

RELAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COM A COVID-19: UMA REVISÃO EM LITERATURA

RELATIONSHIP OF PERIODONTAL DISEASE WITH COVID-19: A LITERATURE REVIEW

ROSTIROLA, Leila Vergal¹; PARDINHO, Fabricio Rodrigues¹; TOGNETTI, Valdineia Maria²; ZAGO, Patrícia Maria Wiziack²;

¹Graduandos do Curso de Odontologia – Universidade São Francisco;

²Professoras do Curso de Odontologia – Universidade São Francisco.

leilavergal@gmail.com

RESUMO. O primeiro caso da Covid-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi relatado na China em dezembro de 2019. Os sintomas mais frequentemente relatados pelos portadores do vírus são: febre, tosse seca, dor de garganta, dispneia, anosmia e ageusia. Em casos mais severos, pode evoluir para pneumonia, insuficiência renal e morte. A periodontite, uma manifestação infecto-inflamatória, derivada da colonização de bactérias patogênicas na película adquirida, tem expressão clínica dependente da composição e carga bacteriana e, resposta imunológica do hospedeiro. Diante do atual cenário pandêmico, bem como da alta prevalência da doença periodontal, há necessidade de compreendermos as formas e repercussões advindas da associação destas doenças. Essa revisão de literatura se propôs a discutir algumas proposições de correlação e seus desdobramentos sistêmicos no indivíduo acometido por ambas as doenças. Os resultados obtidos com a pesquisa apontaram que há abundante expressão de receptores da enzima angiotensina 2 (ECA 2) na cavidade oral, que funcionam como entrada primária para a infecção pelo vírus SARS-CoV-2. As bolsas periodontais atuam como nicho ecológico para o vírus e pacientes com doença periodontal e COVID-19 costumam apresentar respostas inflamatórias exacerbadas que resultam em agravamento de condições sistêmicas. Concluiu-se que pacientes portadores de doença periodontal estão associados à uma resposta inflamatória que pode ser ampliada para todo o corpo e isso é o principal motivo da associação da doença periodontal com o agravamento de outras condições sistêmicas, como a COVID-19. **Palavras-chave:** Periodontite, Covid-19, SARS-CoV-2

ABSTRACT. The first case of Covid-19, a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, was reported in China in December 2019. The symptoms most frequently reported by carriers of the virus are fever, dry cough, sore throat, dyspnea, anosmia, and ageusia. In more severe cases, it can progress to pneumonia, kidney failure, and death. Periodontitis, an infectious-inflammatory manifestation, derived from the colonization of pathogenic bacteria in the acquired pellicle, has a clinical expression that depends on the composition and bacterial load, and on the host's immune response. In view of the current pandemic scenario, as well as the high prevalence of periodontal disease, there is a need to understand the forms and repercussions arising from the association of these diseases. This literature review aimed to discuss some propositions of correlation and its systemic developments in individuals affected by both diseases. The results obtained from the research pointed out that there is abundant expression of angiotensin 2 enzyme receptors (ACE 2) in the oral cavity, which act as the first entrance for infection by the SARS-CoV-2 virus. Periodontal pockets act as an ecological niche for the virus, and patients with periodontal disease and COVID-19 often exhibit exacerbated inflammatory responses that result in worsening of systemic conditions. It was concluded that patients with periodontal disease are associated with an inflammatory response that can be amplified to the whole body

and this is the main reason for the association of periodontal disease with the aggravation of other systemic conditions, such as COVID-19.

Keywords: Periodontitis, Covid-19, SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

No ano de 2020 a COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia global. O primeiro caso foi relatado na China, em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan (BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020; BALAJI et al., 2020). Desde então, foi se disseminando por todos os continentes e países, fazendo milhares de vítimas e levando a OMS a declarar emergência mundial de saúde pública (TAN; YANG, 2020). A infecção pelo vírus tem um diferencial, no qual sua disseminação pode ocorrer entre indivíduos assintomáticos, com período de incubação que pode alcançar até 24 dias. A principal forma de disseminação da COVID-19 ocorre por transmissão direta, quando há contato com mucosas, boca e nariz, gotículas respiratórias ou saliva do espirro ou tosse da pessoa contaminada (ATHER et al., 2020; PENG et al., 2020).

