

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

Aline Alves Cardoso

Associação entre a COVID-19 e a periodontite: uma revisão narrativa

Governador Valadares

2024

Aline Alves Cardoso

Associação entre a COVID-19 e a Periodontite: uma revisão narrativa

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Odontologia, do Instituto de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda de Oliveira Bello Corrêa

Governador Valadares

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Alves Cardoso, Aline.

Associação entre a COVID-19 e a periodontite : uma revisão narrativa / Aline Alves Cardoso. -- 2024.
30 p. : il.

Orientadora: Fernanda de Oliveira Bello Correa
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Faculdade de Odontologia, 2024.

1. COVID-19. 2. Sars-CoV-2. 3. Periodontite. 4. Doença Periodontal. I. de Oliveira Bello Correa, Fernanda, orient. II. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUÍZ DE FORA

Aline Alves Cardoso

Associação entre a COVID-19 e a periodontite: uma revisão narrativa

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Odontologia, do Instituto de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Aprovada em 19 de setembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Fernanda de Oliveira Bello Corrêa – Orientador(a)
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares

Profa. Dra. Ana Emilia Faria Pontes
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares

Profa. Dra. Maria Eliza da Consolação Soares
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda de Oliveira Bello Correa, Professor(a)**, em 19/09/2024, às 16:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Emilia Farias Pontes, Professor(a)**, em 19/09/2024, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Eliza Soares, Professor(a)**, em 19/09/2024, às 17:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-UFJF (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador 1963082 e o código CRC EE2AA577.

Referência: Processo nº 23071.930293/2024-07

SEI nº 1963082

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Jesus, pois sem Ele eu não estaria aqui, sem ele eu me afundaria em minhas ansiedades e preocupações e não acreditaria que eu poderia vencê-las. Obrigada meu Pai, pois teus planos sempre serão melhores que os meus. Meu desejo é que por meio da minha profissão eu possa expressar um pouco do teu amor.

Agradeço ao Isaac, eu sou grata por poder crescer ao lado de alguém tão especial quanto você. Ter te conhecido tão cedo, me lembra o cuidado de Deus por mim. Obrigada pelo marido incrível que você é, por todas as renúncias que fez para que eu conquistasse tudo, obrigada por me suportar em momentos tão caóticos da minha vida acadêmica e obrigada por permanecer. Se eu cheguei até aqui, foi por que você também batalhou por isso. Dedico a ti, toda minha admiração e amor.

Aos meus pais, obrigada! Vocês foram minha base espiritual quando mais precisei, forneceram colo quando parecia tudo perdido e não me deixaram desistir. Obrigada por que vocês sempre me mostraram que eu era capaz, em Cristo, e que Ele tinha sonhos lindos para mim.

As minhas irmãs, obrigada por todas orações, todas risadas descontraídas e todo incentivo, eu amo vocês. Bernardo e Luísa, a tia ama vocês para sempre do tamanho do universo. À minha querida sogra Sandra, talvez ela não saiba, mas seu apoio e oração foram essenciais no momento que mais precisei. Obrigada por cuidar de mim como filha. Ao meu quarteto, foi uma honra trilhar esse caminho com vocês.

Agradeço a minha orientadora Fernanda, por toda paciência, por todo compromisso e por todo incentivo. Você foi a primeira professora que me fez ver além na vida acadêmica. Te admiro muito!

Por fim, agradeço toda banca pelo privilégio de ter vocês comigo!

RESUMO

O vírus SARS-CoV-2 detectado em 2019 na China, foi responsável pela pandemia do novo Coronavírus, que culminou em diversos casos graves como a síndrome respiratória aguda grave, corroborando na sobrecarga dos sistemas de saúde pela internação hospitalar, necessidade de ventilação assistida e inúmeros casos de morte. Sabe-se que a patogênese de tal doença viral envolve uma resposta inflamatória exacerbada, que pode culminar na “Tempestade de citocinas”, em que a vítima já fragilizada por outras patologias que envolvem a via inflamatória, consideradas comorbidades, podem progredir para casos graves da COVID-19. Sendo assim, surge a hipótese de que a periodontite -envolvida no desenvolvimento de uma inflamação sistêmica e da expressão excessiva de citocinas- pode atuar como facilitadora da infecção pelo SARS-CoV-2, além de favorecer complicações decorrentes da forma grave da COVID-19, em um cenário de infecção mútua. Logo, o objetivo desta revisão narrativa é analisar dados, hipóteses e relatórios clínicos que envolvem a associação entre a periodontite e o coronavírus. Desse modo, a seleção de artigos foi realizada pelo banco de dados Pubmed seguindo a estratégia de busca utilizando os descritores: (COVID-19[Mesh] or SARS-CoV-2[Mesh]) AND (Periodontitis [Mesh] or Periodontal Disease [Mesh]). Assim, pela plataforma on-line Rayyan todos os 104 artigos foram analisados seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos 18 artigos. Dessa forma, chegou-se ao entendimento de que a periodontite pode estar associada ao coronavírus por vias celulares, genéticas e imunológicas em comum, além da atuação das bactérias periodontopatogênicas que podem favorecer a infecção. Outro fator que indica a possível associação é que a periodontite, principalmente em estágio mais avançado, pode potencializar complicações pela COVID-19. Além disso, a periodontite pode se comportar como um fator agravante para o COVID-19, cuja relação insiste mesmo após a remoção de fatores de confusão- como as comorbidades em comum. O que contribuiu para hipótese de que o coronavírus também pode impactar a periodontite, pela semelhança de fatores motivadores da inflamação. Com base nos estudos incluídos na presente revisão, sugere-se uma associação positiva e bidirecional entre COVID e Periodontite. Todavia, estudos após imunização são necessários.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Periodontite e Doença Periodontal.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus detected in 2019 in China was responsible for the pandemic of the new Coronavirus, which culminated in several serious cases such as severe acute respiratory syndrome, corroborating the overload of health systems due to hospital admission, the need for assisted ventilation and numerous cases of death. It is known that the pathogenesis of such a viral disease involves an exacerbated inflammatory response, which can culminate in the "Cytokine Storm", in which the victim already weakened by other pathologies involving the inflammatory pathway, considered comorbidities, can progress to severe cases of COVID-19. Therefore, the hypothesis arises that periodontitis - involved in the development of systemic inflammation and excessive expression of cytokines - can act as a facilitator of SARS-CoV-2 infection, in addition to favoring complications resulting from the severe form of COVID-19, in a scenario of mutual infection. Therefore, the objective of this narrative review is to analyze data, hypotheses, and clinical reports involving the association between periodontitis and coronavirus. Thus, the selection of articles was carried out using the Pubmed database following the search strategy using the descriptors: (COVID-19[Mesh] or SARS-CoV-2[Mesh]) AND (Periodontitis [Mesh] or Periodontal Disease [Mesh]). Thus, through the online platform Rayyan, all 104 articles were analyzed according to the inclusion and exclusion criteria, 18 articles were included. Thus, it was understood that periodontitis can be associated with the coronavirus through common cellular, genetic, and immunological pathways, in addition to the action of periodontopathogenic bacteria that can favor infection. Another factor that indicates proof of association is that periodontitis, especially in a more advanced stage, can potentiate complications from COVID-19. In addition, periodontitis can behave as an aggravating factor for COVID-19, whose relationship insists even after the removal of confounding factors - such as common comorbidities. This contributed to the hypothesis that the coronavirus can also impact periodontitis, due to the similarity of factors that motivate inflammation. Based on the studies included in the present review, a positive, bidirectional association between COVID and Periodontitis is suggested. However, studies after immunization are needed.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Periodontitis, and Periodontal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	07
2	METODOLOGIA.....	10
3	DESENVOLVIMENTO.....	12
3.1	ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID-19 E PERIODONTITE: VIA CELULAR, IMUNOLÓGICA E GENÉTICA	12
3.2	VIA DE ASSOCIAÇÃO POR BACTÉRIAS PERIODONTOPATOGÊNICAS	14
3.3	VIA DE ASSOCIAÇÃO POR COMORBIDADES.....	15
3.4	A PERIODONTITE COMO UM FATOR AGRAVANTE PARA COVID- 19.....	16
3.5	INTERFERÊNCIA DA COVID-19 NO PROGRESSO DA PERIODONTITE.....	21
4	CONCLUSÃO.....	23
	REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

