

UNIVERSIDADE DE UBERABA
CURSO DE ODONTOLOGIA
LAURO SÉRGIO MACIEL NETO
MATHEUS LIMA PEREIRA

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

UBERABA – MG

2021

LAURO SÉRGIO MACIEL NETO
MATHEUS LIMA PEREIRA

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Cirurgião- Dentista.

Orientadora: Prof^ª Dra. Sanivia Aparecida de Lima Pereira

UBERABA – MG

2021

LAURO SÉRGIO MACIEL NETO
MATHEUS LIMA PEREIRA

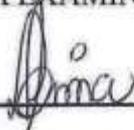
MANIFESTAÇÕES ORAIS DA COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Prof^a Dra. Sanivia Aparecida de Lima Pereira

Aprovado em: 04/12/21.

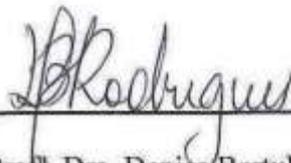
BANCA EXAMINADORA:



Prof.ª). Dra. Sanivia Aparecida de Lima Pereira – Orientadora
Universidade de Uberaba



Prof. Dr. Anderson Silva
Universidade de Uberaba



Prof.ª. Dra. Denise Bertulucci
Universidade de Uberaba

RESUMO

A doença Coronavírus (COVID-19) é uma enfermidade provocada pelo vírus SARS-CoV-2 que foi detectado pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, Hubei, China e alastrou-se pelo mundo, tornando-se uma emergência de saúde pública de preocupação global. Em 2020, foi declarada pela Organização Mundial da Saúde como uma pandemia, devido as proporções tomadas. Desde a sua origem, esta doença viral tem deixado milhões de pessoas contaminadas e milhares de óbitos pelo mundo. É uma moléstia que tem causado várias manifestações clínicas nos indivíduos diagnosticados com o vírus, tanto em nível sistêmico, como na cavidade oral. O objetivo do presente estudo foi realizar revisão da literatura sobre as manifestações orais na COVID-19. Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura a fim de descrever as particularidades do vírus, as formas de transmissão, tratamento, diagnóstico e todas as manifestações orais associadas à COVID-19. Concluímos que esta doença pode provocar várias manifestações orais como úlceras, distúrbios do paladar e estomatite aftosa. Entretanto, ainda não foi possível concluir se tais manifestações estão diretamente relacionadas ao vírus ou se estão ligadas ao uso de medicamentos, necessitando assim de mais estudos a respeito.

Palavras-chave: Betacoronavírus; Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2; Coronavírus de Wuhan; Infecções por Coronavírus; Manifestações Orais; Novo Coronavírus (2019-nCoV); SARS-COV-2; Vírus da SARS.

ABSTRACT

Coronavirus Disease (COVID-19) is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus that was first detected in December 2019 in Wuhan, Hubei, China and has spread worldwide, becoming a public health emergency of global concern. In 2020, it was declared a pandemic by the World Health Organization due to the proportions taken. Since its inception, this viral disease has left millions of people contaminated and thousands of deaths around the world. It is a disease that has caused several clinical manifestations in individuals diagnosed with the virus, both systemically and in the oral cavity. The objective of the present study was to carry out a literature review on the oral manifestations in COVID-19. A literature review was performed in order to describe the particularities of the virus, the forms of transmission, treatment, diagnosis and all oral manifestations associated with COVID-19. We concluded that this disease can cause several oral manifestations such as ulcers, taste disorders, and aphthous stomatitis. However, it has not yet been possible to conclude if these manifestations are directly related to the virus or if they are linked to the use of medication, thus requiring further studies in this regard.

Keywords: Betacoronavirus; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; Wuhan Coronavirus; Coronavirus Infections; Oral Manifestations; New Coronavirus (2019-nCoV); SARS-COV-2; SARS virus.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1. SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE CORONAVÍRUS (SARS-COV- 2)	7
1.2. EPIDEMIOLOGIA	7
1.3. TRANSMISSÃO	8
1.4. PATOGÊNESE DA COVID -19	9
1.5. SINAIS E SINTOMAS DA COVID – 19.....	9
1.6. DIAGNÓSTICO	10
1.7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	11
1.8. TERAPIA MEDICAMENTOSA.....	12
2. HIPÓTESE.....	14
3. JUSTIFICATIVA	14
4. OBJETIVO	14
4.1. OBJETIVO GERAL	Erro! Indicador não definido.4
4.2. OBJETIVO ESPECÍFICO	Erro! Indicador não definido.5
5. METODOLOGIA DA PESQUISA	15
5.1. TIPO DE ESTUDO	15
5.2. CRITÉRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ARTIGOS	Erro! Indicador não definido.5
6. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
6.1 COVID-19	16
6.2 TIPOS DE CORONAVÍRUS	17
6.3 PATOFISIOLOGIA.....	18
6.4 SINAIS E SINTOMAS E ALTERAÇÕES SISTÊMICAS.....	20
6.5 TRANSMISSÃO DA COVID-19.....	20
6.7. AVALIAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO	23
6.7.1. TESTE DE DIAGNÓSTICOS: PCR E SOROLOGIA	Erro! Indicador não definido.24
6.8 TRATAMENTO.....	25
6.9 PROGNÓSTICO	26
6.10 PREVENÇÃO E VACINAS	27
6.6. MANIFESTAÇÕES ORAIS DA COVID-19	28
7. CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome respiratória aguda grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2)

No ano de 2020, a população mundial tornou-se refém de uma doença viral, a COVID-19, denominada cientificamente como Síndrome Respiratória Aguda Grave provocada pelo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). O vírus foi detectado pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, Hubei, China e alastrou-se pelo mundo, tornando-se uma emergência de saúde pública de preocupação global (LIU; KUO; SHIH, 2020). Declarada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em março de 2020, a doença já tinha atingido inúmeras pessoas com óbitos confirmados (WANG et al., 2020).

Existem quatro linhagens de coronavírus, sendo elas α , β , γ e δ . Dentre estas, o coronavírus da linhagem α e β são compostas por sete tipos diferentes do vírus que infectam seres humanos. A linhagem α é constituída pelo HCoV-229E e HCoV-NL63. Já os tipos HCoV-OC43, CoV-HKUI, Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e o novo Coronavírus 2019 (2019-nCoV) são componentes da linhagem β . Contudo, apenas o CoV-HKUI, SARS-CoV, MERS-CoV e o 2019-Ncov causam a pneumonia humana (WANG et al., 2020; LIMA, 2020).

Em estudo anterior alguns autores procuraram responder de onde vinham os coronavírus humanos. A primeira hipótese levantada pelos autores, foi a de que morcegos podem ser hospedeiros naturais do HCoV-229E, SARS-COV, HCoV-NL63 e MERS-CoV. Em contrapartida, o HCoV-OC43 e CoV-HKUI possuem os roedores como reservatórios naturais. Diante disto, os autores afirmaram que os morcegos são importantes e os principais reservatórios naturais de alfa-coronavírus e beta-coronavírus (LIU; KUO; SHIH, 2020).

1.2 Epidemiologia

A vigilância genômica de amostras clínicas de pacientes com pneumonia viral em Wuhan, China, identificaram um novo Coronavírus (denominado 2019-nCoV) através de uma análise filogenética de 2019-nCoV o subgênero *Sarbecovirus*. Em 2019-nCoV foi semelhante a duas cepas de coronavírus derivadas de morcego, bat-SL-CoVZC45, no surto de 2003. Epidemiologicamente, oito dos nove pacientes deste estudo tinham um histórico de exposição ao mercado de frutos do mar de Huanan em Wuhan, sugerindo que eles poderiam ter contato próximo com a fonte de infecção do mercado. No entanto, um paciente que

nunca havia visitado o mercado, embora tivesse se hospedado em um hotel próximo ao mercado antes do início da doença se apresentava com o vírus. Esta descoberta sugeria uma possível transmissão por gotículas ou que o paciente foi infectado por uma fonte desconhecida. Evidências de grupos de familiares infectados e trabalhadores médicos confirmaram a presença de transmissão de pessoa para pessoa. Com isso, LU et al., (2020), concluíram que dos nove pacientes avaliados, havia a presença do vírus pertencente ao bat-SL-CoVZXC21.

1.3 Transmissão

A COVID-19 é uma doença contagiosa transmitida pelas gotículas de saliva (ao tossir ou espirrar) e/ou por meio dos aerossóis gerados durante os procedimentos clínicos. Em 2020 acreditava-se que o tamanho da gota de saliva poderia definir também a forma de contaminação, pois grande parte das infecções respiratórias são transmitidas através de gotículas grandes em uma distância curta ou gotículas menores que são capazes de alcançar longas distâncias (CARDOSO et al., 2020). Posteriormente, outro estudo descreveu que o vírus, mesmo em baixos índices de contaminação, pode ser detectado em aerossóis por até 3h, em materiais de cobre em até 4h, no papelão em até 24h e no aço inoxidável e em superfícies plásticas em até 3 dias (CIRILLO, 2020).

A transmissão do SARS-CoV-2 a partir de superfícies inanimadas é difícil de interpretar, pois é importante ter o conhecimento da quantidade mínima de partículas virais que podem iniciar a infecção. A carga viral pode persistir em níveis mais elevados em superfícies impermeáveis, como aço inoxidável e plásticos, do que em superfícies permeáveis, como papelão. O vírus já foi identificado em superfícies impermeáveis por até 3 a 4 dias após a inoculação (WIERSINGA et al, 2020).

No entanto, acredita-se que a quantidade de vírus detectada nas superfícies decai rapidamente em 48 a 72 horas. A detecção de vírus em superfícies reforça o potencial de transmissão via fômites (objetos como uma maçaneta, talheres ou roupas que podem estar contaminados com SARS-CoV-2), reforçando assim, a necessidade de higienização correta destes ambientes. Gotículas espalhadas pelo rosto pelo contato frontal continuam sendo o principal modo de transmissão da doença (WIERSINGA et al, 2020).

