

Stomatologjia dhe shëndeti oral gjatë pandemisë Covid-19

Ferit Koçani

Autorë

Ferit Koçani

Departamenti i Sëmundjeve të Dhëmbit me Endodoncion, Dega e Stomatologjisë, Fakulteti i Mjekësisë, Universiteti i Prishtinës "Hasan Prishtina", Kosovë

Për korrespondencë

Ferit Koçani

ferit.kocani@uni-pr.edu

"Salus populi suprema lex esto"
"Shëndeti i popullit është ligji suprem"

Marcus Tullius Cicero

PËRMBLEDHJE

Më 30 janar 2020, Organizata Botërore e Shëndetit (OBSH) shpalli përhapjen globale si pandemi të SARS-CoV-2 dhe sëmundjen e saj shoqëruese (COVID-19) si emergjencë shëndetësore publike. Për shkak se Sars-CoV-2 është shumë infektues përmes kontaminimit të ajrit, rreziku i lartë i infeksionit në mjedisin ku kryhen intervenime stomatologjike është problem serioz si për mjekët profesionistë ashtu edhe për pacientët.

Qëllimi i këtij artikulli është të sigurojë një përmbledhje të shkurtër të epidemiologjisë, simptomave dhe rrugëve të transmetimit të këtij infeksioni të ri. Po ashtu, edhe rekomandime specifike për ndërhyrjet stomatologjike në relacion me statusin dhe kontrollimin e pacientëve, strategjitë e kontrollit të infeksionit dhe protokollin e menaxhimit të pacientëve.

Hyrje

Coronaviridae – shok i vjetër, armiku i ri! [1]. Coronaviruset (CoVs), të njohura që nga viti 1960, mund të infektojnë dhe shkaktojnë sëmundje si në kafshë ashtu edhe në njerëz [2].

Përhapja e sindromës së rëndë akute respiratore Sars-CoV-2, sëmundja infektive Covid-19, ka shkaktuar shqetësim global të shëndetit publik. Pavarësisht nga përprjekjet globale për të parandaluar përhapjen e sëmundjes, shpërthimi është ende në rritje për shkak të modelit të përhapjes së komunitetit të këtij infeksioni. Coronavirusi i përket familjes *Coronaviridae*, ARN virus pozitiv [3]. Kjo familje e viruseve është zoonotike dhe transmetohet nga kafshët te njerëzit. Këto përfshijnë sindromin e rëndë akut respirator coronavirus (SARS-CoV), të identifikuar së pari në vitin 2002, dhe sindromën respiratore të Lindjes së Mesme, coronavirus (MERS-CoV), të identifikuar së pari në vitin 2012 [4]. Ka dëshmi se ky coronavirus i ri ka ngjashmëri me speciet e coronavirusit të gjetur në shtazë, duke konfirmuar natyrën zoonotike

te kësaj sëmundje të re virale. Gjenomi i coronavirusit ka ngjashmëri të ngushtë me beta-coronaviruset tjerë si SARS-CoV dhe MERS-CoV. Rekombinimi i ARN i virusit duket se është adaptim për të përballuar dëmtimin e gjenomit [5, 6].

Grupi për Hulumtime të Coronavirusit i Komitetit Ndërkombëtar për Taksonominë e Viruseve i ka dhënë asaj emrin shkencor SARS-CoV-2, edhe pse është quajtur publikisht me term COVID-19. Ky virus së pari u identifikua në provincën kineze Hubei, në dhjetor të viti 2019 [7]. Më 30 janar 2020, OBSH shpalli përhapjen globale si pandemi të SARS-CoV-2 dhe sëmundjen e saj shoqëruese (COVID-19) si emergjencë shëndetësore publike me një normë të përgjithshme vdekshmërie të njohur aktualisht të jetë deri në 5.22% në nivel global [8].