Em 2019, em Wuhan, na China, surgiu o vírus SARS-CoV-2 que causou a síndrome respiratória aguda grave. Assim, devido à alta infectividade deste vírus houve uma rápida disseminação mundial, e em 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou pandemia, causada pelo novo coronavírus (OMS, 2020). Logo, tal emergência de saúde pública instigou uma sobrecarga nos sistemas de saúde, como falta de leitos e de equipamentos, o que favoreceu o aumento do número de mortos pelo vírus, chegando ao valor de 6.921.614 até março de 2023, mês em que a OMS decreta o fim da Emergência de saúde pública. Todavia, é válido ressaltar que tal determinação tem intuito de redirecionar as ações em saúde do COVID-19 como a de outras doenças infecciosas (OMS, 2023), o que demonstra a imperiosidade de se estudar fatores associados à patologia viral e suas consequências.

A COVID-19 é uma doença infecciosa que causa na maioria dos pacientes sintomas leves a moderados que variam em cada organismo, como febre, fadiga, mialgia, tosse seca, dor de garganta (Guo *et al.*, 2020). Todavia, alguns indivíduos podem desenvolver complicações graves pela síndrome respiratória aguda grave, pela sepse e pelo choque séptico que podem fomentar em danos múltiplos aos órgãos corroborando na necessidade de internação hospitalar e a utilização do suporte de oxigênio (Yang *et al.*, 2020). Tal fato se deve pelo desenvolvimento de uma resposta inflamatória exacerbada “tempestade de citocinas” que é caracterizada pelo aumento de citocinas inflamatórias, linfopenia, neutrofilia, e coagulopatias (Bohn *et al.*, 2020). Ademais, sabe-se que as complicações também estão associadas a fatores de risco como idade avançada, sexo masculino, obesidade, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, doenças cerebrovasculares e doença renal crônica, de forma semelhante a Periodontite (Genco; Sanz, 2020), o que vale o estudo e associação entre a doença periodontal e a COVID-19.

A Periodontite é uma doença crônica multifatorial que resulta na perda de inserção periodontal, corroborada por acúmulo de biofilme por um longo período (Kononen *et al.*, 2019). Sendo considerada pelo Global Burden of Disease Study e por outros estudos epidemiológicos, a sexta condição mais prevalente que afeta a humanidade (Kassebaum *et al.*, 2014), com prevalência de 4% na América do Sul (Bouziane *et al.*, 2020). Assim, é válido pontuar que o acúmulo e a disbiose

do biofilme gera a inflamação crônica sem resolução (Curtis; Diaz e Van, 2020), o que pode fomentar em uma inflamação sistêmica de baixo grau, além do aumento dos níveis de citocinas, como Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), Interleucina IL-1B, IL-4, IL-6 e IL-10 (Acharya et al., 2017), além de PCR (Proteína C Reativa) e ferritina (Thounaojam, 2019). Logo, tal fato demonstra a primeira possível associação da periodontite com a COVID-19, em que há superexpressão de citocinas semelhantes entre ambas patologias, com destaque para IL-6 e IL-17, que também é superexpressa na periodontite (Raisanen *et al.*, 2020). A IL-6 assume um mecanismo patogênico quando o SARS-CoV-2 infecta o trato respiratório, já que sua superprodução pode estar ligada a indução da pneumonia intersticial que torna o coronavírus letal (Campisi; Bizzoca e Lo, 2021; apud Zhang *et al.*, 2020). Nos tecidos gengivais de indivíduos com doença periodontal houve uma maior produção de IL-17 (Guardado-Luevanos *et al.*, 2022), além da elevação de IL-6, o que pode direcionar a ideia de que pacientes infectados pela COVID-19 e com periodontite podem sofrer uma modificação dos níveis de IL-6, corroborando para os casos graves da infecção viral pela exacerbação dos marcadores da inflamação. Ademais, a periodontite pode minimizar a barreira inicial das células epiteliais orais, em que atrelado a expressão da Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA2) e as proteases produzidas por bactérias periodontopatogênicas, podem favorecer a invasão do SARS-CoV-2 pela mucosa oral, já que o vírus infecta e se replica em tecidos orais que expressam essa enzima (Sari; Dikmen e Nibali, 2023 apud Pascolo *et al.*, 2020) favorecendo a ativação da cascata inflamatória (Mancini *et al.*, 2020).

Outro aspecto a ser explanado é que pacientes com periodontite possuem uma maior associação com o desenvolvimento de complicações por COVID-19, tais como internação em unidade terapia intensiva, necessidade de ventilação assistida e morte, apresentando níveis elevados de marcadores inflamatórios e outros biomarcadores ligados ao mau progresso da doença viral, como já demonstrado em estudos anteriores (Sari; Bilmez, 2021)(Marouf *et al.*, 2021)(Gupta *et al.*, 2021). Logo, na tentativa de se evitar piores prognósticos da COVID-19, alguns autores relataram a imperiosidade do tratamento periodontal como fator redutor de complicações decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2, uma vez que possibilita a redução de marcadores séricos da inflamação sistêmica (Bertolini *et al.*, 2020). Além disso, outros estudos evidenciaram a possível relação da piora do quadro clínico periodontal durante e após infecção por COVID-19, devido a diversos fatores

pró-inflamatórios (Sari; Dikmen e Nibali, 2023), o que demonstra uma via de impacto bidirecional entre as patologias. Por fim, como relatado anteriormente, a periodontite e a COVID-19 possuem uma interferência em seu prognóstico na presença das mesmas doenças sistêmicas. Logo, baseado nessa relação, pesquisadores validaram que pacientes com periodontite atrelada a condições sistêmicas, como hipertensão e diabetes, tiveram 3,5 mais chances de desenvolver complicações pela COVID-19 (Alnomay *et al.*, 2022).

