARRIZÁLES-SEPÚLVEDA, 2018) (BERTOLINI, 2020) (MANCINI, 2020).

O padrão inflamatório da SARS-CoV-2 agrava a progressão de respostas inflamatórias através da hiperatividade de ACE e Ang II, alterando a ativação da COX-2, favorecendo o recrutamento de células inflamatórias infiltrantes e estimulando a produção de citocinas e quimiocinas. Isso facilita a ativação de macrófagos em tecido ou órgão inflamado. A cavidade oral e pulmões são tidos como alvos primários para o SARS-CoV-2 envolvidos diretamente na replicação e indução da resposta inflamatória. Estudos recentes avaliaram a presença de ACE-2 intimamente associado a estrutura periodontal e constataram que o padrão inflamatório do ACE-2 pode ter conexão com a resposta imunológica do indivíduo a doença periodontal (MANCINI, 2020).

Essa constatação interliga a SARS-CoV-2 com a DP e ainda a coloca como detentora de um papel fundamental na progressão da doença periodontal. Essa conexão pode exacerbar a carga viral e facilitar infecções cruzadas além do desenvolvimento simultâneo das duas doenças que, em pacientes com outros problemas sistêmicos, pode ser fatal. Essa hipótese também induz que, devido a variação de produção de ACE-2 entre regiões do mundo, há um grupo de pacientes muito mais suscetível a toda essa cascata de eventos que seriam os com maior produção de ACE-2, algo já avaliado em homens na Ásia, onde foi encontrado maiores taxas de ACE-2 em comparativo com homens na Europa ou América. Essas informações trilham um caminho de uma possível relação entre a COVID-19 e as doenças periodontais, com grande influência da ACE-2 no processo, mas outros estudos precisam ser elaborados para desvendar de fato a conexão do SARS-CoV-2 com os tecidos periodontais e suas manifestações patológicas. (BAGHIZADEH FINI, 2020) (MANCINI, 2020).

3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

A identificação dos termos foi realizada através de uma busca com o propósito de localizar as palavras-chave mais utilizadas pelos artigos da área. A revisão de literatura foi desenvolvida com base em artigos encontrados em bancos de dados como PubMed, Lilacs, Scielo, Ministério da saúde e Google Acadêmico. Sendo utilizados os mesmos descritores para todos os bancos de dados: “Periodontitis”; “Periodontal diseases”; “COVID-19”; “Chronic periodontitis”; “COVID-19 AND Periodontal diseases”; “COVID-19 AND Systemic diseases”; “Periodontitis AND Systemic diseases”. Dos 190 artigos encontrados, foram separados 80 a partir do título, nos quais 60 seguiram para leitura na íntegra após a análise do resumo, desses, 38 foram selecionados.

Para esta revisão serão utilizados apenas estudos publicados entre 2019 e 2020 tanto em língua inglesa como portuguesa. A seleção dos artigos foi realizada com base na leitura de seus títulos e, em seguida, a partir da leitura dos seus respectivos resumos onde os selecionados foram lidos na íntegra e eliminados caso não estivessem dentro dos critérios. Foram ainda excluídos os estudos que apresentaram: indisponibilidade para leitura na íntegra, acesso restrito, artigos sem coerência com a temática desejada ou que não estivessem de acordo com o período de publicação especificado.

