



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Igiene Dentale

**CORRELAZIONE TRA
IGIENE ORALE E COVID-19**

Relatore: Chiar.mo
MARIA RITA RIPPO

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Rippo'.

Tesi di Laurea di:
GALLI BRENDA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Galli Brenda'.

A.A. 2020/2021

INDICE

CAPITOLO 1 INTRODUZIONE	3
1.1 Abstract	3
1.2 Introduzione	3
1.3 Obiettivo	7
CAPITOLO 2 NEXUS TRA PARODONTITE E COVID-19	8
2.1 Possibile ruolo dei parodonto-patogeni e della tasca parodontale nell'infezione da Sars-CoV-2	8
2.2 Analisi dei fattori di rischio comuni a parodontite e Covid-19	11
2.2.1 Età	11
2.2.2 Sesso	12
2.2.3 Diabete Mellito	12
2.2.4 Ipertensione	14
2.2.5 Obesità	14
2.2.6 Gravidanza	15
2.2.7 Malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD)	16
2.2.8 Fumo	17
2.2.9 Asma	18
2.2.10 HIV	19
2.2.11 Cancro	19
2.2.12 Disbiosi orale	20
2.2.13 Patologie del fegato	21
2.2.14 Artrite Reumatoide	21
CAPITOLO 3 "LONG COVID" IN ODONTOIATRIA	23
CAPITOLO 4 IMPORTANZA DELL'IGIENE ORALE NELLA PREVENZIONE COVID-19	25
3.1 Efficacia dei prodotti per la cura del cavo orale contro il Covid-19	29

CAPITOLO 5 CONCLUSIONI	31
Bibliografia	34

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 Abstract

Nel 2019 sono state riportate, da diverse strutture ospedaliere in Cina, delle particolari polmoniti che hanno segnato l'inizio di quella che è stata la pandemia da Covid-19. Il Covid-19 è un'infezione causata dal virus Sars-CoV-2: la maggior parte dei pazienti affetti ha sviluppato sintomi lievi, tra cui anosmia, ageusia, diarrea, cefalee, spossatezza ecc., una percentuale è risultata totalmente asintomatica ma una parte della popolazione è andata incontro a forme più severe. In questi pazienti sono state riscontrate delle comorbidità e alcune di queste risultano essere strettamente correlata ai livelli di igiene orale e a patologie orali come la Parodontite; quindi, si è ipotizzata una correlazione tra igiene orale e Covid-19. Come primo step è stata presa in esame proprio la Parodontite e il ruolo svolto dai parodonto-patogeni oltre che l'ambiente della tasca parodontale, poi sono stati analizzati i vari fattori di rischio e comorbidità che collegano le due patologie. Nel terzo capitolo si analizzano le manifestazioni a livello orale della sindrome chiamata "Long Covid", ovvero la sindrome che caratterizza i pazienti guariti da Covid-19 i quali, oltre a manifestare dei sintomi a livello sistemico, come respiro corto o tosse, presentano anche delle ulcerazioni, desquamazioni e altre lesioni a livello del cavo orale. Nel capitolo 4 si affronta l'importanza dell'igiene orale nella prevenzione del Covid-19, con anche una piccola parentesi sull'efficacia dei prodotti quotidianamente consigliati sul virus Sars-CoV-2, per poi arrivare alle conclusioni dove si discute l'importanza della figura dell'igienista dentale e della prevenzione.

1.2 Introduzione

Con il termine Covid-19 ci si riferisce all'infezione causata da Sars-CoV-2, un virus ad RNA, patogeno ed altamente trasmissibile che è emerso alla fine del 2019 causando una pandemia globale. Questo virus fa parte della famiglia dei Coronavirus, un gruppo diversificato di virus che infettano animali e sono in grado di scatenare infezioni

respiratorie anche negli esseri umani: precedentemente, nel 2002 e nel 2012, due virus appartenenti a questa famiglia, di origine zootica e fatali, si sono manifestati negli uomini originando le patologie SARS e MERS.

Nel dicembre 2019, a Wuhan, nella provincia di Hubei in Cina, diverse strutture ospedaliere segnalavano, in un gruppo di pazienti, delle polmoniti peculiari la cui causa risultava essere sconosciuta. Proprio come nei pazienti infetti da SARS e MERS, i sintomi risultavano essere tosse, febbre, cefalee, diarrea oltre che le caratteristiche anosmia e ageusia e, nei casi più gravi, anche infiltrazioni polmonari bilaterali e dispnea (Ben Hu, 2020).

La maggior parte dei casi è stata collegata epidemiologicamente al Huanan Seafood Wholesale Market, un mercato all'ingrosso situato al centro di Wuhan che vende non solo frutti di mare ma anche animali vivi. Questa tipologia di mercato viene definita "wet market", ovvero mercato umido, molto diffuso in Cina, dove vengono vendute e anche macellate sul posto diverse specie animali, come polli, cani, gatti ma anche specie esotiche e selvatiche come serpenti, tartarughe, pipistrelli, coccodrilli, pangolini ecc.. Questi wet market costituiscono terreno fertile per il salto del virus dalla specie animale all'umano, tramite il fenomeno dello "spill over": un virus di origine zootica trova l'ambiente ideale per andare incontro a numerose mutazioni, mescolandosi anche con altri virus di altre specie, fino ad arrivare ad infettare le cellule umane, esattamente come è accaduto per il Covid-19, presumibilmente derivante dai pipistrelli e dai pangolini. (Ben Hu, 2020)

Tutta la popolazione può essere soggetta all'infezione da Sars-CoV-2, anche se le manifestazioni cliniche differiscono a seconda dell'età, del genere e della condizione sistemica: in alcuni pazienti, nei quali si riscontra la presenza di altre comorbidità, si ha una maggior probabilità di andare incontro a patologie respiratorie gravi che richiedono l'ospedalizzazione e possono portare addirittura alla morte, questo perché le comorbidità come diabete o ipertensione causano alti livelli sierici di citochine e chemochine pro-infiammatorie che promuovono la gravità della malattia (Chaolin Huang, 2020). D'altro canto, una percentuale degli infetti da Sars-CoV-2 ha manifestato lievi sintomi, altri hanno affrontato l'infezione in maniera del tutto asintomatica e altri ancora, pur essendo giovani ed in salute, hanno sviluppato delle gravi forme che hanno richiesto il trattamento

nelle terapie intensive. Una delle domande a cui si sta cercando di rispondere riguarda proprio questa peculiare varietà interindividuale con cui il virus si manifesta (Victoria Sampson N. K., Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections?, 2020).

Patogenesi del Covid-19 La diffusione avviene tramite “droplets”, ovvero goccioline rilasciate durante i colpi di tosse o gli starnuti, ma anche tramite “aerosol”, particelle più piccole prodotte durante la respirazione, che favoriscono il passaggio da un soggetto infetto ad un soggetto sano.

Il virus necessita poi di un recettore, l’ACE2 (enzima 2 convertitore dell’angiotensina) per aderire e penetrare nella cellula. Questo recettore è particolarmente espresso dalle cellule del tratto respiratorio inoltre, analogamente ad altri coronavirus, il Sars-CoV-2 necessita di un’elaborazione proteolitica della proteina Spike per attivare la via endocitica: è importante che la proteina S venga scissa per permettere al virus la fusione con le cellule ospiti (Yuwa Takahashi, 2020) ed è stato dimostrato che le proteasi dell’ospite partecipano alla scissione della proteina S e attivano l’ingresso del virus. Tra queste proteasi, abbiamo la TMPRSS2 (proteasi 2 della serina), espressa in diversi tessuti del corpo e co-espressa con il recettore ACE2 nelle cellule epiteliali nasali, polmonari e nei rami bronchiali. I recettori ACE2 nei polmoni stimolano l’ingresso del virus, attivando le citochine e danneggiando l’epitelio respiratorio (Ben Hu, 2020).

Dopo aver legato le cellule epiteliali del tratto respiratorio, il virus inizia a replicare e a migrare lungo le vie aeree fino a raggiungere le cellule epiteliali alveolari nei polmoni. La rapida replicazione può scatenare una altrettanto rapida ed intensa risposta infiammatoria che porta alla produzione di enormi quantità di citochine pro-infiammatorie: la cosiddetta tempesta citochinica (“cytokine storm”) è la responsabile principale della Sindrome da Distress Respiratorio acuto e dell’insufficienza respiratoria, considerata la causa primaria di morte in pazienti con Covid-19 (Ben Hu, 2020).

Ospiti iper-reattivi mostrano un esagerato rilascio di citochine e, durante le prime fasi dell’infezione, la penetrazione del virus nello strato epiteliale porta all’attivazione della risposta immunitaria innata. Quando il virus entra nei tessuti può infettare i macrofagi, cellule dendritiche e neutrofili, migliorando ulteriormente la diffusione virale. Inoltre, si osserva anche un aumento della permeabilità vascolare che ha un ruolo fondamentale

nella tempesta di citochine, in quanto permette l'infiltrazione delle cellule effettrici con conseguente ulteriore rilascio di citochine pro-infiammatorie (Tadepalli, Nexus between COVID-19, 2021). Questi alti livelli di citochine sono una conseguenza comune dell'infezione che può diffondersi alla circolazione sistemica causando fenomeni come Trombocitopenia, Leucopenia ecc.. L'aumento di citochine aumenta i livelli della proteina C-reattiva, causa maggiore permeabilità vascolare, altera i meccanismi di coagulazione e la cascata del complemento (che va incontro a maggior attivazione), eccessiva produzione di macrofagi ed eccessiva apoptosi dei linfociti, portando anche ad immunodeficienza (Tadepalli, 2021).

Inoltre, è stato visto che questo virus può aumentare l'adesione dello Streptococco alle cellule del tratto respiratorio, causando ulteriori complicanze (Meijuan Zheng, Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients, 2020). Non è insolito che infezioni respiratorie virali provochino una maggiore predisposizione dei pazienti a sopra-infezioni batteriche: questo fenomeno è stato osservato sia nel 1918 con l'Influenza Spagnola, che nel 2001 con il virus H1N1 (Victoria Sampson N. K., Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections, 2020).

Nel 2020 è stato condotto uno studio (Meijuan Zheng, Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients, 2020) con cui si è andati ad osservare i livelli di granulociti nei pazienti affetti da forme di Covid-19 più severe e più lievi: dai risultati, nei pazienti affetti da forme più severe è stata riscontrata una maggior presenza di neutrofili e livelli inferiori di linfociti, suggerendo che super-infezioni batteriche subentrino all'infezione virale. I trattamenti farmacologici che hanno riscontrato maggior successo nella terapia del Covid-19 prevedono, infatti, l'utilizzo di un antivirale unito ad un antibiotico (Philippe Gautret, 2020).