Em vista do exposto, tal estudo tem o objetivo de analisar dados, hipóteses e relatórios clínicos sobre a possível associação entre a Periodontite e a COVID-19, por meio de revisão narrativa, a fim de compilar dados que facilitem a compreensão dos fatores que contribuam para um melhor prognóstico em pacientes com ambas patologias.

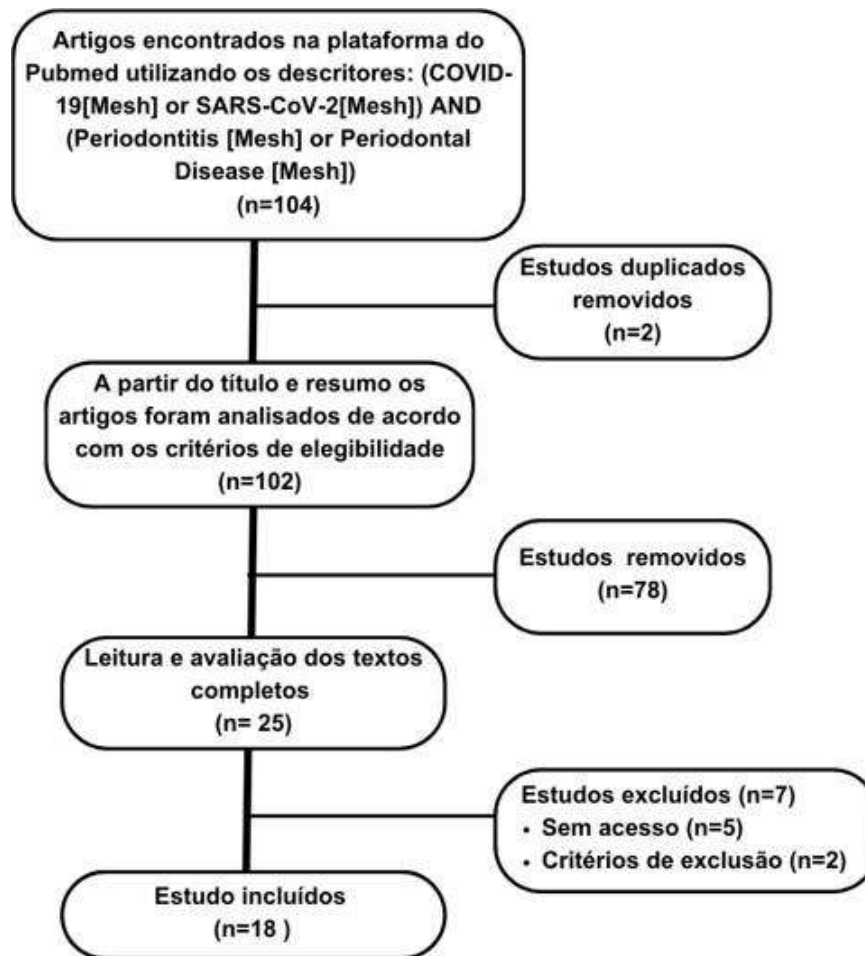
2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa, em que se optou pelo uso do banco de dados *PubMed* para seleção de artigos seguindo a estratégia de busca por meio dos descritores: (COVID-19[Mesh] or SARS-CoV-2[Mesh]) AND (Periodontitis [Mesh] or Periodontal Disease [Mesh]). Vale ressaltar que a escolha, realizada pela autora A.A.C, envolveu estudos publicados a partir do ano de 2020, quando foi declarada a pandemia pelo COVID-19, que abordavam especificamente a relação entre periodontite e coronavírus, chegando ao resultado de 104 artigos encontrados no total até abril de 2024.

Dessa forma, optou-se pelo uso da plataforma on-line *Rayyan* para o envio e triagem de todos os 104 artigos encontrados, a fim de realizar a seleção pela autora (A.A.C.). Foram removidos 2 estudos duplicados por meio da plataforma e manualmente. Desse modo, um total de 102 artigos foram identificados para avaliação dos títulos e resumos, seguindo os critérios de inclusão: Artigos que promoveram uma tentativa de associação entre Periodontite e complicações pela COVID-19, por meio de artigos de estudo clínico e observacionais. Os critérios de exclusão consistiram em: revisões de literatura; artigos que relacionam a COVID-19 a doenças bucais de forma generalizada; artigos que associam a Periodontite a qualquer doença viral e artigos com acessos pagos. Uma segunda autora, (F.O.B.C.), analisou as decisões da primeira autora, sendo que, em casos de divergências de análises, foi realizada uma discussão para consenso da inclusão ou exclusão de determinados artigos.

Dessa forma, a partir destes critérios 78 estudos foram removidos e 25 foram selecionados para leitura do texto completo. Logo, após a análise, 7 artigos foram removidos devido à falta de acesso e outros critérios de exclusão, totalizando 18 artigos incluídos para construção da revisão narrativa.

Figura 1- Descrição do processo de seleção de artigos



Fonte: elaborado pela autora (2024)

3 DESENVOLVIMENTO

Moradi et al. (2023) destaca três hipóteses de associação entre COVID-19 e Periodontite, como a via imunológica- pelo aumento nível de inflamação sistêmica-comorbidades comuns entre as duas doenças e a presença de SARS-CoV-2 no periodonto. Logo, é válido ressaltar os pontos que atrelam a periodontite ao coronavírus.

3.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID-19 E PERIODONTITE: VIA CELULAR, IMUNOLÓGICA E GENÉTICA

Em uma primeira análise, é necessário entender como a cavidade oral se apresenta como uma das primeiras vias de acesso do SARS-CoV-2, uma vez que ele é encontrado no fluido crevicular gengival e na saliva (Gupta *et al.*, 2022 apud Gupta; Mohindra *et al.*, 2021). Desse modo, para que o vírus possa entrar nas células hospedeiras é imprescindível que a subunidade S1 da proteína spike do SARS-CoV-2 se ligue a ECA2 e as subunidades S1/2 e S2 devem ser clivadas pela enzima protease serina transmembrana 2 (no inglês *Transmembrane Serine Protease 2* ou *TMPRSS2*) (Hoffmann *et al.*, 2020). Além disso, há também a ligação por meio da proteína de membrana CD147, que também é altamente expressa pelas células epiteliais gengivais (Wang *et al.*, 2021),. Desse modo, vale ressaltar que tais componentes de membrana podem ter sua expressão aumentada em indivíduos com periodontite (Ohnishi *et al.*, 2022)(Wang *et al.*, 2021), o que pode corroborar em uma maior facilidade da infecção viral na mucosa oral e trato respiratório. Outrossim, o estudo de Ohnishi *et al.*, (2022) encontrou uma associação entre o gene *ESR1*, presente significativamente de forma expandida na presença de periodontite, e a maior manifestação de *TMPRSS2* em queratinócitos do periodonto, o que atrelado ao aumento da expressão das proteínas de membrana, justifica uma maior facilidade do vírus ultrapassar a barreira inata (epitélio), na presença da periodontite.

