

U. PORTO



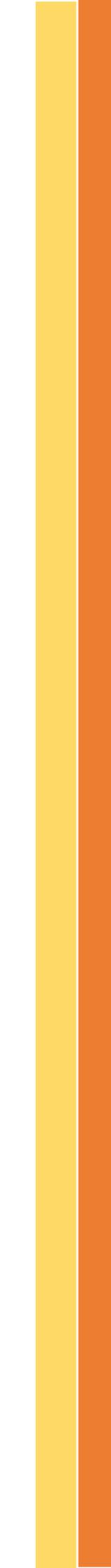
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

COVID-19 e os desafios para a Medicina Dentária: uma revisão sistemática

Inês Peixoto de Carvalho

**Monografia de Investigação
Mestrado Integrado em Medicina Dentária**

Porto, 2021



U. PORTO



FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

COVID-19 e os desafios para a Medicina Dentária: uma revisão sistemática

Inês Peixoto de Carvalho

Autora: Inês Peixoto de Carvalho

Aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Contacto: up201508081@edu.fmd.up.pt

Orientadora: Inês Alexandra Costa Morais Caldas

Professora Associada da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Contacto: icaldas@fmd.up.pt

Porto, 2021

Agradecimentos

Este espaço é dedicado a todos os que me apoiaram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

Começo por agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Inês Alexandra Costa Morais Caldas, pela total disponibilidade e colaboração, a paciência infinita e, por todas as sugestões e ideias fundamentais para a realização deste trabalho.

Um agradecimento especial aos meus pais, pelo apoio constante e por serem sempre o meu maior exemplo, devo-lhes tudo. Ao meu irmão João, pela boa disposição e pelo suporte que sempre me transmitiu durante esta jornada. Ao André, pela ajuda, paciência e carinho de sempre.

Por fim, resta-me agradecer a todos os meus amigos e restante família, pela amizade, por fazerem os meus dias mais felizes, por estarem sempre presentes e serem a melhor fonte de inspiração.

Lista de Abreviaturas:

COVID-19 – Doença coronavírus 2019

SARS-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave de coronavírus 2

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

n – Número da amostra

ACE2 - enzima conversora de angiotensina 2

RT-PCR - reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real

IL-6 – interleucina-6

DTM- Disfunção Temporomandibular

DCV – Doenças cardiovasculares

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

Resumo

Introdução: A COVID-19 causou uma crise de emergência de saúde pública, e o setor da medicina dentária foi igualmente afetado. É necessário conhecer melhor a relação da doença com a cavidade oral e todas as possíveis repercussões e vantagens que a mesma pode trazer.

Objetivos: O objetivo é perceber o papel da infeção pelo vírus SARS-CoV-2 na medicina dentária. Pretende-se o esclarecimento em concreto dos seguintes aspetos: se a COVID-19 causa doença oral; se influencia patologias orais pré-existentes; se aumenta o risco de doença oral; e se o facto de haver doença oral aumenta as consequências da COVID-19.

Adicionalmente, se a COVID-19 pode ser detetada na cavidade oral, e se existem sinais e sintomas da doença que se revelam na mesma, e, ainda, se a saliva pode ser um meio alternativo de diagnóstico.

Materiais e Métodos: Seguiu-se o protocolo de revisão sistemática definido pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews e pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). A pesquisa foi realizada na PubMed, Scopus e Web of Science, com as seguintes combinações de palavras-chaves: *covid-19 and oral health*, *covid-19 and oral symptom*.

Resultados: A estratégia de pesquisa resultou em 53 artigos. A maioria dos estudos referiu a importância da cavidade oral como meio de transmissão e também como meio de diagnóstico. Na generalidade, também citaram sinais e sintomas na cavidade oral, provocados pelo vírus durante ou após a doença, e ainda referem a relação da doença periodontal com a COVID-19.

Discussão: A cavidade oral pode ser um meio de transmissão da doença, mas também representa uma possibilidade de diagnóstico. A infeção por COVID-19 traz consequências relevantes para a cavidade oral, como a disgeusia, e, pode exacerbar algumas doenças. Existe, também, uma estreita relação entre a doença periodontal e a COVID-19, dado que a periodontite parece ser um fator de risco para o aumento de complicações pulmonares em pacientes com COVID-

19. A higiene oral é outro dos fatores de risco a ter em conta, dado que os microrganismos presentes na cavidade oral alcançam o trato respiratório inferior, logo, uma eficiente higiene oral consegue prevenir graves complicações da doença.

Conclusão: O médico dentista deve estar alerta às possíveis consequências orais num paciente infetado, realçar as instruções de higiene oral e atentar à prevenção, diagnóstico e tratamento da doença periodontal. Deve, ainda, estar informado dos sinais e sintomas já conhecidos da infeção, de lesões oportunistas e de sequelas orais, bem como estar atento ao seu aparecimento. As alterações das funções gustativas e das glândulas salivares também são importantes aspetos a ter em conta.

Palavras-chave: *covid-19 and oral health; covid-19 and oral symptom.*

Abstract

Introduction: COVID-19 has caused a public health emergency crisis, affecting the oral health sector as well. Therefore, it is necessary to better understand the relationship between the disease and the oral cavity and all the possible repercussions and advantages that result from this correlation.

Objectives: The objective is to understand the role of the virus infection from the SARS-CoV-2 in dentistry. To do so, the following possibilities will be verified: if COVID-19 causes oral disease, if COVID-19 influences pre-existing oral pathologies, if COVID-19 increases the risk of oral disease, and if the occurrence of an oral disease can increase the consequences of COVID-19.

Furthermore, if COVID-19 can be detected in the oral cavity, and if there are signs and symptoms of the virus that are revealed inside this cavity, and finally, if saliva can be an alternative means of diagnosis.

Materials and Methods: The systematic review protocol defined by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews and PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) was followed. The research was carried out in PubMed, Scopus and Web of Science, with the following combinations of keywords: covid-19 and oral health, covid-19 and oral symptom.

Results: The research strategy resulted in 53 articles.

Most studies mentioned the importance of the oral cavity as a means of transmission and of diagnosis. Essentially, those studies claimed signs and symptoms in the oral cavity, caused by the virus, during, or after the disease. The articles also refer to the relationship between periodontal disease and COVID-19.

Discussion: The oral cavity can be a means of transmitting the disease, but it also represents a possible diagnosis. The COVID-19 infection has relevant consequences for the oral cavity, such as dysgeusia, and can enhance some diseases. There is also a close relationship between periodontal disease and COVID-19 since that periodontitis appears to be a risk factor for the increase in pulmonary complications in patients with COVID-19. Oral hygiene is a risk factor

to be considered, once that the microorganisms present in the oral cavity reach the lower respiratory tract, therefore, an efficient oral hygiene can prevent serious consequences of the disease.

Conclusion: The dentist must be alert to the possible oral consequences in an infected patient, and emphasize the practice of a proper oral hygiene, and pay attention to the prevention, diagnosis and treatment of periodontal disease. The dentist must also be informed of the already known signs and symptoms of the infection, of opportunistic injuries and oral consequences, and paying attention to their emergence. Changes in taste functions and salivary glands are also important aspects to consider.