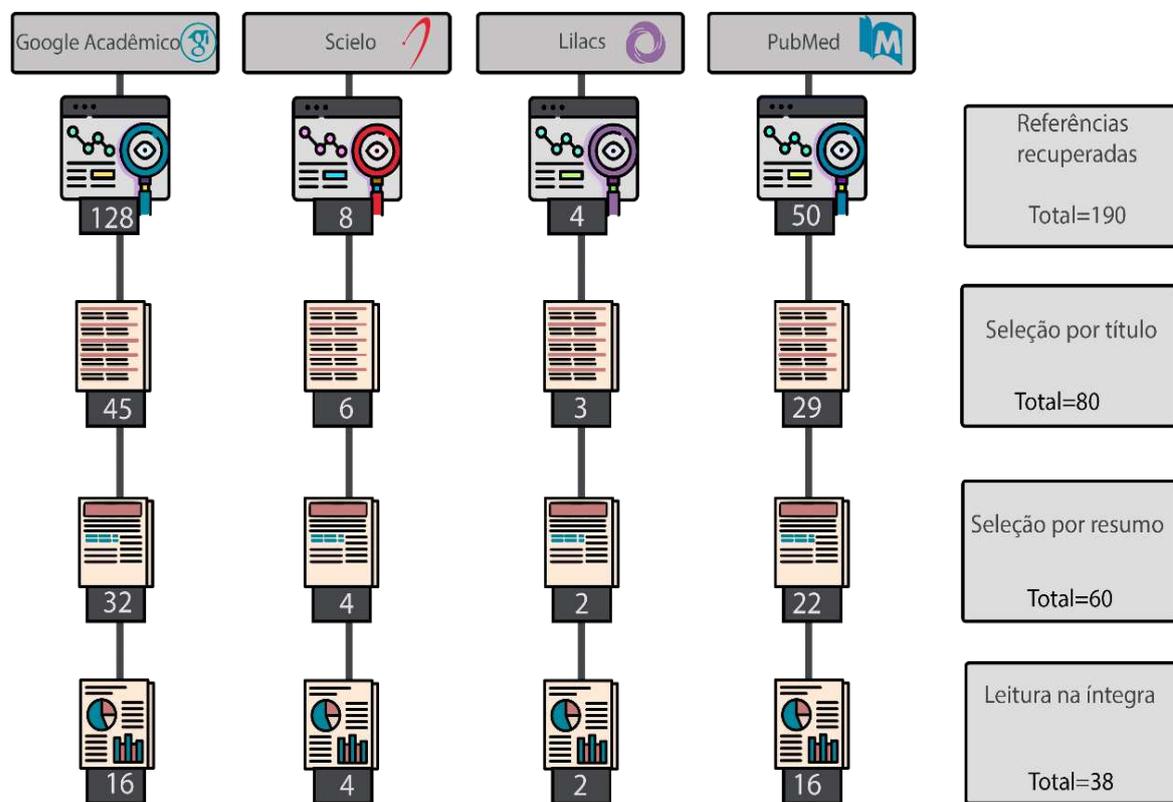
4 RESULTADOS

Foram pesquisados e identificados 190 artigos, sendo todos nas seguintes bases de dados em saúde: Lilacs, Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Foi realizada inicialmente uma seleção por título que resultou em 80 artigos, posteriormente separados para leitura do resumo. A seguir, 20 artigos foram eliminados por não se encaixarem no tema proposto da revisão e 60 seguiram para a leitura na íntegra. Por último, 22 artigos foram eliminados por não se encaixarem nos parâmetros requisitados como: Não traçar paralelo entre a COVID-19 e as doenças periodontais, não abordar hipóteses acerca da COVID-19 e sua relação com as doenças periodontais, abordar superficialmente apenas com caráter noticioso, como também só tratar das estratégias para lidar com pacientes em consultórios diante da situação pandêmica, restando 38 para análise de leitura na íntegra.

Na figura 1 são apresentadas de forma ilustrada as bases consultadas e suas estratégias de busca, o total das referências recuperadas e a quantidade selecionada após

analisar o título, o resumo e, por último por leitura na íntegra. Enquanto o quadro 1 apresenta esses dados em forma de tabela.

Figura 1 – Esquema apresentando eliminação das referências em cada etapa da pesquisa– Mossoró – RN, 2021



Quadro 1. Recursos informacionais consultados, estratégias de busca, referências recuperadas e referências selecionadas por título, resumo e leitura na íntegra – Mossoró – RN, 2021.

Fonte: Elaboração autoral.