A transmissão pré-sintomática foi descrita em grupos de pacientes com contato próximo (por exemplo, por meio de ir à igreja ou aulas de canto), aproximadamente 1 a 3 dias antes do início dos primeiros sintomas. A transmissão pré-sintomática é um dos

principais contribuintes para a disseminação da SARS-CoV-2. Estudos na China e Cingapura estimaram que a porcentagem de infecções transmitidas de um indivíduo pré-sintomático é de 48% a 62%. A eliminação do vírus pela faringe é alta na primeira semana do estágio de infecção, em um período em que os sintomas ainda são leves, o que pode mostrar a eficiência do SARS-CoV-2, onde os indivíduos infectados podem ser infecciosos antes de perceberem que estão doentes. Os estudos mostram as taxas de infecção assintomática que podem variar entre de 4% a 32%, mas não está claro se esses relatos representam infecção realmente assintomática em indivíduos que nunca desenvolveram sintomas, transmissão por indivíduos com sintomas muito leves ou transmissão por indivíduos assintomáticos (WIERSINGA et al, 2020).

Estudos apontam também que o transplante de órgãos, transfusão de sangue, rotas transplacentárias e perinatais, são possíveis meios de transmissão do vírus, entretanto ainda são necessários novos estudos (DHAMA et al., 2020).

1.4 Patogênese da COVID-19

No que diz respeito à patogênese, o SARS-CoV-2 invade células hospedeiras, como células epiteliais, nasais, brônquicas, pneumócitos, por meio da glicoproteína estrutural Spiker. Essa glicoproteína é responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira, a Enzima de Conversão de Angiotensina 2 (ECA-2), que é o receptor funcional para SARS-CoV-2 e que tem uma alta expressão no pulmão, coração, rim, bexiga, íleo, epitélios das papilas gustativas e glândulas salivares. A proteína Spike após realizar a ligação é clivada em duas subunidades, S1 e S2, sendo responsáveis pela fusão das membranas viral e celular. A subunidade S1 é dividida em porções N-Terminal (NTD) e C-terminal (Domínio C), na qual, o Domínio C é utilizado para a união ao receptor ECA-2. Ao realizar esta união, a protease de membrana do tipo 2 (TMPRSS) promove a absorção viral e a entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira pela ativação da proteína S e clivagem da ACE-2 (ALEXANDRA et al., 2020). Um estudo demonstrou que o vírus também pode infectar as células da cavidade oral por meio da ligação entre a proteína dos *spykes* ao *cluster* de diferenciação 147 (CD147) localizado nas membranas celulares (CARDOSO et al., 2020).

1.5 Sinais e sintomas

A Síndrome respiratória aguda grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) provoca vários sintomas como: febre, tosse, doença respiratória aguda e em alguns casos mais graves, provoca insuficiência renal aguda, pneumonia e até o falecimento do indivíduo portador do

vírus (SABINO-SILVA; JARDIM; SIQUEIRA, 2020). Logo, os sintomas comumente encontrados em pacientes hospitalizados são: febre, tosse seca, falta de ar, fadiga, mialgias, náusea/vômitos, diarreia, dor de cabeça e rinorreia. Para a aparição destes sintomas, há um período denominado de período de incubação médio ou intervalo interquartil, que se refere ao tempo de exposição ao vírus até o início dos sintomas, sendo por volta de 5 dias. Porém, grande parte dos indivíduos, desenvolvem os sintomas em até 11 dias após a infecção.

Em um estudo realizado na China, verificou-se que a maioria dos pacientes tiveram sintomas leves (WIERSINGA et al., 2020). O reconhecimento precocemente dos sinais e sintomas provocados pela COVID-19 leva a um tratamento imediato e, logo, a um melhor prognóstico (HALBOUB et al., 2020).

Sabe-se que os pacientes com fatores de risco sistêmico e com comorbidades, são mais propensos a desenvolver formas graves e complicações relacionadas à COVID-19. O quadro pulmonar manifesta-se inicialmente por síndrome gripal (com tosse e febre), evoluindo para pneumonia (dispneia, hipoxemia, taquipneia) e em casos mais graves, para síndrome do desconforto respiratório agudo. A resposta do organismo ao vírus leva a um quadro de inflamação sistêmica, na qual se observa elevação de marcadores inflamatórios e de injúria miocárdica / disfunção cardíaca que predispõe a insuficiência cardíaca aguda, miocardite, trombose e arritmias. As complicações cardiovasculares pioram a resposta do organismo ao vírus, levando a choque, falência de múltiplos órgãos e morte (COSTA et al., 2020).

Dessa forma, nos casos mais graves da doença, a cascata inflamatória é intensa, resultando em uma “tempestade de citocinas”, como o aumento de IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e TNF- α , que colaboram para o aumento da intensidade dos sinais e sintomas (MENDES et al., 2020).

1.6 Diagnóstico

A COVID-19 pode ser diagnosticada utilizando plataformas de diagnóstico salivar, por meio de biomarcadores específicos que aumentam a detecção da doença (SABINO-SILVA; JARDIM; SIQUEIRA, 2020). Existem três meios distintos do vírus chegar à saliva, seja através do trato respiratório (gotículas de líquido), do sangue (fluido gengival das fendas) ou pela infecção maior e menor da glândula salivar (ductos salivares) (BAGHIZADEH FINI; 2020).

Em um estudo realizado por Baghizadeh Fini, (2020), comprovou-se que a glândula salivar é um local de armazenamento do vírus na saliva e dessa forma, a infecção assintomática pela COVID-19 pode ocorrer pela saliva contaminada.

Além disso, sabe-se que a COVID-19 também pode ser diagnosticada pela identificação de componentes do RNA do vírus, através da reação da cadeia polimerase quantitativa por transcrição reversa (RT-PCR), em esfregaços orofaríngeos e nasofaríngeos ou através de amostras de escarros (BAGHIZADEH FINI, 2020).

Sabe-se que o diagnóstico pela reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), tem um padrão de referência para o diagnóstico definitivo de infecção, ao contrário dos resultados falso-negativos. Diante disto, os testes laboratoriais atualmente disponíveis talvez não sejam amplamente acessíveis a uma crescente população infectada. Os autores ainda afirmam que a radiografia de tórax não tem sido recomendada como modalidade de imagem de primeira linha diante da suspeita de COVID-19, pois pode ter limitações na detecção de opacidades em vidro fosco e de outros achados pulmonares incipientes da infecção (ARAÚLO-FILHO, et al, 2020).

Vários estudos mostram a importância dos métodos baseados em pesquisa de anticorpos no sangue para o diagnóstico da COVID-19 em indivíduos assintomáticos e sintomáticos. Os testes são nomeados ensaio imuno enzimático (ELISA), e permitem a detecção de anticorpos específicos. Apresentam rapidez nos resultados e detecção, são de baixo custo e podem apresentar baixa sensibilidade (MAGNO et al., 2020).

1.7 Manifestações clínicas e orais da COVID-19

A COVID-19 pode apresentar uma variedade de manifestações clínicas, tais como: respiratórias, dermatológicas, cardíacas, hepáticas, neurológicas (COSTA et al., 2020). Em uma pesquisa realizada por Taques et al., (2020), dentre as manifestações clínicas da doença, as disfunções gustativas (ageusia, hipogeusia e disgeusia) foram as mais encontradas, seguidas de alterações do olfato (hiposmia e anosmia), alterações orais (xerostomia e hipossalivação) e ulcerações orais. Entretanto, outras manifestações orais podem ser diagnosticadas, tais como: lesões herpetiformes, candidíase e lesões orais da doença de Kawasaki (IRANMANESH et al., 2020). Porém, estas manifestações orais não são as únicas, podendo ser incluídas também, a presença de infecções das glândulas salivares (caxumba), lesões eritematosas, úlceras e petéquias (ALEXANDRA et al., 2020).

Em um estudo recente realizado por Fidan; Koyuncu; Akin, (2021), de 74 pacientes atendidos com COVID-19, com faixa etária de 19-78 anos, 58 pacientes apresentavam alguma lesão oral, sendo mais comum no sexo masculino. Entretanto, já foi demonstrado que as lesões orais não possuem predileção para sexo, acometendo tanto homens quanto mulheres com idade média de 50 anos. Das lesões orais diagnosticadas, as lesões ulceradas foram as mais comumente encontradas, sendo o palato e a língua as localizações mais frequentes (SOUSA; PARADELLA, 2020).

Em um Hospital de Campanha, instalado temporariamente na cidade de Madrid, Espanha foram avaliados 600 pacientes com COVID-19. Desses, 300 pacientes apresentaram uma ou mais manifestações mucocutâneas, ou seja, as lesões orais estavam presentes em 50% dos pacientes. Destas manifestações orais, as mais relatadas foram: papilite lingual transitória, glossite, estomatite aftosa, glossite com despilação e mucosite, acompanhadas de sensação de queimação e distúrbios do paladar (NUNO-GONZALEZ et al., 2020).

Recentemente ficou demonstrado que as lesões aftosas podem ser detectadas tanto em pacientes jovens quanto idosos, porém nos pacientes idosos e imunossuprimidos, as lesões são acompanhadas de necrose e crosta hemorrágica (PITAK-ARNNOP et al., 2021).

Portanto vale ressaltar a importância da inclusão dos Cirurgiões Dentistas na equipe multidisciplinar (COSTA et al., 2020). Pacientes internados em ambiente hospitalar necessitam de cuidados orais, planejamento da adequação do meio bucal, suporte e controle da dor. Com a presença dos Cirurgiões Dentistas pode haver um menor tempo de internação e a redução dos agravos à saúde oral, que são ocasionados pela intubação e pela ventilação mecânica. Entretanto, para realizarem o atendimento (em ambiente hospitalar ou não), cabem aos dentistas utilizarem equipamentos de proteção individual (EPI), higienização das mãos e terem cuidados nos procedimentos que geram aerossóis, pois tais profissionais, de uma forma ou de outra, podem estar prestando atendimento a pacientes infectados, mesmo que ainda não diagnosticados com a doença (SABINO-SILVA; JARDIM; SIQUEIRA, 2020).

1.8 Terapia medicamentosa

Os medicamentos utilizados durante o tratamento da COVID-19 podem causar reações no meio bucal, dentre eles, o enantema viral, gengivite ulcerativa necrosante, papilas linguais proeminentes, lábios rachados, bolhas na mucosa labial e a gengivite descamativa.

Vale ressaltar que, infecções oportunistas podem ser encontradas, tais como: herpes simples e candidíase (MACIEL et al., 2020).

Ainda relacionado à terapia medicamentosa, foi demonstrado que devido ao intenso tratamento farmacológico da COVID-19, pacientes podem apresentar na cavidade oral manifestações relacionadas a efeitos colaterais, como alterações nas características das mucosas, modificação na produção e qualidade da saliva, estomatites, úlceras, alterações sensoriais, pigmentação, reação liquenoide, entre outras. Ainda como efeito do tratamento, pacientes sob ventilação mecânica e aqueles severamente doentes, em unidades de terapia intensiva, podem apresentar uma deterioração da saúde bucal, desencadeada por hipossalivação, modificação da microbiota, infecções oportunistas, respiração bucal e ausência/redução de procedimentos de higiene (DZIEDZIC; WOJTYCZKA, 2020).