Indivíduos infectados após o contato com o vírus podem apresentar quadros sintomatológicos variáveis. Os sintomas mais frequentes relatados pelos portadores do vírus SARS-CoV-2 de modo geral são: febre, tosse seca, dor de garganta, dispneia, anosmia e ageusia, sendo estes, considerados como casos leves (BADRAN et al., 2020; MARTELLI-JUNIOR et al., 2020). Já em casos graves, geralmente são acometidos pela síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse e choque séptico, levando a danos a vários órgãos (MAROUF et al., 2020). À medida que a doença progride pode evoluir para pneumonia, insuficiência renal e até mesmo à morte (SABINO-SILVA; JARDIM; SIQUEIRA, 2020). A maior parte dos pacientes com complicações graves do COVID-19 tem condições subjacentes como obesidade, diabetes e hipertensão, sendo estas, as situações que levam aos desfechos mais desfavoráveis em pacientes portadores da COVID-19 sob internação (BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020).

Por outro lado, tem-se a periodontite ou doença periodontal (DP) uma doença predominantemente crônica, caracterizada como uma manifestação infecto-inflamatória. A DP é derivada da colonização de bactérias patogênicas na película adquirida da superfície dentária, resultando na formação do biofilme, o agente etiológico. Como consequência de sua progressão há a perda dos tecidos de sustentação do dente. Sua expressão clínica é dependente da composição das bactérias colonizadoras, da carga bacteriana e da resposta imunológica do hospedeiro frente a esses microrganismos patogênicos (NEWMAN et al., 2020).

A mais recente classificação das doenças periodontais, definida por Caton et al. (2018) identifica três formas de periodontite: periodontite necrosante, periodontite como manifestação de doença sistêmica e as formas da doença anteriormente reconhecidas como “crônica” ou “agressiva”, agora são agrupadas em um único grupo, “periodontite”. Em relação ao estadiamento da doença periodontal foi agrupado em estágios de números “1 a 4” que é determinado após a consideração de algumas variáveis como: quantidade e porcentagem de perda óssea, profundidade de sondagem, presença e extensão de defeitos ósseos angulares, envolvimento de furca, mobilidade dentária e perda do elemento dental devido à periodontite. A classificação ainda inclui três níveis (grau A – baixo risco, grau B – moderado risco, grau C – alto risco de progressão) e engloba, além de aspectos relacionados à progressão da periodontite, o estado geral de saúde e outras exposições como tabagismo ou nível de controle metabólico em portadores da diabetes.

À luz de crescentes e novos estudos acerca da COVID-19, vem surgindo hipóteses que sugerem correlações entre estas condições, doença periodontal (DP) e COVID-19. No entanto, os estudos acerca desta possível associação entre DP/COVID-19 ainda são escassos, e dentre os existentes, variadas são as hipóteses de vias indicativas e/ou sugestivas de correlação.

Diante do exposto, verifica-se a necessidade de uma melhor compreensão sobre essa correlação. Assim sendo, essa revisão de literatura se propôs a discutir algumas hipóteses da relação entre a doença periodontal e a COVID-19, buscando compreender os indícios de que COVID-19 e periodontite juntas, poderiam determinar agravamento do quadro sistêmico da doença viral.