Keywords: *covid-19 and oral health; covid-19 and oral symptom.*

Índice

1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	2
Estratégia de pesquisa e seleção	2
Extração de dados	2
3. Resultados	4
4. Discussão	14
4.1. Interação do SARS-CoV-2 e a Cavidade oral	14
Papel da ACE2 na infecção SARS-CoV-2.....	14
A saliva e a infecção SARS-CoV-2.....	15
Papel da saúde e higiene/cavidade oral e o seu microbioma e COVID-19	19
4.2. COVID-19 na prática da Medicina Dentária	21
Pontos Fortes e Limitações	25
5. Conclusões	27
6. Referências Bibliográficas	28
7. Anexos	32
Declaração da identificação do autor/Identificação do autor	32
Declaração da estudante para entrega definitiva do trabalho	33
Parecer do Orientador para entrega definitiva do trabalho	34

Índice e Legenda de Figuras

Figura 1 – Fluxograma 1 de seleção do estudo, incluindo o processo de identificação, triagem, avaliação da elegibilidade e inclusão na revisão, bem como as razões para a exclusão de estudos (PRISMA) 4

1. Introdução

Um surto de pneumonia de etiologia desconhecida foi detetado em Wuhan, na China, no final dezembro de 2019. O agente causador da doença foi identificado como um novo coronavírus, posteriormente denominada síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), e a doença foi nomeada doença coronavírus 2019 (COVID-19). (1)

A pandemia de COVID-19 causou uma crise de emergência de saúde pública, conforme foi declarado pela Organização Mundial de Saúde em janeiro de 2020. (2) Esta pandemia teve repercussões em diversas áreas, sendo que a prática da medicina dentária foi extensamente afetada.

O vírus SARS-CoV-2 pode ser encontrado na saliva, dado que as glândulas salivares podem funcionar como um reservatório para o mesmo, sendo, por isso, a saliva uma fonte preocupante de transmissão. (2) Adicionalmente, foram relatados alguns casos de COVID-19 onde se verificaram manifestações orais. (3) Porém, ainda não é perfeitamente conhecido qual o real impacto desta doença na medicina dentária.

O objetivo desta revisão sistemática passa, então, pelo esclarecimento da relação entre a medicina dentária e a infeção por SARS-CoV-2. Pretende-se esclarecer o facto de que a cavidade oral poder ser um meio de transmissão do vírus, como, também, poder ser um meio de diagnóstico. São aprofundados vários aspetos como o facto de a COVID-19 causar sinais e sintomas na cavidade oral, acentuar condições pré-existentes do paciente, e, ainda, o facto de as glândulas salivares funcionarem como um reservatório do vírus, sendo que a colheita de saliva pode realmente ser um método alternativo ao atual diagnóstico. Outro dos objetivos é perceber a relação da doença periodontal e a COVID-19, e de que forma uma higiene oral eficiente, ou a falta dela, podem influenciar o desenrolar da doença. Por fim, outro propósito desta revisão sistemática é esclarecer qual o papel do médico dentista em todas estas relações: entre a infeção pelo SARS-CoV-2 e a sua profissão, e as mudanças acarreta para a mesma.

2. Materiais e Métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica, seguindo o protocolo de revisão sistemática definido pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews e pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), usando um protocolo pré-definido.

Estratégia de pesquisa e seleção

A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Web of Science e Scopus, utilizando-se as seguintes combinações de palavras-chaves: *covid-19 and oral health*, *covid-19 and oral symptom*, sem restrições de data. Apenas se incluíram trabalhos escritos em inglês ou português.

Os artigos foram selecionados por relevância, primeiramente por análise do título, de seguida pelo resumo, e, finalmente, pelo texto, onde serão incluídos apenas os que contenham resposta a pelo menos uma das perguntas colocadas nos objetivos.

Dois autores levaram a cabo a triagem de todos os títulos e resumos, encontrados através da pesquisa nas bases de dados e, em seguida, procederam à triagem do texto completo de forma independente. Nos casos de divergência, o consenso foi alcançado através de discussão dos artigos.

Extração de dados

Dois autores extraíram os seguintes dados de cada estudo incluído: “Reconhece o papel da ACE-2 na infecção SARS-CoV-2?”, “Sinais e Sintomas”, “Infeções concomitantes”, “Sequelas orais”, “Influência na procura de tratamento de patologias malignas ou outro”, “Reconhece o papel da saliva na infecção SARS-CoV-2?”, “Glândulas salivares como possível reservatório do vírus?”, “Apresenta vantagens do diagnóstico salivar?”, “Esfregaço naso/oro faríngeo VS Teste com amostra salivar”, “Reconhece o papel da saúde e higiene

oral/cavidade oral e o seu microbioma e COVID-19” e “Reconhece a relação da periodontite e a COVID-19?”.

3. Resultados

Os termos pesquisados foram "covid-19 and oral health ", " covid-19 and oral symptom". No dia 16 de outubro de 2020, um total de 526 resultados obtidos na Pubmed; entre os dias 5 e 8 de dezembro de 2020, 420 resultados na Web of Science; e nos dias 12 e 13 de dezembro de 2020, 722 resultados na Scopus foram identificados. Foram excluídos 92 duplicados.

Os artigos foram selecionados por relevância, primeiramente por análise do título, PubMed (n=50), Web of Science (n=16), e Scopus (n=19). De seguida pelo resumo, PubMed (n=28), Web of Science (n=13), e Scopus (n=17). E, finalmente, pelo texto, onde foram incluídos apenas os que continham resposta a pelo menos uma das perguntas colocadas nos objetivos, (n=53).

Finalmente, um total de 53 artigos foram incluídos na revisão. Este processo é apresentado no Fluxograma 1.

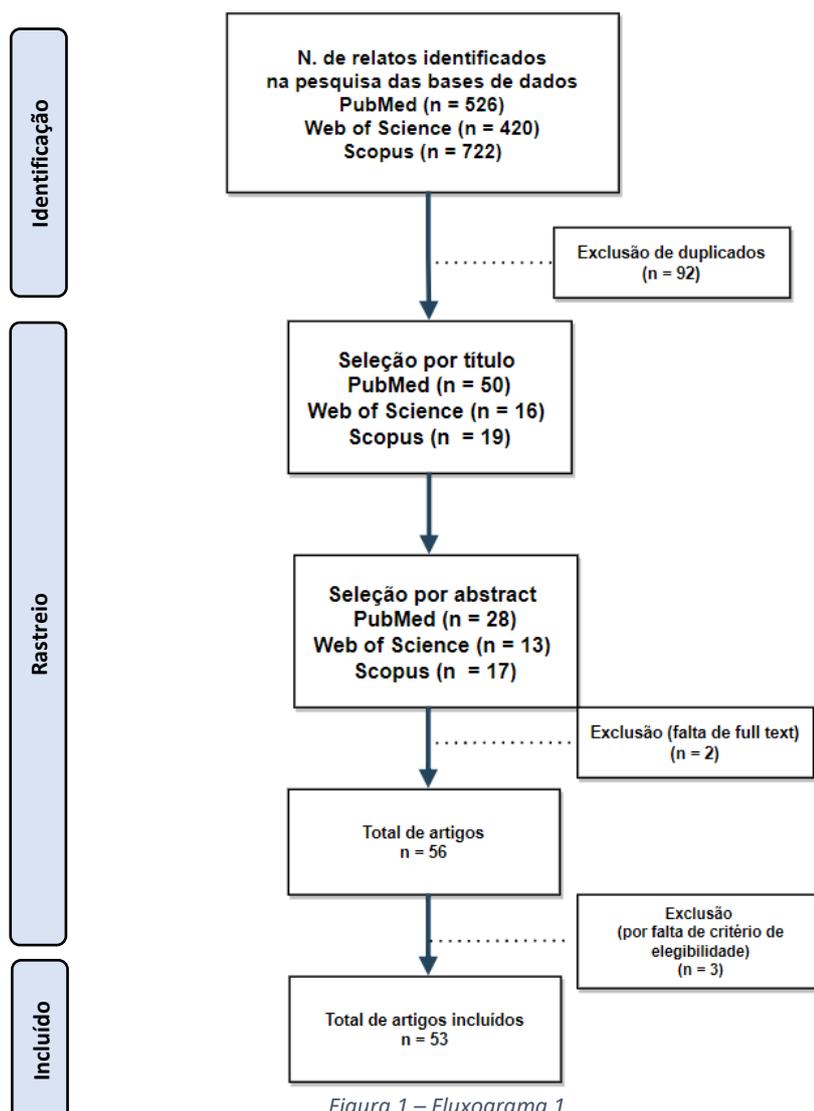


Figura 1 – Fluxograma 1

A tabela seguinte apresenta os dados extraídos de cada estudo, bem como os seus resultados. Cada coluna apresenta os aspetos que foram investigados em cada estudo. Eles são: “Reconhece o papel da ACE-2 na infeção SARS-CoV-2?”; “Sinais e Sintomas”; “Infeções concomitantes”; “Sequelas orais”; “Influência na procura de tratamento de patologias malignas ou outro”; “Reconhece o papel da saliva na infeção SARS-CoV-2?”; “Glândulas salivares como possível reservatório do vírus?”; “Apresenta vantagens do diagnóstico salivar?”; “Esfregaço naso/oro faríngeo VS Teste com amostra salivar”; “Reconhece a relação da periodontite e a COVID-19?”; e “Reconhece o papel da saúde e higiene oral/cavidade oral e o seu microbioma e COVID-19”.