Ademais, sabe-se que o biofilme da placa subgengival interage com as células hospedeiras de um indivíduo com periodontite e induz a resposta inflamatória de forma desregulada devido à liberação de citocinas pró-inflamatórias (Pan; Wang e Chen, 2019), principalmente nos estágios mais graves, em que há forte resposta imunológica mediada por células Th17 e a consequente expressão de IL-6, IL-17 e

IL-23 (Guardado-Luevanos *et al.*, 2022) . Além disso, no estudo de Gupta *et al.* (2021) descobriu, por meio de parâmetros sanguíneos em pacientes periodontais, níveis elevados de D-dímero, pró-BNP e troponina, além da relação entre profundidades de sondagem mais elevada com aumento de HbA1C, PCR, ferritina, troponina e procalcitonina. Em que tais indivíduos que apresentaram essa alteração necessitaram de ventilação assistida durante a infecção grave pelo SARS-Cov-2, e que também causa o aumento de tais parâmetros. Logo, Marouf *et al.* (2021) cita a associação entre os níveis séricos elevados- IL-6, PCR, dímero D e ferritina- e a mortalidade, a internação na UTI e a ventilação assistida em pacientes com periodontite moderada a grave e COVID-19, comprovando a teoria de que a relação entre as duas doenças se dá pelo o estímulo de mesmas vias de inflamação, tornando a resposta imunológica exacerbada.

Dessa forma, um indivíduo com periodontite apresenta níveis demasiados de citocinas pró-inflamatórias, o que na presença de uma infecção simultânea pelo SARS-CoV-2 pode gerar um estado de hiperinflamação (Guardado-Luevanos *et al.*, 2022). Assim, tal fato fomenta em danos generalizados aos tecidos do hospedeiro, sendo denominado de “Tempestade de citocinas”, com diminuição de linfócitos e o aumento de reagentes de fase aguda, como ferritina que pode corroborar em hiperferritinemia, alta mortalidade e admissão na unidade de terapia intensiva, além da possibilidade aumentada de corroborar em complicações pelo coronavírus e falência de órgãos (Sari; Dikmen & Nibali, 2023). Além disso, em um periodonto inflamado há atividade de MMP-8, derivada de leucócitos polimorfonucleares, de forma elevada no tecido gengival no fluido crevicular e saliva. De forma semelhante, a tempestade de citocinas causada pelo SARS-CoV-2 pode estimular a expressão de metaloproteinases de matriz, devido a alteração positiva de marcadores pró-inflamatório, em que a MMP-8, MMP-9 e MMP-2 foram associadas a maior mortalidade pelo coronavírus (Gupta *et al.*, 2021). Logo, é imprescindível relatar que as MMPs levam a destruição de tecidos pela degradação da matriz extracelular com remodelação do tecido pulmonar, promovendo uma maximização da permeabilidade vascular e danificando o endotélio, além disso elas modificam a resposta imune (Gupta *et al.*, 2022). Desse modo, nota-se que ambas doenças compartilham de vias inflamatórias semelhantes que podem ser super ativadas em uma infecção simultânea.

Outrossim, Zhang et al. (2022) utilizou um conjunto de dados de transcriptomas de amostras de sangue de pacientes com COVID-19 e periodontite para análise de expressão diferencial de genes, em que se descobriu a expressão de 56 genes coexpressos nas duas patologias cuja a função envolve a regulação da secreção hormonal, da secreção celular, fosforilação de proteínas e da quimiotaxia celular. O estudo ressalta o hormônio hepcidina que institui a homeostase do ferro, regulada pela IL-6 que é altamente expressa em ambas doenças, e possui um papel na inflamação sistêmica. Ademais, os 5 principais genes identificados pelo algoritmo Maximal Clique Centrality, inclui DDX56 -envolvido na modificação do RNA- GNAS- que pode inibir a atividade estimuladora da adenilil ciclase da subunidade alfa G- GRM5 causador de mudança conformacional e inicia a sinalização, CCL5- envolvido em processos imunorreguladores e inflamatórios, e CA10 que é um gene funcional no sistema nervoso central. Além disso, a miozenina 2 (MYOZ2) foi identificada pela análise de regressão LASSO, sendo regulada negativamente tanto na periodontite quanto no coronavírus, afetando o sistema imunológico, com uma menor infiltração de células de defesa. O artigo proporciona a correlação de tal infecção bacteriana e viral e como a genética pode interferir no completo funcionamento do sistema imunológico.

3.2 VIA DE ASSOCIAÇÃO POR BACTÉRIAS PERIODONTOPATOGENICAS

A periodontite consiste em uma doença inflamatória crônica, provocada pelo biofilme subgingival, composto principalmente por bactérias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*, que podem interagir com as células hospedeiras corroborando em uma resposta inflamatória desregulada (Meng et al., 2023).

Logo, a aspiração de tais microrganismos periodontais é um das hipóteses de associação entre SARS-CoV-2 e a periodontite, uma vez que a presença de bactérias orais no trato respiratório inferior, como detectado no líquido lavado broncoalveolar de pacientes com COVID-19 (Wang et al., 2021 apud Shen et al., 2020), pode promover o agravamento da resposta inflamatória ao instigar a expressão da ECA2 e de citocinas inflamatórias nesta região (Guardado-Luevanos, 2022 apud Hayata et al., 2019). Ademais, esses periodontopatógenos elaboram proteases que podem ativar e instigar a secreção de a MMP-1 e MMP-8 por meio

de proteólise direta, a partir dos fibroblastos provenientes de queratinócitos orais, da gengiva e de células inflamatórias infiltrantes, auxiliando no progresso do processo inflamatório do coronavírus (Gupta *et al.*, 2022). Uma vez que, tais proteases possuem um papel imprescindível na remodelação do tecido pulmonar, na destruição de matriz extracelular e na modificação da resposta imune, conforme anteriormente mencionado neste artigo.