Até o presente momento não há terapia medicamentosa considerada eficiente contra a COVID-19 (NCBI, 2020). Costa et al., (2020) em seus estudos, apontaram que medicamentos como Reuquinol (400mg/dia), Ceftriaxona sódica (2g/dia) e Zitroma (500mg/dia) podem contribuir para o surgimento de lesões na mucosa oral. Entretanto, demais drogas como antivirais, anticorpos, agentes antiinflamatórios, imunomoduladores, anticoagulantes e antifibróticos estão sendo estudados e podem ter eficácia em diferentes fases da doença (WIERSINGA et al., 2020).

O uso de pílulas de Huoxiang Zhengqi e grânulos de Lianhua Qingwen combinados com a medicina ocidental pode ter vantagens clínicas para pacientes com COVID-19 na melhora dos sintomas clínicos, redução da taxa de utilização de medicamentos anti-infecciosos e melhora do prognóstico do paciente, o que pode abrir caminho para o uso de medicina complementar no tratamento desta infecção (XIAO et al., 2020).

Além disso, os medicamentos glicocorticóides, como a hidrocortisona e a dexametasona, podem ser facilmente encontrados nas prateleiras das farmácias em todo o mundo e estão disponíveis na forma de comprimidos. É um achado muito importante que os glicocorticóides podem salvar vidas de pacientes com COVID-19, pois são facilmente encontrados e têm baixo custo. Muito recentemente, em um grande ensaio clínico no Reino Unido, envolvendo cerca de 2.100 participantes que receberam dexametasona em uma dose baixa a moderada de 6 miligramas por dia durante 10 dias, e cerca de 4.300 pessoas que receberam tratamento padrão para a infecção de SARS-CoV-2, a dexametasona mostrou reduzir as mortes em cerca de um terço em pacientes que usavam ventiladores por causa da infecção por coronavírus (DENG, 2020).

Entretanto, as evidências atuais não apóiam o tratamento ou o uso profilático de cloroquina ou hidroxicloroquina para a doença COVID-19. As autoridades regulatórias e de saúde pública reconhecem que o Cloroquina / Hidroxicloroquina pode oferecer poucos benefícios clínicos e apenas adicionar risco, exigindo investigação adicional antes da distribuição pública mais ampla (ERICKSON; CHAI; BOYER, 2020).

Assim, a infecção pela COVID-19 e suas terapias associadas podem contribuir para diferentes desfechos relacionados à cavidade bucal e ao sistema estomatognático (AMORIM DOS SANTOS et al., 2020).

Mesmo ainda não havendo um tratamento específico para o tratamento da COVID-19, foram descobertas vacinas (NADANOVSKY, 2020). Vacinas como a PFIZER, SPUTNIK V, MODERNA E SINOPHARM, CORONAVAC, NOVAVAX, JANSSEN e OXFORD/ASTRAZENECA são vacinas que foram registradas e atualmente estão sendo utilizadas como alternativas de combate à COVID-19 (PROGRAMA RADIS DE COMUNICAÇÃO E SAÚDE, 2021).

2. HIPÓTESE

Por ser a cavidade oral uma porta de entrada para vários agentes infecciosos, inclusive para a COVID-19, levantamos a hipótese de que existem várias lesões orais provocadas pelo vírus SARS-CoV-2.

3. JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a COVID-19 é uma doença altamente contagiosa com alto índice de morbidade e mortalidade nos seres humanos. No entanto pouco se sabe sobre o comprometimento oral nessa doença. Sabendo que muitos pacientes com COVID-19 são atendidos por cirurgiões dentistas, na fase sintomática ou não, é importante conhecer as principais manifestações clínicas na cavidade oral associadas com a doença a fim de colaborar no diagnóstico precoce. Ao identificar lesões orais suspeitas o cirurgião dentista poderá reforçar os cuidados relativos à transmissibilidade no ambiente odontológico, além de encaminhar o paciente para acompanhamento médico a fim de receber tratamento precoce, evitando a progressão e possível letalidade.

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL:

Com base no atual cenário que o mundo está vivendo e nas diversas manifestações clínicas que a COVID-19 ocasiona, esta revisão de literatura tem como objetivo apresentar as manifestações orais mais recorrentes ocasionadas pela COVID-19, como diagnosticá-las e tratá-las.

4.2 ESPECÍFICOS:

- Revisar e evidenciar através de artigos científicos atuais as principais manifestações orais causadas pela COVID-19;
- Analisar as manifestações orais que são causadas diretamente pelo vírus ou pelos medicamentos utilizados no combate à doença.

5. METODOLOGIA DA PESQUISA

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura. Para sua construção foram selecionados artigos através das bases de dados: PubMed, Scielo e Google Acadêmico no período de 2020 a 2021. Para as buscas foram utilizadas as palavras-chaves: COVID-19, Novo Coronavírus (2019-nCoV), SARCOV-2, Vírus da SARS, Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, Coronavírus de Wuhan, Betacoronavírus, Infecções por Coronavírus, Manifestações Bucais. Como método de inclusão foram selecionadas publicações disponibilizadas na íntegra e textos com relevância acerca do assunto a ser estudado.

5.1 TIPO DE ESTUDO:

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ARTIGOS:

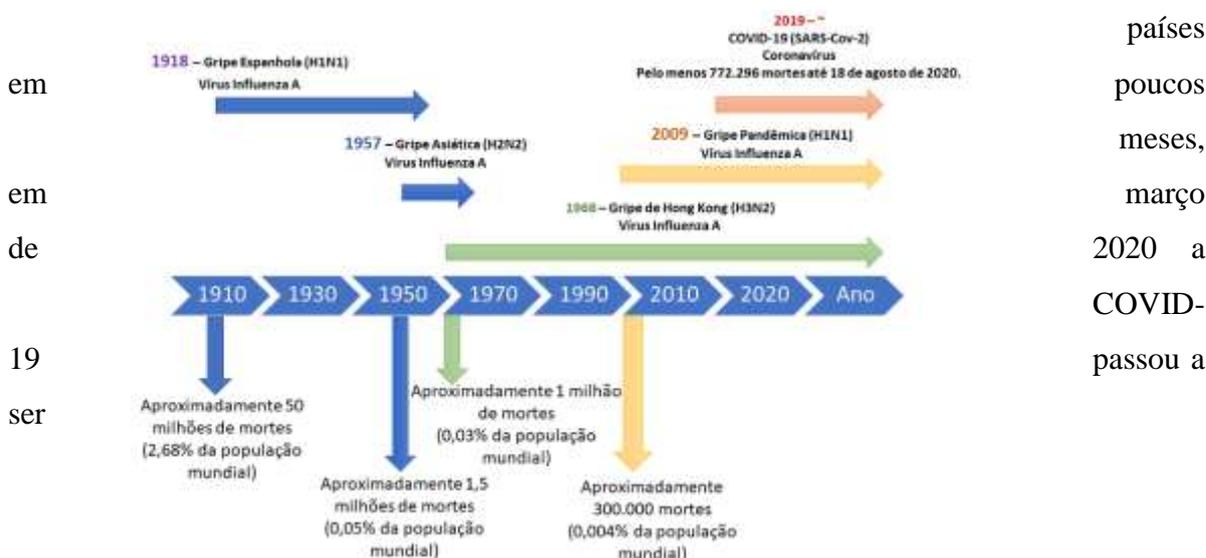
Foram incluídos estudos do tipo: revisões de literatura, relatos de casos e pesquisas científicas. Foram excluídos apenas os artigos que não abordavam o tema do presente estudo. Não houve restrição quanto à análise temporal.

6. REVISÃO DE LITERATURA

6.1 COVID-19

A nova doença por coronavírus humano, COVID-19, foi iniciada em dezembro de 2019, quando um grupo de pacientes foram diagnosticados com pneumonia de causa desconhecida em Wuhan na China (WIERSINGA et al, 2020). Em janeiro de 2020, o novo coronavírus foi denominado de 2019-nCoV pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de forma temporária. Em fevereiro o vírus passou então a ser denominado oficialmente de COVID-19. Porém, tendo como base a filogenia e a taxonomia do vírus, o Comitê Internacional about Taxonomy of Virus (ICTV) designou-o como SARS-CoV-2. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Devido ao fato do vírus se espalhar de forma rápida pelo mundo atingindo vários



países em poucos meses, março de 2020 a COVID-19 passou a ser declarada como uma pandemia pela OMS. Com isso, a COVID-19 tornou-se a quinta pandemia declara pela Organização Mundial da Saúde, sendo que a primeira foi a gripe espanhola (H1N1) em 1918, seguida de gripe asiática (H2N2) em 1957, a gripe de Hong Kong (H3N2) em 1968 e a gripe pandêmica (H1N1) em 2009 (LIU; KUO; SHIH, 2020) (Figura 1).

Figura 1: Linha do tempo de cinco pandemias desde 1918 e os vírus de circulação global. Adaptado - Fonte: (LIU; KUO; SHIH, 2020).

Um mês após ser declarada como uma pandemia, já eram diagnosticados no mundo cerca de 2 milhões de casos, sendo aproximadamente 1 milhão na Europa, 700 mil nas Américas, 120 mil nos países do Pacífico Ocidental, 115 mil no Mediterrâneo Oriental, 20 mil no Sudeste Asiático e 12 mil na África. No Brasil, somavam-se cerca de 20 mil casos (SOUZA, 2020). O SARS-CoV-2 desde então tem afetado mais de 200 países, resultando em mais de 10 milhões casos identificados com 508.000 mortes confirmadas (WIERSINGA et al., 2020).