Mecanismos de busca e bibliotecas virtuais	Palavras-Chaves encontradas	Referências recuperadas	Referências selecionadas por título, resumo e leitura na íntegra
PubMed	Periodontal disease, covid 19; covid 19; Systemic disease periodontal disease; SARS-CoV-2	50	16
Scielo	Periodontal disease, covid 19, covid 19 sistemático disease; SARS-CoV-2	8	4
Lilacs	Periodontitis; covid 19; SARS-CoV-2	4	2
Google Acadêmico	Covid 19 and systematic disease; systematic disease and periodontitis; systematic disease covid 19; covid 19 and periodontitis; covid 19 and periodontal disease; SARS-CoV-2	128	16
Total	-	190	38

Os autores selecionados, ano de publicação, objetivos, metodologia, resultados e conclusões de seus respectivos estudos foram analisados quadro 2 (APÊNDICE A). Como critério de inclusão dos artigos levou-se em consideração as pesquisas que levantaram dados a partir de pacientes, limitando, portanto, a seleção de estudos já que o tema é recente e consequentemente, carente de pesquisas com indivíduos, tendo sido mais comum as investigações teóricas com formação de hipóteses.

Observando os achados, autores como Mancini (2020) e Herrera (2020) apontaram em seus artigos a possibilidade da enzima ACE-2 estar envolvida no processo de multiplicação da COVID-19, levando a crer que o tecido periodontal seria um possível local de multiplicação. Algo percebido no estudo do autor Fernandes Matuck (2021) em cadáveres, em que foi detectado a presença do SARS-CoV-2 em amostras de tecido periodontal.

Estudos como de Gupta (2020) não encontraram qualquer associação entre a presença de doença periodontal e o SARS-CoV-2 em análise gengival, Harriet (2020) também não conseguiu correlacionar devidamente essa relação entre a doença periodontal e o SARS-CoV-2, mas culpabilizou, em partes, seu espaço amostral reduzido.

Achados como lesões vesiculobolhosas em pacientes com COVID-19 foram notificadas por Cardoso (2020) e por Baghizadeh (2020) e são fonte de suposições acerca do comportamento viral do SARS-CoV-2 e sua possível semelhança com outras doenças virais com manifestações bucais como a estomatite herpética que, caso confirmado por outras pesquisas futuras, constatará uma interligação entre a doença periodontal e a SARS-CoV-2 colocando ela como possível estimuladora de processos patológicos periodontais.

5 DISCUSSÃO

O caráter multifatorial da doença periodontal (DP) e seu desenvolvimento imuno-inflamatório citado desde a década de 60 por Harald Løe são alguns dos fatores que levaram vários autores a considerar as DP como uma possível influenciadora das condições sistêmicas dos seus portadores (LOE, 1967). Autores como, Holmlund, que em 2017 interligou as DP com algumas doenças sistêmicas, demonstrando a sua influência em outras regiões além da cavidade bucal em um indivíduo, como por exemplo em uma doença cardiovascular, a aterosclerose (HOLMLUND, 2017).

Essas constatações levaram a crer que uma relação com a SARS-CoV-2 seria possível e influenciaria o quadro clínico dos pacientes portadores da Covid-19. A relação entre a DP e vírus já foi apontada por Bhagat para casos de herpes, varicela zoster e Epstein-Barr, principalmente quanto ao fator de multiplicação viral em bolsas periodontais, fortalecendo o potencial dessas hipóteses (BHAGAT, 2020).

Larvin, através de uma pesquisa pelo banco de dados UK Biobank, analisou os dados dos pacientes testados positivo para COVID-19 e apontou semelhanças entre os riscos de infecção por COVID-19 com a DP, assim como a taxa de admissão e mortalidade, mas, considerou que para esse tipo de pesquisa o espaço amostral não era ainda suficiente (LARVIN, 2020).

Matuck, através de uma biópsia pós morte identificou em 5 dentre 7 amostras de tecido periodontal o SARS-CoV-2, algo que concorda com Mancini quanto a presença do vírus na cavidade bucal e com Baghizadeh Fini que fala sobre os riscos da disseminação do vírus de forma hematogênica quando presente na microbiota gengival (MANCINI, 2020) (BAGHIZADEH, 2020) (MATUCK, 2021). Mas, autores como Grupta, através de uma análise de fluidos gengivais de 33 pacientes com COVID-19 discordam de uma possível relação significativa entre a DP e o SARS-CoV-2, pois não encontrou achados significativos no material coletado (GRUPTA, 2020).