Në trupin e njeriut coronavirusi (SARS-CoV-2) është jashtëzakonisht i pranishëm në sekretimet nazofaringeale (hundë dhe fyt) dhe pështymën e pacientëve të prekur [9–12]. Prandaj, bazuar në të dhënat epidemiologjike aktuale, coronaviruset përhapen përmes sperklave të mëdha gjatë frymëmarrjes (gjatë të folurit, kurse kolla dhe teshtima nxjerrin edhe më shumë sperkla), përmes kontaktit të drejtpërdrejt, por dyshohet edhe për mënyra tjera [13]. Profesionistët shëndetësor, përfshirë stomatologët, mund të jenë në kontakt me pacientë me infektion të dyshuar ose të konfirmuar SARS-CoV-2, në këto raste duhet të veprojnë me kujdes të shtuar për mbrojtje personale dhe parandalim të përhapjes së infeksioneve nozokomiale.

Oda e Stomatologëve e Kosovës (OSK), bazuar në të dhënat epidemiologjike dhe mënyren e transmetimit të infeksionit, ka aprovuar rekomandimet e OBSH-së, të IKSHP-së (Instituti Kombëtar i Shëndetit Publik) dhe FDI-së (Federata Ndërkombëtare e Stomatologëve) për masat mbrojtëse personale. Po ashtu, ka përpiluar protokollin për trajtimin e rasteve emergjente dhe urgjente stomatologjike .

Coronavirusi human 229E, me burim nga *Llama*, (Familja *Camelidae*, shtazë shtëpiake nga Amerika Veriore, para vitit 1960), mund të infektojë dhe shkaktojë sëmundje si te kafshët, ashtu edhe te njerëzit. Te njeriu ishte manifestuar si “ftohje e lehtë” [14–20]. Viruset e kësaj familje u identifikuan për herë të parë te njerëzit nga sekrecionet e hundës të pacientëve me “ftohjen e zakonshme” [21]. Janë të njohur katër lloje virusësh nga gjinia *Coronavirus*, e që shkaktojnë infeksione të lehta të individët me imunitet normal të ngjashëm me gripin e zakonshëm [22].

Karakteristikat epidemiologjike

Kontakti me sekretet nazofaringeale, pështymën dhe gjakun

Transmetimi i infeksionit mund të ndodh edhe përmes shpimit me instrumente të mprehta ose kontaktit të drejtpërdrejtë midis mukozës dhe duarve të kontaminuara. Studimet kanë treguar praninë e SARS-CoV-2 në pështymë dhe feces të pacientëve të infektuarë, transmetim fekalo-oral [23, 24]. SARS-CoV-2 mund të lidhet me receptorët e enzimës konvertuese të angiotenzinës 2, të cilat janë shumë të përqendruara në gjëndra pështymore, ky mund të jetë shpjegim i mundshëm për praninë e SARS-CoV-2 në pështymë [25]. Prandaj, ekziston potenciali i lartë për transmetimin e COVID-19 përmes aerosolit, dhe rrugëve fekalo-orale, në fakt mund të kontribuojnë në përhapjen nosokomiale të infeksionit [26]. Për shkak të karakteristikave unike të procedurave gjatë intervenimeve stomatologjike mund të gjenerohet numër i madh i sperklave dhe aerosoleve, masat standarde mbrojtëse në punën e përditshme klinike nuk janë mjaftueshëm efektive për të parandaluar përhapjen e COVID-19, veçanërisht kur pacientët janë në periudhën e inkubacionit, nuk janë të vetëdijshëm se janë të infektuar ose zgjedhin të fshehin infeksionin e tyre [27]. Bazuar në njohuritë e publikuara deri më tani, koha e mbijetesës dhe kushtet që ndikojnë në qëndrueshmërinë e Sars-CoV-2 (Covid-19) në mjedis aktualisht nuk dihen. Rezultatet e hulumtimeve të deritanishme dëshmojnë se SarsCoV virusi mund të mbijetojë disa ditë në mjedis, kurse MersCoV mund të mbijetojë më gjatë se 48 orë në temperaturë (20 °C) mesatare të dhomës në sipërfaqe të ndryshme [28].

OBSH-ja u sugjeron profesionistëve të kujdesit shëndetësor aplikimin e masave mbrojtëse sikurse për *kategorinë jashtëzakonisht infektive*, duke rekomanduar intervenime stomatologjike vetëm në rastet e emergjencës dhe urgjencës me zbatim të protokollit dhe masave plotësuese për kontrollin e cilësisë së infeksionit [29]. Kjo mënyrë e menaxhimit është dëshmuar si e suksesshme në shumë aspekte: kontrolli i cilësisë së infeksionit, shmangje nga infeksioni i kryqëzuar, racionalizimi i përdorimit të mjeteve për mbrojtje personale, racionalizim të angazhimit për stafin shëndetësorë, shmangje nga qëndrimi i gjatë i pacientëve në dhomë pritjeje, informim të qartë për mënyrën e sjelljes së pacientëve gjatë qëndrimit në hapësira klinike, matja e temperaturës dhe dezinfektimi i duarve, informacionet shtesë për pacientët se kur do të vazhdohet me trajtim të mëtejshëm [30].