6.2 Tipos de Coronavírus

A doença infecciosa COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, compreende o sétimo Coronavírus identificado até o momento, sendo responsável por quadros de insuficiência respiratória (CIRILLO, 2020; COSTA et al., 2020). Os tipos de coronavírus conhecidos até o momento são: alfa coronavírus HCoV-229E e alfa coronavírus HCoV-NL63, beta coronavírus HCoV-OC43 e beta coronavírus HCoV-HKU1, SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave ou SARS), MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio ou MERS) e SARS-CoV-2, um novo coronavírus descrito no final de 2019 após casos registrados na China que provoca a doença chamada de COVID-19 (LIMA, 2020). Os vírus SARSCoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 podem causar sintomas agudos graves, síndrome respiratória e resultar em doença com risco de morte (ROTA et al., 2003; REUSKEN et al., 2013; ZAKI et al., 2012) (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação de coronavírus humanos

Tensão	Descoberta	Genera-Lineage	Receptor Celular	Hospedeiro natural	Hospedeiro intermediário	Sintoma respiratório
HcoV-229E	1966	A	Aminopeptidase N (CD13)	Morcegos	Camelídeos	Suave
HcoV-OC43	1967	β -A	9-O-ácido siálico acetilado	Roedores	Gado	Suave
SARS-CoV	2003	β -B	ACE2	Morcegos	Civetas de palma mascarada	Severo Agudo
HcoV-NL63	2004	A	ACE2	Morcegos	Desconhecido	Suave
HcoV-HKU1	2005	β -A	9-O-Ácido siálico Acetilado	Roedores	Desconhecido	Suave
MERS-CoV	2012	β -C	DPP4	Morcegos	Camelos dromedários	Severo Agudo
SARS-CoV-2	2019	β -B	ACE2	Morcegos	Pangolin?	Severo Agudo

Fonte: (LIU; KUO; SHIH, 2020).

No estudo de Wang et al., (2020) comprovaram que existem quatro linhagens de coronavírus, sendo elas α , β , γ e δ . Dentre estas, o coronavírus da linhagem α e β são compostas por sete tipos diferentes do vírus que infectam seres humanos. A linhagem α é constituída pelo HCoV-229E e HCoV-NL63. Já os tipos HCoV-OC43, CoV-HKUI, Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e o novo Coronavírus 2019 (2019-nCoV) são componentes da linhagem β . Contudo, apenas o CoV-HKUI, SARS-CoV, MERS-CoV e o 2019-Ncov causam a pneumonia humana.

6.3 Patofisiologia

Os coronavírus são responsáveis pela codificação de quatro proteínas estruturais, sendo elas, glicoproteína S; proteína M; proteína E; proteína N; nsps e proteínas acessórias. (DHAMA et al., 2020) (Figura 2).

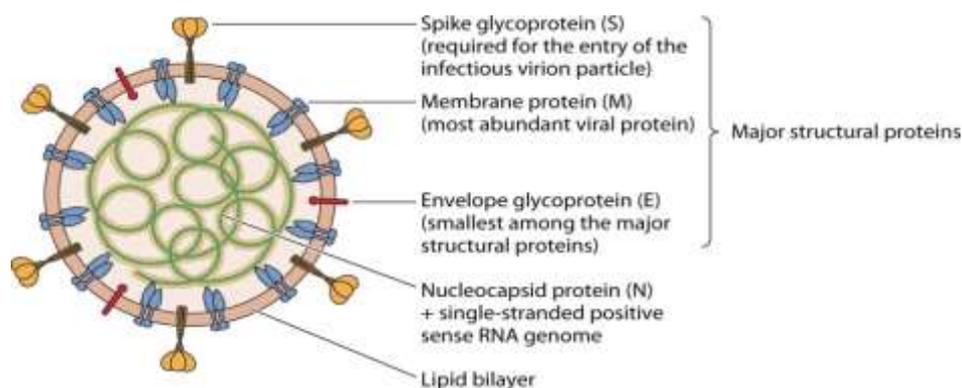
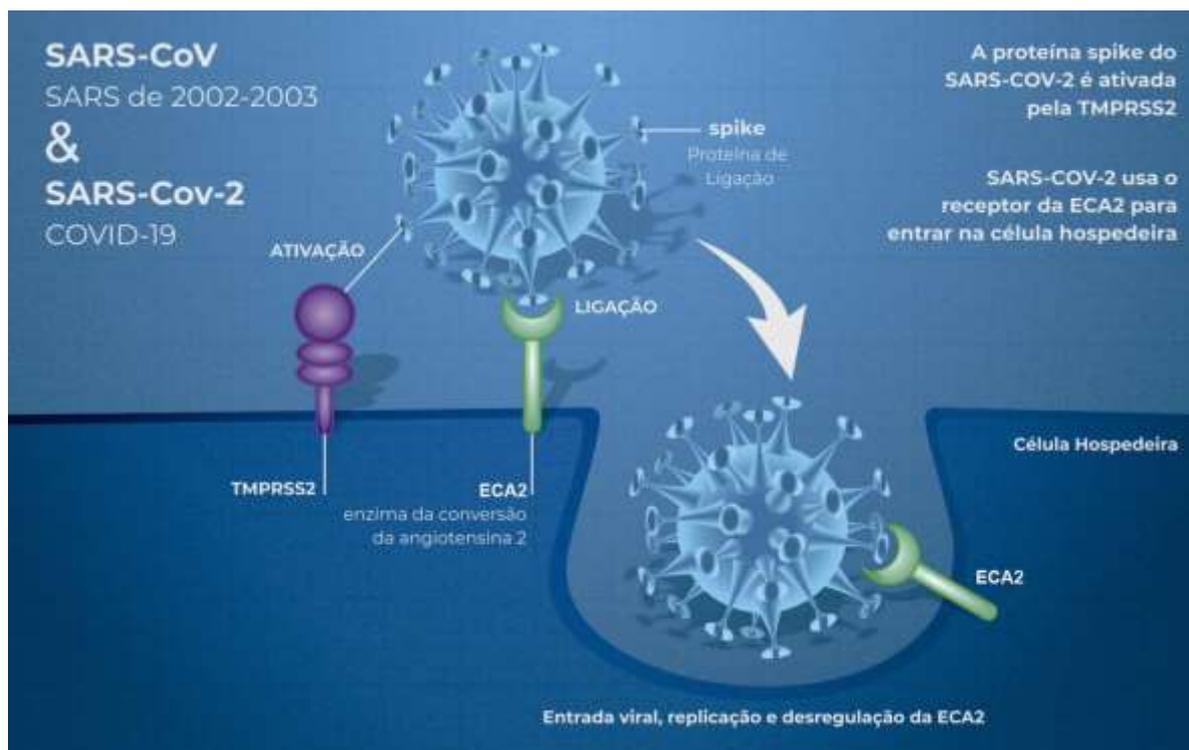


Figura 2: Estrutura do vírus SARS-CoV-2 Fonte: (DHAMA et al., 2020).

Vale ressaltar que alterações virais ocorrem também células multi-nucleadas, células sinciciais e pneumócitos atípicos nos espaços intra-alveolares, que desencadeiam a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) formas graves da COVID-19, a cascata inflamatória pode levar a uma “tempestade de citocinas”, onde mostra o aumento dos níveis séricos de citocinas onde teve a elevação de IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e TNF- α , uma citocina que promove uma resposta imune e a inflamatória através do recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção. Essas tempestades de citocinas são importantes na progressão da SARS na COVID-19. Na SARS ocorre exsudação de líquido, rico em células e proteínas plasmáticas, devido ao aumento da permeabilidade vascular nos alvéolos pulmonares. Esse processo gera uma resposta inflamatória local com a presença de leucócitos, plaquetas e fibrina formando a membrana hialina e subsequente fibrose alveolar. Com isso o SARS resulta de intensa resposta inflamatória aguda nos alvéolos, impedindo a troca gasosa fisiológica de oxigênio e gás carbônico, podendo ocorrer sintomas: intensa dispneia e baixa saturação de O₂ sanguíneo. (MENDES et al., 2020).

Diante disso há progressão da disfunção respiratória, onde ocorre a insuficiência cardíaca das câmaras direitas do coração, “cor pulmonale”. De modo geral, é uma sobrecarga cardíaca que mostra uma diminuição da capacidade de funcionamento adequado do coração direito por hipertensão pulmonar que é ocasionada por fibrose do parênquima (MENDES et al., 2020).

O vírus invade células hospedeiras, como células epiteliais, nasais, brônquicas, pneumócitos por meio da glicoproteína estrutural *Spiker*. Essa glicoproteína é responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira, a Enzima de Conversão de Angiotensina 2 (ECA-2), que é o receptor funcional para SARS-CoV-2 e que tem uma alta expressão no



pulmão, coração, rim, bexiga, íleo, epitélios das papilas gustativas e glândulas salivares. A proteína Spike após realizar a ligação é então clivada em duas subunidades, S1 e S2, sendo responsáveis pela fusão das membranas viral e celular. A subunidade S1 é dividida em porções N-Terminal (NTD) e C-terminal (Domínio C), na qual o Domínio C é utilizado para a união ao receptor ECA-2. Ao realizar esta união, a protease de membrana do tipo 2 (TMPRSS) promove a absorção viral e a entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira pela ativação da proteína S e clivagem da ACE-2 (ALEXANDRA et al., 2020). Um estudo demonstrou que o vírus também pode infectar as células da cavidade oral por meio da ligação entre a proteína dos *spikes* ao *cluster* de diferenciação 147 (CD147) localizado nas membranas celulares (CARDOSO et al., 2020) (Figura 3).

Figura 3: Ativação e ligação da proteína *spike* SARS-COV-2 - Fonte: (COSTA et al., 2020).

6.4 Sinais, sintomas e alterações sistêmicas

Pacientes diagnosticados com a COVID-19 apresentam febre, tosse seca, falta de ar, fadiga, náusea, diarreia, dor de cabeça, fraqueza, rinorreia, anosmia e a ageusia, sendo que, febre, tosse seca, fadiga e falta de ar são os sintomas mais frequentes (WIERSINGA et al., 2020). Em um estudo realizado com cerca de 10 mil pacientes, foi observado que os distúrbios do paladar são os sintomas orais mais comuns, apresentando uma prevalência

significativa para disgeusia, hipogeusia e a ageusia) (AMORIM DOS SANTOS et al., 2020). A COVID-19 pode provocar problemas cardíacos como (miocardite, cardiomiopatia e arritmias ventriculares), doença cerebrais (doença cerebrovascular aguda e encefalite), eventos relacionados com a coagulação sanguínea (eventos tromboembólicos venosos, arteriais e choque séptico), insuficiência respiratória hipoxêmica, lesão renal aguda e disfunção hepática. Nos exames laboratoriais, também podem ser encontradas linfopenia, marcadores inflamatórios elevados e parâmetros de coagulação anormais (WIERSINGA et al., 2020).