Studi recenti hanno suggerito che anche la Parodontite, oltre alle malattie metaboliche come il Diabete, è correlata ad un maggior rischio di sviluppare il Covid-19 in forma severa.

Patogenesi della Parodontite. La Parodontite è una patologia ad eziologia multifattoriale, infiammatoria cronica associata ad un biofilm disbiotico e caratterizzata dalla progressiva distruzione dei tessuti di supporto del dente.

Quando si parla di eziologia multifattoriale si fa riferimento al fatto che la componente batterica è la causa sufficiente ma non necessaria per generare uno stato patologico.

Secondo l'OMS la Parodontite colpisce circa il 10% della popolazione mondiale; la patologia è caratterizzata da un'abnorme risposta dell'ospite nei confronti dei batteri presenti all'interno del biofilm dentale spesso associata a condizioni sistemiche (presenza di altre patologie, come il Diabete), locali (ad esempio presenza di respirazione orale o scarsa salivazione) e allo stile di vita (ad esempio, il fumo di sigaretta).

Nel cavo orale sono state individuate all'incirca 770 specie di microrganismi, tra cui funghi, batteri e virus. Tra i batteri, coloro che sono quelli maggiormente implicati nell'eziopatogenesi della parodontite sono il *Porphyromonas gingivalis* e l'*Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*. Questi batteri, particolarmente presenti nei biofilm disbiotici, stimolano il rilascio di citochine pro-infiammatorie nel fluido crevicolare che, mescolandosi poi con la saliva, possono indurre uno stato infiammatorio anche nei polmoni (Scannapieco F. A., Role of oral bacteria in respiratory infection, 1999). Questo scambio di batteri, tra cavo orale e polmoni, aumenta il rischio di infezioni respiratorie.

1.3 Obiettivo

Come accennato nella parte introduttiva, studi recentissimi hanno suggerito, tra i fattori di rischio per il Covid-19, oltre alle malattie metaboliche ed altre fragilità, la Parodontite.

L'obiettivo di questa mia tesi è stato quello di analizzare proprio la correlazione tra igiene orale e Covid-19, tramite una revisione accurata della letteratura utilizzando come motore di ricerca PubMed e le parole chiave: "Covid-19", "Periodontitis" e "oral hygiene", contenute nel titolo o nell'abstract, approfondendo poi alcuni aspetti nei riferimenti bibliografici dei lavori selezionati.

CAPITOLO 2

NEXUS TRA PARODONTITE E COVID-19

2.1 Possibile ruolo dei parodonto-patogeni e della tasca parodontale nell'infezione da Sars-CoV-2

Durante i primi stadi dell'infezione da Sars-CoV-2, la gola è un'area fondamentale per la replicazione del virus: tramite tamponi orofaringei è stato osservato che la concentrazione di RNA virale è molto elevata, il che è indicativo di una replicazione attiva (Roman Wölfel, 2020). Inoltre, si ipotizza che le ghiandole salivari minori e maggiori possano essere un serbatoio per il virus, data la coincidente espressione del recettore ACE2 e della TMPRSS2 (L Pascolo, 2020) (Kelvin Kai-Wang to, 2020).

È noto l'utilizzo, da parte del virus, del recettore ACE2 per l'adesione nelle cellule umane, questo recettore risulta essere particolarmente espresso in diverse regioni, come la regione rinofaringea, nelle cellule epiteliali della lingua, della mucosa buccale, nei tessuti gengivali e parodontali, nella saliva (Yuwa Takahashi, 2020). Le cellule epiteliali orali della lingua mostrano un'espressione particolarmente presente anche della TMPRSS2, la proteasi 2 della serina: le proteasi come la TMPRSS2, simili alla tripsina, sono fondamentali per attivare la proteina S del virus per andare a legare le cellule dell'ospite (Tadepalli, 2021).

L'aspirazione dei batteri parodontopatogeni, e delle loro tossine, può aumentare l'espressione del recettore ACE2 nei bronchi e nei polmoni, così come accade per il recettore del fattore che attiva le piastrine (Yuwa Takahashi, 2020). Inoltre, i parodontopatogeni, come il *P. gingivalis*, possono produrre delle proteasi che aiutano l'attivazione della proteina S, aumentando la virulenza e l'infettività del virus stesso (Tadepalli, 2021): nel cavo orale abbiamo già la proteasi 2 della serina che degrada la proteina S, quindi l'unione dell'azione di questa proteasi e delle proteasi prodotte dai batteri parodontopatogeni amplificano la virulenza del Sars-CoV-2. In aggiunta, le tasche parodontali costituiscono un ambiente ideale per i virus patogeni in generale: questi virus possono entrare nella circolazione dalle tasche parodontali attraverso il fluido crevicolare che si va poi a mescolare con la saliva, oppure attraverso i capillari parodontali (Tadepalli, 2021) e da qui possono infettare le cellule immunitarie.

La rottura dell'epitelio della tasca può portare al diretto contatto con il virus e alla conseguente attivazione della risposta immunitaria con rilascio di citochine pro-infiammatorie che stimolano le cellule dell'immunità come i macrofagi, i granulociti ecc. e che rilasciano a loro volta interleuchine. Queste aggravano la profondità delle tasche mediante l'allontanamento, verso il basso, dell'epitelio giunzionale (Jeffrey L. Ebersole C. L., 2016).

Uno studio effettuato nel 2021 valuta la presenza del virus Sars-CoV-2 in campioni di fluido crevicolare: gli autori dello studio hanno concluso che le tasche parodontali possono supportare la replicazione del virus, infatti maggiore è la carica virale nel fluido crevicolare, maggiore è l'ingresso del virus nella circolazione sistemica (S Gupta, 2021), questa associazione è però da approfondire.

Si è ipotizzato che le citochine rilasciate in risposta al virus possano associarsi alle citochine aggiuntive rilasciate dalle tasche parodontali, aggravando ulteriormente il Covid-19 e la distruzione polmonare. (Elisetti, 2021)

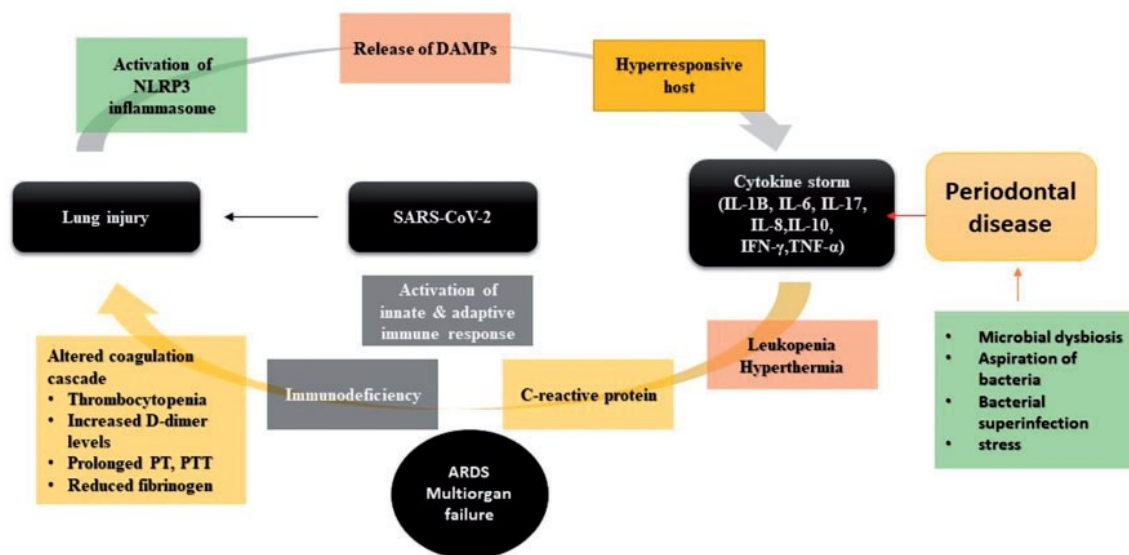


Figura 1

Il ruolo della Galectina-3 Essendo la Parodontite una patologia infiammatoria cronica, come già detto, provoca un rilascio di molecole come citochine e chemochine, prodotte dalle cellule nei tessuti gengivali.

In generale, le proteine che aumentano o diminuiscono durante un processo di infiammazione sistemica sono definite proteine di fase acuta (Graves, 2008), ed è stato suggerito che la Parodontite influenzi il livello di queste proteine, come la proteina C-reattiva (Nitin Mahajan, 2010). In recenti studi sono state considerate anche le Galettine, proteine che hanno un ruolo fondamentale per l'omeostasi delle cellule appartenenti all'immunità (Liu, 2000). Nello specifico, è stata presa in esame la Galectina-3, una proteina particolarmente presente in molti tessuti oltre che cellule epiteliali, endoteliali, neuroni e che risulta molto importante in processi come la crescita cellulare, l'angiogenesi, l'apoptosi cellulare, infiammazione mediata da cellule T ecc. (Panjwanib, 2011).

Gli studi effettuati hanno portato all'ipotesi di un legame tra questa proteina e il Covid-19: è stata osservata una similarità nella morfologia in un'area fondamentale della proteina Spike del virus e la Galectina-3 (John L. Caniglia, 2020). Inoltre, la proteina S ha una forte interazione con una molecola, la GM1 ganglioside, che si trova sulla superficie delle cellule (Qihui Wang, 2020). Le Galettine legano questo ganglioside con un'alta affinità, quindi potrebbero contribuire alla stabilità dell'adesione virale, e un'inibizione della Galectina-3 potrebbe portare all'interruzione di questo legame e alla diminuzione dell'attività virale (Cankat Kara K. C., 2020).

La Galectina-3 risulta essere coinvolta anche in processi patologici di vari stati infiammatori, e un'inibizione di questa proteina porta ad una diminuzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie come la IL-6 e aumenta i livelli di IL-10 (Swey-Shen Chen, 2015).

Per il virus responsabile del Covid-19, l'inibizione della Galectina-3 porta ad una diminuzione dell'incidenza della sindrome da rilascio di citochine. (Cankat Kara K. C., 2020).

Con un recente studio si è andati ad indagare il rapporto tra la Galectina-3 e la gravità della Parodontite. I risultati hanno portato ad un legame positivo, in quanto l'incremento

dei livelli di Galectina-3 è stato associato alla severità della Parodontite. (Cankat Kara K. C., 2020).

Di conseguenza, potrebbe esserci un rapporto anche tra Covid-19, Gal-3 e Parodontite, dove la Gal-3 rilasciata a causa della Parodontite può aumentare la risposta infiammatoria in relazione al virus Sars-CoV-2 e incrementare il rilascio di citochine pro-infiammatorie (Cankat Kara K. C., 2020), oltre che andare a migliorare la stabilità del legame tra virus e cellula ospite. Per confermare questa correlazione saranno necessari, però, ulteriori studi.