A maioria dos estudos referiu a importância da cavidade oral e manutenção da sua higiene adequada; do papel da ACE2 na entrada do vírus no corpo humano; da saliva e das glândulas salivares aquando da infeção por SARS-CoV-2. Na generalidade, também citaram sinais e sintomas na cavidade oral, provocados pelo vírus durante ou após a doença.

Autores	Papel da ACE-2 na infeção SARS-CoV-2?	Sinais e Sintomas	Infeções concomitantes	Sequelas orais	Influência na procura de trat. de patologias malignas ou outro	Papel da saliva na infeção SARS-CoV-2?	Glândulas salivares como possível reservatório do vírus?	Vantagens do diagnóstico salivar?	Esfregaço naso/oro faríngeo VS Teste com amostra salivar	Relação da periodontite e a COVID-19?	Papel da saúde e higiene/cavidade oral e o seu microbioma e covid-19
Baghizadeh Fini, M, 2020	Sim			Sinais e sintomas inflamatórios nas glândulas salivares. Sialoadenite crónica.		Sim	Sim	Sim	Sim		Sim
Pereira, Luciano José et al., 2020	Sim										

Shervin Molyem et al., 2020	Sim					Sim	Sim			Sim	Sim
Botros, N et al., 2020											Sim
Bajaj, N et al., 2020	Sim					Sim		Sim	Sim		
Amorim Dos Santos, J et al., 2020	Sim	Disgeusia; Petéquias; Ulcerações; Língua geográfica; Xerostomia; Gengivite.	Infeção por HSV-1; Infeções fúngicas; Infeção por <i>Candida Albicans</i> .								Sim
Dziedzic, A et al., 2020		Estomatite; Úlceras orais; Sensação de boca seca. Produção de saliva anormal.		Desequilíbrio da microbiota oral; Disfunção das glândulas salivares; Disgeusia; Alteração de olfato.	Sim						Sim
Biadsee, A et al., 2020		Disgeusia; Xerostomia; Sensação de queimadura; Dor facial (associada à congestão dos seios nasais).									

Hamid, H et al., 2020	Sim					Sim	Sim	Sim	Sim		
Sampson, V et al., 2020										Sim	Sim
Pitones-Rubio, V et al., 2020	Sim									Sim	Sim
Bhattacharjee, A et al., 2020					Sim						
Harikrishnan, P, 2020	Sim					Sim	Sim	Sim	Sim		
Bao, L et al., 2020											Sim
Song, J et al., 2020	Sim	Alguns sintomas de lesão da glândula salivar.				Sim					
Corchuelo, J et al, 2020		Lesões orofaciais; Sensação de boca seca; Petéquias; Hiperpigmentação de melanina da mucosa oral.	Infeções oportunistas; Infeção por <i>Candida Albicans</i> .								

Guo, X et al., 2020		Úlceras na mucosa oral; Úlceras aftosas recorrentes; Queilite crônica; Lesões nos lábios.									
Gupta, S et al., 2020										Sim	
Ren, Y. F et al., 2020	Sim	Perda do paladar.				Sim					Sim
Chen, L. L et al., 2020	Sim	Disgeusia; Boca seca; Inflamação da boca; Aumento dos gânglios linfáticos nas regiões submandibulares.				Sim		Sim	Sim		Sim
Nechita, A et al., 2020		Cianose dos lábios e da mucosa da cavidade oral; Exacerbação de grande parte da flora microbiana na presença de dentes infetados; Manifestações específicas de doença cardíaca.									
Lopez-Martinez, B et al., 2020						Sim		Sim	Sim		

Pedrosa, M. D et al., 2020	Sim	Hipossalivação; Sensação de boca seca; Disgeusia; Xerostomia; Úlceras orais; Sangramento gengival; Glossite; Dor oral; Halitose.				Sim	Sim				
Sinjari, B et al., 2020	Sim	Hipogeusia; Xerostomia; Sensação de boca seca; Diminuição do fluxo saliva; Úlceras; Gengivite.	Infeções fúngicas; Infeção por HSV-1.			Sim				Sim	Sim
Emodi-Perlman, A et al., 2020				DTM-Disfunção Temporoman dibular; Bruxismo; Dor orofacial.							
Fini, M. B., 2020		Disgeusia.				Sim		Sim			
Bordi, L et al., 2020						Sim		Sim	Sim		
Tapia, R. O. C et al., 2020	Sim	Lesões ulcerativas e vesiculobolhosas.									

Villarreal, I. M et al., 2020		Súbita perda parcial ou completa do olfato e/ou paladar (ageusia e disgeusia).									
Warabi, Y et al., 2020						Sim			Sim		Sim
Risso, D et al., 2020	Sim	Prejudicar sabores mais doces e amargos; Distúrbios ou perda de paladar, como disgeusia, ageusia.									
Azzi, L et al., 2020						Sim		Sim	Sim		
Faria, K. M et al., 2020					Sim						Sim
Addi, R. A et al., 2020	Sim					Sim		Sim	Sim		
Eerar, K et al., 2020	Sim	Distúrbios no paladar.					Sim				Sim

Räsänen, I. T et al., 2020										Sim	Sim
Bertolini, M et al., 2020	Sim									Sim	
Muniz, I. A. F et al., 2020	Sim					Sim		Sim	Sim		
Fantozzi, P. J et al., 2020		Xerostomia; Disfunção gustativa, como disgeusia.									
Bethany E et al., 2020	Sim	Ageusia, hipogeusia e disgeusia.									Sim
Harikrishnan, P, 2020	Sim	Distúrbios do paladar, como ageusia e disgeusia.									
Sinadinos, A et al., 2020		Hipogeusia; Úlceras ou bolhas na cavidade oral; Estomatite recorrente herpética (dor no palato e garganta); Dor na língua; Bolhas na mucosa labial; Gengivite descamativa.									

Xiang, Z et al., 2020	Sim						Sim				Sim
Shamsodin, E, 2020	Sim					Sim					
Seo, M. Y et al., 2020		Disfunção gustativa, como ageusia.									
Sabino-Silva, R et al., 2020						Sim		Sim	Sim		
To, K. K et al., 2020						Sim	Sim	Sim	Sim		
Khurshid, Z et al., 2020						Sim		Sim	Sim		
Wang, C et al., 2020	Sim			Sialoadenite (aguda ou crónica)			Sim				
Han, P et al., 2020	Sim					Sim	Sim	Sim	Sim		

Azzi, L et al., 2020	Sim					Sim		Sim	Sim		
Soldatova, Liuba et al., 2020					Sim						
Wyllie, Anne Louise et al., 2020								Sim	Sim		

Tabela 1 – Dados e resultados extraídos dos 53 estudos incluídos na revisão.