Outra hipótese avaliada é que as bactérias periodontopatogênicas podem maximizar a virulência do SARS-CoV-2 ao clivar suas glicoproteínas spike (S) envolvida com ligação às células hospedeiras, o que pode favorecer a infecção pelo SARS-CoV, visto que a bolsa periodontal foi considerada um reservatório viral (Koppolu *et al.*, 2023). Desse modo, um estudo caso-controle coletou amostras de saliva em indivíduos durante a infecção (T1) e depois de 100 dias da infecção (T2) por COVID-19, a fim de avaliar a carga bacteriana periodontal durante tais períodos e sua respectiva influência na patogênese do SARS-CoV-2. Todavia, não foi encontrado diferenças significativas entre a quantidade microbiana entre os dois momentos e nem entre pacientes que tinham ou não periodontite enquanto foram infectados por tal doença viral, mas houve maior impacto na gravidade do coronavírus em portadores da periodontite em estágios mais avançados (Bemquerer *et al.*, 2023). A pesquisa de Takahashi *et al.*, (2021) citada por Bemquerer *et al.*, 2023, embora não selecionada durante a coleta de dados, é imprescindível para a o melhor entendimento do impacto das bactérias periodontopatogênicas na infecção viral, visto que aponta especificamente a presença da *Fusobacterium nucleatum* no pulmão, sendo esta bactéria um instrumento essencial na modificação epitelial alveolar pela expressão de ECA2, que conforme anteriormente citado, é responsável pela ligação do SARS-CoV-2, ou seja, há um aumento das chances da infecção viral na presença concomitante de tal microrganismo no trato respiratório inferior.

3.3 VIA DE ASSOCIAÇÃO POR COMORBIDADES

Os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da periodontite, consistem na idade, no tabagismo, em hábitos não saudáveis, determinantes genéticos e socioeconômicos e no controle glicêmico (Marouf *et al.*, 2021). Além disso, a doença periodontal está associada às condições sistêmicas como diabetes,

distúrbios respiratórios, pneumonia, doenças cardiovasculares, doença renal crônica e síndrome metabólica (Guardado-Luevanos *et al.*, 2022), sendo essa associação justificada pela disseminação microbiana subgingival na corrente sanguínea, pela cascata de inflamação e seus consequentes danos ao tecido hospedeiro (Hajishengallis e Chavakis, 2021) Logo, a doença periodontal pode influenciar indiretamente o COVID-19 ao agravar doenças sistêmicas consideradas comorbidades para tal patologia viral (Gupta *et al.*, 2022), visto que as enfermidades que podem favorecer a progressão do coronavírus são as mesmas que favorecem a periodontite, em sua maioria (Koppolu *et al.*, 2023).

Desse modo, o compartilhamento de fatores de risco semelhantes pode funcionar como um fator de confusão durante uma tentativa de associar a periodontite à progressão da COVID-19, sendo difícil a dissociação de tais condições (Meng *et al.*, 2023). Assim, esse conflito pode ser evidenciado pelo estudo de Larvin *et al.* (2021), em que as pessoas com obesidade e doença periodontal tiveram maior chance de serem hospitalizadas ou irem a óbito se comparado aos pacientes não obesos, o que de certa forma se torna uma complicação para compreensão da associação da enfermidade viral e bacteriana, visto que a obesidade também é uma comorbidade para o coronavírus. Além disso, a idade - devido à imunossenescência (Moradi Haghighoo *et al.*, 2023)- a diabetes e o tabagismo também são considerados comorbidades relacionadas a ambas as patologias (Marouf *et al.*, 2021), em que a diabetes é ligada à maior probabilidade de morte em uma infecção conjunta (Kalsi *et al.*, 2021). Tal fato pode ser explicado pela capacidade das duas doenças exacerbarem a resposta inflamatória (Qin *et al.*, 2023), o que influencia no progresso de doenças crônicas não transmissíveis de forma semelhante, em que pacientes com esses riscos tiveram 2,49 chances de desenvolver a forma grave da infecção pelo SARS-CoV-2 (Koppolu *et al.*, 2023).

3.4 A PERIODONTITE COMO UM FATOR AGRAVANTE PARA COVID-19

A periodontite além de impactar a saúde oral, pode ter um papel importante na fisiopatologia de diversas condições sistêmicas (Gupta *et al.*, 2022). Desse modo, diversos estudos testam a hipótese de que a periodontite pode ser um instrumento essencial para o desenvolvimento da forma grave da COVID-19. Sendo assim, um estudo retrospectivo que utilizou 3 anos de prontuários médicos e odontológicos,

além de uma entrevista telefônica para estimar a gravidade dos sintomas gerados pela infecção do SARS-CoV-2, verificou que os pacientes que tinham periodontite tiveram 1,54 vezes mais chances de apresentarem complicações pelo COVID-19, como internação na UTI, necessidade de ventilação mecânica e morte (Koppolu *et al.*, 2023). Outro estudo de caso-controle, comprovou a hipótese de tal associação, em que mais de 80% dos pacientes analisados, que apresentaram complicações pelo COVID-19, tinham periodontite, ressaltando a maior relação, principalmente nos estágios mais avançados, da patologia oral bacteriana (Marouf *et al.*, 2021)

Dessa forma, a influência da periodontite analisada especificamente por cada complicação foi realizada pelo estudo de Bemquerer *et al.* (2023), em que tal patologia se relaciona a um maior número de internações ($p = 0,009$), mais dias na UTI ($p = 0,042$), internação em UTI ($p = 0,047$) e maior necessidade de oxigenoterapia ($p = 0,042$) devido a COVID-19, sendo que após os ajustes dos fatores de confusão, como comorbidades, pacientes com periodontite tiveram 1,13 vezes mais chances de serem hospitalizados. Fato esse comprovado também por Moradi Haghgoo *et al.* (2023), que encontrou por meio do teste de Kruskal-Wallis, um maior tempo médio de internação pelo coronavírus entre pacientes com periodontite grave, especificamente 12,74 dias, enquanto pacientes com o periodonto saudável permaneceram hospitalizados em uma média de 8 dias. Ademais, Gupta *et al.* (2022), além de associar a doença periodontal às complicações acima descritas, também pontua a patologia bacteriana como fator instigante ao surgimento da pneumonia desenvolvida durante a infecção pelo SARS-CoV-2. Logo, tal fato demonstra o impacto que o desequilíbrio da saúde oral têm sobre a saúde sistêmica.

A periodontite também foi associada a maior suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 (Meng *et al.*, 2023), o que ressalta a imperiosidade do cuidado profilático de higiene oral, a fim de minimizar os impactos saúde sistêmica, como a possibilidade facilitada da doença viral (Wang *et al.*, 2021). Sendo assim, é válido ressaltar que Said *et al.* (2022) por meio de um estudo de caso-controle, identificaram que pacientes com periodontite tratada não tiveram associação com o risco significativo de necessidade de ventilação, além de apresentarem menores níveis de parâmetros inflamatórios, o que sugere que o tratamento periodontal pode reduzir a probabilidade de complicações pela COVID-19. Sendo que tal fato é apoiado por Kalsi *et al.* (2022) que defende a implementação e a priorização do

tratamento periodontal como medida profilática para o coronavírus, principalmente entre indivíduos no estágio III e IV da periodontite, que mesmo na ausência de comorbidades podem progredir para forma grave de tal infecção viral. Logo, o Quadro 1 apresenta a associação entre tais patologias comprovada ou não pelos 18 artigos selecionados.