2.2 Analisi dei fattori di rischio comuni a parodontite e Covid-19

Come detto, la Parodontite è una patologia infiammatoria cronica. Nel corso degli anni sono stati individuati dei fattori che incrementano notevolmente il rischio di sviluppare questa patologia, come scarsa igiene orale con conseguente scarso controllo della placca batterica, fumo, diabete, predisposizione genetica, età, sesso ecc.. Contemporaneamente, è stata osservata una correlazione tra la Parodontite e altre condizioni come Diabete, Ipertensione, Asma, patologie al fegato ecc.

La maggior parte dei pazienti che risulta essere affetto da Covid-19 presenta sintomi lievi; tuttavia, una percentuale della popolazione può sviluppare una sintomatologia più grave come Polmonite, Edema Polmonare, Sindrome da Distress Respiratorio Acuto, Disfunzione Multiorgano Acuta, fino ad arrivare alla morte. Tali fattori sono gli stessi che vengono messi in correlazione con la Parodontite, ed è stata avanzata l'ipotesi che la stessa Parodontite possa rappresentare un fattore di rischio per il Covid-19. Nelle prossime pagine vengono presi in esame i principali fattori di rischio comuni a Parodontite e Covid-19 (Viviana Pitones-Rubio, 2020).

2.2.1 Età

L'invecchiamento è un processo che porta a significativi cambiamenti degenerativi e alla comparsa di patologie di natura autoimmune, infiammatoria, e tra queste può comparire anche la Parodontite (Persson, 2018): gli anziani risultano un gruppo particolarmente a

rischio in quanto, con l'età, si va incontro alla comparsa di fattori predisponenti come scarsa igiene orale o cattive abitudini, uso di farmaci, presenza di malattie croniche e mancanza di tempestività per quanto riguarda i trattamenti odontoiatrici, il che può portare ad un'alterazione del microbiota e allo sviluppo di Parodontite o, addirittura, infezioni respiratorie (Richard J. Lamont, Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease, 2015) (Jeffrey L. Ebersole C. L., 2016).

Le persone over 65 costituiscono un gruppo ad alto rischio anche per quanto riguarda lo sviluppo di forme più severe di Covid-19 (William B Applegate), principalmente per la presenza di altre comorbidità e per la risposta del sistema immunitario, che risulta essere meno presente rispetto a persone di età inferiore (Jeffrey L. Ebersole D. A., 2018)

L'invecchiamento può essere quindi considerato un fattore di rischio che colleghi la Parodontite al Covid-19, perché condividono fattori di rischio associati e che possono portare a complicazioni (Viviana Pitones-Rubio, 2020).

2.2.2 Sesso

Diversi studi dimostrano che gli uomini sono più inclini allo sviluppo della Parodontite rispetto alle donne (Peter Meisel, 2019) (Shiau, 2018) (Ioannidou, 2017) ed è stato proposto che questa differenza di genere possa dipendere dalla diversa suscettibilità nelle risposte immunitarie, anche se tale ipotesi non è ancora stata definitivamente dimostrata.

Analogamente, gli studi epidemiologici indicano che gli uomini sono più inclini al Covid-19, e suggeriscono tra i fattori responsabili la differente risposta immunitaria tra i due generi (P Conti, 2020).

2.2.3 Diabete Mellito

Il Diabete Mellito è una patologia caratterizzata da iperglicemia a digiuno ed uno stato infiammatorio cronico. Può instaurarsi o per una totale o parziale distruzione delle cellule Beta del Pancreas, deputate alla produzione di insulina, o per una insulino-resistenza da

parte delle cellule bersaglio che non riescono a metabolizzare il glucosio. Questa patologia è clinicamente correlata con la Parodontite.

Infatti, la Parodontite può alterare il metabolismo del glucosio: sappiamo che dopo ogni infezione, sia essa batterica o virale, nel corpo umano si instaura, fisiologicamente, uno stato di insulino-resistenza (Elsa Maria Cardoso, 2017). La continua esposizione del paziente diabetico ai patogeni orali responsabili della Parodontite, che possono entrare in circolo e diffondere, non fa altro che alimentare uno stato di insulino-resistenza che risulta problematico nel paziente diabetico.

Allo stesso modo, il Diabete influenza lo stato parodontale del paziente: nel paziente diabetico c'è un'alterazione del metabolismo del tessuto connettivo, il che porta ad un aumento dei livelli di perdita di attacco e di osso, associato ad un'inibizione dell'attività osteoblastica e della produzione di collagene. La diminuzione della produzione di matrice extra-cellulare provoca difficoltà nella difesa dalle infezioni da *P. Gingivalis*, uno dei pochi microrganismi in grado di penetrare la matrice extracellulare.

Nel diabetico si osservano alcune alterazioni funzionali sia nel rimodellamento dei tessuti dell'apparato parodontale che nel microcircolo: si verifica una microangiopatia dei capillari, per cui vengono meno anche i meccanismi di difesa dell'ospite; inoltre, le proteine glicate irreversibilmente a causa dell'iperglicemia formano dei prodotti finali, gli AGE (advanced glycation end products) che provocano l'obliterazione del lume vascolare, avendo essi anche una forte affinità per le lipoproteine a bassa densità. Questo fenomeno contribuisce all'aumento degli episodi aterosclerotici tipici del Diabete. Elevati livelli di AGE provocano anche l'aumento delle citochine pro-infiammatorie (come IL-1b, IL-6 ecc.) che aumentano lo stress ossidativo critico per l'infiammazione cronica.

Una malattia parodontale in un paziente diabetico, a causa di tutti questi meccanismi, può degenerare ed essere molto aggressiva.

Il Diabete rappresenta un fattore di rischio anche per il Covid-19: numerosi studi hanno dimostrato che il recettore ACE2, fondamentale per il virus nel processo di adesione, è maggiormente espresso nei pazienti diabetici grazie ai trattamenti con i farmaci ACE inibitori (Gubbi, 2020).

2.2.4 Ipertensione

L'Ipertensione è un disordine che affligge gran parte della popolazione mondiale ed è considerato il fattore principale per le patologie cardiovascolari. Studi epidemiologici hanno dimostrato un link tra ipertensione, patologie cardiovascolari e Parodontite (Peter B. Lockhart, 2012).

Nella Parodontite, l'accumulo di varie specie batteriche nel biofilm sub-gengivale induce una risposta infiammatoria cronica con produzione di citochine pro-infiammatorie (Soory, 2010), che aumentano i livelli di Proteina C-reattiva (Xin-Fang Leong, 2014) (Spiros Paraskevas, 2008) (Hirotaka Miyashita, 2012). Alti livelli di proteina C-reattiva sono considerati un marker per le patologie cardiovascolari.

Per il trattamento dell'ipertensione sono utilizzati dei farmaci che aumentano l'espressione del recettore ACE2 (Xiao C Li, 2017) ed uno studio ha dimostrato come questi recettori potrebbero essere altamente espressi nelle mucose orali (Hao Xu L. Z., 2020), quindi l'espressione del recettore ACE2 nella Parodontite e nell'Ipertensione potrebbe rappresentare un fattore di rischio predisponente per una forma severa di Covid-19 (Viviana Pitones-Rubio, 2020).

2.2.5 Obesità

L'Obesità è una patologia che affligge principalmente i paesi industrializzati oltre che uno dei fattori di rischio per patologie croniche, tra cui il Diabete, malattie cardiovascolari, Cancro e Parodontite. Sono stati suggeriti diversi meccanismi che spiegherebbero la relazione tra Obesità e Parodontite, a partire già dal 1977 con Perslein, Bissada e lo studio sui ratti obesi (Bissada., 1977) fino a studi epidemiologici più recenti (Annadora J. Bruce-Keller, 2015). L'Obesità è associata ad un'alterazione della composizione microbica nel cavo orale e un aumento dei parodonto-patogeni, come il *T. forsythia* (Haffajee AD, 2008). Inoltre, favorisce uno stato di infiammazione cronica, in quanto gli adipociti risultano essere metabolicamente attivi e sintetizzano e rilasciano un numero elevato di molecole pro-infiammatorie. Questa condizione favorisce un costante

stress ossidativo, oltre che lo sviluppo di Parodontite in quanto viene alterata la risposta gengivale ai batteri.

L'Obesità e le sue complicanze aumentano il rischio di sviluppare forme più severe di Covid-19 ed i fattori implicati potrebbero essere una diminuzione del volume di riserva respiratoria e della capacità funzionale del sistema respiratorio. Inoltre, l'aumento di fattori dell'infiammazione riportati nell'obesità può contribuire ad amplificare la risposta del paziente e sviluppare gravi complicanze (William Dietz, 2020) (Paul MacDaragh Ryan).

La Parodontite può aumentare lo stato di infiammazione sistemica con la disseminazione di batteri e dei loro prodotti che porta ad una produzione di citochine e tutto ciò, in pazienti con Covid-19, può aggravare la patologia (Viviana Pitones-Rubio, 2020).

2.2.6 Gravidanza

La gravidanza comporta una serie di cambiamenti fisiologici e una soppressione del sistema immunitario della madre per assecondare lo sviluppo gestazionale. Negli ultimi anni, tramite studi epidemiologici, è stata suggerita una maggiore suscettibilità delle donne in gravidanza alla Parodontite (Neda Dj. Perunovic, 2016) (Lucía Gil, 2019): la donna in gravidanza è spesso soggetta ad una pressione psicologica notevole, il che può portarla a trascurare l'igiene orale; si assiste ad una maggiore cario-recettività in quanto vi è un impoverimento della quota proteica dello smalto per essere utilizzato dai bisogni fetali (impoverimento riguardante aminoacidi come la lisina, l'arginina e l'istidina, implicati nella sintesi delle proteine dello smalto e della dentina). Inoltre, vi è un aumento esponenziale di ormoni steroidei, come estrogeno e progesterone, che influenzano la condizione dei tessuti parodontali: intorno al quinto mese di gravidanza si osserva uno switch della flora batterica verso forme più aggressive, questo perché nella saliva aumentano i livelli di ormoni come il progesterone, che forniscono un nutrimento particolare a specie batteriche implicate nell'eziopatogenesi della Parodontite come il *Porphyromonas Gingivalis*. Anche se sono ancora da chiarire i meccanismi, è stato ipotizzato un link anche tra Parodontite e le complicanze della gravidanza come il parto pretermine.

Sono stati riportati casi di Covid-19 in donne in gravidanza. L'immunosoppressione, alti livelli di estrogeno e progesterone e cambiamenti adattivi fisiologici predispongono le donne in gravidanza ad infezioni respiratorie, ma meno del 10% sviluppano severe complicanze del Covid-19 (Huijun Chen, 2020) (Hong Liu, 2020) (Jie Yan, 2020) (Daniele Di Mascio, 2020) (Noelle Breslin, 2020). La trasmissione verticale non è ancora stata confermata, però l'infezione può portare a complicazioni prenatali come Preeclampsia e rottura delle membrane, basso peso alla nascita e addirittura morte.