O vírus também causa manifestações como alterações no Sistema Nervoso Central (SNC), infecções das glândulas salivares, alterações na mucosa oral (ALEXANDRA et al., 2020). De acordo com Costa et al., (2020), as manifestações respiratórias são diagnosticadas em cerca de 80% dos pacientes portadores do vírus, seguidas de manifestações hepáticas, cardíacas, orais, dermatológicas e neurológicas. Além disso, devido ao estado emocional dos pacientes, observou-se a presença de distúrbios na articulação temporomandibular bruxismo (DHAMA et al., 2020). O vírus nos pulmões atua invadindo o parênquima pulmonar, resultando em inflamação intersticial grave. Esta lesão envolve inicialmente um único lobo, que se expande para vários lobos pulmonares. Em biópsias pulmonares de pacientes infectados com o vírus, detectou-se dano alveolar difuso, exsudato de fibromixóide celular, formação de membrana hialina e descamação de pneumócitos, indicativo de síndrome do desconforto respiratório agudo (DHAMA et al., 2020).

Gestantes são consideradas de maior risco de serem infectadas pela COVID-19, devido ao fato de que o vírus pode causar resultados adversos para o feto, como restrição de crescimento intrauterino, aborto espontâneo, parto prematuro e morte perinatal. Estudos recentes mostraram que em alguns casos o parto prematuro estaria associado à infecção viral. No entanto, em alguns casos ainda existem dúvidas quanto à probabilidade de transmissão vertical (DHAMA et al., 2020).

De acordo com Costa et al., (2020), os pacientes com fatores de risco sistêmico e com comorbidades, são mais propensos a desenvolver formas graves e complicações relacionadas à COVID-19. O quadro pulmonar manifesta-se inicialmente por síndrome gripal (com tosse e febre), evoluindo para pneumonia (dispneia, hipoxemia, taquipneia) e em casos mais graves, para síndrome do desconforto respiratório agudo. A resposta do organismo ao vírus leva a um quadro de inflamação sistêmica, na qual se observa elevação de marcadores inflamatórios (PCR, procalcitonina, dímero-d, IL-6, ferritina, DHL) e de injúria miocárdica / disfunção cardíaca (troponina/NT-proBNP), que predispõe a



insuficiência cardíaca aguda, miocardite, trombose e arritmias. As complicações cardiovasculares pioram a resposta do organismo ao vírus, levando a choque, falência de múltiplos órgãos e morte. AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronária; DHL: desidrogenase láctica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina-6; SDRÁ: síndrome do desconforto respiratório agudo (Figura 4).

Figura 4: Complicações cardiovasculares e coronavírus. Fonte: (COSTA et al., 2020)

6.5 Transmissão da COVID-19

A COVID-19 pode ser transmitida por meio de gotículas respiratórias e/ou através do contato com superfícies contaminadas. A transmissão através do contato com superfícies ainda é uma incógnita, pelo fato de não se ter o conhecimento da dose mínima de partículas virais que levem à infecção viral. Entretanto, sabe-se que as superfícies plásticas e/ou de aço inoxidável podem acumular uma quantidade significativa de carga viral (WIERSINGA et al., 2020).

No que se diz respeito à transmissão por meio de gotículas respiratórias/saliva, um estudo anterior comprovou que a saliva é um reservatório para o vírus, sendo possível ser diagnosticada a presença positiva do vírus em cerca de 90% dos pacientes. Diante disto, gerou a hipótese de que a infecção assintomática da COVID-19 pode ocorrer através da saliva de indivíduos contaminados. Logo, como o vírus chega à saliva? O vírus pode chegar

à saliva por meio de três vias distintas: através do trato respiratório inferior e superior, chegando à saliva por meio de gotículas de líquidos; pelo sangue adentrando à cavidade oral por meio de sangramento gengival e/ou por meio de infecções da glândula salivar adentrando à cavidade oral através dos ductos salivares (BAGHIZADEH FINI, 2020). Estudos apontam que o transplante de órgãos, transfusão de sangue, rotas transplacentárias e perinatais, são possíveis meios de transmissão do vírus, entretanto ainda são necessários novos estudos (DHAMA et al., 2020) (Figura 5).

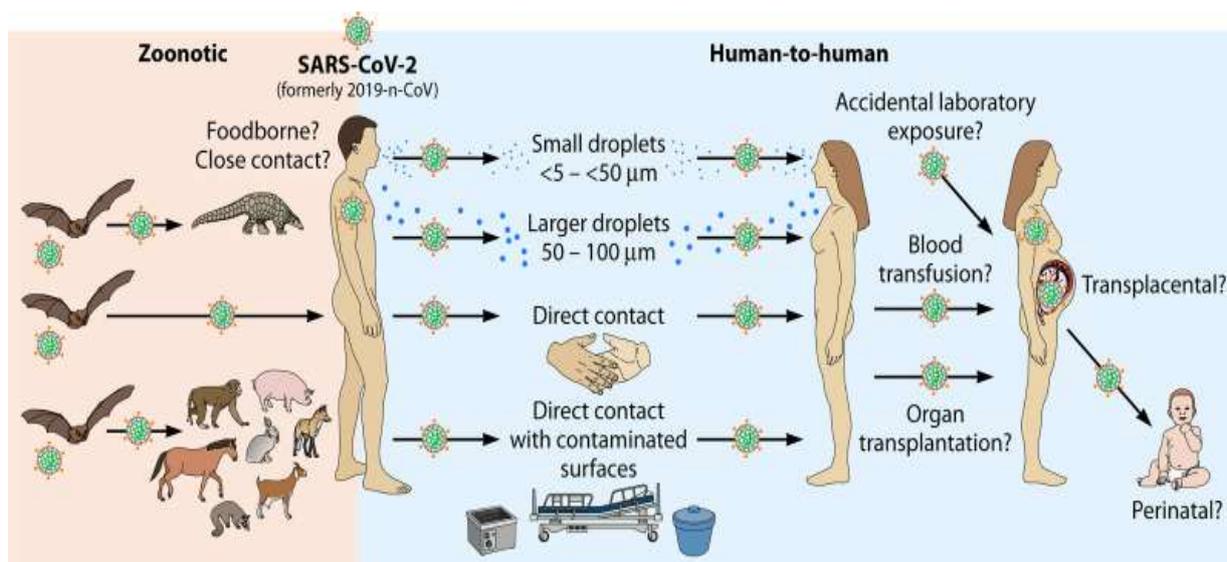


Figura 5: Rotas de transmissão potenciais para SARS-CoV-2. Fonte: DHAMA et al., 2020.

A vigilância genômica de amostras clínicas de pacientes com pneumonia viral em Wuhan, China, identificaram um novo Coronavírus (denominado 2019-nCoV) através de uma análise filogenética de 2019-nCoV o subgênero *Sarbecovirus*. Em 2019-nCoV foi mais semelhante a duas cepas de coronavírus derivadas de morcego, bat-SL-CoVZC45, no surto de 2003. Epidemiologicamente, oito dos nove pacientes deste estudo tinham um histórico de exposição ao mercado de frutos do mar de Huanan em Wuhan, sugerindo que eles poderiam ter contato próximo com a fonte de infecção do mercado. No entanto, um paciente que nunca havia visitado o mercado, embora tivesse se hospedado em um hotel próximo ao mercado antes do início da doença se apresentava com o vírus. Esta descoberta sugere uma possível transmissão por gotículas ou que o paciente foi infectado por uma fonte desconhecida. Evidências de grupos de familiares infectados e trabalhadores médicos confirmaram a presença de transmissão de pessoa para pessoa. Com isso, LU et al., (2020), concluíram que dos nove pacientes avaliados, havia a presença do vírus pertencente ao bat-SL-CoVZXC21.

6.6 Avaliação Clínica e Diagnóstico

O estudo de Araujo-Filho et al., (2020), mostra que o diagnóstico pela reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), tem um padrão de referência para o diagnóstico definitivo de infecção, ao contrário dos resultados falso-negativos. Diante de achados radiológicos positivos, pode-se afirmar que os testes laboratoriais atualmente disponíveis talvez não sejam amplamente acessíveis a uma crescente população infectada. Os autores ainda afirmam que a radiografia de tórax não tem sido recomendada como modalidade de imagem de primeira linha diante da suspeita de COVID-19, pois pode ter limitações na detecção de opacidades em vidro fosco e de outros achados pulmonares incipientes da infecção.

Mesmo que a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax como ferramenta de triagem não esteja ainda estabelecida. Estudos recentes mostram o importante papel no diagnóstico na detecção e gerenciamento precoces das manifestações pulmonares da COVID-19. É importante citar que as alterações cicatriciais pulmonares incipientes (estrias fibróticas) e derrame pleural foram muito frequentes na fase avançada da doença em comparação com as fases iniciais (ARAUJO-FILHO et al., 2020).

Os exames tomográficos da pneumonia por COVID-19 são inespecíficos, semelhantes aos de outras infecções pulmonares, e variam de acordo com a fase de acometimento da doença, podendo ser correlacionados com evidências clínicas e laboratoriais da infecção por COVID-19. Nos dias atuais, recomenda-se que o diagnóstico final da doença seja confirmado por teste positivo de RT-PCR ou sequenciamento genético (ARAUJO-FILHO et al., 2020).

Segundo Sabino-Silva; Jardim; Siqueira, (2020), o diagnóstico de COVID-19 pode, ser realizado utilizando plataformas de diagnóstico salivar. Algumas cepas de vírus foram detectadas na saliva até 29 dias após a infecção, indicando que essa forma de diagnóstico não invasivo poderia aumentar a detecção da doença.

Existem três meios distintos do vírus chegar à saliva, seja através do trato respiratório (gotículas de líquido), do sangue (fluido gengival) ou pela infecção das glândulas salivares (ductos salivares) (BAGHIZADEH FINI, 2020). Em um estudo realizado por Baghizadeh Fini, (2020), comprovou-se que a glândula salivar é um local de armazenamento do vírus na saliva e dessa forma, a infecção assintomática pela COVID-19 pode ocorrer pela saliva contaminada.

6.6.1 Teste de diagnóstico: PCR e sorologia

Sabe-se que o diagnóstico da COVID-19 demanda uma coleta adequada da amostra do paciente no momento certo da infecção, no sentido de aumentar a chance de detecção do marcador biológico investigado (MAGNO et al., 2020).