Quadro 1- Resumo dos artigos selecionados

Artigo	Tipo de estudo	Associação entre a periodontite e a COVID-19
<i>Marouf et al., 2021</i>	Estudo de caso-controle	Pacientes com periodontite tiveram maior risco de internação na UTI, de necessitar de ventilação mecânica e de morte pela COVID-19, além de apresentarem aumento dos níveis sanguíneos de biomarcadores de inflamação.
<i>Meng et al., 2023</i>	Estudo mendeliano de randomização de duas amostras	O aumento dos níveis de IL-1 β do fluido crevicular provocado pela periodontite, aumenta a suscetibilidade ao COVID-19.
<i>Guardado-Luevanos et al., 2022</i>	Estudo de caso-controle	Indivíduos com auto-relato de periodontite apresentam alto risco de contrair SARS-CoV-2 e manifestam mais sintomas no início da infecção viral.
<i>Larvin et al., 2021</i>	Estudo de coorte longitudinal	Pacientes com obesidade e doença periodontal que contraíram COVID-19 tinham maior probabilidade de complicações.

<i>Koppolu et al., 2023</i>	Estudo retrospectivo	Pacientes com periodontite tiveram um risco 1,54 vezes maior de complicações da COVID-19.
<i>Gupta et al., 2022</i>	Estudo analítico transversal	A periodontite em estágio mais avançado levou a 7,45 chances de necessidade de ventilação assistida, 36,52 chances de internação hospitalar, 14,58 chances de morte e 4,42 chances de pneumonia relacionada à COVID-19.
<i>Wang et al., 2021</i>	Estudo Mendeliano Randomizado	Resultados sugerem que a Doença Periodontal (gingivite e periodontite) está significativamente associada ao aumento do risco de suscetibilidade e hospitalização por COVID-19.
<i>Qin et al., 2023</i>	Estudo clínico	A periodontite e a COVID-19 têm sua patogênese intimamente relacionada à expressão de fatores de transcrição e à ativação de linfócitos.
<i>Zhang et al., 2022</i>	Estudo Observacional	Por meio da análise bioinformática, foi encontrada a relação da Miozenina 2 com a patogênese e infiltração imunológica de COVID-19 e periodontite.
<i>Moradi Haghgoo et al., 2023</i>	Estudo caso-controle	Diversos parâmetros sanguíneos ligam a periodontite à COVID-19.

<i>Kalsi et al., 2022</i>	Estudo clínico e bioquímico	Foi observado relação positiva entre a gravidade da COVID-19 e a periodontite.
<i>Sari;Dikmen;Nibali,2023</i>	Estudo de caso-controle com braço longitudinal	A periodontite está relacionada a COVID-19 com impactos bidirecionais.
<i>Gupta et al., 2022</i>	Estudo clínico	Resultados adversos relacionados com a COVID-19 estavam associados com a gravidade da periodontite. Além disso, o coronavírus poderia impactar negativamente a periodontite.
<i>Said et al., 2022</i>	Estudo de caso-controle	Pacientes com periodontite sem histórico de terapia periodontal tiveram maior probabilidade de necessitar de ventilação assistida.
<i>Moradi Haghgoo et al., 2023</i>	Estudo de caso-controle	Este estudo mostrou que a gravidade da periodontite está associada à gravidade da COVID-19.
<i>Gardelis et al., 2022</i>	Estudo clínico piloto	Metade dos pacientes analisados que desenvolveram formas graves de infecção por COVID-19 e necessitavam de internação na UTI, possuíam periodontite em estágio avançado, e cerca de um quarto deles eram altamente suscetíveis a ela.

<i>Bemquerer et al., 2024</i>	Estudo de caso-controle	A periodontite foi associada à gravidade da COVID-19.
<i>Ohnishi et al., 2022</i>	Estudo Clínico	A periodontite aumenta a suscetibilidade ao COVID-19, pela expansão da expressão de TMPRSS2 na membrana celular dos queratinócitos gengivais, responsáveis pela ligação do SARS-CoV-2.

Fonte: elaborado pela autora (2024)

3.5 INTERFERÊNCIA DA COVID-19 NO PROGRESSO DA PERIODONTITE

Em vista de todos aspectos abordados, é necessário ressaltar que a COVID-19, de modo isolado, pode fomentar em uma resposta imune exacerbada, provocada pela tempestade de citocinas, além da armadilha extracelular de neutrófilos, situações que envolvem a patogênese das duas doenças, o que corrobora a ideia de que tais vias podem também instigar lesões periodontais (Marouf *et al.*, 2021). Desse modo, é possível sugerir que o coronavírus têm um impacto sobre o progresso da periodontite, devido à coexistência de fatores motivadores da inflamação (Meng *et al.*, 2023). A COVID-19, atrelada ou não a má higiene oral, pode instigar a inflamação periodontal, com estímulo a colagenólise no periodonto comprovada pelo alto nível de aMMP-8 em um teste enxaguatório bucal, favorecendo -assim- o aumento da perda de inserção periodontal (Gupta *et al.*, 2022). Sendo assim, Bemquerer *et al.* (2024) apoia a teoria de que a inflamação descontrolada devido à infecção por SARS-CoV-2 pode incitar a piora da doença periodontal, ressaltando a presença expandida de IL-6 na saliva do paciente com as duas patologias.

Outrossim, em um estudo de caso-controle, a presença de periodontite, os índices de placa, de sangramento a sondagem, de profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, além de número de dentes perdidos foram maiores no

paciente pós-COVID-19, demonstrando o impacto negativo do coronavírus sobre a saúde oral (Sari; Dikmen e Nibali, 2023). Além disso, Wang et al. (2021) ressalta que os períodos de isolamento social preventivo, durante as ondas de infecção do coronavírus, e a consequente suspensão dos serviços odontológicos, fomentaram em uma piora da saúde periodontal de indivíduos que estavam em tratamento. O que destaca a importância de uma adequada orientação em higiene bucal, a fim de se reduzir a carga bacteriana e evitar a influência da periodontite não tratada no agravamento da infecção pelo SARS-CoV-2. Assim, nota-se a relevância da análise dos impactos bidirecionais da associação da doença periodontal e o COVID-19.