L'associazione tra gravidanza, Parodontite e Covid-19 non è ancora chiara, sicuramente co-infezioni da Sars-CoV-2 in donne in stato interessante affette da Parodontite e altre comorbidità possono complicare la gravidanza (Viviana Pitones-Rubio, 2020).

2.2.7 Malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD)

La Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica è una patologia infiammatoria causata da un'importante esposizione a particolari particelle o gas. Diversi studi hanno associato questa patologia alla Parodontite (I. Leuckfeldt, 2008), tuttavia questa correlazione potrebbe essere confusa con l'invecchiamento o con il fumo.

Recentemente è stato ipotizzato che la severità della Parodontite potrebbe aumentare il rischio di mortalità nei pazienti più anziani affetti dalla COPD, anche se il meccanismo non è stato ancora determinato. (Yifeng Qian, 2020).

In pazienti affetti da Covid-19, il rischio di sviluppare forme più gravi aumenta se è presente anche la COPD: è stato proposto che l'aumento del rischio potrebbe essere in parte collegato all'aumento dell'espressione del recettore ACE2 nelle vie aeree (Janice M. Leung, 2020).

L'associazione tra parodontite e COPD potrebbe essere utile per identificare un gruppo a rischio per lo sviluppo di forme più complesse di Covid-19 (Viviana Pitones-Rubio, 2020).

2.2.8 Fumo

Il fumo di sigaretta è un mix molto complesso di varie sostanze, tra cui monossido di carbonio, radicali reattivi ossidanti, nicotina ed è stato indentificato come un'importante causa di alterazione nella guarigione in tutte le specialità chirurgiche (ortopedica, plastica, implantare ecc.) e in tutte le modalità di trattamento parodontale, compreso quello di tipo non chirurgico.

Le conseguenze del fumo di sigaretta a livello orale risultano essere individuabili sia dal punto di vista macroscopico che dal punto di vista microscopico.

I fumatori sono più colpiti dalla Parodontite indipendentemente dallo stato di igiene orale, infatti si riscontrano profondità maggiori di sondaggio e un numero maggiore di tasche, maggior perdita di attacco e maggior presenza di recessioni, maggior perdita di osso alveolare, perdita di denti associati però ad un minor sanguinamento al sondaggio e minor gengivite: le gengive del fumatore non sanguinano, non sono rosse o edematose ma sono asfissiate, prive di vascolarizzazione periferica e di ossigeno, ci si trova davanti ad un tessuto poco vitale che non ha capacità di guarigione, oltre che uno sviluppo dell'inflammatione molto ritardato e minor quantità di fluido dal solco gengivale.

Dal punto di vista microscopico, nei fumatori le superfici radicolari sono contaminate dai prodotti del fumo e tali molecole possono influenzare l'attacco delle cellule: la superficie radicolare, impregnata di prodotti di scarto del fumo impedisce l'eventuale attacco epiteliale e connettivale che si vorrebbe ottenere dopo un trattamento parodontale non chirurgico. Inoltre, si ha un aumento del numero dei leucociti polimorfonucleati, ma poche cellule sono in grado di migrare dalla tasca parodontale: si osserva un aumento dello stato infiammatorio che risulta inutile perché le cellule non riescono a raggiungere i siti di interesse. Il fumo provoca anche una inibizione diretta delle funzioni difensive dei neutrofili e macrofagi, che risultano essere inefficienti e incapaci di esercitare una funzione fagocitaria e una mancata risposta delle cellule T e B. L'accumulo di placca nei fumatori non è differente rispetto ai non fumatori, ma i principali parodonto patogeni (come *P. gingivalis*, *A. actinomycescomitans*, *B. forsythus*) sono particolarmente presenti essendo microrganismi anaerobi che trovano il loro ambiente ideale in un tessuto asfissiato come quello del paziente fumatore.

Il fumo è stato anche definito come uno dei fattori di rischio per la progressione del Covid-19 (Nikitara, 2020). Proprio come la COPD, può aumentare l'espressione del recettore ACE2 (Janice M. Leung1, 2020) ed è stato ipotizzato che perdendo questa abitudine potrebbe diminuire anche il rischio di sviluppare una severa infezione da Sars-CoV-2: questa correlazione è ancora da chiarire, tuttavia, essendo il fumo strettamente associato alla Parodontite ed essendoci un'ipotesi per quanto riguarda l'associazione con il Covid-19, la Parodontite nei fumatori con altre comorbidità come la COPD potrebbe identificare un gruppo a rischio per forme di Covid-19 più gravi (Viviana Pitones-Rubio, 2020).

2.2.9 Asma

Per Asma s'intende una infiammazione cronica delle vie aeree e diversi studi hanno associato positivamente l'Asma alla Parodontite (Seok-Woo Lee, 2017), suggerendo che potesse essere un indicatore di rischio per la Parodontite negli adulti, anche se non è stato ancora completamente stabilito il meccanismo molecolare che possa spiegare questa associazione: è stato proposto che fattori infiammatori, genetica e la disbiosi siano implicati (Maria Karolina Martins Ferreira, 2019) o che questa relazione sia dovuta a comorbidità o sia un risultato dei farmaci utilizzati nei trattamenti (Viviana Pitones-Rubio, 2020).

L'Asma è stata anche proposta come fattore di rischio per forme gravi di Covid-19, tuttavia ha avuto una prevalenza inferiore rispetto a quanto ci si aspettasse, probabilmente dovuta al mancato riconoscimento e alla mancata diagnosi di Asma nei pazienti con Covid-19 (Daniel J. Jackson, 2020). Inoltre, è stata osservata una minore espressione del recettore ACE2 nei pazienti con Asma ma una maggiore espressione del recettore ACE2 e della TMPRSS2 nei pazienti con Asma e Diabete Mellito. Queste osservazioni suggeriscono che la Parodontite può indicare un potenziale rischio di sviluppare forme severe di Covid-19, data l'associazione con comorbidità come il Diabete e l'Asma (Viviana Pitones-Rubio, 2020).

2.2.10 HIV

I pazienti affetti da HIV rappresentano sicuramente un gruppo a rischio per manifestazioni sistemiche e orali (Aleksandra Szczawinska-Poplonyk, 2009) (M E Peacock, 2017). La correlazione tra Parodontite e HIV è stata a lungo studiata, ma i risultati sono stati inconcludenti (Marc Noguera-Julian, 2017) (Brittany E. Goldberg, 2015) (Arne Kroidl, 2005).

Per quanto riguarda il Covid-19, studi hanno dimostrato che i pazienti affetti da HIV non sono più a rischio dei pazienti non affetti da HIV (Viviana Pitones-Rubio, 2020). Non ci sono ancora abbastanza studi, ma si ritiene che l'immunosoppressione possa contribuire ad una maggior suscettibilità al Sars-CoV-2 (Rafael Ballester-Arnal, 2020).

2.2.11 Cancro

Il Cancro è una patologia neoplastica maligna causata da mutazioni che provocano cambiamenti nel genoma delle cellule e proliferazione incontrollata e afinalistica. Queste mutazioni avvengono in conseguenza all'esposizione ad agenti chimici, fisici o ambientali (D M Parkin, 2011) (Susi Ari Kristina 1, 2019) (Chaturvedi, 2012).

Negli ultimi anni, la Parodontite è stata identificata come un fattore di rischio in quanto aumenta lo sviluppo del Cancro (Dominique S. Michaud, 2018) ma non ci sono ancora evidenze scientifiche per chiarire quale possa essere il meccanismo di interazione. A questo proposito, numerosi studi hanno mostrato come la disbiosi induca infiammazione, trasferimento sistemico dei parodonto-patogeni attraverso l'epitelio parodontale indebolito, disregolazione immunitaria sistemica e l'aumento di citochine e chemochine circolanti (Hajishengallis, 2015) (Xiaodan Mai, 2016) (Han, 2014) . Secondo diversi studi, l'infiammazione può essere promossa da questi microrganismi che aumentano il rischio di sviluppare Cancro (P Pisani, 1997) (Omer Dizdar, 2017).

I pazienti affetti dal Cancro sono più suscettibili al Covid-19 principalmente perché spesso si riscontrano altri fattori di rischio o altre comorbidità. Inoltre, la risposta immunitaria risulta essere soppressa dai trattamenti e dal deterioramento nutrizionale che, a sua volta, induce la disbiosi e aumenta la probabilità di infezioni respiratorie (L Zhang,

2020). I pazienti con Cancro ai polmoni hanno maggior probabilità di sviluppare complicanze del Covid-19 (Nivolumab, 2020), così l'identificazione dei pazienti con cancro e Parodontite potrebbe portare ad individuare una categoria a rischio (Viviana Pitones-Rubio, 2020).

2.2.12 Disbiosi orale

La disbiosi orale consiste nella perdita dell'equilibrio instauratosi tra la comunità microbica orale e l'ospite ed è strettamente correlata a patologie del cavo orale come la Parodontite. I principali patogeni associati alla Parodontite sono il *Porphyromonas gingivalis*, la *Tannerella forsythia* e il *Treponema denticola*, facenti parte del complesso rosso di Socransky, ma ci sono anche altri microrganismi implicati.

Fattori riguardanti l'ospite, come la dieta e il sistema immunitario sono fondamentali per l'insorgenza e la persistenza della disbiosi che permette la crescita di questi patogeni e lo sviluppo della loro virulenza: le comunità microbiche adottano un meccanismo che permette l'interazione tra batteri al fine di diventare una comunità disbiotica, dove i patogeni crescono e stimolano uno stato infiammatorio a danno dei tessuti. Questi patogeni riescono poi a sfuggire alle barriere epiteliali scatenando una risposta immunitaria massiva dell'ospite attraverso vari meccanismi come la manipolazione dei neutrofili, l'inibizione della risposta dei macrofagi ecc. (Richard J. Lamont, Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease, 2014).

Il Covid-19 è un fattore di rischio per la salute orale. Nelle forme gravi di Covid-19 i sistemi salva-vita, molto invasivi, in pazienti ospedalizzati ed intubati influenzano lo stato di salute orale (Viviana Pitones-Rubio, 2020). Inoltre, altri fattori di rischio sono i farmaci per la terapia della malattia, l'assenza di igiene orale e la presenza di altre comorbidità che inducono una disbiosi che predispone alla malattia parodontale (Arkadiusz Dziedzic, 2021).

Un'analisi metagenomica su pazienti con forme severe di Covid-19 ha riportato la presenza di *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, i quali sono associati alla Parodontite (Sampson, 2020). Inoltre, il virus riconosce il recettore ACE2, espresso dalle cellule della mucosa orale (Hao Xu L. Z., 2020): l'ingresso del virus può scatenare il sistema

immunitario e alterare il microbiota orale dell'ospite innescando una disbiosi che permette una superinfezione.