Bazuar në situatën aktuale epidemiologjike, duhet të bëhet zgjidhje e kujdesshme për të mbrojtur shëndetin e komunitetit tonë.

Në aspektin shëndetësor dhe mësimor, studentët duhet të fitojnë përvoja të mira të kujdesit të shtuar në situata epidemiologjike të këtilla, të kuptojnë ndërveprimin e faktorëve të rrezikut dhe aplikimin e masave preventive për të shmangur infeksionet e kryqëzuara, për më tepër duhet të kuptojnë burimin nozokomial të infeksionit. Nga kjo perspektivë, kërkohet qasje e ekuilibruar në relacion me pacientët, personelin shëndetësor dhe studentët konform normave epidemiologjike. Këto udhëzime paraqesin gjykimin më të mirë rreth hapave praktik që mund të ndërmerren për të zvogëluar rrezikun për veten dhe për njëri-tjetrin, duke ruajtur ekuilibrin mes burimit të infeksionit dhe masave parandaluese. Jemi të vetëdijshëm së këto vendime dhe shqetësimet për shëndetin publik edhe mund të përkeqësohen. Prandaj, hapat që ndërmerren për mbrojtje të shëndetit publik, janë sakrificë personale në dobi të përgjithshme.

Menaxhimi i rrezikut siguron mjedis të disiplinuar dhe vendim-marrje aktive duke iu përshtatur situatave epidemiologjike gjatë aktiviteteve të ndryshme në institucionin shëndetësor, bën vlerësimin e vazhdueshëm, vlerëson potencialin e rrezikut në aspektin e probabilitetit, frekuencave dhe ashpërsisë së paraqitjes së rasteve, relacionin kompleks në mes stafit mjekësor dhe pacientëve. Bazuar në këto të dhëna dhe konditat e reja epidemiologjike, të gjithë këta faktorë e rrisin shkallën e rrezikut dhe probabilitetin për kryqëzim të infeksionit, e bëjnë më të vështirë menaxhimin e kontrollit cilësor të infeksionit, më të vështirë shmangien nga kontakti dhe reduktimin e faktorëve të rrezikut [31].

Dëshmitë shkencore për rolin e zgavrës së gojës në transmetimin dhe patogjenitetin e SARS-CoV-2

Sipas imazheve në mikroskop elektronik kriogjenik (TEM), virusi SARS-CoV-2: ka formë kurore me diametër prej ~50–200 nm, katër proteina strukturore: gjembat (S), mbështjellësin (E), membrane (M), dhe RNA. Proteinat S, E dhe M janë përgjegjës për gjenerimin e mbështjellësit viral, kurse proteina N përbën gjenomin e ARN (~ 30 kb). Proteina nga gjembat/spike është glikoproteinë që lehtëson lidhjen, bashkimin dhe hyrjen e SARS-CoV-2 në qelizat humane duke u lidhur me receptorët e angiotenzinës-enzimë konvertuese2; hACE2 në qeliza epiteliale të mushkërive, zorrëve, veshkave, enëve të gjakut, dhe gjëndrave pështimore [32, 33]. Hulumtimet shkencore dëshmojnë rëndësinë e zgavrës së gojës në transmetimin dhe patogjenitetin e SarsCov-2 [34].

Në hulumtimet e fundit, vëmendja përqendrohet në gjëndrat pështimore dhe relacioni me rastet asimptomatike të pacientët e infektuar me Sars-Cov-2.

A mund të kenë efekt antiseptikët oralë në transmetimin dhe patogjenitetin e SarsCov-2 ?!