Devemos considerar para a análise entre os trabalhos de Matuck e Grupta, a relação de carga viral nesses pacientes, enquanto Matuck optou por 7 pacientes que necessitaram de Unidades de Trabalho Intensivo e, não só isso, como haviam ido a óbito por decorrência da COVID-19, isso implicou em uma carga viral maior em saliva. Enquanto Grupta considerou 33 pacientes em que 20 (60.60%) deles testaram positivo, mas estavam

assintomáticos, o que provavelmente influencia em uma carga viral menor (GRUPTA, 2020) (MATUCK, 2021).

A autora Marouf seguiu uma análise mais específica em que buscou pacientes apenas internados em UTI ou em ventilação assistida por decorrência da COVID-19, como também mais criteriosa, por considerar o grupo controle da pesquisa os pacientes positivos para COVID-19, mas assintomáticos ou com sintomas leves. Sendo assim, tornou sua pesquisa potencialmente superior à de Larvin e seguiu por uma perspectiva semelhante a Matuck e oposta a análise de Grupta quanto a seleção de pacientes, tornando-a ampla e, ainda assim, possivelmente mais assertiva. Dessa forma, Marouf concluiu que a DP possui associação significativa com maiores riscos de complicações em pacientes com COVID-19 como também com internações em UTI, necessidade de ventilação e morte (MAROUF, 2021).

As hipóteses mais aceitas hoje que explicam essa relação entre a COVID-19 e a DP são, principalmente, relacionadas a enzima ACE-2 que, em ambas as doenças, possui papel relevante cuja observação foi evidenciada por Pitones-Rubio. Pacientes com *diabetes mellitus* naturalmente possuem uma expressão da enzima ACE-2 maior do que em pacientes sem essa doença, devido as medicações inibidoras de ECA (Enzima conversora de Angiotensina). Isso torna-os mais propensos a doenças periodontais já que essa enzima é peça chave na mediação da inflamação periodontal. E através de tomografias de tórax, foi visualizado um maior comprometimento dos pulmões nesses pacientes que contraíram a COVID-19 de forma grave, algo também relacionado a expressão de ACE-2 aumentada nos pulmões. Logo, Pitones-Rubio descreveu uma possível relação entre as duas doenças e que, provavelmente, envolveria a ACE-2 (PITONES-RUBIO, 2020).

A expressão do ACE-2 em mucosa oral, língua, gengiva e ligamento periodontal é algo alertado por Matuck como um potencial risco para uma multiplicação facilitada do COVID-19 em células da cavidade oral. Além disso, a enzima age como principal meio para o SARS-CoV-2 entrar nas células do hospedeiro (MATUCK, 2020).

Um dos fatores relevantes para o desenvolvimento da doença periodontal, é a má higiene oral que, segundo Botros, reduz a progressão ou até a ocorrência de doenças respiratórias principalmente em idosos e em unidades de terapia intensivas (UTI). Isso reforçaria a ligação entre as DP e o COVID-19. Por resultar em uma menor expressão da ACE-2 no meio bucal e, conseqüentemente, a diminuição da multiplicação do SARS-CoV-2 (BOTROS, 2020).

Esse importante controle da DP para diminuir a gravidade da COVID-19 também é relatado por Kara que menciona essa forte ligação das DP com outras doenças sistêmicas.

Inclusive de comorbidades também relacionadas com a COVID-19, ressaltando a importância de uma higiene bucal rigorosa e citando como uma grande possibilidade a presença de DP predispor consequências negativas associadas ao SARS-CoV-2, necessitando, caso o paciente seja portador de DP, estar devidamente controlada (KARA, 2020).