METODOLOGIA

O presente estudo realizou uma revisão narrativa de literatura utilizando artigos científicos, de língua inglesa, coletados na base de dados PubMed. Os descritores foram utilizados no formato de operadores booleanos, sendo eles: “COVID-19” OR “SARS-COV-2” OR “coronavirus disease 2019” AND “periodontal disease” OR “periodontitis”. Adicionalmente, foram selecionados artigos de língua portuguesa na base de dados do Google Acadêmicos. Foi feito uso dos mesmos descritores e operadores booleanos, dessa vez, traduzidos para o português. Para a seleção e inclusão dos estudos, fez-se uso dos critérios a seguir: a) incluir hipóteses e/ou evidências de correlação entre a periodontite e a COVID-19 e b) datar, inicialmente, do período da descoberta do vírus até maio de 2021. Após a leitura dos resumos, de todos os artigos selecionados, foram excluídos os que não se enquadraram nos critérios de delimitação do tema, já supracitados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pacientes com periodontite grave, quando comparados com pacientes saudáveis, conforme um estudo de caso-controle, apresentaram uma inflamação sistêmica de baixo grau, mas marcado por quadros de leucocitose devido ao aumento de neutrófilos e linfócitos circulantes. Situação que pode ser reflexo de um estímulo inflamatório sistêmico crônico. Esses pacientes apresentam risco aumentado de desenvolver um conjunto de fatores metabólicos, definido como uma síndrome que predispõe ao diabetes e doenças cardiovasculares. Isto pois, doenças infecciosas crônicas, como a periodontite, podem alterar fatores metabólicos individuais e a carga inflamatória sistêmica, predispondo a condições sistêmicas mais graves (NIBALI et al., 2007).

Distúrbios sistêmicos que afetam a função de neutrófilos, monócitos, macrófagos e linfócitos resultam na produção ou atividade alteradas de mediadores inflamatórios do hospedeiro. Essas alterações podem manifestar-se clinicamente sob a forma de início precoce da destruição periodontal ou por uma velocidade mais rápida de destruição que ocorreria na ausência desses distúrbios. Evidências também têm mostrado o lado oposto da relação entre saúde sistêmica e saúde bucal: os efeitos potenciais das doenças periodontais inflamatórias em uma ampla gama de sistemas orgânicos (NEWMANN et al.; 2020, p. 225).

De forma geral, a cavidade bucal representa um ambiente de comunicação direta com as vias aéreas e, assim, funciona como um potencial reservatório para patógenos pulmonares. Os mecanismos da infecção respiratória podem ser: aspiração para os pulmões de patógenos

orais capazes de causarem pneumonia, colonização do biofilme oral por patógenos respiratórios que posteriormente são aspirados e o aumento do volume bacteriano nas vias aéreas superiores devido à presença de patógenos periodontais. Muitas bactérias presentes em bolsas periodontais já foram isoladas em pulmões infectados (MOJON et al., 2002).

Bolsas periodontais como reservatórios do SARS-CoV-2

O sulco gengival é uma condição anatômica de normalidade formada pela gengiva marginal ou livre. Clinicamente, se após sondagem for observado aumento da profundidade do sulco, ou seja, se o espaço fisiológico for ultrapassado, há indicação de formação de bolsa periodontal. As bolsas periodontais são resultado da migração apical patológica do epitélio gengival, havendo perda de inserção tecidual associada à perda de osso alveolar, caracterizando assim a manifestação clínica da periodontite. Essas bolsas periodontais representam um ambiente favorável para o estabelecimento e disseminação de microrganismos via cavidade oral (BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020). Acredita-se que a existência de relações simbióticas entre micro-organismos gengivais pode ser uma razão para a alta proliferação viral no sulco gengival. Nessa situação, os vírus modulam o ambiente local auxiliando na retenção de colônias bacterianas (WANG et al., 2004).

As bolsas periodontais podem estar infectadas pelo SARS-CoV-2 diretamente através das células do epitélio gengival expostas à cavidade oral, como por migração do vírus via corrente sanguínea ou até mesmo por meio das células imunes infectadas presentes na inflamação periodontal (BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020). A literatura já reconhece as bolsas periodontais como reservatório para espécies virais do herpes simples - HSV, do citomegalovírus humano - HCMV e do vírus epstein-barr – EBV (PARRA; SLOTS, 1996; PALLOS et al., 2020). E, há evidências de que RNAs virais do tipo SARS-CoV-2 foram observados na saliva de pacientes mesmo antes de alterações pulmonares serem detectadas (WANG et al., 2004).