Zgavra e gojës posedon disa barriera mbrojtëse që parandalojnë hyrjen e substancave të dëmshme dhe mikroorganizmave: pështymën dhe epitelin oral. Pështyma e sekretuar përmban shumë agjentë jo-specifikisht mbrojtës, si mucin, lizozimë, lactoperoxidase dhe lactoferrin. Në veçanti, lactoferrin, një glikoproteinë lidhëse hekuri e familjes transferrin, mund të çaktivizojë shumë viruse të acidit deoksiribonukleik (ADN) dhe acidit ribonukleik (ARN), duke përfshirë citomegalovirusin, HSV dhe rotavirusin [35]. Për më tepër, mukoza orale mund të ndikohet nga proceset dytësore patologjike të natyrës bakterore ose kërpurdhave për shkak të imunosupresionit viral, siç është rasti me HIVvirusin. Prandaj, zgavra e gojës konsiderohet si “barometër biologjik“ i imunosupresionit viral [36].

Stomatologët, në këtë drejtim, luajnë rol në vlerësimin, diagnostikimin dhe menaxhimin e lezioneve të tilla, veçanërisht duke marrë parasysh ndikimet e sëmundjeve të gojës në shëndetin e përgjithshëm dhe cilësinë e jetës.

Manifestimet dermatologjike janë vërejtur gjithashtu në disa pacientë të prekur nga COVID-19. Lezionet më të zakonshme janë skuqja eritematoze, urtika dhe formimi i fshikëzave [37, 38]. Leziona orale, si ulceracioni specifik, gingiviti deskuamativ, petechiae dhe ko-infeksione, si kandidiaza gjithashtu janë raportuar [39–41]. Për më tepër, është dëshmuar niveli i lartë i receptorëve ACE2 në qelizat epiteliale të mukozës orale, veçanërisht qelizat epiteliale të gjuhës. Këto rezultate sugjerojnë që mukoza e gojës mund të jetë një shënjestër e infeksionit SARS-CoV-2 [42].

Sidoqoftë, është ende e paqartë nëse këto manifestime rrjedhin nga infeksioni i drejtpërdrejtë SARS-CoV-2 ose pasojë e përfshirjes sistemike për shkak të mundësisë së ko-infeksioneve, sistemi imunitar të kompromentuar dhe reagimeve anësore ndaj trajtimit mjekësor. Meqenëse prevalenca e manifestimeve orale klinike është ende e panjohur, diapazoni i manifestimeve COVID-19 në mukozën orale është me interes të gjerë dhe aktual [43–46]. Në mostrat e pështymës virusi SARS-CoV2 është identifikuar në 91.7% të mostrave. Një kollë, ose 5 min bisedë prodhon përafërsisht 3,000 spërkla nga pështyma. Një tështimë prodhon afërsisht 40,000 spërkla që përhapen disa metra në ajër. Pikat e pështymës (>60 µm) transmetohen me virus SARS-CoV-2 në kontakt të ngushtë (1-3 m). Identifikimi i solventeve me veprim antiviral në gojë për të zvogëluar ngarkesën virale në pështymë do të kontribuonte në shpërndarjen e virusit, dhe reduktimin e rasteve me COVID-19 [47–49]. Për shkak të natyrës së

SARS-CoV-2, deri më tani nuk ka prova shkencore me efekt anti-SARS-CoV-2 për të kontrolluar ngarkesën virale në zgavrën me gojë. Ky rishikim kritik tregon se njohuritë aktuale të këtyre reagentëve ka të ngjarë të përmirësojnë trendet në statusin e ngarkesës virale të pështymës. Disa antiseptikë oral të përdorur si shpëlarje para intervenimit stomatologjik, kanë treguar efikasitet në uljen e sasisë së baktereve në aerosole, pra zvogëlon ndjeshëm rrezikun e infeksionit të kryqëzuar/nosokomal. Dëshmitë e fundit kanë konfirmuar se përdorimi i 0.5% PVP-I (Betadine) gargarë për 30 sekonda mund të zvogëlojë infektivitetin e virusit SARS-CoV-2 në nivele më të ulëta të zbulueshme. PVP-I madje mund të ndërpresë lidhjen e SARS-CoV-2 me indet orale dhe nazofaringeale dhe të redukton grimcat virale nga pështyma dhe sperkat e frymëmarrjes. Megjithëse efikasiteti i PVP-I kundër SARS-CoV-2 është deshmuar, nuk dihen ende mekanizmi i veprimit. Ky humlumtim thekson arsyetimin, sigurinë, rekomandimet dhe dozimin e gargarës PVP-I si metodë efektive për të ulur ngarkesën virale [50–54].