4. Discussão

A pandemia do SARS-CoV2 trouxe inúmeros desafios à medicina. Na medicina dentária, particularmente, foram surgindo questões como o papel da cavidade oral e da saliva e glândulas salivares na infecção por SARS-CoV-2, a comparação de diferentes tipos de diagnóstico e vantagens do diagnóstico salivar, o papel da ACE2 na entrada do vírus no corpo humano, os sinais e sintomas, sequelas orais e infecções concomitantes provocadas pelo SARS-CoV-2 e a relação da periodontite e a COVID-19.

Nesta revisão sistemática, optou-se por dividir essas questões, por tópicos, que passamos a discutir.

4.1. Interação do SARS-CoV-2 e a Cavidade oral

Papel da ACE2 na infecção SARS-CoV-2

Uma das questões importantes no estudo da infecção por SARS-CoV-2 é a porta de entrada do vírus no corpo humano. A entrada do SARS-CoV-2 na célula é induzida pela ligação da proteína spike (S) aos recetores celulares, desencadeada por proteases da célula hospedeira. A proteína S do SARS-CoV-2 liga-se à enzima conversora de angiotensina (ACE2), como o recetor da célula. (4) (5) Assim, a expressão desse recetor nas células pode conduzir as possíveis vias de entrada do vírus no corpo humano. (6) (7)

A ACE2 parece ser, então, o principal recetor para a entrada do vírus, sendo de notar que esta é expressa em vários órgãos do corpo humano, tanto no coração, pulmões, intestino, como na mucosa nasofaríngea, nas glândulas salivares e nas células epiteliais da cavidade oral. Logo, todos esses órgãos são vulneráveis à invasão viral, estando sob alto risco de infecção por COVID-19. (1) (8)

A detecção do vírus na saliva e a disponibilidade de tecidos orais portadores dos recetores ACE2, indicam que a cavidade oral pode ser um importante reservatório de SARS-CoV-2. Esta exerce um papel como porta de

entrada para o vírus, para os tratos respiratório e gastrointestinal, influenciando tanto a infecção quanto aos sintomas clínicos. (9) Portanto, para além das células que expressam o recetor da enzima poderem tornar-se hospedeiras do vírus, podem, ainda, causar reações inflamatórias em órgãos e tecidos relacionados, como a mucosa da língua e as glândulas salivares. (3) (10)

Ora, é possível afirmar que a cavidade oral pode desempenhar um papel ativo na patogénese da COVID-19, dada a elevada expressão de recetores ACE2 nas células epiteliais da mucosa oral, e que o vírus pode ser detetado na cavidade oral. (11) Este recetor da SARS-CoV-2 foi encontrado em vários tecidos da mucosa oral, especialmente na língua e no pavimento da cavidade oral. A expressão de ACE2 também foi observada nas células epiteliais orais e gengivais. (4) (12) (13) (14)

Entre os vários sintomas clínicos, os pacientes infetados pelo SARS-CoV-2 descrevem, dor na língua e disfunção gustativa, incluindo perda de olfato e paladar, o que poderá estar precisamente associada à maior expressão de ACE2 nas células epiteliais da língua ou à possibilidade de infecção direta dos neurónios ou células da glia por SARS-CoV-2. (15) (16)

Em pacientes infetados com o SARS-CoV-2, foram estudadas células epiteliais da glândula salivar com alta expressão de ACE-2, que demonstraram estar infetadas. A expressão ACE2 em glândulas salivares era maior do que nos pulmões, indicando que estas podem ser um alvo para COVID-19 e funcionar com um possível reservatório do vírus, onde a saliva exhibe RNA viral mesmo antes da manifestação da lesão pulmonar. (4) (17) (18) (19)

A verificação da expressão da ACE2 na cavidade oral, saliva e glândulas salivares, torna-as passíveis de serem infetadas pelo SARS-CoV-2, podendo este ser detetado nestes locais. (7)

A saliva e a infecção SARS-CoV-2

Mesmo que a saliva seja atualmente vista como um inimigo na batalha contra a COVID-19, pois é um meio de transmissão de doenças através de gotículas e possivelmente aerossóis, por outro lado, também pode, aparentemente, ser aproveitada como uma vantajosa ajuda na deteção do vírus.

Na verdade, a amostra não invasiva de saliva pode ser um método alternativo e eficaz para melhorar a sensibilidade e precisão da detecção em larga escala do vírus e da imunidade de um indivíduo a este mesmo, diminuindo, significativamente, o risco para profissionais de saúde e pacientes. (20)

Efetivamente, a saliva parece ser um promissor e eficaz método de diagnóstico da COVID-19. (18) Isto porque se reconhecem várias vias diferentes de acesso para a COVID-19 se apresentar e detetar na saliva. Em primeiro lugar, a partir da presença da COVID-19 no trato respiratório inferior e superior que entra na cavidade oral junto com as gotículas de fluídos frequentemente trocadas entre esses órgãos. (20) (21) (22) Em segundo lugar, o vírus existente no sangue pode contactar com a cavidade oral através do fluido crevicular, um exsudado específico da cavidade oral. (20) (21) (22) Por último, a outra forma é por infecção das glândulas salivares maiores e menores, com subsequente libertação de partículas na saliva. (7) (21) (22) As glândulas salivares também funcionam com um possível reservatório do vírus SARS-CoV-2, (2) (5) (17) (18) (20), que podem ser fonte de infecção assintomática. Efetivamente, a taxa positiva de COVID-19 na saliva de pacientes pode exceder cerca de 92%, e o vírus também pode ser cultivado por meio de amostras de saliva. Isso propõe que a propagação de COVID-19 através de infecção assintomática pode vir da saliva contaminada. (17) (18) Estes resultados evidenciam dois importantes papéis da saliva na infecção por SARS-CoV-2: o papel no diagnóstico e o papel no risco de contração da infecção.

Em termos de diagnóstico, o método de colheita de saliva é bastante diferente entre os estudos avaliados. Embora todos avaliem amostras de saliva, as variações na técnica de colheita entre eles tornam-nos distintos. Diferem primeiramente nas técnicas de tossir saliva da garganta, saliva expetorada, técnica de babar ou uso de pipeta, saliva coletada diretamente da glândula salivar, bem como do local onde as amostras foram coletadas, da garganta profunda, cavidade oral ou glândulas salivares. Essas diferenças baseiam-se na composição da saliva avaliada e, por conseguinte, na detecção do vírus na amostra. (7)

Em consonância com os resultados dos estudos e avaliando a possibilidade de detecção do vírus nessas diferentes amostras, a sugestão é que

a saliva da orofaringe profunda apresenta maior possibilidade de identificação do vírus e, conseqüentemente, é capaz de diagnosticar a doença precocemente. Além disso, um estudo, comparando a detecção de SARS-CoV-2 em amostras de nasofaringe e saliva de pacientes confirmados com COVID-19, demonstrou que a sensibilidade da detecção de SARS-CoV-2 na saliva seria comparável aos esfregaços nasofaríngeos no início da hospitalização e seria mais consistente durante período prolongado de hospitalização. (7) (9) (20) (53) Aliás, a saliva foi até considerada mais sensível para a detecção de SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 do que os esfregaços nasofaríngeos. (5)

Há conformidade na possibilidade de detecção da SARS-CoV-2 na saliva, ainda que não haja critério para a técnica de coleta nas pesquisas. Até então, a detecção do SARS-CoV-2 pela saliva parece ser prometedora, apesar dos obstáculos como a técnica, o local da colheita e o tamanho da amostra das pesquisas realizadas até o momento possam apresentar uma limitação para seu uso. (7)

O teste padrão para o diagnóstico de COVID-19 é o ensaio de reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-qPCR) que envolve a amplificação do ácido nucleico do RNA viral, com uma colheita de amostra moderadamente invasiva é realizada. As amostras podem ser coletadas do trato respiratório superior na forma de esfregaços nasofaríngeos ou orofaríngeos. Também podem ser coletados do trato respiratório inferior na forma de secreção expetorada, aspirado endotraqueal ou lavagem bronco alveolar, especificamente para pacientes que apresentam pneumonia. (1) (7) (11) (18) (19) (20) (23) (24)

O uso da saliva como amostra de diagnóstico apresenta inúmeras vantagens: é mais econômico, (7) (17) (18) (19); a colheita é facilmente realizada pelo próprio paciente, (1) (7) (17) (18) (19) (24), o que reduz o risco de transmissão e a possibilidade de infecção cruzada, (1) (7) (17) (18) (19) (21) (22) (24), e a necessidade de profissionais de saúde especializados, (7) (17) (19) (24). É um método não invasivo, quase sem desconforto (17) (1) (7) (22), as amostras são simples/fáceis de obter (7) (17) (18) (24), e os valores de diagnóstico são em tempo real (17) (19).