Expressão oral de receptores para SARS-CoV-2

Sob a perspectiva da expressão oral de receptores para SARS-CoV-2, sabe-se que a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), considerada a principal receptora celular do vírus, se encontra amplamente presente no epitélio gengival (XU et al., 2020; ZOU et al., 2020). Foi observado que em indivíduos com COVID-19, os receptores ECA2 foram encontrados na cavidade oral em quantidade comparáveis àquelas encontradas no epitélio pulmonar (CHAO; ZHENG, 2020).

O mecanismo de ação da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 se dá através de seu componente glicoproteico S (espícula) que se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). A partir disso, a serina protease TMPRSS2 cliva a proteína S e, desta forma, possibilita a entrada do vírus nas células. Além disso, a enzima conversora de angiotensina 2 tende a ser coexpressa com a serina protease TMPRSS2, sugerindo que o mecanismo de ação/infecção do vírus SARS-CoV-2 possa ser potencializado (HOFFMANN et al., 2020).

Mediadores inflamatórios

Pacientes com COVID-19 grave e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), geralmente apresentam uma resposta imune exacerbada, caracterizada por níveis

excessivos de citocinas pró-inflamatórias e danos teciduais generalizados, a chamada Síndrome da Tempestade de Citocinas. Da mesma forma, demais marcadores inflamatórios como o dímero D, proteína C reativa (PCR) e ferritina estão frequentemente elevados nesses indivíduos (MAROUF et al., 2021). Siddharthan; Naing; Arfah (2020) observaram que a resposta inflamatória de células T-helper 17, presentes na tempestade de citocinas, induz aumento do edema pulmonar, danificando o tecido e elevando a infecção causada por SARS-CoV-2 no órgão. Pacientes com comorbidades, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares, quando associadas à presença de periodontite possuem taxa de agravamento e mortalidade de COVID-19 aumentadas. Isto pois, a aspiração de bactérias periodontopatogênicas induziria a expressão da enzima conversora de angiotensina 2 e produção de citocinas inflamatórias na parte inferior trato respiratório (TAKAHASHI et al., 2021; MAROUF et al., 2021).

Segundo Marouf et al. (2021), em seu estudo de caso-controle, pacientes portadores de periodontite apresentaram um risco 8,8 vezes maior de morte por COVID-19, além de 3,5 vezes mais chance de hospitalização devido à doença e 4,5 vezes mais chance de precisarem de ventilação mecânica. De acordo com os artigos analisados, a relação da Covid-19 e periodontite se pauta nas seguintes situações: bolsas periodontais funcionando como reservatório do vírus SARS-CoV-2, atividade de mediadores inflamatórios da cavidade oral superativando a resposta sistêmica de indivíduos acometidos pelos vírus SARS-CoV-2 e na abundante expressão de receptores do tipo angiotensina 2 na cavidade oral.

A doença periodontal está associada à uma resposta inflamatória que pode ser ampliada para todo o corpo e isso é o principal motivo da associação da doença periodontal e outras condições sistêmicas, como a COVID-19. O início da Síndrome da Tempestade de Citocinas pode ser impulsionado pelo SARS-CoV-2 de maneira semelhante ao mecanismo de ação das bactérias periodontopatogênicas. Os níveis mais elevados de citocinas, que são encontrados no tecido gengival inflamado, em um paciente com periodontite, replicam em nível de citocinas sistêmicas a partir da tempestade de citocinas, tendo papel na definição de quadros mais graves da COVID-19, como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. Sendo que, os pacientes podem reduzir o risco de periodontite a partir de uma adequada higiene bucal. (SIDDHARTHAN; NAING; ARFAH, 2020; MAROUF et al. 2021; WANG et al., 2004).