Autores como Mancini relataram não só uma conexão pela ACE-2 da DP com a COVID-19 como também uma possível exacerbação mútua. O SARS-CoV-2 tem, potencialmente, a capacidade de regular a expressão de ACE-2 após entrar na célula hospedeira e, conseqüentemente, modificar fatores pró-inflamatórias, acelerando o processo inflamatório que tem caráter crucial na fase aguda da DP, levando a uma maior absorção óssea. Como também, promoveria um aumento da patogenicidade do microbiota bucal (MANCINI, 2020).

Essa nova conexão, segundo Bertolini, pode ampliar a terapia periodontal para um parâmetro de cuidado clínico em pacientes com COVID-19, visando diminuir a carga viral nas bolsas periodontais e, dessa forma, a expressão de ACE-2 e de outras citocinas pró-inflamatórias, controlando a capacidade do SARS-CoV-2 de infectar células hospedeiras (BERTOLINI, 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As hipóteses existentes já apontam uma interação bastante plausível entre a DP e a COVID-19, tanto pela razão de suas semelhanças em processo inflamatório quanto pela utilização de mecanismos e enzimas semelhantes. Enzima como ACE-2 que detém papel importante na infecção por SARS-CoV-2 e no desenvolvimento das DP foi peça chave para indicação dessa conexão entre as duas doenças.

Essas hipóteses levaram autores como Grupta, Mancini, Matuck e Larvin a seguirem para testes com indivíduos. Esses estudos apontaram que a relação entre a COVID-19 e a DP é, de fato, bastante provável e que inclusive modificam o processo de tratamento, podendo interferir na possibilidade de o paciente necessitar ou não de uma atenção especializada como uma UTI.

As investigações da relação entre a DP e o SARS-CoV-2 e sua influência em pacientes com COVID-19 fornecem cada vez mais dados positivos quanto a essa interação. Isso pode mudar parcialmente a forma de tratamento desses pacientes tanto em âmbito clínico quanto a nível de UTI, potencialmente melhorando a sobrevida, necessitando de mais

atenção, pesquisas e divulgação para que os profissionais da área possam ter ainda mais meios de combater o agravamento do COVID-19.

REFERÊNCIAS

- BADRAN, Zahi et al. Periodontal pockets: a potential reservoir for SARS-CoV-2?. **Medical Hypotheses**, p. 109907, 2020.
- BAGHIZADEH FINI, Maryam. Oral saliva and COVID-19. **Oral Oncol**, p. 104821-104821, 2020.
- BHAGAT, Mithlesh et al. Role of Viruses in Periodontal Diseases. **Galore International Journal of Health Sciences and Research**, v. 5, n. 1, p. 89-97, 2020.
- BANSAL, M.; RASTOGI, S.; VINEETH, N. S. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. **Journal of medicine and life**, v. 6, n. 2, p. 126, 2013.25
- BALAJI, Thodur Madapusi et al. Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. **Medical Hypotheses**, 2020.
- BERTOLINI, Martinna et al. Periodontal Disease in the COVID-19 Era: Potential Reservoir and Increased Risk for SARS-CoV-2. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 20, 2020.
- BOTROS, Nathalie; IYER, Parvati; OJCIUS, David M. News and Perspectives Is There an Association Between Oral Health and Severity of COVID-19 Complications?. **Biomedical Journal**, 2020.
- CARDOSO, Tiago Fernandes et al. COVID-19 e a Cavidade Bucal: interações, manifestações clínicas e prevenção. **ULAKES JOURNAL OF MEDICINE**, v. 1, 2020.
- CARRIZALES-SEPÚLVEDA, Edgar Francisco et al. Periodontal disease, systemic inflammation and the risk of cardiovascular disease. **Heart, Lung and Circulation**, v. 27, n. 11, p. 1327-1334, 2018.
- CHANNAPPANAVAR, Rudragouda; PERLMAN, Stanley. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. In: **Seminars in immunopathology**. Springer Berlin Heidelberg, 2017. p. 529-539
- DA ROCHA, Isadora Maria da Costa et al. CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS PERIODONTAIS DE 2018: AS PRINCIPAIS MUDANÇAS. **Jornada Odontológica da Liga de Diagnóstico Oral e Maxilofacial**, v. 2, 2019.
- FINE, Daniel H.; PATIL, Amey G.; LOOS, Bruno G. Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. **Journal of clinical periodontology**, v. 45, p. S95-S111, 2018.
- FORNI, Diego et al. Molecular evolution of human coronavirus genomes. **Trends in microbiology**, v. 25, n. 1, p. 35-48, 2017.
- HEGDE, R.; AWAN, K. H. Effects of periodontal disease on systemic health. **Disease-a-Month**, v. 65, n. 6, p. 185-192, 2019.