Este método contornaria as questões relativas a escassez de zaragatoas e equipamentos de proteção individual necessários para o teste COVID-19 convencional, (1), e iria aumentar os números de testes de pacientes e na triagem em massa. (19)

Em termos de risco, a saliva pode apresentar um risco de transmissão de SARS-CoV-2, particularmente em pacientes gravemente doentes, proporcionando assim uma nova visão para os médicos perante a prevenção clínica, diagnóstico e tratamento de COVID-19. (13)

O diagnóstico através dos esfregaços orofaríngeos e nasofaríngeos, para além de implicarem um contacto entre doente e profissional de saúde, e ainda induzirem a espirros e tosse por parte do paciente, o que leva a criação de aerossóis, conduzindo a uma maior taxa de transmissão do vírus. (1) (7) (11) (17) (19) (22) (23) (24) Paralelamente, pode ser um procedimento desconfortável, doloroso ou até provocar sangramento ou conter vestígios de sangue (1) (7) (17) (18) (22) e náuseas (13).

No esfregaço nasofaríngeo, os pacientes precisam inclinar a cabeça até 70 graus para atingir a região pretendida e também podem enfrentar algumas dificuldades se houver qualquer obstrução nasal. O esfregaço orofaríngeo implica uma ampla abertura da boca com depressão da língua e as hipóteses dos pacientes se engasgarem e/ou tossirem durante o procedimento são altas, evidenciando-se o aumento da possibilidade de contágio. (19)

O maior risco de transmissão do SARS-CoV-2 associado aos cuidados de saúde, tanto para pacientes quanto para equipa médica, principalmente em períodos de pandemia, é atribuído à medicina dentária. Os procedimentos envolvem comunicação face a face, muitas vezes em curtas distâncias, com exposição prolongada à saliva, sangue, outros produtos biológicos e instrumentação invasiva, com produção de aerossóis. Portanto, um médico dentista e toda a sua equipa são responsáveis por garantir a segurança que o todo o ato médico exige, e devem ser capazes de colocar em prática todas as normas estabelecidas, no que se refere aos equipamentos de proteção individuais, protocolos de proteção para desinfeção, tipos de biocidas aprovados

e procedimentos de recomendação com mínimo impacto na produção de aerossóis. (25)

Papel da saúde e higiene/cavidade oral e o seu microbioma e COVID-19

Durante o surto global de SARS-CoV-2, numerosos casos são co-infetados com outros microrganismos patogénicos, alguns dos quais se originam na cavidade oral. É necessário explicar o mecanismo do eixo oral-pulmão da co-infecção pulmonar bacteriana-viral durante infeções virais respiratórias e o efeito das intervenções de higiene oral para os pacientes. Os fatores de risco, como higiene oral deficiente, tosse, aumento da inalação e ventilação mecânica, fornecem um caminho para os microrganismos orais entrarem no trato respiratório inferior. Ora, assim, conseguem causar a co-infecção, o que agrava a doença respiratória por meio de mecanismos que envolvem alterações nas citocinas, respostas das células T e efeitos das condições do hospedeiro, como envelhecimento e alterações do microbioma oral devido a doenças sistémicas. (26)

Os pulmões, como a cavidade oral, são frequentemente referidos como uma “comunidade ecológica de organismos comensais, simbióticos e patogénicos”. A mobilização e eliminação microbiana são constantes entre a cavidade oral e os pulmões, permitindo uma distribuição microbiótica saudável. Os pulmões contêm um equilíbrio de surfactantes lipídicos que influenciam a atividade bacteriostática. Esse equilíbrio pode alterar drasticamente durante a doença, permitindo o crescimento excessivo de micróbios e lesões nos pulmões. A infeção respiratória inferior é iniciada pela contaminação do epitélio das vias aéreas inferiores por inalação de microrganismos englobados em gotículas aerossolizadas ou por aspiração de secreções orais associadas à doença oral (contendo microrganismos como *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*). (27)

Existem vários habitats microbiológicos dentro da cavidade oral. No entanto, os habitantes bacterianos primários são *P. intermedia*, *S. mutans*, *F. nucleatum* e *P. gingivalis*. Vários mecanismos foram propostos para explicar o papel potencial das bactérias orais na patogénese de uma infeção respiratória:

1. Aspiração de patógenos orais para os pulmões.

2. As enzimas associadas à doença periodontal podem modificar as superfícies da mucosa para permitir a adesão e colonização de organismos patogénicos respiratórios.
3. As enzimas associadas à doença periodontal podem destruir as películas salivares nas bactérias para impedir a eliminação das superfícies da mucosa.
4. O epitélio respiratório pode ser alterado por citocinas associadas ao periodonto para promover infeção por patogénicos respiratórios. (27)

Uma higiene oral inadequada pode: aumentar o risco de trocas bacterianas entre os pulmões e a cavidade oral, aumentando o risco de infeções respiratórias e complicações bacterianas potencialmente pós-virais (27); aumentar as complicações sistémicas de doenças como a diabetes, doença renal crónica e doença hepática (28); levar a um grande acúmulo de bactérias patogénicas na cavidade oral e distúrbios imunológicos causados pela infeção viral, podem promover infeções bacterianas/fúngicas adicionais, e, portanto, aumentam o risco de pneumonia secundária. (26) Adicionalmente, pode ainda influenciar a duração prolongada da eliminação viral após a recuperação clínica em pacientes com COVID-19. (29) A falta de cuidados de higiene oral, bem como a respiração obrigatória pela boca, ou a hipossalivação podem levar à rápida deterioração da saúde oral e complicações subseqüentes, afetando também as vias respiratórias, semelhante à pneumonia por aspiração. (30)

Por outro lado, a melhoria da higiene oral pode reduzir significativamente a incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes de unidades de cuidados intensivos (27); reduzir a colonização orofaríngea e o risco das complicações respiratórias e diminuir o período de eliminação viral observado, prevenindo internamentos desnecessariamente longos nos hospitais. (29)

No entanto, as diretrizes atuais para o tratamento da COVID-19 raramente enfatizam os cuidados de higiene oral. (29) O médico dentista tem um papel importantíssimo no que toca às instruções de higiene oral, esta deve ser mantida, se não melhorada, durante uma infeção por SARS-CoV-2, a fim de reduzir a carga bacteriana na cavidade oral e o potencial risco de uma superinfeção bacteriana. (27) O aumento da frequência das consultas médico-dentárias

também é um aspeto que pode reduzir o surgimento ou a progressão de doenças respiratórias, e até reduzir as morbilidades causadas pela COVID-19. (28)

4.2. COVID-19 na prática da Medicina Dentária

Tem vindo a ser reportada uma variedade de sinais e sintomas em pacientes infetados pelo SARS-CoV-2. No entanto, não é certo se essas manifestações orais são resultado direto da infeção, ou se estas lesões podem resultar de condições sistémicas do próprio paciente, ou até serem mesmo manifestações secundárias e/ou reações adversas aos tratamentos administrados no curso da doença. (3) (30)

Os sintomas mais comuns da COVID-19 que foram descritos são: disgeusia, hipogeusia, ageusia, xerostomia, sensação de boca seca, úlceras orais e língua geográfica. (3) (5) (10) (12) (13) (15) (21) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39)