Após a invasão celular viral, ainda sob a perspectiva da Síndrome da Tempestade de Citocinas, segundo Siddharthan; Naing; Arfah (2020), em questão de horas, ocorre a produção de citocinas inflamatórias. E, esse aumento na concentração plasmática resulta no recrutamento de outras células inflamatórias, provocando aumento positivo dos mecanismos de inflamação (LIN et al., 2019). Essa situação, associada a quadros de periodontite, que possui vias de ativação semelhantes, gera uma superativação imune resultando na ordem de lesões graves teciduais. Intensificando ambos os quadros de periodontite e COVID-19 em termos de severidade (BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020).

A bolsa periodontal serviria como um reservatório para o vírus em termos de sobrevivência e garantiria uma potencial via de infecção pelo SARS-CoV-2, devido aos abundantes receptores para a enzima conversora de angiotensina 2 ali presentes. Isto pois, o início da infecção é pautado pela afinidade do vírus por receptores de membrana específicos. Sabe-se que a invasão celular pelo Sars-CoV-2 ocorre em tecidos, como o epitélio oral, que expressam receptores para a enzima conversora de angiotensina 2 (BOTROS; IYER; OJCIUS, 2020; LIN et al., 2019; MAROUF et al., 2020).

Dessa forma, o ambiente de sulco gengival é local propício a perpetuação, reservatório e também disseminação, devido à presença abundante de inibidores ACE2 no epitélio oral, funcionando como porta de entrada para instalação da infecção. Via indicativa de que o sulco gengival seja um nicho ecológico para o vírus SARS-CoV-2 (XU et al., 2020; ZOU et al., 2020;

CHAO; ZHENG, 2020). Ainda serão necessários muitos estudos futuros para confirmar precisamente essas relações, dada a história muito recente de humanos como hospedeiros desse vírus.

CONCLUSÃO

Conclui-se que indivíduos com doença periodontal predisõem a respostas inflamatórias exacerbadas que levam a situações de carga inflamatória sistêmica aumentadas resultando em quadros mais severos de Covid-19. A cavidade oral atua como porta de entrada para essa infecção via abundante expressão de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e as bolsas periodontais se caracterizam como nicho ecológico para o vírus SARS-CoV-2. Terapias periodontais e manutenção de higiene oral adequadas por parte do paciente, poderiam interferir nessa resultante de agravamento. Contudo, mais estudos precisam ser conduzidos para comprovação dessas relações.

REFERÊNCIAS

- ATHER, A.; PATEL, B.; RUPAREL, N. B.; DIOGENES, A.; HARGREAVES, K. M. Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Implications for Clinical Dental Care. **J Endod**, v. 46, n. 5, p. 584-95, 2020.
- BADRAN, Z.; GAUDIN, A.; STRUILLOU, X.; AMADOR, G.; SOUEIDAN, A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? **Med Hypotheses**, v. 143, n. 109907, 2020.
- BALAJI, T. M.; VARADARAJAN, S.; RAO, U. S. V.; RAJ, A. T.; PATIL, S.; ARAKERI, G.; BRENNAN, P. A. Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. **Med Hypotheses**, v. 144, n. 109936, 2020.
- BOTROS, N.; IYER, P.; OJCIUS, D. M. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? **Biomed J**, v. 43, n. 4, p. 325-27, 2020.
- CATON, J.G.; ARMITAGE, G.; BERGLUNDH, T.; CHAPPLE, I. L. C.; JEPSEN, S.; KORNMAN, K. S.; MEALEY, B. L.; PAPAPANOU, P. N.; SANZ, M.; TONETTI, M. S. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. **J Clin Periodontol**, v. 45, n. 20, p. S1-8, 2018.
- CHAO, W.; ZHENG, M. Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor of COVID-2019, has significant expression in nasal and mouth tissue, and is co-expressed with TMPRSS2 and not co-expressed with SLC6A19 in the tissues. **In review**, 2020.
- HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; KRUGER, N.; HERRLER, T.; ERICHSEN, S.; SCHIERGENS, T. S.; HERRLER, G.; WU, N.; NITSCHKE, A.; MULLER, M. A.; DROSTEN, C.; POHLMANN, S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p 271-80, 2020.