2.2.13 Patologie del fegato

Sono state individuate diverse associazioni tra la Parodontite e le patologie del fegato come la Cirrosi Epatica, il Carcinoma Epatocellulare e la Steatosi Epatica non alcolica (J A Weintraub, 2019) (Yumiko Nagao, 2019) (Ji-Youn Kim 1, 2020). Anche il trapianto di fegato è stato associato alla Parodontite tanto che, al fine di evitare sepsi da parte dei parodonto-patogeni, il paziente deve essere esaminato attentamente da un operatore odontoiatrico prima di procedere al trapianto (Pengyu Han, 2016). I prodotti del microbiota sottogengivale stimolano uno stato infiammatorio nei tessuti parodontali, generando citochine (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 ecc.) che sono coinvolte nella progressione delle patologie del fegato (Matthew Hirschfeld, 2020); anche il lipopolisaccaride del *Porphyromonas gingivalis* induce un'inflammazione a livello del fegato (Lior Shapira, 1998).

Il danno a livello del fegato indotto dal Sars-CoV-2 si verifica al momento dell'infezione e anche dopo il trattamento (Jian Sun, 2020); tuttavia i pazienti con patologie del fegato preesistenti potrebbero essere più vulnerabili a forme severe di Covid-19 in quanto il virus lega epatociti e colangiociti utilizzando il recettore ACE2 (Carlos J Pirola, 2020).

Anche in questo caso, pazienti con patologie al fegato e Parodontite possono essere identificati come gruppo a rischio.

2.2.14 Artrite Reumatoide

L'Artrite Reumatoide è un'inflammazione cronica che affligge le articolazioni e il tessuto connettivo. Le meta-analisi hanno dimostrato come, in pazienti affetti da Parodontite, l'Artrite Reumatoide peggiorasse (Syed Basit Hussaina, 2020), tuttavia il meccanismo non è ancora del tutto chiaro: è noto che un membro del complesso rosso di Socransky, ovvero il *Porphyromonas gingivalis*, produce un enzima che causa la citrullinazione

(Rafael Scaf de Molon 1, 2019) e alcuni batteri parodontali sono stati isolati nel fluido sinoviale (K Moen, 2006) (Syed Basit Hussaina, 2020).

Ad oggi, la preoccupazione principale per i pazienti affetti da Artrite Reumatoide sta nella vulnerabilità al virus (Ennio Giulio Favalli, 2020), in quanto è stato riportato che questi sono molto più esposti al rischio di patologie infettive. D'altro canto, questi pazienti hanno già avuto esperienza nell'uso di farmaci come la cloroquina e la idrossicloroquina, che vengono utilizzati come trattamento per il Covid-19 (Carlo Perricone, 2020).

L'associazione tra Artrite Reumatoide e Parodontite, meccanismi infiammatori e batteri sottostanti potrebbero influenzare l'esito dei trattamenti in pazienti con Covid-19 (Viviana Pitones-Rubio, 2020).

In conclusione, la maggior parte delle condizioni che sono state associate alla gravità del Covid-19, esasperano anche la gravità della Parodontite. Anche se ad oggi non esiste un chiaro nesso causale, la Parodontite potrebbe aggravare il Covid-19 causando una super-infezione batterica, disbiosi, iperreattività dell'ospite e una sovra stimolazione del sistema immunitario: insieme ad altre condizioni sistemiche, va a rafforzare la risposta infiammatoria e, quindi, la tempesta di citochine (Tadepalli, 2021).

La Parodontite, attraverso l'alterazione della condizione sistemica per un certo numero di comorbidità, può eventualmente influenzare gli esiti COVID-19 in modo indiretto (Shipra Gupta, 2021).

CAPITOLO 3 “LONG COVID” IN ODONTOIATRIA

Con il termine “Long Covid” si fa riferimento alla sindrome che si manifesta in pazienti guariti dall’infezione da Sars-CoV-2. In questi pazienti sono stati osservati sintomi piuttosto persistenti come tosse secca, respiro corto, perdita del gusto e dell’olfatto, dolori al corpo, diarrea, nausea, congestione, stanchezza cronica, fatica, problemi psicologici ecc. (Mark W Tenforde, 2020). oltre che cambiamenti riguardanti il sistema di coagulazione, con un tempo di protrombina aumentato e una diminuzione della conta piastrinica (Trishnika Chakraborty, 2021). In pazienti anziani sono stati osservate anche delle ostruzioni nasali, Riniti, perdita improvvisa dell’udito e vertigini (Foteini Stefania Koumpa, 2020).

Un fattore determinante nel recupero dei pazienti affetti da Covid-19 è sicuramente lo stato nutrizionale, in quanto il ricovero prolungato nelle terapie intensive porta ad un declino della massa muscolare e una tendenza all’Anoressia. La malnutrizione che si sviluppa e si aggrava è responsabile di un lento recupero e della qualità della vita piuttosto bassa che caratterizza i pazienti subito dopo la dimissione dai reparti di terapia intensiva (Chaomin Wu, 2020).

Questa sindrome post-Covid può insorgere e ripresentarsi anche dopo settimane o mesi, però i pazienti non risultano essere più contagiosi (Trishnika Chakraborty, 2021).

Le manifestazioni a livello orale di questa sindrome sono delle gengiviti desquamative, stomatiti erpetiche sul palato, vesciche sulla mucosa, reazioni infiammatorie nelle ghiandole salivari, ulcerazioni orali, petecchie, Candidosi, ipo-salivazione oltre che disturbi del gusto e parodontiti, ricollegabili alla risposta infiammatoria disregolata (Trishnika Chakraborty, 2021). Addirittura, in alcuni pazienti sono stati individuate delle papille interdentali necrotiche con sanguinamento gengivale e ulcere sulla lingua, lesioni alle labbra e sulla mucosa buccale ecc. (Carmen Martín Carreras-Presas, 2020) (Tsuchiya, 2021). Queste lesioni costituiscono ad una maggior predisposizione, per i pazienti guariti dal Covid-19, a malattie orali o a complicanze associate alle manovre per la cura dentale.

Come detto, i pazienti guariti dal Covid-19 spesso vanno incontro a cambiamenti relativi al sistema di coagulazione; quindi, qualsiasi intervento in ambito odontoiatrico deve prima essere attentamente studiato, programmando un consulto con anche altri specialisti,

per ideare una procedura, con anche terapie farmacologiche, atte a limitare il più possibile il sanguinamento intraoperatorio (Brit Long, 2020). Le crisi di tosse, invece, possono essere gestite mediante degli esercizi respiratori che verranno fatti compiere al paziente o tramite antitussivi e cercando di far assumere alla poltrona odontoiatrica una posizione non del tutto sdraiata (Itzhak Abramovitz, 2020).

Per la gestione di lesioni riportate sopra, come le ulcerazioni o le vesciche, si possono utilizzare dei prodotti per via topica come gel di acido ialuronico (J H Lee, 2008) o collutori con clorexidina per 14 gg; per la Candidosi è consigliato il nitrato di micolinazolo due volte al giorno e acido tranexamico per le emorragie locali (Trishnika Chakraborty, 2021). Anche se il Covid.19 è una patologia che colpisce principalmente i polmoni, il coinvolgimento multiorgano che lo caratterizza fa sì che gli operatori odontoiatrici che si trovano davanti un paziente guarito devono attuare un'analisi approfondita al fine di individuare qualsiasi manifestazione correlata, con anche un'analisi di quello che è il flusso salivare e una palpazione delle ghiandole salivari maggiori. Un approccio adeguato del team odontoiatrico eviterà complicazioni legate ai trattamenti odontoiatrici e fornirà un'adeguata assistenza a questi pazienti (Trishnika Chakraborty, 2021).

CAPITOLO 4

IMPORTANZA DELL'IGIENE ORALE NELLA PREVENZIONE COVID-19

Analogamente alla cavità orale, i polmoni risultano essere un ambiente dove organismi commensali, simbiotici e potenzialmente patogeni (opportunisti) convivono, in uno stato fisiologico, in equilibrio.

Esiste una costante migrazione microbica dalla cavità orale ai polmoni (Victoria Sampson N. K., 2020), e l'equilibrio presente può alterarsi promuovendo la crescita eccessiva di organismi patogeni che vanno a ledere i polmoni stessi: spesso, le infezioni respiratorie che si verificano in un soggetto avvengono a causa di contaminazioni per l'inalazione di goccioline contenenti microrganismi oppure per inalazione di secrezioni provenienti dal cavo orale associate a patologie come Parodontite e Carie, contenenti microrganismi come *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia* (F A Scannapieco, 1999): è stato osservato, tramite uno studio, che il *F. Nucleatum* provoca un aumento nei livelli di citochine nel siero e nei tessuti respiratori quindi questi patogeni, anche se privi di infettività, risultano essere molto stimolanti, dal punto di vista infiammatorio, per il tratto respiratorio inferiore (Mayumi Hayataa, 2017).

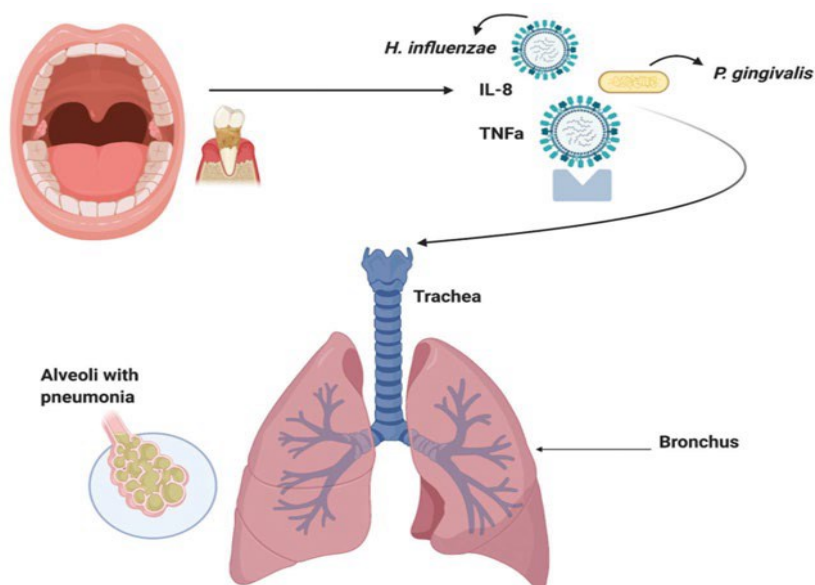


Figura 2

Le citochine prodotte, ad esempio, in risposta alla Parodontite possono mescolarsi con la saliva dal fluido crevicolare e andare a causare uno stato infiammatorio nei polmoni (Scannapieco F. A., Role of oral bacteria in respiratory infection, 1999) alterando l'epitelio respiratorio che può essere più facilmente infettato da patogeni respiratori (Mayumi Hayata, 2019), quindi un'igiene orale non adeguata può aumentare notevolmente il rischio di infezioni a livello polmonare (Scannapieco S. P., 2007). La *Prevotella Intermedia*, inoltre, predispone notevolmente a Polmonite e quest'ultima corrisponde ad una delle principali cause di morte nei pazienti over 70 (Victoria Sampson N. K., Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections, 2020).