A disgeusia é uns dos sintomas mais comuns da doença. (5) (35) (36) Foi sugerido que a diminuição do fluxo salivar e distúrbios dos biomarcadores salivares causam xerostomia, o que tem sido associado a alterações do paladar. Além disso, a neuropatia oral ou a interrupção da transdução neurológica induzida por alterações da composição salivar, é responsável por queixas sensoriais orais e perda da função gustativa. Devem ser consideradas possíveis alterações do paladar como resultado do efeito direto da infeção por SARS-CoV-2 em neurónios sensoriais ou outros componentes do sistema gustativo periférico. (5)

Um possível mecanismo dos distúrbios gustativos e químicos pode resultar da infeção direta de células da língua, além de consequências secundárias de obstrução devido à inflamação ou dano nos nervos cranianos (trigémeo, facial e glossofaríngeo) após a libertação de citocinas inflamatórias. Estas podem ser responsáveis por danificar os recetores gustativos e alterar a sua transdução ou expressão. Também foi levantada a hipótese de que tais respostas imunes à replicação viral do SARS-CoV-2 podem levar a alterações na homeostase celular localizada em células gustativas orais que também

podem ser acompanhadas por deficiência de zinco, resultando em disgeusia. (35)

Também foi sugerido que os sintomas sensoriais associados à COVID-19 podem estar relacionados à inibição da ACE ou à entrada viral mediada pela ACE2 nas células do epitélio olfatório. (37)

Independentemente do mecanismo que leva à disgeusia, o aparecimento súbito de distúrbios do paladar sem causa aparente deve ser reconhecido como uma suspeita importante para COVID-19. A relação entre a duração dos sintomas gustativos e a gravidade da doença COVID-19 pode estar associada à carga viral na cavidade oral. (15)

A xerostomia é outro dos grandes sinais da infecção. Porém, parece estar relacionada com a terapia medicamentosa do paciente (como, antidepressivos, antipsicóticos, anticolinérgicos, anti-hipertensivos, anti-histamínicos e barbitúricos, entre outros). Por outro lado, também pode estar relacionada com a idade. Sabe-se que a infecção por SARS-CoV-2 é mais grave em indivíduos com mais de 50 anos de idade e com a presença de comorbidades associadas, como diabetes, problemas cardiovasculares e doenças que envolvem o sistema nervoso. O fluxo salivar diminui com a idade e isso não é explicado com base em medicamentos usados por idosos. Portanto, a xerostomia e a hipossalivação, aquando da infecção por SARS-CoV-2, podem ser uma condição pré-existente do paciente. Outro aspeto, ainda, prende-se com um maior risco de contrair a doença, tendo sido referido que a hipossalivação pode ser responsável por expor os pacientes a um risco maior de contrair COVID-19. (5) (10)

Outro assunto ainda a valorizar na infecção é a deterioração sistémica provocada pela COVID-19, que aumenta a probabilidade de lesões oportunistas, infeções fúngicas, ulcerações orais inespecíficas, infeção por *Candida Albicans*, infeção por Vírus Herpes Simplex Oral recorrente (HSV-1), ulcerações e gengivite. (3) (5) (10) (32)

A nível das glândulas salivares, os pacientes podem referir desconforto, inflamação e dor nas glândulas salivares major. (17)

A explicação reside na ligação do SARS-CoV-2 aos recetores ACE2 no epitélio das glândulas salivares, que origina lise celular. A granulação e a fibrogénese podem restaurar parcialmente o dano inflamatório, mas, a função das glândulas salivares pode não ser completamente restabelecida. A literatura descreve condições como sialoadenite aguda e crónica, (17) com desconforto, edema, dor ou disfunção secretora das glândulas salivares. (40) Assim, o médico dentista deverá estar alerta a estas possíveis sequelas, e avaliar os seus doentes no que concerne à existência das mesmas.

Por outro lado, a ansiedade, o stress, a depressão e as inquietações pessoais desencadeadas pela pandemia, influenciaram e aumentaram até a prevalência de Disfunções Temporomandibulares (DTM) e do bruxismo, o que pode agravar ainda mais a dor orofacial. (41)

A doença periodontal é outro dos aspetos a considerar na infeção provocada por SARS-CoV-2. Por um lado, parece que a COVID-19 facilita o desenvolvimento da doença periodontal, já que esta depende da acumulação e a maturação do biofilme bacteriano (que iniciam a inflamação gengival), mas a progressão da doença ocorre como consequência da resposta do hospedeiro e de alterações disbióticas no microbioma. A disbiose pode ser provocada pela infeção do SARS-CoV-2. (8) (27) (42)

Por outro lado, a prevenção da doença periodontal é importante, na medida em que a doença periodontal parece agravar o prognóstico. De facto, a doença periodontal provoca aumento da interleucina-6 (IL-6), sendo que níveis elevados desta interleucina foram associados a um risco significativamente maior de complicações pulmonares e ao aumento da necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19.(2)

Adicionalmente, evidências crescentes na literatura sugerem que a periodontite é associada a várias doenças, incluindo diabetes, doenças cardiovasculares (DCV), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), hipertensão e cancro. Essas mesmas doenças e outros fatores, tais como a idade avançada, foram identificados como fatores de risco associados à progressão da COVID-19, embora os mecanismos subjacentes ou associações causais não tenham sido completamente estabelecidos. Uma vez que fatores

inflamatórios e disbióticos, bem como comorbidades afetam a saúde sistêmica, é possível que o estado periodontal indique o risco de complicações da COVID-19. Saber que a periodontite está associada a COVID-19 grave pode ajudar a identificar grupos de risco e estabelecer recomendações pertinentes. Em suma, a maioria das comorbidades e fatores de risco relatados em pacientes com COVID-19 grave também agravam o desenvolvimento da periodontite. (42) (43)

Também, as bactérias responsáveis pela doença periodontal estão implicadas na inflamação sistêmica, bacteriemia, pneumonia e até mesmo na morte. Estas bactérias também estão presentes no metagenoma de pacientes gravemente infetados com SARS-CoV-2, onde altas leituras para *Prevotella*, *Staphylococcus* e *Fusobacterium* foram descobertos. (27)

Outros estudos apontam as bolsas periodontais como um ambiente favorável para a replicação e sobrevivência do vírus e estas podem, assim, ser um foco adicional de infecção em pacientes COVID-19. (8) (10)

Pelo exposto, a prevenção e tratamento da doença periodontal é muito importante. O tratamento periodontal não cirúrgico consegue reduzir os níveis de citocinas, conduzindo a níveis mais baixos de IL-6, protegendo os pacientes com COVID-19 de possíveis complicações respiratórias, que comprometem a sua vida. (2)

Um último aspeto a considerar na prática da medicina dentária diz respeito à influência na procura de tratamentos, já que a COVID-19 influenciou bastante a procura e realização de tratamentos de diversas patologias. Esta situação é preocupante uma vez que é relatado que pacientes com cancro oral têm maior probabilidade de sucumbir ao COVID-19 do que ao próprio cancro em si. (44) Adicionalmente, os pacientes com cancro apresentam um risco aumentado de infecção por COVID-19, com os primeiros relatórios publicados a estimarem um risco significativamente maior de mortalidade (mais de 3,5 vezes) em pacientes com cancro. (45)

Esta influência na procura de tratamentos médicos acontece a vários níveis. Por um lado, grande parte dos profissionais de saúde está a adiar o tratamento de doenças em estágio inicial. A maior repercussão está a ser observada em pacientes em estágio avançado com cancro oral, principalmente

em estágio 4. Quase todos esses tumores irão evoluir para um estágio irreversível no momento em que a pandemia for contida. Depois, o SARS-CoV-2 acelera a morte celular num período relativamente curto de tempo, especialmente em pacientes que estão em quimioterapia, onde o nível de imunidade subjacente é significativamente mais baixo. (44)