O teste da detecção do material genético do vírus, como o RNA viral, por PCR em tempo real (RT-qPCR), pode ser realizado em amostras de fezes, urina e sangue, embora com menor sensibilidade e especificidade do que nas amostras respiratórias. No entanto, o RNA do vírus é constantemente detectado nas fezes até duas semanas após o início dos sintomas. O RT-qPCR do *swab* oral/nasal é considerado como teste confirmatório para a COVID-19. O ensaio de RT-Qpcr é de alta complexidade técnica, necessitando de uma infraestrutura, com um nível de biossegurança adequado para realização (MAGNO et al., 2020).

Vários estudos mostram a importância dos métodos baseados em pesquisa de anticorpos no sangue para o diagnóstico da COVID-19 em indivíduos assintomáticos e sintomáticos. Os testes são nomeados ensaio imuno enzimático (ELISA), e permitem a detecção de anticorpos específicos. Apresentam rapidez nos resultados e detecção, são de baixo custo e podem apresentar baixa sensibilidade. A duração média da detecção de anticorpos IgM e IgA para infecção pelo vírus é de cinco dias (intervalo interquartil - IIQ 3-6 dias). O IgG pode ser detectada em menos de 14 dias (IIQ 10-18 dias), após o início dos sintomas. No entanto apresenta uma inferioridade relevante dos métodos baseados na detecção de anticorpos, pois há a possibilidade de reações cruzadas com outros vírus, principalmente os da mesma família, que causam resfriados e outras doenças respiratórias (MAGNO et al., 2020).

Os ensaios realizados com conceitos metodológicos de biologia molecular e de imunologia são imprescindíveis em distintos momentos da infecção. Sendo assim, a aplicação simultânea demonstra maior proficiência diagnóstica e prognóstica (MAGNO et al., 2020).

6.7 Tratamento

Ainda não há um tratamento específico para a COVID-19, contudo grupos de anti-inflamatórios da família quinase associada, por exemplo, ao adaptador 1 (AAK1), como o

baricitinibe e o ruxolitinibe, podem impedir a infecção viral das células por endocitose e mediadas pela clatrina (DZIEDZIC; WOJTYCZKA, 2020).

Drogas como antivirais (remdesivir, favipiravir), anticorpos (plasma convalescente, imunoglobulinas hiperimunes), agentes anti-inflamatórios (dexametasona e estatinas) e antifibróticos (inibidores da tirosina quinase) são possíveis medicamentos eficazes para o tratamento da COVID-19, porém ainda estão sendo pesquisados. Contudo, estudiosos apontam que a inibição viral pode ter maior eficácia no início da infecção, os agentes imunomoduladores podem contribuir para a não progressão da doença e os anticoagulantes podem prevenir futuras complicações tromboembólicas (WIERSINGA et al., 2020).

Mesmo não havendo um tratamento específico para o tratamento da COVID-19, foram descobertas as vacinas (NADANOVSKY, 2020). Deve-se ressaltar, além destes medicamentos e vacinas, a importância de um tratamento multidisciplinar aos pacientes diagnosticados com a COVID-19, principalmente o trabalho realizado pelos cirurgiões dentistas, pelo fato de realizarem o exame bucal de pacientes internados, oferecerem assistência aos cuidados orais e planejarem uma adequação do meio bucal, implicando, assim,

em um menor tempo de internação e redução das manifestações orais que a ventilação mecânica e a intubação podem ocasionar (COSTA et al., 2020) (Figura 6).



Figura 6: Plano esquemático de ações e recomendações no ambiente odontológico durante a pandemia de COVID-19. Adaptado - Fonte: (CIRILLO, 2020).

6.8 Prognóstico

Várias manifestações clínicas foram diagnosticadas na cavidade bucal em indivíduos com COVID-19. A saliva pode ser considerada um meio viável de detecção de SARS-CoV-

2. Os procedimentos odontológicos têm uma dispersão de partículas de saliva e formação de aerossóis. Diante disso, uma expressiva mudança na forma de atendimento nos consultórios, com instalação de efetivas medidas de proteção deve ser realizada (CARDOSO et al., 2020).

De acordo com o prognóstico de um estudo anterior, 22 casos de pacientes que apresentaram manifestações orofaciais associadas à COVID-19, apresentaram semelhanças entre mulheres e homens com percentuais de 45,5% e 54,5%, respectivamente. Referente ao diagnóstico de COVID-19 podemos dizer que foi positivo em 86,4% e suspeito de infecção em 13,6%. Em relação ao local da lesão diagnosticada, a mucosa mastigatória e no nível facial, 25% dos relatos avaliados relataram essas lesões. Foi diagnosticado edema retromandibular em 23,8% dos casos avaliados e úlceras de mucosa oral em 28,6%, sendo estas as lesões mais frequentes (ALEXANDRA et al., 2020).

Nestas conclusões das manifestações orais e maxilofaciais, as mais frequentes foram aqueles relacionados ao edema retromandibular (parotidite) e úlceras. Acredita-se na possível associação dessas manifestações com infecção por SARSCoV-2, com coinfeções, comorbidades do paciente, administração de medicamentos, internação em UTI ou ventilação mecânica (ALEXANDRA et al., 2020).

6.9 Prevenção e vacina

Quanto à prevenção, dentre as medidas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), podemos citar a testagem em massa da população, assim como, o período de quarentena de 14 dias, para aqueles que possuírem algum sintoma específico e/ou forem diagnosticados com a COVID-19. Países como a China, Singapura, Austrália, Nova Zelândia e Hong Kong, são exemplos de países que adotaram tais medidas e obtiveram respostas positivas. Na Austrália, de acordo com dados de 31 de maio de 2020, a testagem em massa aliada às ações de teles saúde, ocasionou uma baixa de taxa de letalidade com 7.185 casos confirmados, 103 mortes, correspondendo à uma porcentagem de 1,4% de letalidade. No que se refere as vacinas, os resultados de testes apontaram hipóteses de que as vacinas podem ser capazes de evitar que o vírus provoque sintomas ao indivíduo, entretanto, não se sabe ainda se elas são capazes de evitar a reprodução viral. Logo, se as vacinas não possuírem a efetividade de bloqueio da reprodução viral, o indivíduo estará protegido da doença, porém o vírus ainda pode ser transmitido. Entretanto, se possuírem eficácia no bloqueio reprodutivo, o indivíduo estará protegido da COVID-19 e não será um transmissor do vírus (NADANOVSKY, 2020).

Vacinas como a PFIZER, SPUTNIK V, MODERNA E SINOPHARM, CORONAVAC, NOVAVAX, JANSSEN e OXFORD/ASTRAZENECA são vacinas que foram registradas e atualmente estão sendo utilizadas como alternativas de combate à COVID-19. A vacina da PFIZER foi a primeira a ser registrada no mundo e de acordo com testes alcançou uma eficácia de 95% de combate ao vírus. A SPUTNIK V alcançou 91,6% de eficácia em casos brandos e 100% em casos de moderados a graves. A MODERNA registrou 94,1%, a SINOPHARM 79%, a CORONAVAC 50,38%, a NOVAVAX 89,3%, a JANSSEN 85% em casos graves e a OXFORD/ASTRAZENECA 82,4% de eficiência (PROGRAMA RADIS DE COMUNICAÇÃO E SAÚDE, 2021).

No Brasil, até novembro de 2021 já foram vacinados com a primeira dose 156.830.489 pessoas, somando-se 73,52% da população. Com a segunda dose ou dose única 125.101.796 (58,65% da população), e a dose de reforço foi aplicada em 11.792.917 pessoas, ou 5,53% da população. Somando a primeira dose, a segunda, a única e a de reforço, são 293.725.202 doses aplicadas desde o começo da vacinação (vacinação contra a COVID: 58,65% da população está totalmente imunizada, ou mais de 125 milhões de pessoas, 2021)

6.10 Manifestações orais da COVID-19

A cavidade oral de pacientes diagnosticados com a COVID-19 pode ser afetada, mas ainda não foram comprovadas se tais manifestações orais estão diretamente relacionadas à infecção viral, se são resultados da debilidade do sistema imunológico dos pacientes e/ou se estão relacionadas ao tratamento médico instituído (AMORIM DOS SANTOS et al., 2020).

Dentre as manifestações diagnosticadas por Costa et al., (2020), foram encontradas úlceras, bolhas e máculas, com variação de quantidade, coloração e localização. Além destas manifestações, o vírus pode provocar a infecção das glândulas salivares podendo levar à sialadenite aguda, provocando dor, desconforto, inflamação e disfunção da glândula salivar, assim como a sialadenite crônica. Entretanto, outras manifestações orais puderam ser diagnosticadas, tais como: lesões herpetiformes, candidíase e lesões orais da doença de Kawasaki (IRANMANESH et al., 2020).

A ageusia (perda do paladar), anosmia (perda do olfato) ou ambos, são também manifestações orais, sendo diagnosticadas na fase inicial da doença e que acometem cerca de 15% dos pacientes, principalmente pacientes do sexo feminino e jovens (CARDOSO et al., 2020).

Em um estudo realizado por Fidan; Koyuncu; Akin, (2021), de setenta e quatro pacientes com COVID-19, com faixa etária de dezenove a setenta e oito anos que se apresentaram em seu consultório, trinta e oito pacientes do sexo masculino apresentaram alguma lesão oral, entretanto apenas onze pacientes do gênero masculino não apresentaram nenhuma lesão se quer. Quanto aos pacientes do gênero feminino, vinte pacientes foram diagnosticadas com alguma lesão, enquanto apenas cinco não apresentaram nenhuma manifestação oral. Dos pacientes diagnosticados com alguma manifestação, as mais comumente encontradas foram: úlcera aftosa (língua, mucosa bucal e gengiva), eritema (língua, mucosa bucal e gengiva), líquen plano (mucosa bucal e gengiva). Diante disso, concluíram que dos setenta e quatro pacientes analisados, cinquenta e oito foram diagnosticados com lesão oral, sendo a úlcera aftosa a lesão de maior prevalência, sendo diagnosticada em vinte e sete pacientes. Assim como a língua, a mucosa bucal e gengiva foram os locais de maior acometimento.

No estudo de Halboub et al., (2020), diagnosticaram lesões ulcerativas, lesões vesículo bolhosas, lesões eritematosas maculares e parotidite aguda, sendo o palato duro, dorso da língua e mucosa labial, os sítios de maior acometimento. Em estudos realizados na França, Espanha, Brasil, Irã, Espanha e Indonésia, as lesões ulcerativas foram as mais encontradas nos pacientes diagnosticados com a doença (Tabela 2).