Nei pazienti con Parodontiti severe, il rischio di sviluppare la Malattia Ostruttiva Broncopolmonare è aumentato ed è stato osservato che questi batteri parodontali hanno la capacità di riattivare virus latenti come l'Epstein-Barr ed aumentare la virulenza del virus dell'influenza (Yuwa Takahashi, 2020) (Shu Abe, 2006) (Xuan Zhou, 2014)

È stato condotto uno studio in cui pazienti affetti da Parodontite cronica venivano trattati per 11 anni con una terapia parodontale, e il risultato ha mostrato un notevole decremento dell'incidenza della Polmonite (Victoria Sampson N. K., Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections?, 2020).

Sono stati affrontati ed analizzati i principali fattori di rischio che conducono, spesso, allo sviluppo di gravi forme di Covid-19, ed è risaputo che una elevata carica batterica e virale nel cavo orale, quindi un'igiene orale non adeguata, può riflettersi sulla salute sistemica, andando a scatenare altre patologie come quelle cardiovascolari (Ingar Olsen, 2019). Uno dei potenziali link che lega la l'igiene orale al Covid-19 è proprio questo: un'igiene orale inadeguata predispone ad alterazioni a livello di sistemico, che risultano essere predisponenti e determinanti nell'infezione da Sars-CoV-2. Il miglioramento della salute orale nella popolazione riduce il rischio di sviluppare malattie sistemiche come quelle sopra citate e diminuire anche le comorbidità del Covid-19.

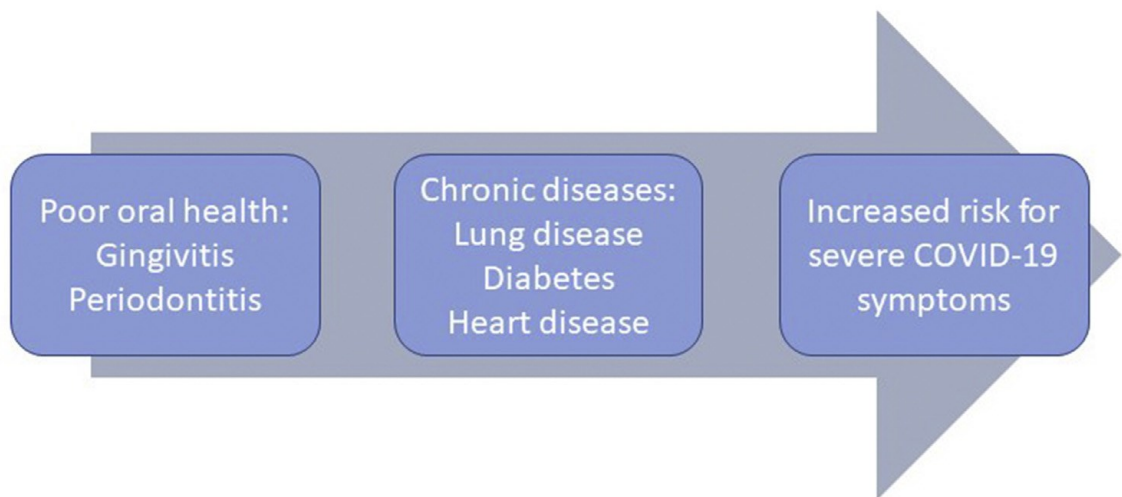


Figura 3

Le quattro comorbidità maggiormente correlate all'aumento del rischio di complicazioni e morte da Covid-19 sono, allo stesso tempo, fortemente correlate, ad esempio, alla Parodontite e dei livelli abbastanza alti di parodonto patogeni sono stati rilevati nei pazienti che hanno sviluppato gravi forme di Covid-19 (Chakraborty, 2020). Se i pazienti affetti da Covid-19 aspirano goccioline di saliva contenenti parodonto- patogeni, i sintomi dell'infezione da Sars-CoV-2 possono aggravarsi, in aggiunta alla polmonite virale (Yuwa Takahashi, 2020).

È chiaro, quindi, che il livello di igiene orale influenza l'equilibrio che si instaura nel cavo orale: i batteri, se aspirati, possono andare a causare un'inflammatione a livello respiratorio, anche se saranno necessari studi più specifici per accertare del tutto la correlazione.

Nel 2021 è stata condotta una ricerca (Amany Hany Mohamed Kamel, 2021) su un campione di popolazione. Sono stati presi in esame 464 pazienti egiziani che avevano contratto, precedentemente, il Covid-19. Questi pazienti sono stati sottoposti ad un sondaggio con un questionario con cui si andava ad indagare età, sesso, peso, altezza, livello di istruzione e salute generale. Inoltre, è venivano valutate la salute orale, la gravità del Covid-19 (in base a determinati criteri come gli atti respiratori al minuto o i battiti cardiaci, i pazienti venivano classificati in casi severi o di media gravità) e la tempistica

di recupero dalla malattia (veloce, intermedio o lento). Lo scopo di questo studio era di investigare la potenziale influenza della salute orale sul Covid-19.

Si è evinto è che forme più gravi di Covid-19 sono state osservate in pazienti che avevano livelli di igiene orale non adeguati e che tempi di recupero maggiori caratterizzavano i soggetti con scarsa igiene orale.

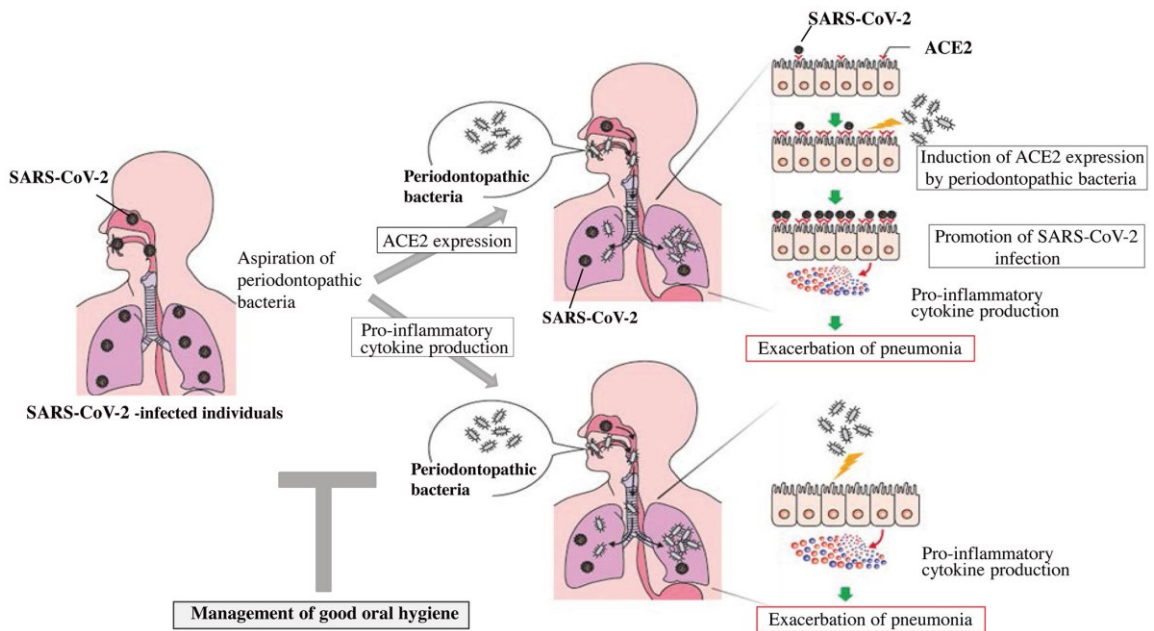


Figura 4

Una buona gestione dell'igiene orale fa sì che si verifichi una riduzione di batteri orali aspirati, che risulta fondamentale. Come già detto, una delle problematiche principali che riguarda le infezioni respiratorie, e quindi anche il Covid-19, è quella della super-infezione batterica, che risulta ancora poco studiata data la complessità della diagnosi, quindi si rendono sicuramente necessarie ulteriori ricerche, che riportino anche la correlazione con il microbiota orale ma, nel frattempo, l'igiene orale deve essere mantenuta se non addirittura migliorata, durante un'infezione da Sars-CoV-2, al fine di abbassare la carica batterica nel cavo orale e quindi ridurre il rischio di super infezione batterica, specialmente in quei pazienti dove è già presente un biofilm disbiotico come nei diabetici.

3.1 Efficacia dei prodotti per la cura del cavo orale contro il Covid-19

Sono stati condotti diversi studi allo scopo di indagare se i prodotti che vengono consigliati quotidianamente da operatori odontoiatrici come igienisti dentali e odontoiatri abbiano effetto virucida anche sul Sars-Cov-2.

Nel 2021, uno studio (Akihiko Komine, 2021) ha valutato l'azione di vari colluttori, tra cui quelli CPC (Cloruro di cetilpiridino), gli alcolici, i non alcolici, e anche l'azione di alcuni dentifrici in vitro. L'attività virucida di questi prodotti è stata valutata in base alle istruzioni fornite dal produttore.

Da questo studio è stato osservato come i prodotti a base di CPC inattivassero il virus, così come quelli a base di Delmopinolo Cloridrato, mentre i colluttori contenenti lo 0-12% di Clorexidina non mostravano un effetto sufficiente da provocare la disattivazione del Sars-CoV-2 ma diminuivano sicuramente la carica virale presente nella saliva.

Questo studio è stato condotto in vitro, quindi saranno sicuramente necessarie anche delle sperimentazioni in vivo, però è sicuramente consigliato l'utilizzo di colluttori sia come step pre-operatorio (in quanto sappiamo che gli operatori odontoiatrici, e tra tutti proprio gli igienisti, sono quelli maggiormente a rischio data l'esposizione prolungata ad aerosol prodotto da strumenti ultrasonici e rotanti e la vicinanza al cavo orale prolungata nel tempo) sia come terapia di supporto alle manovre di igiene orale domiciliare, senza però dimenticare che il collutorio non costituisce un sostituto dello spazzolino ma va solo a supportare: la manovra fondamentale per il controllo del biofilm batterico rimane lo spazzolamento.

Lo Streptococcus salivarius nella prevenzione delle infezioni virali delle vie respiratorie. Come detto, la cavità orale è una regione colonizzata da numerosi microrganismi. Tra questi, i più numerosi risultano essere sicuramente i batteri, tra cui Actinobacteria, Bacteroidetes, Chlamydiae, Chloroflexi, Euryarchaeota, Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes, Tenericutes e numerosi batteri appartenenti al genere Streptococcus. In particolare, lo Streptococcus Salivarius del ceppo k12 è stato preso in esame in quanto esso produce delle batteriocine che contrastano l'azione di patogeni orali.