4 CONCLUSÃO

Perante o exposto, pela análise dos estudos incluídos nesta revisão, sugere-se que o coronavírus e a periodontite se relacionam por intermédio de vias inflamatórias e comorbidades semelhantes, fatores celulares e genéticos comuns que impactam e agravam de forma bidirecional ambas patologias. Ademais, a expressão de ECA2, exacerbada em pacientes com periodontite, pode aumentar a suscetibilidade desses indivíduos ao COVID-19, uma vez que tal enzima é essencial para ligação viral à célula hospedeira. Sendo assim, tal fato ressalta a imperiosidade dos cuidados com a higiene bucal e acompanhamentos odontológicos, além de tratamentos periodontais quando necessário, como um meio profilático ao desenvolvimento de complicações durante uma infecção pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

- Acharya, A. B. et al. Cytokine ratios in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, Índia, v. 11, n. 4, p. 277–278, 2017, PMID: 27989515. DOI 10.1016/j.dsx.2016.12.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27989515/>. Acesso em: 20 mar. 2024.
- Alnomay N. et al. Association between periodontitis and COVID-19 severity in a tertiary hospital: A retrospective cohort study. **Saudi Dent J.**, Arábia Saudita, v. 34, n. 7, p. 623-628, 2022. PMID: 35915835. DOI 10.1016/j.sdentj.2022.07.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35915835/>. Acesso em: 20 mar. 2024.
- Bemquerer L.M. et al. Clinical, immunological, and microbiological analysis of the association between periodontitis and COVID-19: a case-control study. **Odontology**, v. 112, n. 1, p. 208-220, 2023. DOI: 10.1007/s10266-023-00811-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37058199/>. Acesso em: 2 abr. 2024.
- Bertolini M. et al. Doença periodontal na era COVID-19: reservatório potencial e risco aumentado para SARS-CoV-2 . **Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr**, Brasil, v 20, e0134, 2020. DOI: 10.1590/pboci.2020.162. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pboci/a/VSzJmksbPYVkgV4G39HDBFv/>. Acesso em: 20 maio 2024.
- Bohn M.K. et al. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. **Physiology (Bethesda)**, v. 35, n. 5, p. 288-301, PMID: 32783610, 2020. DOI: 10.1152/physiol.00019.2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32783610/>. Acesso em: 5 maio 2024.
- Bouziane A. et al. Global prevalence of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Periodontol**, v. 47, n. 4, p. 406-428, PMID: 32011029, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32011029/>. Acesso em: 15 março 2024.
- Campisi G., Bizzoca M.E., Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. **Head Face Med**, v. 17, n. 1, p. 16, PMID: 33975613, 2021. DOI: 10.1186/s13005-021-00267-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33975613/>. Acesso em: 20 mar. 2024.
- Curtis, M. A. , Diaz, P. I. e VanDyke, T. E. The role of the microbiota in periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 83, n.1, p. 14–25, PMID: 32385883, 2020. DOI: 10.1111/prd.12296. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385883/>. Acesso em: 15 mar. 2024.
- Gardelis P. et al. A pilot clinical and radiographic study on the association between periodontitis and serious COVID-19 infection. **Clin Exp Dent Res.**, v. 8, n. 5, p. 1021-1027, PMID: 35932180, 2022. DOI: 10.1002/cre2.610. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35932180/>. Acesso em: 1 abril 2024.
- Genco, R. J. , & Sanz, M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 7–13, PMID:

32385880, 2020. DOI:10.1111/prd.12344. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385880/>. Acesso em: 20 mar. 2024.

Guardado-Luevanos I. et al. Self-Reported Periodontal Disease and Its Association with SARS-CoV-2 Infection. **Int J Environ Res Public Health**, v. 19, n. 16, PMID: 36011941 2022. DOI: 10.3390/ijerph191610306. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36011941/>. Acesso em: 2 abril 2024.

Guo Y.R. et al. A origem, transmissão, e terapias clínicas no surto de doença de coronavírus 2019 (COVID-19): uma atualização sobre o status. **Mil. Med. Res.** v.7, n.1, p. 11, PMID:32169119, 2020. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169119/>. Acesso em: 15 mar 2024.

Gupta S. et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. **Clin Oral Investig.** v. 26, n. 2, p. 1361-1374, PMID: 34448073, 2021. DOI: 10.1007/s00784-021-04111-3. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34448073/>. Acesso em: 20 mar. 2024.

Gupta S. et al. Validation of a noninvasive aMMP-8 point-of-care diagnostic methodology in COVID-19 patients with periodontal disease. **Clin Exp Dent Res**, v. 8, n. 4, p. 988-1001, PMID: 35818743, 2022. DOI: 10.1002/cre2.589. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35818743/>. Acesso em: 20 mar. 2024.

Gupta S, Mohindra R. et al. SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid. **J Dent Res.** v. 100, n. 2, p. 187-193, PMID: 33138663, 2021. DOI: 10.1177/0022034520970536. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33138663/>. Acesso em: 25 abril 2024.

Hajishengallis G e Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. **Nat Rev Immunol**, v. 21, n. 7, p. 426-440, PMID: 33510490, 2021. DOI: 10.1038/s41577-020-00488-6. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33510490/>. Acesso em: 5 maio 2024.

Hayata M. et al. The Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* Induced Proinflammatory Cytokine Production by Human Respiratory Epithelial Cell Lines and in the Lower Respiratory Organs in Mice. **Cell Physiol Biochem.** v. 53, n.1, p. 49-61, PMID: 2019. DOI: 10.33594/000000120. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169991/>. Acesso em: 21 maio 2024

Hoffmann M. et al. A entrada nas células SARS-CoV-2 depende de ACE2 e TMPRSS2 e é bloqueada por um inibidor de protease clinicamente comprovado. **Célula** . 181(2),271–280, 2020. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/issue?pii=S0092-8674\(19\)X0009-4](https://www.cell.com/cell/issue?pii=S0092-8674(19)X0009-4) . Acesso em:23 maio 2024.

Huang C. et al. Características clínicas de pacientes infectados com o novo coronavírus de 2019 em Wuhan. **China. Lanceta**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, PMID: 31986264, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>. Acesso em:13 mar 2024.

Kalsi R. et al. Correlation of COVID-19 with severity of periodontitis-A clinical and biochemical study. **Indian J Dent Res.**, v. 33, n. 3, p. 307-312, PMID:36656194,

2022. DOI:10.4103/ijdr.ijdr_1168_21. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36656194/>. Acesso em: 21 mar 2024.

Kassebaum, N. J. et al. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: A systematic review and meta-regression. **Journal of Dental Research**, v. 93, n. 11, p. 1045–1053, PMID: 25261053, 2014. DOI:10.1177/0022034514552491. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261053/>. Acesso em: 13 mar 2024.

Könönen E., Gursoy M. e Gursoy UK. Periodontite: uma doença multifacetada dos tecidos de suporte dentário. **J. Clin. Med.**, v. 8, n. 8, p.1135, PMID:31370168, 2019. DOI: 10.3390/jcm8081135. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370168/>. Acesso em: 21 mar 2024.