- HERRERA, David et al. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? **Clinical oral investigations**, v. 24, n. 8, p. 2925-2930, 2020.
- HOLMLUND, Anders; LAMPA, Erik; LIND, Lars. Oral health and cardiovascular disease risk in a cohort of periodontitis patients. **Atherosclerosis**, v. 262, p. 101-106, 2017.
- LOOS, Bruno G. et al. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. **Journal of periodontology**, v. 71, n. 10, p. 1528-1534, 2000.
- MACHADO, Catarina Maia. **Periodontite-análise comparativa entre a classificação antiga e a nova classificação**. 2019. Tese de Doutorado.
- MANCINI, Leonardo et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Possible Correlation between COVID-19 and Periodontal Disease. **Applied Sciences**, v. 10, n. 18, p. 6224, 2020.
- MARTELLI-JÚNIOR, Hercílio et al. Dental journals and coronavirus disease (COVID-19): A current view. **Oral oncology**, 2020.
- PANNUTI, Claudio Mendes et al. **Sistema de Classificação das Doenças e Condições Periodontais**. 2019.
- GLAVIND, Leif; LÖE, Harald. Errors in the clinical assessment of periodontal destruction. **Journal of periodontal Research**, v. 2, n. 3, p. 180-184, 1967.
- PITONES-RUBIO, Viviana et al. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness?. **Medical Hypotheses**, v. 144, p. 109969, 2020.
- RIDKER, Paul M. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. **American heart journal**, v. 148, n. 1, p. S19-S26, 2004.
- RIDKER, Paul M. et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 391-397, 2003.
- RODRIGUES, Matheus Francisco Barros et al. Special precautions in oral and maxillofacial surgeries regarding COVID-19 transmission. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 66012-66021, 2020
- SADRAMELI, Mahtab; BATHINI, Praveen; ALBERI, Lavinia. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. **Current Opinion in Neurology**, v. 33, n. 2, p. 230-238, 2020.
- SOJOD, Bouchra et al. RANK/RANKL/OPG signalization implication in periodontitis: new evidence from a RANK transgenic mouse model. **Frontiers in physiology**, v. 8, p. 338, 2017.

STEFFENS, João Paulo; MARCANTONIO, Rosemary Adriana Chiérici. Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 47, n. 4, p. 189-197, 2018.

SUN, Jiumeng et al. COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. **Trends in Molecular Medicine**, 2020.

TONETTI, Maurizio S.; GREENWELL, Henry; KORNMAN, Kenneth S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of periodontology**, v. 89, p. S159-S172, 2018.

KARA, Cankat et al. Is periodontal disease a risk factor for developing severe Covid-19 infection? The potential role of Galectin-3. **Experimental Biology and Medicine**, v. 245, n. 16, p. 1425-1427, 2020.

WU, Di et al. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. **International Journal of Infectious Diseases**, 2020.

YEE, Jane et al. Novel coronavirus 2019 (COVID-19): Emergence and implications for emergency care. **Journal of the American College of Emergency Physicians Open**, v. 1, n. 2, p. 63-69, 2020.

GUPTA, S. et al. SARS-CoV-2 detection in gingival crevicular fluid. **Journal of dental research**, p. 0022034520970536, 2020.

MAROUF, Nadya et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case–control study. **Journal of clinical periodontology**, 2021.

FERNANDES MATUCK, Bruno et al. Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. **Journal of Oral Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 1848135, 2021.

LARVIN, Harriet et al. The impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic. **Frontiers in medicine**, v. 7, 2020.