È stato proposto che un microbiota in cui lo Streptococcus Salivarius sia particolarmente presente aiuti nella diminuzione di patologie come le Faringotonsilliti o altre patologie respiratorie di tipo virale, di conseguenza una probiosi con Streptococcus salivarius ceppo k12 potrebbe essere un mezzo utile per sostenere un microbiota orale e di conseguenza anche polmonare ottimale. (MESSINI, 2020)

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI

È stato stabilito, specialmente negli ultimi anni, che l'igiene orale è molto importante per la salute ed il benessere generale, sicuramente anche per gli effetti che ha a livello sistemico. Il cavo orale è indispensabile per più di una funzione: il ruolo dei denti non è limitato al semplice mangiare ma, dato il rapporto con i circostanti tessuti, si estende anche alla fonazione, ci permettono di parlare, quindi di relazionarci, sorridere e sono strettamente correlati alla qualità della vita. Si prenda in esempio il caso di una persona che non è in grado di sorridere: questa impossibilità è un limite nella sua vita di relazione.

Le patologie che principalmente colpiscono il cavo orale, e che sono collegate ad un'igiene orale trascurata, sono Carie, Gengivite e Parodontite, di cui la carie è sicuramente la più diffusa in ambito pediatrico, mentre la Parodontite, come visto, è una problematica più diffusa in età adulta.

È stata acquisita maggior consapevolezza relativamente all'igiene orale, in quanto un paziente trascurato è maggiormente esposto al rischio di sviluppare non solo patologie orali come la Parodontite ma anche malattie sistemiche come quelle cardiovascolari, promuovendo o scatenando uno stato infiammatorio che può essere determinante anche nell'ambito dell'attuale pandemia Covid-19.

Gli studi che mettono in relazione la Parodontite e Covid-19 sono ancora pochi e molto recenti, dato che appunto, il Sars-Cov-2 stesso è un virus "nuovo", quindi sicuramente saranno necessari ulteriori accertamenti, ma indicano che, oltre a presentare fattori di rischio comuni, potrebbe esserci un effetto diretto della Parodontite come fattore di rischio di sviluppare forme più gravi di Covid-19. Infatti, l'ambiente della tasca parodontale risulta perfetto per la proliferazione e la diffusione di virus, così come ruolo i parodonto-patogeni, che producono delle proteasi che aumentano la virulenza del virus stesso.

Tuttavia, i trattamenti per Carie e Parodontite sono ancora costosi sia dal punto di vista economico che, spesso, anche dal punto di vista biologico. L'arma principale, quindi, è

sicuramente la prevenzione e mai come in questo periodo storico ci siamo resi conto di quanto essa sia fondamentale.

La figura chiave, in ambito di prevenzione orale primaria e secondaria, è sicuramente l'igienista dentale. Questo operatore odontoiatrico è colui che incontra il paziente più frequentemente: compito dell'igienista è quello di programmare un piano di mantenimento principalmente customizzato sul paziente che si trova davanti e in base alla sua condizione circa il cavo orale, ma anche circa la sua salute sistemica. Si parla di prevenzione primaria e secondaria perché l'igienista attua tutte le operazioni necessarie per contrastare l'insorgenza di malattie o per l'individuazione precoce di patologie orali allo scopo di impedirne la progressione.

Le manovre attuate durante la seduta dell'igiene orale professionale e la seduta stessa corrispondono sicuramente ad una fase fondamentale e anche di difficile acquisizione, per cui è richiesta una notevole manualità, ma corrispondono anche ad una piccola percentuale e alla fase finale di un percorso che viene intrapreso con il paziente e che fa parte del compito dell'igienista dentale: prevenzione vuol dire essere a conoscenza di tutti i fattori di rischio, siano essi locali, sistemici o legati allo stile di vita, che potrebbero favorire l'insorgenza di patologie orali, oltre che le loro manifestazioni in modo da saperle riconoscere, ma anche essere a conoscenza delle ripercussioni che patologie orali possono avere sulla salute sistemica e viceversa: si pensi alla Leucemia, la cui prima manifestazione avviene a livello della bocca o alla Celiachia, che causa delle ipoplasie dello smalto. Non è raro che proprio degli operatori odontoiatrici riconoscano un paziente celiaco osservando la condizione del cavo orale.

Specialmente in questo periodo storico, dove ci si trova dinanzi a questo nuovo virus, e una volta stabilito ed accertato che altre comorbidità e patologie sistemiche possono aggravare la severità del Covid-19, è più che mai importante sensibilizzare i pazienti e individuare precocemente patologie o fattori di rischio per il Covid-19. Poiché alcuni fattori di rischio e alcune patologie anche sistemiche si manifestano nel cavo orale o sono correlate al livello di igiene orale, la figura dell'igienista è coinvolta in prima persona.

Inoltre, come affrontato nei capitoli precedenti, il Covid-19 lascia dietro di sé una sindrome, le cui manifestazioni sono individuabili anche a livello del cavo orale; quindi,

una bocca curata e che non presenta grosse problematiche sarà anche di più facile gestione in un paziente guarito da Covid-19.

Un altro aspetto importantissimo che riguarda l'igienista è quello di fornire tutte le istruzioni e le informazioni relative alle manovre di igiene orale domiciliare: è fondamentale una campagna di motivazione ed istruzione in modo che i pazienti comprendano che per una corretta prevenzione deve esserci un'alleanza tra l'igienista dentale e il paziente stesso, che provvederà giornalmente al controllo del biofilm batterico mediante i presidi e le manovre ritenute più adatte (anche in questo caso personalizzate, in base alla condizione e alle esigenze del paziente) dall'igienista dentale.

Una motivazione efficace da parte dell'igienista indirizza il paziente verso uno stile di vita più sano, evitando o limitando cibi e bevande particolarmente raffinati e zuccherati; previene l'insorgenza di patologie orali come Carie, Gengivite e Parodontite, evitando disagi sia funzionali che estetici per il paziente, che ridurrebbero notevolmente la qualità della vita nel paziente stesso ed evitando correlazioni ad altre patologie sistemiche; aiuta ad intercettare patologie e a limitare o ad abbattere fattori di rischio che troviamo in numerose malattie, come il fumo: tutto questo si riflette sulla salute sistemica, sull'estetica e sulla funzionalità del paziente stesso.

Bibliografia

- Akihiko Komine, E. Y. (2021). Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 in vitro; <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2021.02.002>.
- Aleksandra Szczawinska-Poplonyk, K. G.-L. (2009). Oral manifestations of primary immune deficiencies in children; <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.03.049>.
- Amany Hany Mohamed Kamel, A. B. (2021). The impact of oral health status on COVID-19 severity, recovery period and C-reactive protein values; <https://doi.org/10.1038/s41415-021-2656-1>.
- Annadora J. Bruce-Keller, J. M. (2015). Obese-type Gut Microbiota Induce Neurobehavioral Changes in the Absence of Obesity; <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.07.012>.
- Arkadiusz Dziedzic, R. W. (2021). The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health; <https://doi.org/10.1111/odi.13359>.
- Arne Kroidl, A. S. (2005). Prevalence of oral lesions and periodontal diseases in HIV-infected patients on antiretroviral therapy; <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- Ben Hu, H. G.-L. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and Covid-19; <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- Bissada., M. I. (1977). Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats; [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(77\)90055-x](https://doi.org/10.1016/0030-4220(77)90055-x).
- Brit Long, W. J. (2020). Cardiovascular complications in COVID-19; doi:<https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ajem.2020.04.048>.
- Brittany E. Goldberg, E. F. (2015). The Oral Bacterial Communities of Children with Well-Controlled HIV Infection and without HIV Infection; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131615>.
- Cankat Kara, K. C. (2020). Is periodontal disease a risk factor for developing severe Covid-19 infection? The potential role of Galectin-3; <https://doi.org/10.1177/1535370220953771>.

- Carlo Perricone, P. T. (2020). The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19; <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102468>.
- Carlos J Pirola, S. S. (2020). SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: Putative mechanisms of liver involvement in COVID-19; <https://doi.org/10.1111/liv.14500>.
- Carmen Martín Carreras-Presas, J. A.-S.-S. (2020). Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection; doi:<https://doi.org/10.1111/odi.13382>
- Chakraborty, S. (2020). Metagenome of SARS-Cov2 patients in Shenzhen with travel to Wuhan shows a wide range of species - Lautropia, Cutibacterium, Haemophilus being most abundant - and Campylobacter explaining diarrhea; <http://dx.doi.org/10.31219/osf.io/jegwq>.
- Chaolin Huang, Y. W. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China; [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).
- Chaomin Wu, X. C. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China; doi:<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Chaturvedi, A. K. (2012). Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers; <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0377-0>.
- D M Parkin, L. B. (2011). The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010; <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.489>.
- Daniel J. Jackson, W. W. (2020). Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2; <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>.
- Daniele Di Mascio, A. K. (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis; <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.

- Dominique S. Michaud, J. L.-V. (2018). Periodontal Disease Assessed Using Clinical Dental Measurements and Cancer Risk in the ARIC Study; <https://doi.org/10.1093/jnci/djx278>.
- Elisetti, N. (2021). Periodontal pocket and COVID-19: Could there be a possible link?; <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110355>.
- Elsa Maria Cardoso, C. R.-C. (2017). Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases; <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1396876>.
- Ennio Giulio Favalli, F. I. (2020). COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!; <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>.
- F A Scannapieco, R. J. (1999). Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases; <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1999.tb02263.x>.
- Foteini Stefania Koumpa, C. T. (2020). Sudden irreversible hearing loss post COVID-19; <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238419>.
- Giovanni Guaraldi, M. M.-L. (2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study; [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30173-9).
- Graves, D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction; <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080183>.
- Gubbi, R. M. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus; <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>.
- Haffajee AD, S. S. (2008). Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. 11; <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2008.01356.x>.
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation; <https://doi.org/10.1038/nri3785>.
- Han, Y. W. (2014). Commentary: Oral bacteria as drivers for colorectal cancer; <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140039>.
- Hao Xu, L. Z. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa; <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>.