Tabela 2: Características dos pacientes com COVID-19 com manifestações orais

Autor / Ano	Casos (país)	Sexo, idade (saúde geral)	Manifestações		Tratamento	
			orais / local (início em relação ao COVID-19)	Diagnóstico diferencial	de lesões orais (tempo de resolução)	Sintomas e tratamento do coronavírus
Ansari et al., 2020	Caso 1 (Irã)	F, 56 anos (DM)	Várias úlceras dolorosas irregulares de tamanho variável, em um fundo vermelho de todo o palato duro	Úlcera aftosa	Histopatologia: edema difuso com descamação da mucosa, juntamente com granulação e ulceração com invasão de células mononucleares.	Tópico de: difen- hidramina, dexametasona, tetraciclina e lidocaína (após uma semana)
			Início: após o dia 5		Sorologia: negativa para anticorpos	Tratamento: remdesivir, azitromicina e tratamento de suporte

Autor / Ano Casos (país)	Sexo, idade (saúde geral)	Manifestações			Tratamento		
		orais / local (início em relação ao COVID-19)	Diagnóstico diferencial	Investigação especial	de lesões orais (tempo de resolução)	Sintomas e tratamento do coronavírus	
		amareladas no dorso da língua	geográfica		H2O2 a 1%		
		Início: após 24 dias			(depois de 2 semanas)	Tratamento: hidroxicloroquina ceftriaxona sódica 2 g, azitromicina 500 mg, sulfametoxazole	
Jimenez-Cauhe et al., 2020	Caso 1 (Espanha)	F, 63 ys (NM)	Máculas palatinas e petéquias no palato duro, juntamente com erupção cutânea	EM	Histopatologia das lesões cutâneas.	Corticosteroides sistêmicos	Sintomas: NM
			Início: após 19 dias			(NM)	Tratamento: lopinavir, hidroxicloroquina, azitromicina, corticosteroides, ceftriaxona
	Caso 2 (Espanha)	F, 77 ys (NM)	Máculas palatinas e petéquias, juntamente com erupção cutânea	EM	Histopatologia das lesões cutâneas	Corticosteroides sistêmicos	Sintomas: NM
			Início: após 16 dias		Microbiano: negativo para CMV, VZV, HSV, sífilis	(NM)	Tratamento: lopinavir, hidroxicloroquina, corticosteroides, azitromicina
	Caso 3 (Espanha)	F, 58 anos	Máculas palatinas e petéquias, juntamente com erupção cutânea	EM	Histopatologia das lesões cutâneas	Corticosteroides sistêmicos	Sintomas: NM
			Início: após 24 dias			(NM)	Tratamento: lopinavir, hidroxicloroquina, corticosteroides, azitromicina e ceftriaxona
	Caso 4 (Espanha)	F, 69 ys (NM)	Máculas palatinas e petéquias	EM	Histopatologia das lesões cutâneas.	Corticosteroides sistêmicos	Sintomas: NM
			Início: após 19 dias		Microbiano: negativo para CMV, VZV, HSV, sífilis	(NM)	Tratamento: lopinavir hidroxicloroquina e azitromicina
Sakaida et al., 2020	Caso 1 (Japão)	F, 52 ys (NM)	Lesões eritematosas e erosões nos lábios e mucosa bucal	NM	Histopatologia das lesões cutâneas.	Prednisolona	Sintomas: Nos primeiros 4 dias, nenhum sintoma, exceto erupção cutânea; no dia 5, febre, tosse, calafrios, falta de

Autor / Ano Casos (país)	Sexo, idade (saúde geral)	Manifestações orais / local (início em relação ao COVID-19)	Diagnóstico diferencial	Investigação especial	Tratamento de lesões orais (tempo de resolução)	Sintomas e tratamento do coronavírus	
		Início: alguns dias antes dos sinais sistêmicos			(NM)	ar	
Soares et al., 2020	Caso 1 (Brasil)	M, 42 anos (hipertensão, DM)	Úlcera dolorosa na mucosa bucal e múltiplas máculas avermelhadas de tamanho variável na mucosa bucal, palato duro, língua e lábios, juntamente com lesões vesiculobolhosas na pele	NM	Histopatologia: vacuolização severa e exocitose ocasional do epitélio; um infiltrado inflamatório crônico difuso; os vasos sanguíneos foram obliterados com trombos.	NM	Sintomas: tosse, falta de ar, febre alta e lesões na pele
							Início: NM
Labe et al., 2020	Caso 1 (França)	M, 6 anos (saúdável)	Queilite erosiva grave com erosão gengival difusa e crostas hemorrágicas espessas nos lábios	EM	Os testes de HSV e Mycoplasma pneumoniae foram negativos		Sintomas: febre, anosmia, erupções cutâneas nas extremidades e lesões em alvo e conjuntivite
			Início: após 2 semanas			(depois de 2 semanas)	Tratamento: NM
Lechien et al., 2020	Caso 1 (Fance)	F, 23 anos (saúdável)	Unilateral, dor de ouvido e edema retromandibular sem secreção de pus.	Parotidite aguda	Ressonância magnética:	Paracetamol 1 g	Sintomas: dor de cabeça, dor de garganta, mialgia, fadiga, obstrução nasal, anosmia e ageusia
							Início: Primeiro sinal da doença em dois pacientes; dia 3 no terceiro.
	Caso 2 (Fance)	F, 27 anos (saúdável)	Dor de ouvido, edema retromandibular	Parotidite aguda	Ressonância magnética: Linfadenite intraparotídea	Paracetamol 1 g	(3 dias)
	Caso 3 (Fance)	F, 31 anos	Dor de ouvido,	Parotidite	Ressonância	Paracetamol 1 g	Sintomas: tosse, artralgia,

Autor / Ano	Casos (país)	Sexo, idade (saúde geral)	Manifestações orais / local (início em relação ao COVID-19)	Diagnóstico diferencial	Investigação especial	Tratamento de lesões orais (tempo de resolução)	Sintomas e tratamento do coronavírus
		(saudável)	edema retromandibular, saliva pegajosa, dor durante a mastigação	aguda	magnética:		fadiga, diarreia, dor de cabeça, dor abdominal
					Linfadenite intraparotídea	Vitaminas (15 dias)	Tratamento: paracetamol 1 g
Fisher et al., 2020	Caso 1 (EUA)	F, 21 anos (saudável)	Edema facial e cervical do lado esquerdo associado a má oclusão e trismo	Parotidite aguda	TC do pescoço mostrou um aumento assimétrico difuso da glândula parótida esquerda	Amoxicilina / Clavulanato	Sintomas: febre, tosse e dispneia, diminuição da ingestão oral Tratamento: NM
Capaccio et al., 2020	Caso 1 (Itália)	M, 26 anos (saudável)	Edema doloroso discreto da parótida esquerda, sem secreção purulenta	Parotidite aguda	Ultrassonografia	NM	Sintomas: febre, mialgia, hiposmia e ageusia
			Início: primeiro sinal		Anticorpos de CMV e paramixovírus foram negativos	(após 2-3 dias)	Tratamento: NM
Ciccarese et al., 2020	Caso 1 (Itália)	F, 19 anos (saudável)	Erosões, ulcerações e crostas de sangue na superfície interna dos lábios; petéquias palatinas e gengivais	NM	Nenhum	NM	Sintomas: febre, mialgia, hiposmia, dor de garganta, erupção cutânea e erupção petéuica
			Início: 5 dias			(dia 10)	Tratamento: metil-prednisolona; imunoglobulinas
Hedou et al., 2020	Caso 1 (França)	NM	Úlcera oral	Úlcera herpética	Nenhum	NM	O paciente estava na unidade de terapia intensiva
Dominguez-Santos, 2020	Caso 1 (Espanha)	F, 43 anos (saudável)	Úlcera oral única na mucosa bucal direita	Úlcera aftosa menor	Teste de sorologia: negativo para sífilis, hepatite B, hepatite C, HIV e vírus Epstein-Barr	NM	Sintomas: anosmia, febre, dor de cabeça, mal-estar e dispnéia
			Início: 4 dias				

Autor / Ano Casos (país)	Sexo, idade (saúde geral)	Manifestações		Tratamento		
		orais / local (início em relação ao COVID-19)	Diagnóstico diferencial	Investigação especial	de lesões orais (tempo de resolução)	Sintomas e tratamento do coronavírus
Caso 2 (Espanha)	M, 33 anos (saudável)	Úlcera aftosa única na junção mucogengival superior Início: 3 dias	Úlcera aftosa menor	Teste de sorologia: negativo para sífilis, hepatite B, hepatite C, HIV e vírus Epstein-Barr	NM	Sintomas: anosmia, febre, dor de cabeça, mal-estar e dispnéia
Caso 3 (Espanha)	M, 37 anos (saudável)	Sete aftas no lado direito ventral da língua Início: 5 dias	Úlcera aftosa menor	Teste de sorologia: negativo para sífilis, hepatite B, hepatite C, HIV e vírus Epstein-Barr	NM	Sintomas: anosmia, febre, dor de cabeça, mal-estar e dispnéia
Caso 3 (Espanha)	M, 19 anos (saudável)	Quatro aftas agrupadas na mucosa labial inferior do lado direito Início: no início dos sintomas de COVID-19	Úlcera aftosa menor	Teste de sorologia: negativo para sífilis, hepatite B, hepatite C, HIV e vírus Epstein-Barr	NM	Sintomas: anosmia, febre, dor de cabeça, mal-estar e dispnéia

M: masculino; F: feminino; DM: diabetes mellitus; DRC: doença renal crônica; NM: não mencionado; EM: eritema multiforme; RHU: úlceras de herpes recorrentes; HSV: vírus herpes simplex; CMV: citomegalovírus; VZV: vírus varicela zoster; CHX MW: colutório com clorexidina; MRI: ressonância magnética. Fonte: (HALBOUB et al., 2020).

Diante do estudo de Halboub et al., (2020) (Tabela 2), os pesquisadores concluíram que as lesões ulcerativas orais foram diagnosticadas em estudos realizados nos seguintes países: França, Espanha, Brasil, Irã e Indonésia. As lesões apresentavam-se úlceras únicas, e em alguns casos foram constatadas várias pequenas úlceras dolorosas. Sendo que em um único caso, os pacientes apresentaram erosões graves, ulcerações e crostas de sangue na região da mucosa labial, assim como, petéquias gengivais e palatinas. Quanto à localização, houve uma variação no estudo, porém, a região do dorso da língua, palato duro e mucosa bucal foram os locais mais afetados. Lesões vesículo bolhosas/maculares foram apontadas em cinco estudos e se apresentaram na forma de bolhas, lesões eritematosas, lesões petequiais e eritema multiformes, sendo que as lesões com eritema multiformes foram as mais comuns. Outra lesão, a parotidite aguda foi diagnosticada por Capaccio et al., 2020, em

cinco pacientes, Lechien et al., 2020 relataram três casos e Fisher et al., 2020 relataram apenas um caso.