APÊNDICE A – Quadro 2. Os autores selecionados, ano da publicação, objetivos, metodologia, resultados e conclusão.

Fonte: Elaboração autoral.

Título do Trabalho	Autor/data de publicação	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão
SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid	S.Grupta/2020	Explorar o Fluido Crevicular Gengival (FCG) como um possível fluido de diagnóstico para COVID-19	Amostras de saliva foram coletadas de 33 pacientes com COVID-19 confirmado	Nós não encontramos qualquer associação significativa entre a presença periodontal ou outros achados orais e o SARS-CoV-2 em análise de fluido gengival	Os testes efetuados parecem ser comparáveis em termos de sensibilidade para detectar SARS-CoV-2 tanto em fluido crevicular gengival (FCG) como em saliva. A comparabilidade do FCG e saliva sugerem que, em certos casos, o FCG poderia muito bem ser usado para diagnóstico de COVID-19.
Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study	Nadya Maronf/2021	Estimar a extensão ao qual a periodontite está associada a complicações do COVID-19.	Estudo realizado a partir dos registros de saúde do Estado do Catar entre fevereiro e julho de 2020. Os casos selecionados foram os de pacientes que sofreram complicações a partir COVID-19 (morte, necessidade de UTI ou ventilação assistida). Os pacientes controles consistiram daqueles que receberam alta sem maiores complicações. A análise ocorreu a partir de radiografias dos maxilares presentes no banco de dados. As associações entre periodontite e COVID-19 foram analisadas a partir de um modelo de regressão logística com ajustes para os fatores demográficos, médicos e comportamentais.	A doenças periodontal possui associação significativa com maiores riscos de complicações em pacientes com COVID-19, como também com a internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica e morte.	A periodontite foi associada a maior risco de admissão em UTI, necessidade de ventilação mecânica e morte de pacientes com COVID-19, e também com aumento dos níveis sanguíneos de biomarcadores ligados a piores resultados da doença
Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study	Fernandes Matuck/2021	O objetivo desse estudo é investigar a presença de SARS-CoV-2 no tecido periodontal.	Foi realizado uma biópsia pós morte minimamente invasiva por meio de vídeo endoscópico em sete casos fatais de COVID-19, usando um sistema de endoscópio regular associado a um smartphone para localizar o tecido periodontal. As amostras foram analisadas por RT-PCR, para identificar o RNA SARS-CoV-2 e realizar a análise histopatológica.	Nós detectamos SARS-CoV-2 por RT-PCR em 5 de 7 amostras de tecido periodontal.	Apresentamos uma análise biomolecular obtida em autópsias minimamente invasivas. Este é o primeiro estudo a demonstrar a presença de SARS-CoV-2 no tecido periodontal de pacientes positivos para COVID-19.
The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic	Harriet Larvin/2020	Objetivo deste estudo foi quantificar o impacto da doença periodontal na infecção por COVID-19 utilizando os dados do UK Biobank.	O estudo extraiu participantes do UK Biobank que haviam realizado o teste de COVID-19 entre março e junho de 2020 (n=13.253). Desses, 1.616 (12%) testaram positivo para COVID-19. A saúde bucal dos pacientes foi autorrelatada e, a partir disso, utilizado indicadores como “dores ou sangramento gengival e perda de dentes” como forma de indicar a doença periodontal. Para análise e obtenção dos dados foi usado uma regressão logística multivariada para obter informações sobre os pacientes acerca da admissão	A análise em casos completos mostrou semelhanças nos riscos de infecção por COVID-19 em pacientes com doença periodontal, assim como também na taxa de admissão e mortalidade, mas não há espaço amostral suficiente para que os dados sejam significativos.	Não havia evidências suficientes para ligar a doença periodontal com um aumento do risco de infecção por COVID-19. Mas, entre os positivos para COVID-19, há, significativamente, uma maior mortalidade para pacientes com doença periodontal. A utilização de registro odontológico vinculado ao hospitalar melhoraria a compreensão do impacto da doença