LIN, S.; ZHAO, Y.; ZHOU, D.; ZHOU, F., XU, F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome. **Genes & Diseases**, v. 7, n. 4, p. 520-27, 2020.

MAROUF, N.; CAI, W.; SAID, K. N.; DAAS, H.; DIAB, H.; CHINTA, V. R.; HSSAIN, A. A.; NICOLAU, B.; SANZ, M.; TAMIMI, F. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. **J Clin Periodontol**, v. 48, n. 4, p. 483-91, 2020.

MARTELLI-JÚNIOR, H.; MACHADO, R. A.; MARTELLI, D. R. B.; COLETTA, R. D. Dental journals and coronavirus disease (COVID-19): A current view. **Oral Oncol**, v. 106, p. 104664, 2020.

MOJON, P. Association Oral Health and Respiratory Infection. **Journal of the Canadian Dental**, v. 68, n. 6, p. 340-45, 2002.

NIBALI, L.; D'AIUTO, F.; GRIFFITHS, G.; PATEL, K.; SUVAN, J.; TONETTI, M. S. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. **Journal of clinical periodontology**, v. 34, n. 11, p. 931-37, 2007.

NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; KLOKKEVOLD, P. R.; CARRANZA, F. A. **Newman e Carranza: periodontia clínica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Gen, 2020. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151253/>>. Acesso em: 17 abr. 2021.

PALLOS, D.; RUIVO, G. F.; FERRARI-JUNIOR, S. H.; PANNUTI, C. S.; PEROZINI, C.; SARMENTO, D. J. S.; PALMIERI, M.; SOUZA, A. C. M. F.; MENDOZA, T. R. T.; DOGLIO, A.; SILVA, P. H. B. Periodontal disease and detection of human herpesviruses in saliva and gingival crevicular fluid of chronic kidney disease patients. **J Periodontol**, v. 91, n. 9, p. 1139-47, 2020.

PARRA, B.; SLOTS, J. Detection of human viruses in periodontal pockets using polymerase chain reaction. **Oral Microbiol Immunol**, v. 11, p. 289-93, 1996.

PENG, X.; XU, X.; LI, Y.; CHENG, L.; ZHOU, X.; REN, B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. **Int J Oral Sci**, v. 12, n. 1, p. 9, 2020.

SABINO-SILVA, R.; JARDIM, A. C. G.; SIQUEIRA, W. L. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. **Clin Oral Investig**, v. 24, n. 4, p. 1619-21, 2020.

SIDDHARTHAN, S.; NAING, N. N.; ARFAH, N. W. Periodontal Disease and COVID 19. **Journal of Pharmaceutical Research International**, v. 32, n. 32, p. 88-91, 2020.

TAKAHASHI, Y.; WATANABE, N.; KAMIO, N.; KOBAYASHI, R.; IINUMA, T.; IMAI, K. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. **J Oral Sci**, v. 63, n. 1, p. 1-3, 2020.

TAN, J.; YANG, C. Prevention and control strategies for the diagnosis and treatment of cancer patients during the COVID-19 pandemic. **Br J Cancer**, v. 123, n. 1, p. 5-6, 2020.

WANG, W. K.; CHEN, S.; LIU, I.; CHEN, Y.; CHEN, H., YANG, C.; CHEN, P.; YEH, S.; KAO, C.; HUANG, L.; HSUEH, P.; WANG, J.; SHENG, W.; FANG, C.; HUNG, C.; HSIEH, S.; HU, H.; CHIANG, Y.; WANG, J.; YANG, P.; CHANG, S. Detection of SARS-associated coronavirus in throat wash and saliva in early diagnosis. **Emerg Infect Dis**, v. 10, n. 7, p. 1213-19, 2004.

XU, H.; ZHONG, L.; DENG, J.; PENG, J.; DAN, H.; ZENG, X.; LI, T.; CHEN, O. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 8, 2020.

ZOU, X.; CHEN, K.; ZOU, J.; HAN, P.; HAO, J.; HAN, Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-CoV infection. **Front Med**, v.14, p. 185-92, 2020.

Publicado em 18/04/2022