Literatura

- [1] Jair Carneiro Leao, Teresa Paula de Lima Gusmao, Adriana Machado Zarzar, Jair Carneiro Leao Filho, Andreza Barkokebas Santos de Faria, Igor Henrique Morais Silva, Luiz Alcino Monteiro Gueiros, Narendran Andrew Robinson, Stephen Porter, Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho. Coronaviridae—Old friends, new enemy! *Journal of Oral Diseases*. 2020, May 31;10.1111/odi.13447. doi: 10.1111/odi.13447. wileyonlinelibrary.com/journal/odi
- [2] Tyrrell, D. A., & Bynoe, M. L. 1965. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *British Medical Journal*, 1 (5448), 1467–1470. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1467>
- [3] Baltimore D, September 1971. "Expression of animal virus genomes". *Bacteriological Reviews*. 35 (3):235–41. doi:10.1128/MMBR.35.3.235-241.1971.
- [4] Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367, 1814–1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
- [5] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. (February 2020). "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding". *Lancet*. 395 (10224): 565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- [6] Barr JN, Fearn R (June 2010). "How RNA viruses maintain their genome integrity". *The Journal of General Virology*. 91 (Pt 6): 1373–87. doi:10.1099/vir.0.020818-0.
- [7] Gudi, S. K., & Tiwari, K. K. (2020). Preparedness and lessons learned from the novel coronavirus disease. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 11(2), 108–112. <https://doi.org/10.34172/ijoem.2020.1977>
- [8] Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020;76:71–6.
- [9] To KK, Tsang OT, Yip CC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin. Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>.
- [10] Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus–infected pneumonia. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25742>.
- [11] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- [12] Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin Oral Investig* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03248-x>.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html>. Accessed 18 March, 2020.
- [14] Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. medRxiv. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>. Accessed March 11, 2020.???
- [15] Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S., Zaki, S. R., Peret, T., Emery, S., Anderson, L. J. (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348, 1953–1966. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA030781>
- [16] Siddell, S. G., Anderson, R., Cavanagh, D., Fujiwara, K., Klenk, H. D., Macnaughton, M. R., van der Zeijst, B. (1983). Coronaviridae. *Intervirology*, 20, 181–189. <https://doi.org/10.1159/000149390>
- [17] Lin, S. Y., & Chen, H. W. (2017). Infectious bronchitis virus variants: Molecular analysis and pathogenicity investigation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2030. <https://doi.org/10.3390/ijms18102030>
- [18] Priestnall, S., Brownlie, J., Dubovi, E., & Erles, K. (2006). Serological prevalence of canine respiratory coronavirus. *Veterinary Microbiology*, 115(1–3), 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.02.008>
- [19] Weiss, S. R., & Leibowitz, J. L. (2011). Coronavirus pathogenesis. *Advances in Virus Research*, 81, 85–164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>
- [20] Szczepanski, A., Owczarek, K., Bzowska, M., Gula, K., Drebot, I., Ochman, M., Pyrc, K. (2019). Canine respiratory coronavirus, bovine coronavirus, and human coronavirus OC43: Receptors and attachment factors. *Viruses*, 11(4), 328. <https://doi.org/10.3390/v11040328>
- [21] Tyrrell, D. A., & Bynoe, M. L. (1965). Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *British Medical Journal*, 1(5448), 1467–1470. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1467> (Tyrrel & Byone, 1965).
- [22] Esper, F., Weibel, C., Ferguson, D., Landry, M. L., & Kahn, J. S. (2006). Coronavirus HKU1 infection in the United States. *Emerging Infectious Diseases*, 12(5), 775–779. <https://doi.org/10.3201/eid1205.051316>
- [23] Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus–infected pneumonia. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25742>.
- [24] Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html>. Accessed 18 March, 2020.
- [25] Kwok YL, Gralton J, McLaws ML. Face touching: a frequent habit that has implications for hand hygiene. *Am J Infect Control* 2015;43:112–4.
- [26] To KK, Tsang OT, Yip CC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>.
- [27] Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus–infected pneumonia. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25742>.