Adicionalmente, a necessidade de salvaguardar os recursos e os profissionais de saúde pode originar atrasos no tratamento do cancro e implicações nos resultados dos pacientes. O médico dentista deverá estar alerta, reconhecendo que o edema e a dor das glândulas salivares estão frequentemente associados à patologia benigna, mas o risco de malignidade das glândulas salivares não deve ser ignorado, sendo mandatório que os pacientes sejam submetidos a exames de diagnóstico adicionais para evitar atrasos no tratamento do cancro. (46)

No que toca a outras patologias orais de longo prazo relacionadas com o sistema imunológico, como pênfigo, líquen plano, penfigoide, estas podem, potencialmente, acentuar-se aquando da infeção pelo SARS-CoV-2, visto que os corticoides tópicos e sistémicos não são adequados na infeção por COVID-19. Aliás, pacientes infetados foram aconselhados a descontinuar essa terapia. Pelo contrário, em teoria, como alguns pacientes portadores de alguma doença oral e outras comorbidades coexistentes já estão a tomar anti-inflamatórios específicos, estes, podem beneficiar dessa medicação, protegendo-os contra complicações graves da COVID-19. (30)

Pontos Fortes e Limitações

As principais limitações do trabalho foram a diversidade e abundância da informação que se retirou de cada estudo, o que dificultou a sua organização e integração na execução do trabalho. É um tema muito vasto e talvez uma abordagem mais concisa, focando e aprofundando apenas um ou dois pontos das possíveis relações da COVID-19 e a medicina dentária, tivesse possibilitado uma discussão mais clara, com conclusões mais óbvias. Por outro lado, ao adotar esta estratégia também se perderia esta visão mais holística do tema, que se procurou dar.

O facto de os estudos serem muito recentes é um ponto forte, mas também é uma limitação. Os estudos dizem respeito a situações com pouco tempo de evolução, e, talvez fosse interessante verificar o que acontece nos doentes COVID-19 a longo prazo, e incluir esse conhecimento nas consultas de medicina dentária.

5. Conclusões

A nível da cavidade oral, existem várias estruturas que podem servir de reservatório ao SARS-CoV-2, o que representa simultaneamente um risco e uma oportunidade. O risco diz respeito à disseminação da doença, e a oportunidade ao seu diagnóstico. Adicionalmente, a infeção por COVID-19 tem repercussões sérias na cavidade oral, provocando ou agravando doenças, com impacto sério na qualidade de vida do paciente.

A relação da COVID-19 e a periodontite parece evidente, com a doença periodontal a aumentar os níveis da IL-6, sendo este um fator de risco relevante para o aumento de complicações pulmonares em pacientes com COVID-19. Os fatores de risco, como higiene oral deficiente, fornecem um caminho para os microrganismos orais entrarem no trato respiratório inferior, logo, uma eficiente higiene oral consegue prevenir graves complicações da doença.

Em contexto de pandemia causada pelo SARS-CoV-2, com todas as mudanças que a mesma acarreta, o médico dentista deve reforçar a promoção e garantia da saúde oral dos seus pacientes, estando ainda mais alerta aos seguintes aspetos: reforçar as instruções de higiene oral, atentar à prevenção, diagnóstico e tratamento da doença periodontal. Deve, ainda, estar informado dos sinais e sintomas já conhecidos da infeção, de lesões oportunistas e de sequelas orais, e estar atento ao seu aparecimento. As alterações das funções gustativas e das glândulas salivares também são importantes aspetos a ter em conta, sendo que o profissional de saúde pode ter um papel crucial no diagnóstico mais precoce, se as conseguir detetar. Deve tranquilizar os seus pacientes, de forma a que estes não adiem as tão necessárias consultas, promovendo um clima de segurança, garantindo que toda a equipa que incorpora uma clínica médico dentária segue todos os protocolos de segurança e de higienização. Este facto, deve ser, especialmente, valorizado em pacientes portadores de lesões benignas ou malignas na cavidade oral, pois o seu diagnóstico e tratamento não devem ser adiados.

6. Referências Bibliográficas

1. Bajaj N, Granwehr BP, Hanna EY, Chambers MS. Salivary detection of SARS-CoV-2 (COVID-19) and implications for oral health-care providers. *Head Neck*. 2020;42(7):1543-7.
2. Molayem S, Pontes C. The Mouth-COVID Connection: IL-6 Levels in Periodontal Disease -Potential Role in COVID-19-Related Respiratory Complications. *Journal - California Dental Association*. 2020;(epub ahead of print).
3. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, De Paula RM, Cembranel AC, Santos-Silva AR, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis*. 2020;97:326-8.
4. Song J, Li Y, Huang X, Chen Z, Li Y, Liu C, et al. Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020.
5. Pedrosa MD, Sipert CR, Nogueira FN. Salivary Glands, Saliva and Oral Findings in COVID-19 Infection. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2020;20:7.
6. PEREIRA LJ, PEREIRA CV, MURATA RM, PARDI V, PEREIRA-DOURADO SM. Biological and social aspects of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) related to oral health. *Brazilian Oral Research*. 2020;34.
7. Muniz IAF, Van der Linden L, Santos ME, Rodrigues RCS, de Souza JR, Oliveira RAS, et al. SARS-CoV-2 and saliva as a diagnostic tool: A real possibility. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2020;20:1-7.
8. Bertolini M, Pita A, Koo S, Cardenas A, Meethil A. Periodontal disease in the covid-19 era: Potential reservoir and increased risk for sars-cov-2. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2020;20:1-5.
9. Shamsoddin E. Saliva: a diagnostic option and a transmission route for 2019-nCoV. *Evid-based Dent*. 2020;21(2):68-70.
10. Sinjari B, D'Ardes D, Santilli M, Rexhepi I, D'Addazio G, Di Carlo P, et al. SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study. *J Clin Med*. 2020;9(10):14.
11. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020;81(1):e45-e50.
12. Ren YF, Rasubala L, Malmstrom H, Eliav E. Dental Care and Oral Health under the Clouds of COVID-19. *JDR Clin Trans Res*. 2020;5(3):202-10.
13. Chen LL, Zhao JJ, Peng JF, Li XS, Deng XL, Geng Z, et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Proliferation*. 2020:7.
14. Addi RA, Benksim A, Cherkaoui M. Oral covid-19 disclosing test: A novel rapid technique in infection diagnosis. *Open Public Health Journal*. 2020;13(1):455-8.
15. Harikrishnan P. Gustatory Dysfunction as an Early Symptom in COVID-19 Screening. *The Journal of craniofacial surgery*. 2020;31(6):e656-e8.
16. Xiang Z, Koo H, Chen Q, Zhou X, Liu Y, Simon-Soro A. Potential implications of SARS-CoV-2 oral infection in the host microbiota. *J Oral Microbiol*. 2020;13(1).
17. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol*. 2020;108:104821.