- Hirota Miyashita, T. H. (2012). Relationship between serum antibody titres to Porphyromonas gingivalis and hs-CRP levels as inflammatory markers of periodontitis; <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.11.008>.
- Hong Liu, L.-L. W.-J.-K.-H. (2020). Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint; <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>.
- Huijun Chen, J. G. (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records; [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30360-3).
- I. Leuckfeldt, M. O.-W. (2008). Severe chronic obstructive pulmonary disease: Association with marginal bone loss in periodontitis; <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.001>.
- Ingar Olsen, K. Y. (2019). Can oral bacteria affect the microbiome of the gut?; <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1586422>.
- Ioannidou, E. (2017). The Sex and Gender Intersection in Chronic Periodontitis; <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00189>.
- Isaac Suzart Gomes-Filho, S. S.-S.-F. (2020). Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis; <https://doi.org/10.1111/odi.13228>.
- Itzhak Abramovitz, A. P.-L. (2020). Dental care during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: operator considerations and clinical aspects; doi:<https://doi.org/10.3290/j.qi.a44392>.
- J A Weintraub, G. L. (2019). Oral Diseases Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States; <https://doi.org/10.1177/0022034519866442>.
- J H Lee, J. Y. (2008). The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease; doi:<https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02564.x>
- Janice M. Leung, C.-L. (2020). ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19; <https://doi.org/10.1183/13993003.00688-2020>

- Jeffrey L. Ebersole, C. L. (2016). Aging, inflammation, immunity and periodontal disease; <https://doi.org/10.1111/prd.12135>.
- Jeffrey L. Ebersole, D. A (2018). Age and Periodontal Health—Immunological View; <https://doi.org/10.1007/s40496-018-0202-2>.
- Jian Sun, A. A. (2020). COVID-19 and liver disease; <https://doi.org/10.1111/liv.14470>.
- Jie Yan, J. G. et al (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases; <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014>.
- Ji-Youn Kim 1, G.-N. L.-M.-B.-H. (2020). Association between Fatty Liver Index and Periodontitis: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey; <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60797-7>.
- John L. Caniglia, M. R. (2020). A potential role for Galectin-3 inhibitors in the treatment of COVID-19; <https://doi.org/10.7717/peerj.9392>.
- K Moen, J. G. (2006). Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17207381/>.
- K Takahashi, F. N. (2001). Subgingival microflora and antibody responses against periodontal bacteria of young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12666949/>.
- Katsuji Okuda, R. K. (2005). Involvement of periodontopathic anaerobes in aspiration pneumonia; <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-s.2154>.
- Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>
- L Pascolo, L. Z. (2020). TMPRSS2 and ACE2 Coexpression in SARS-CoV-2 Salivary Glands Infection; <https://doi.org/10.1177/0022034520933589>.
- L Zhang, F. Z. (2020). Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>.

- Lior Shapira, C. C. (1998). Strain-Dependent Activation of Monocytes and Inflammatory Macrophages by Lipopolysaccharide of *Porphyromonas gingivalis*; <https://doi.org/10.1128/iai.66.6.2736-2742.1998>.
- Liu, F. T. (2000). Galectins: a new family of regulators of inflammation; <https://doi.org/10.1006/clim.2000.4912>.
- Lucía Gil, I. M. (2019). Periodontal Disease in Pregnancy: The Influence of General Factors and Inflammatory Mediators; <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a41981>.
- M E Peacock, R. M. (2017). Periodontal and other oral manifestations of immunodeficiency diseases <https://doi.org/10.1111/odi.12584>.
- Marc Noguera-Julian, Y. G. (2017). Oral microbiome in HIV-associated periodontitis; <https://doi.org/10.1097/md.00000000000005821>.
- Maria Karolina Martins Ferreira, R. d. (2019). Is there an association between asthma and periodontal disease among adults? Systematic review and meta-analysis; <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.005>.
- Mark W Tenforde, S. S. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020; [doi:https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1).
- Matthew Hirschfeld, J. J. (2020). Signaling by Toll-Like Receptor 2 and 4 Agonists Results in Differential Gene Expression in Murine Macrophages; <https://doi.org/10.1128/iai.69.3.1477-1482.2001>.
- Mayumi Hayataa, N. W. (2017). The Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* Induced Proinflammatory Cytokine Production by Human Respiratory Epithelial Cell Lines and in the Lower Respiratory Organs in Mice; <https://doi.org/10.33594/000000120>.
- Meijuan Zheng, Y. G. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients; <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.

- MESSINI, D. S. (2020). È possibile una prevenzione individuale attiva verso Covid-19?; [https://www.academia.edu/download/63099359/Covid19_Prevenzione_attiva_in dividuale_ITA_ACADEMIA_2020_04_26.pdf](https://www.academia.edu/download/63099359/Covid19_Prevenzione_attiva_in_dividuale_ITA_ACADEMIA_2020_04_26.pdf)
- Neda Dj. Perunovic, M. M. (2016). The Association Between Periodontal Inflammation and Labor Triggers (Elevated Cytokine Levels) in Preterm Birth: A Cross-Sectional Study; <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150364>.
- Nikitara, C. I. (2020). COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence; <https://doi.org/10.18332/tid/119324>.
- Nitin Mahajan, A. B. (2010). C-reactive protein (CRP) up-regulates expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its inflammatory ligand EN-RAGE in THP-1 cells: inhibitory effects of atorvastatin; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.01.008>.
- Nivolumab efficacy in leptomeningeal metastasis of renal cell carcinoma: a case report (2020). Lucia Bonomi, Laura Ghilardi, Ermenegildo Arnoldi, Carlo Alberto Tondini, Anna Cecilia Bettini; <https://doi.org/10.1177%2F0300891620904411>.
- Noelle Breslin, C. B.-B. (2020). Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals; <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118>.
- Omer Dizdar, M. H. (2017). Increased cancer risk in patients with periodontitis; <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1354829>.
- P Conti, A. Y. (2020). Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection; <https://doi.org/10.23812/editorial-conti-3>
- P Pisani, D. M. (1997). Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9184771/>.
- Panjwanib, P. A. (2011). Focus on Molecules: Galectin-3; <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.11.009>.

- Paul MacDaragh Ryan, N. M. (s.d.). Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019?; <https://doi.org/10.1002/oby.22843>
- Pengyu Han, D. S. (2016). Interaction between periodontitis and liver diseases; <https://doi.org/10.3892/br.2016.718>
- Persson, G. R. (2018). Periodontal complications with age; <https://doi.org/10.1111/prd.12227>.
- Peter B. Lockhart, A. F. (2012). Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association?: a scientific statement from the American Heart Association; <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e31825719f3>
- Peter Meisel, M. E. (2019). The sex paradox in the interplay between periodontitis, obesity, and serum C-reactive protein: Data from a general population; <https://doi.org/10.1002/jper.18-0733>.
- Philippe Gautret, J.-C. L. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial; <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- Qihui Wang, Y. Z.-Y. (2020). Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2; <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.
- Rafael Ballester-Arnal, M. D.-L. (2020). The Virus that Changed Spain: Impact of COVID-19 on People with HIV; <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02877-3>.
- Rafael Scaf de Molon 1, C. R. (2019). Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions; <https://doi.org/10.3390/ijms20184541>.
- Richard J. Lamont, G. H. (2015). Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease; <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.11.004>.
- Robert J Genco, W. S. (2020). Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies; <https://doi.org/10.1111/prd.12270>.

- Roman Wölfel, V. M. (2020). Author Correction: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019; <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2984-3>.
- S Gupta, R. M. (2021). SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid; <https://doi.org/10.1177/0022034520970536>
- Sampson, V. (2020). Oral hygiene risk factor; <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1545-3>.
- Scannapieco, F. A. (1999). Role of oral bacteria in respiratory infection; <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.7.793>.
- Scannapieco, S. P. (2007). Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections; <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01410a.x>.
- Seok-Woo Lee, H.-J. L. (2017). Association Between Asthma and Periodontitis: Results From the Korean National Health and Nutrition Examination Survey; <https://doi.org/10.1902/jop.2017.160706>.
- Shiau, H. J. (2018). Periodontal Disease in Women and Men; <https://www.springermedizin.de/periodontal-disease-in-women-and-men/16455858>.
- Shipra Gupta, R. M. (2021). The clinical association between Periodontitis and COVID-19; <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04111-3>.
- Shu Abe, K. I. (2006). Professional oral care reduces influenza infection in elderly; <https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.10.004>.
- Soory, M. (2010). Chronic Periodontitis as a Risk Marker for Systemic Diseases with Reference to Cardiometabolic Disorders: Common Pathways in their Progression; <https://doi.org/10.4137%2FIII.S5795>.
- Spiros Paraskevas, J. D. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis; <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2007.01173.x>.

- Susi Ari Kristina 1, N. P. (2019). Incidence and Mortality of Cancers Related to Secondhand Smoking in Southeast Asia Countries; <https://doi.org/10.31557/apjcp.2019.20.3.971>.
- Swey-Shen Chen, L.-W. S.-Q. (2015). Downregulating galectin-3 inhibits proinflammatory cytokine production by human monocyte-derived dendritic cells via RNA interference; <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.01.017>.
- Syed Basit Hussaina, J. B. (2020). Is there a bidirectional association between rheumatoid arthritis and periodontitis? A systematic review and meta-analysis; <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.01.009>.
- Tadepalli, K. S. (2021). Nexus between COVID-19; <https://doi.org/10.1177/03000605211002695>.
- Trishnika Chakraborty, R. F. (2021). A Review of Prolonged Post-COVID-19 Symptoms and Their; [doi:https://doi.org/10.3390/ijerph18105131](https://doi.org/10.3390/ijerph18105131).
- Tsuchiya, H. (2021). Oral Symptoms Associated with COVID-19 and Their Pathogenic Mechanisms: A Literature Review. [doi:https://doi.org/10.3390/dj9030032](https://doi.org/10.3390/dj9030032).
- Victoria Sampson, N. K. (2020). Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections?; <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1747-8>.
- Viviana Pitones-Rubio, E. C.-C.-C.-R. (2020). Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness?; <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109969>.
- William B Applegate, J. G. (s.d.). COVID-19 Presents High Risk to Older Persons; <https://doi.org/10.1111/jgs.16426>.
- William Dietz, C. S.-B. (2020). Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality; <https://doi.org/10.1002/oby.22818>.
- Xiao C Li, J. Z. (2017). The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases; <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.06.005>.

- Xiaodan Mai, R. J.-W. (2016). Periodontal Pathogens and Risk of Incident Cancer in Postmenopausal Females: The Buffalo OsteoPerio Study; <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150433>.
- Xin-Fang Leong, C.-Y. N. (2014). Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms; <https://doi.org/10.1155/2014/768237>.
- Xuan Zhou, J. H. (2014). Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: A 2-year pilot randomized controlled trial; <https://doi.org/10.1111/jcpe.12247>.
- Yifeng Qian, W. Y. (2020). Periodontitis increases the risk of respiratory disease mortality in older patients; <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110878>
- Yumiko Nagao, T. T. (2019). Red complex periodontal pathogens are risk factors for liver cirrhosis; <https://doi.org/10.3892/br.2019.1245>.
- Yuwa Takahashi, N. W. (2020). Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19; <https://doi.org/10.2334/josnurd.20-0388>.