- [28] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- [29] Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin Oral Investig* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03248-x.10>
- [30] Herrera, D., Serrano, J., Roldán, S. et al. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic?. *Clin Oral Invest* 24, 2925–2930 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03413-2>
- [31] Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; Qiu, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Y.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020, 395, 507–513.
- [32] Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26, 450–452 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- [33] Dolby AE. The host defence system of the mouth. In: Ivanyi L, editor. *Immunological Aspects of Oral Diseases*. London: MTP Press Limited (1986). p. 1–11
- [34] Ng TB, Cheung RCF, Wong JH, Wang Y, Ip DTM, Wan DCC, et al. Antiviral activities of whey proteins. *Appl Microbiol Biotechnol*. (2015) 17:6997–7008. doi: 10.1007/s00253-015-6818-4.
- [35] Wakabayashi H, Oda H, Yamauchi K, Abe F. Lactoferrin for prevention of common viral infections. *J Infect Chemother*. (2014) 20:666–71. doi: 10.1016/j.jiac.2014.08.003
- [36] Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2020) 34:e212–3. doi: 10.1111/jdv.16387
- [37] Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Lucia B, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. (2020) 98:75–81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011
- [38] Chaux-Bodard AG, Deneuve S, Desoutter A. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg*. (2020) 26:18. doi: 10.1051/mbcb/2020011
- [39] Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. (2020). doi: 10.1111/odi.13382. [Epub ahead of print].
- [40] Capocasale G, Nocini R, Faccioni P, Donadello D, Bertossi D, Albanese M, et al. How to deal with coronavirus disease 2019: a comprehensive narrative review about oral involvement of the disease. *Clin Exp Dent Res*. (2020). doi: 10.1002/cre2.332. [Epub ahead of print].
- [41] Riad A, Klugar M, Krsek M. COVID-19-related oral manifestations: early disease features? *Oral Dis*. (2020). doi: 10.1111/odi.13516. [Epub ahead of print].
- [42] de Sousa FAGG, Paradella TC. Considerations on oral manifestations of COVID-19. *J Med Virol*. (2020). doi: 10.1002/jmv.26451
- [43] Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. (2020) 12:8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x
- [44] Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral manifestations in patients with COVID-19: a living systematic review. *J Dent Res*. (2020). doi: 10.1177/0022034520957289. [Epub ahead of print].
- [45] Halboub E, Al-Maweri SA, Alanazi RH, Qaid NM, Abdulrab S. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz Oral Res*. (2020) 34:e124. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0124
- [46] Gralton J, Tovey ER, McLaws M-L, Rawlinson WD. Respiratory virus RNA is detectable in airborne and droplet particles. *J Med Virol* 2013; 85: 2151–9
- [47] Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Lim CS, Seong H, Noh JY, Cheong HJ, Kim WJ. 2020. Clinical significance of a high SARS-CoV-2 viral load in the saliva. *J Korean Med Sci*. 35(20):e195
- [48] To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, Leung WS, Chik TS, Choi CY, Kandamby DH, et al. 2020. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 71(15):841–843.
- [49] Baghizadeh Fini M. 2020a. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol*. 108:104821.
- [50] Baghizadeh Fini M. 2020b. What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncol*. 105:104741.
- [51] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2020. Rapid expert consultation on the possibility of bioaerosol spread of SARS-CoV-2 for the COVID-19 pandemic (April 1, 2020). Washington (DC):National Academies Press (US) [accessed 2020 Aug 26]. <https://doi.org/10.17226/25784>
- [52] Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. 2020. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: a critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res*. 188:109819.
- [53] F. Carrouel, L.S. Gonçalves, M.P. Conte, G. Campus, J. Fisher, L. Fraticelli, E. Gadea-Deschamps, L. Ottolenghi, D. Bourgeois. Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. *Journal of Dental Research*, 2021, Vol. 100(2) 124–132, © International & American Associations for Dental Research 2020
- [54] Chopra, Sivaraman K, Radhakrishnan R, Balakrishnan D, Narayana A. Can povidone iodine gargle/mouthrinse inactivate SARS-CoV-2 and decrease the risk of nosocomial and community transmission during the COVID-19 pandemic? An evidence-based update. *Japanese Dental Science Review* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021>