18. Hamid H, Khurshid Z, Adanir N, Zafar MS, Zohaib S. COVID-19 Pandemic and Role of Human Saliva as a Testing Biofluid in Point-of-Care Technology. *Eur J Dent.* 2020.
19. Harikrishnan P. Saliva as a Potential Diagnostic Specimen for COVID-19 Testing. *J Craniofac Surg.* 2020;31(6):e653-e5.
20. Han P, Ivanovski S. Saliva-Friend and Foe in the COVID-19 Outbreak. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(5).
21. Fini MB. What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncol.* 2020;105:5.
22. Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin Oral Investig.* 2020;24(4):1619-21.
23. Lopez-Martinez B, Guzman-Ortiz AL, Nevarez-Ramirez AJ, Parra-Ortega I, Olivar-Lopez VB, Angeles-Floriano T, et al. Saliva as a promising biofluid for SARS-CoV-2 detection during the early stages of infection. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(5):228-33.
24. Azzi L, Maurino V, Baj A, Dani M, d'Aiuto A, Fasano M, et al. Diagnostic Salivary Tests for SARS-CoV-2. *J Dent Res.* 2020.
25. Earar K, Arbune M, Schipor O, Dorobat CM, Stefanescu V, Gurau G, et al. Oral mucosa- Gate for covid-19 infection and correlation with chemical structures of the biocides. *Revista de Chimie.* 2020;71(4):410-5.
26. Bao L, Zhang C, Dong J, Zhao L, Li Y, Sun J. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. *Front Microbiol.* 2020;11:1840.
27. Sampson V, Kamona N, Sampson A. Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? *Br Dent J.* 2020;228(12):971-5.
28. Botros N, Iyer P, Ojcius DM. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomed J.* 2020;43(4):325-7.
29. Warabi Y, Tobisawa S, Kawazoe T, Murayama A, Norioka R, Morishima R, et al. Effects of oral care on prolonged viral shedding in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Spec Care Dent.* 2020;40(5):470-4.
30. Dziejczak A, Wojtyczka R. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. *Oral Dis.* 2020.
31. Biadsee A, Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms-A Potential Pathway to Early Diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(4):722-8.
32. Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. *Int J Infect Dis.* 2020;100:154-7.
33. Tapia ROC, Labrador AJP, Guimaraes DM, Valdez LHM. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? *Spec Care Dent.* 2020;40(6):555-60.
34. Villarreal IM, Morato M, Martinez-RuizCoello M, Navarro A, Garcia-Chilleron R, Ruiz A, et al. Olfactory and taste disorders in healthcare workers with COVID-19 infection. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryn.* 2020;256(5):555-60.
35. Risso D, Drayna D, Morini G. Alteration, reduction and taste loss: Main causes and potential implications on dietary habits. *Nutrients.* 2020;12(11):1-16.
36. Fantozzi PJ, Pampena E, Di Vanna D, Pellegrino E, Corbi D, Mammucari S, et al. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-

19. American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery. 2020;41(6).
37. Ho BE, Ho AP, Ho MA, Ho EC. Case report of familial COVID-19 cluster associated with High prevalence of anosmia, ageusia, and gastrointestinal symptoms. *IDCases*. 2020;22.
38. Sinadinos A, Shelswell J. Oral ulceration and blistering in patients with COVID-19. *Evid-based Dent*. 2020;21(2):49.
39. Khurshid Z, Asiri FYI, Al Wadaani H. Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7).
40. Wang C, Wu H, Ding X, Ji H, Jiao P, Song H, et al. Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? *Med Hypotheses*. 2020;140:109789.
41. Emodi-Perlman A, Eli I, Smardz J, Uziel N, Wieckiewicz G, Gilon E, et al. Temporomandibular Disorders and Bruxism Outbreak as a Possible Factor of Orofacial Pain Worsening during the COVID-19 Pandemic-Concomitant Research in Two Countries. *J Clin Med*. 2020;9(10):15.
42. Räsänen IT, Umeizudike KA, Pärnänen P, Heikkilä P, Tervahartiala T, Nwhator SO, et al. Periodontal disease and targeted prevention using aMMP-8 point-of-care oral fluid analytics in the COVID-19 era. *Medical Hypotheses*. 2020;144.
43. Pitones-Rubio V, Chávez-Cortez EG, Hurtado-Camarena A, González-Rascón A, Serafín-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med Hypotheses*. 2020;144:109969.
44. Bhattacharjee A, Patil VM, Dikshit R, Prabhash K, Singh A, Chaturvedi P. Should we wait or not? The preferable option for patients with stage IV oral cancer in COVID-19 pandemic. *Head Neck*. 2020;42(6):1173-8.
45. Faria KM, Gomes-Silva W, Kauark-Fontes E, Bonfim-Alves CG, Kowalski LP, Prado-Ribeiro AC, et al. Impact of pandemic COVID-19 outbreak on oral mucositis preventive and treatment protocols: new perspectives for extraoral photobiomodulation therapy. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28(10):4545-8.
46. Soldatova L, Rassekh CH, Baloch ZW, Jalaly JB, Sedora-Roman NI, Loevner LL, et al. Salivary gland disease in the era of COVID-19 pandemic. *Head & Neck*. 2020;42(6):1339-43.
47. Guo X, Han Y, Liu ZJ, Li SF, Huang GD, Liu HW. Expert Recommendations for Prevention, Treatment and Care of Oral Ulcers and Other Mucosal Diseases during the Coronavirus Outbreak. *Chin J Dent Res*. 2020;23(2):95-8.
48. Gupta S, Sahni V. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Med Hypotheses*. 2020;144:109968.
49. Nechita A, Mehedinti MC, Dimofte AR, Stoica G, Gabriela P, Matei M, et al. ORAL MANIFESTATIONS IN HEART DISEASES IN CHILDREN IN THE CONTEXT OF THE PANDEMIC GENERATED BY COVID-19. *Rom J Oral Rehabil*. 2020;12(2):235-43.
50. Bordi L, Sberna G, Lalle E, Piselli P, Colavita F, Nicastrì E, et al. Frequency and Duration of SARS-CoV-2 Shedding in Oral Fluid Samples Assessed by a Modified Commercial Rapid Molecular Assay. *Viruses-Basel*. 2020;12(10):12.
51. Seo MY, Seok H, Hwang SJ, Choi HK, Jeon JH, Sohn JW, et al. Trend of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients in a Quarantine Facility. *J Korean Med Sci*. 2020;35(41):e375.

52. To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):841-3.
53. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. *medRxiv.* 2020:2020.04.16.20067835.

7. Anexos

U. PORTO



FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

DECLARAÇÃO

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Monografia / Relatório de Estágio

Identificação do autor

Nome completo: Inês Peixoto de Carvalho

N.º de identificação civil: 14785539 **N.º de estudante:** 201508081

Email institucional: up201508081@edu.fmd.up.pt

Email alternativo: inespeixotocarvalho@gmail.com **Tlf/Tlm:** 912964993

Faculdade/instituto: Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Identificação da Publicação

Dissertação de Mestrado Integrado (Monografia) **Relatório de Estágio**

Título completo: “COVID-19 e os desafios para a Medicina Dentária: uma revisão sistemática.” / “COVID-19 and the challenges for Dentistry: a systematic review”

Orientador: Inês Alexandra Costa Morais Caldas

Coorientador: Não possui

Palavras-chave: “covid-19 and oral health” e “covid-19 and oral symptom”.

Autorizo a disponibilização imediata do texto integral no Repositório da U.Porto: _____(x)

Não autorizo a disponibilização imediata do texto integral no Repositório da U.Porto: _____X(x)

Autorizo a disponibilização do texto integral no Repositório da U.Porto, com período de embargo, no prazo de:

6 meses: _____; 12 meses: _____X; 18 meses: _____; 24 meses: _____; 36 meses: _____; 120 meses: _____;

Justificação para a não autorização imediata: O trabalho será publicado primeiramente numa revista científica

Data: 16/05/2021

Assinatura: *Inês Carvalho*



DECLARAÇÃO
(Monografia de Investigação)

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia/ Relatório de Estágio, integrado no Mestrado Integrado de Medicina Dentária, da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

Porto, 16/05/2021

A estudante

Imês Carvalho

Parecer do Orientador para entrega definitiva do trabalho apresentado

Informo que o Trabalho de Monografia/Relatório de Estágio desenvolvido pela estudante Inês Peixoto de Carvalho, com o título: “COVID-19 e os desafios para a Medicina Dentária: uma revisão sistemática” / “COVID-19 and the challenges for Dentistry: a systematic review” está de acordo com as regras estipuladas na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

Porto, 16/05/2021



Assinado por: Inês Alexandra
Costa de Morais Caldas Paiva
Identificação: B110325794
Data: 2021-05-16 às 17:41:28