Koppolu, P. et al. Associação entre gravidade de COVID-19, saúde periodontal e doença na subpopulação de Riade. **International Journal of Mycobacteriology**, v. 12, n. 1, p. 33-37, 2023. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_236_22. Disponível em:
https://journals.lww.com/ijmy/fulltext/2023/12010/association_between_severity_of_covid_19,.6.aspx. Acesso em: 2 abril 2024.

Larvin H. et al. Additive Effect of Periodontal Disease and Obesity on COVID-19 Outcomes. **J Dent Res**. v. 100, n. 11, p. 1228-1235, PMID: 34271846, 2021. DOI: 10.1177/00220345211029638. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34271846/>. Acesso em: 4 mar. 2024.

Marouf N. et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. **J Clin Periodontol**, v.48, n. 4, p. 483-491, PMID:/, 2021. DOI: 10.1111/jcpe.13435. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527378/>. Acesso em: 12 mar. 2024.

Meng Z. et al. Association between periodontitis and COVID-19 infection: a two-sample Mendelian randomization study. **PeerJ**, PMID: 36718446, 2023. DOI: 10.7717/peerj.14595. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36718446/>. Acesso em 16 mar. 2024.

Moradi et al. Association between the severity of periodontitis, COVID-19, C-reactive protein and interleukin-6 levels in hospitalized patients: a case–control study. **BMC Oral Health**. v. 23, n. 1, p. 556, PMID:37568161, 2023. DOI: 10.1186/s12903-023-03270-x. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37568161/>. Acesso em: 3 mar. 2024.

Moradi et al. Hematologic tests and their association with the severity of COVID-19 and periodontitis in hospitalized patients: a case-control study. **BMC Oral Health**, v. 23, n. 1, p. 473, PMID: 37434176, 2023. DOI: 10.1186/s12903-023-03208-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37434176/> . Acesso em: 2 mar. 2024.

Ohnishi T. et al. Periodontitis promotes the expression of gingival transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), a priming protease for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), **J Oral Biosci**, v. 64, n. 2, p. 229-236, PMID:35472469, 2022. DOI: 10.1016/j.job.2022.04.004. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35472469/>. Acesso em: 5 mar. 2024.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. **World Health Organization**, p. 1-1, 2020. Disponível em:

<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 19 maio 2023.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Director-General's opening remarks at the media briefing. **World Health Organization**, p.1-1, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-5-may-2023>. Acesso em: 19 maio 2023.

Qin D. et al. The underlying molecular mechanisms and biomarkers between periodontitis and COVID-19. **BMC Oral Health**, v. 23, n. 1, p. 524, PMID: 37495990, 2023. DOI: 10.1186/s12903-023-03150-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37495990/>. Acesso: 10 mar. 2024.

Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. **Int J Oral Sci.**, v. 11, n. 3, p. 30, PMID: 31685798, 2019 doi: 10.1038/s41368-019-0064-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31685798/>. Acesso em: 2 abril 2024.

Pascolo L. et al. TMPRSS2 and ACE2 Coexpression in SARS-CoV-2 Salivary Glands **Infection. J Dent Res**, v. 99, n. 10, p. 1120-1121, PMID:32479133, 2020. DOI:10.1177/0022034520933589. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479133/>. Acesso em: 2 mar. 2024.

Raisanen I.T. et al. Periodontal disease and targeted prevention using aMMP-8 point-of-care oral fluid analytics in the COVID-19 era. **Med Hypotheses**, v. 144, p. 110276, PMID: 33254580, 2020. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110276. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33254580/>. Acesso em 1 de abril de 2024.

Said K.N. et al. Association of periodontal therapy, with inflammatory biomarkers and complications in COVID-19 patients: a case control study. **Clin Oral Investig.**, n. 11, p. 6721-6732, PMID: 35906340, 2022. DOI: 10.1007/s00784-022-04631-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35906340/>. Acesso em: 2 abril 2024.

Sari A., Bilmez Z.Y. Effects of Coronavirus (COVID-19) Fear on Oral Health Status. **Oral Health Prev Dent.** n. 1, p. 411-423, PMID: 34505495, 2021. DOI 10.3290/j.ohpd.b1870377. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34505495/>. Acesso em : 29 mar 2024.

Sari A., Dikmen N.K., Nibali L. Association between periodontal diseases and COVID-19 infection: a case-control study with a longitudinal arm. **Odontology**, v. 111, n. 4, p. 1009-1017, PMID: 36867280, 2023. DOI: 10.1007/s10266-023-00797-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36867280/>. Acesso em: 1 abril 2024.

Shen Z. et al. Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019. **Clin Infect Dis**, v. 71, n. 15, p.

713-720, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa203. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32129843/>. Acesso em: 2 abril 2024.

Takahashi Y. et al. Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 and Proinflammatory Cytokines Induced by the Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* in Human Respiratory Epithelial Cells. **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 3, p. 1352, 2021. DOI: 10.3390/ijms22031352. Disponível em: https://journals.lww.com/inpc/fulltext/2019/06020/effects_of_chronic_periodontitis_in_serum_ferritin.2.aspx#:~:text=Results%3A,patients%20was%20statistically%20highly%20significant. Acesso em: 1 abril 2024.

Thounaojam, N. Effects of chronic periodontitis in serum ferritin levels before and 1 month after nonsurgical periodontal therapy: An intervention study. **International Journal of Preventive and Clinical Dental Research**, v. 6, n. 2, 2019. DOI:10.4103/inpc.Inpc_29_19. Disponível em: https://journals.lww.com/inpc/fulltext/2019/06020/effects_of_chronic_periodontitis_in_serum_ferritin.2.aspx#:~:text=Results%3A,patients%20was%20statistically%20highly%20significant. Acesso em: 5 mar. 2024.

Wang Y. et al. Periodontal disease increases the host susceptibility to COVID-19 and its severity: a Mendelian randomization study. **J Transl Med**, v.19, n. 1, p. 528, 2021. DOI: 10.1186/s12967-021-03198-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34952598/>. Acesso em: 5 mar. 2024.

Yang X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **Lancet Respir Med**, v. 8, n. 5, p. 475-481, PMID:32105632, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105632/>. Acesso em 12 mar 2024.

Zhang C. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. **Int J Antimicrob Agents**, v. 55, n. 5, p. 105954, PMID: 32234467, 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234467/>. Acesso em: 5 abril 2024.

Zhang C. et al. Potential links between COVID-19 and periodontitis: a bioinformatic analysis based on GEO datasets. **BMC Oral Health**, v. 22, n. 1, p. 520, 2022. DOI: 10.1186/s12903-022-02435-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36414950/>. Acesso: 2 abr. 2024.