Dominguez-Santas et al., (2020) relataram em quatro pacientes diagnosticados com a COVID-19 a presença de aftas menores no meio oral. As imagens a seguir demonstram as características das lesões e suas localidades (Figura 7).

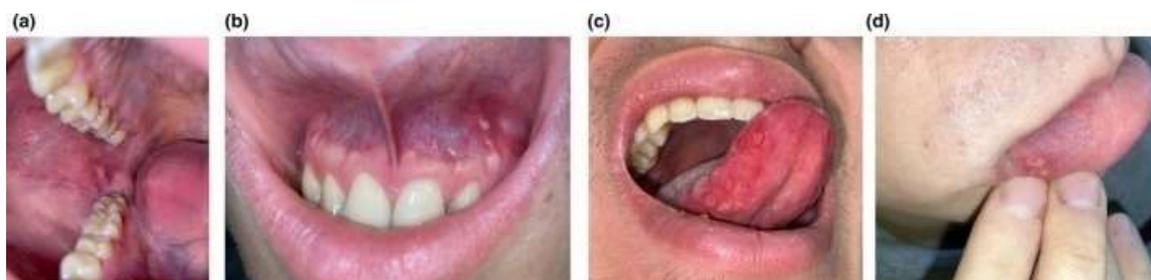


Figura 7: (a) Úlcera única na mucosa bucal direita, com borda periférica eritematosa; (b) Úlcera aftosa única na junção mucogengival superior; (c) Sete aftas no lado direito ventral da mucosa da língua; (d) Quatro aftas agrupadas no lado direito da mucosa labial inferior (Dominguez-Santas et al., 2020).

O caso 1 (Figura 7a), é de uma mulher de 43 anos de idade que apresentou uma única úlcera na região da mucosa bucal direita, com histórico de estomatite aftosa recorrente e período de latência de 4 dias. Foi constatado nesta paciente pneumonia bilateral e linfopenia leve. O segundo caso (Figura 7b) é de um homem de 33 anos de idade, no qual constatou-se a presença de uma única úlcera na região da junção mucogengival superior. O paciente não possuía histórico de estomatite aftosa recorrente, porém apresentou pneumonia do campo pulmonar inferior direito e linfopenia leve. O período de latência foi de 3 dias. A Figura 7c demonstra sete aftas localizadas no lado direito ventral da mucosa lingual. O caso é de um homem de 37 anos sem histórico de estomatite aftosa e sem demais achados clínicos. Neste caso o período de latência foi de 5 dias. Na última imagem, figura 7d, é possível verificar a presença de quatro aftas localizadas no lado direito da mucosa labial inferior. Neste último caso, não houve período de latência e o paciente não possuía histórico de estomatite aftosa e sem demais achados clínicos. Diante destes casos, concluíram que as lesões aftosas possuem tendência de afetarem pessoas mais jovens, normalmente se apresentam entre uma a cinco lesões e se localizam predominantemente na mucosa não queratinizada (DOMINGUEZ-SANTAS et al., 2020).

Em uma pesquisa realizada por de Sousa; Paradella, (2020), constatou-se que as lesões orais não possuem predileção para sexo, acometendo tanto homens quanto mulheres com idade média de 50 anos. Das lesões orais diagnosticadas, as lesões ulceradas foram as mais comumente encontradas, sendo o palato e a língua as localizações mais frequentes. A

etiologia das lesões orais ainda é incerta, portanto, parece ser multifatorial. O aparecimento de tais lesões pode ocorrer devido à ação direta ou indireta do vírus sobre as células da mucosa oral, à hipersensibilidade de medicamentos usados no tratamento de COVID-19 ou relacionadas à debilidade do estado de saúde geral do paciente relacionado à doença ou ao longo período de intubação.

Em um Hospital de Campanha, instalado temporariamente na cidade de Madrid, Espanha, de cerca de 600 pacientes com COVID-19, ao menos 300 pacientes apresentaram uma ou mais manifestações mucocutâneas. Destas manifestações, as mais relatadas foram: papilite linguística transitória, glossite com indentações laterais, estomatite aftosa, glossite com despilação desigual e mucosite. Além de sensação de queimação e distúrbios do paladar (NUNO-GONZALEZ et al., 2020).

Pesquisas apontam que a distribuição de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no sistema humano, principalmente na cavidade oral e vias respiratórias, são possíveis células hospedeiras para o vírus, causando assim, tais manifestações orais (AMORIM DOS SANTOS et al., 2020). Entretanto, manifestações dentais, relacionadas ao tecido mole e à produção de saliva, podem estar relacionadas com o uso de uma farmacoterapia intensa, pois há a hipótese de que algumas condições patológicas podem ser agravadas pela COVID-19, principalmente àquelas condições relacionadas com o sistema imunológico e/ou ligadas ao uso prolongado de medicamentos (DZIEDZIC; WOJTYCZKA, 2020).

As lesões aftosas podem ser detectadas tanto em pacientes jovens quanto idosos, porém estas lesões, em pacientes idosos diagnosticados com a COVID-19 e imunossuprimidos, frequentemente possuem necrose e crosta hemorrágica. Normalmente, a maioria das lesões aftosas tem cura de 5 a 15 dias, podendo ter regressão mais rápida dependendo da melhora sistêmica do paciente. Demais lesões como a candidíase e lesões herpéticas, possuem um tempo de regressão de 3 a 21 dias, por meio de tratamentos tópicos, melhora nas medidas de higiene oral e/ou de forma espontânea (PITAK-ARNNOP et al., 2021).

7. CONCLUSÃO

Conclui-se que a COVID-19 é uma doença viral altamente contagiosa, que se alastrou por todos os continentes a partir de 2019, deixando até o momento milhões de contaminados e de óbitos. A doença provoca várias manifestações e também manifestações

orais como: sialadenite, ageusia, úlcera aftosa, líquen plano, lesões ulcerativas, lesões vesículo bolhosas, petéquias gengivais e palatinasas, lesões vesículo bolhosas/maculares, lesões eritematosas, eritema multiformes, aftas menores, parotidite aguda, além da estomatite aftosa e candidíase. Entretanto, estudiosos ainda não concluíram se tais manifestações estão diretamente relacionadas ao vírus e/ou se estão ligadas ao uso de medicamentos, necessitando assim de mais estudos a respeito. Além disso a saliva pode ser considerada um meio viável de detecção de SARS-CoV-2 e principal meio de disseminação das partículas e aerossóis.

Dessa forma, os conhecimentos das doenças orais provocadas pela COVID-19 são de suma importância para a adoção de medidas de prevenção do agravamento da doença. Os pacientes com essa doença devem se submeter à rigorosa higiene oral, sendo que os pacientes entubados devem receber ainda maior atenção, pois há estudos que mostram que a higiene oral está entre os principais cuidados para se evitar o agravamento da doença.

Diante disso, mais estudos são necessários para verificar as manifestações orais da COVID-19 com sua respectiva patogênese e melhor tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDRA, E. et al. Manifestaciones orales y maxilofaciales asociadas a la COVID-19. Revisión de la literatura. **Acta odontol. Colomb. (En línea)**, p. 60–80, 2020.

AMORIM DOS SANTOS, J. et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. **Journal of Dental Research**, v. 100, n. 2, p. 141–154, 11 set. 2020.

AMORIM DOS SANTOS, J. et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 97, p. 326–328, ago. 2020.

ARAÚJO-FILHO, J.A.B. et al. COVID-19 pneumonia: what is the role of imaging in diagnosis? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 2, p. e20200114–e20200114, 2020.

BAGHIZADEH FINI, M. Oral saliva and COVID-19. **Oral Oncology**, v. 108, p. 104821, set. 2020.

CARDOSO, T.F. et al. COVID-19 e a Cavidade Bucal: interações, manifestações clínicas e prevenção. **ULAKES JOURNAL OF MEDICINE**, v. 1, 2020.

CIRILLO, N. COVID-19 outbreak: succinct advice for dentists and oral healthcare professionals. **Clinical Oral Investigations**, v. 24, n. 7, p. 2529–2535, 19 maio 2020.

COSTA, C. et al. Lesões orais em pacientes com COVID-19: uma síntese de evidênciasatuais.Disponível em:
<https://www.researchgate.net/publication/347645752_Lesoes_orais_em_pacientes_com_COVID-19_uma_sintese_de_evidencias_atuais>. Acesso em: 27 maio. 2021.

COSTA, I. B. S. DA S. et al. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 805–816, maio 2020.

DENG, C.-X. Glucocorticoids save lives in COVID-19 patients. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 13, p. 2477–2478, 2020.

DHAMA, K. et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 4, 24 jun. 2020.

DOMINGUEZ-SANTAS, M. et al. Minor aphthae associated with SARS-CoV-2 infection. **International Journal of Dermatology**, v. 59, n. 8, p. 1022–1023, 18 jun. 2020.

DZIEDZIC, A.; WOJTYCZKA, R. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. **Oral Diseases**, v. 27, n. S3, p. 703–706, 6 maio 2020.

ERICKSON, T. B., CHAI, P. R., BOYER, E. W. Chloroquine, hydroxychloroquine and COVID-19. **Toxicology Communications**, v. 4, n. 1, p. 40–42, 2020.

FIDAN, V.; KOYUNCU, H.; AKIN, O. Oral lesions in Covid 19 positive patients. **American Journal of Otolaryngology**, v. 42, n. 3, p. 102905, maio 2021.

HALBOUB, E. et al. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. **Brazilian Oral Research**, v. 34, 2020.

IRANMANESH, B. et al. Oral manifestations of COVID -19 disease: A review article. **Dermatologic Therapy**, v. 34, n. 1, 13 dez. 2020.

LIMA, C. M. A. DE O. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 2, p. V–VI, abr. 2020.

LIU, Y.-C.; KUO, R.-L.; SHIH, S.-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. **Biomedical Journal**, v. 43, n. 4, p. 328–333, ago. 2020.

LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, fev. 2020.

MACIEL, PP. et al. COVID-19 pandemic: oral repercussions and its possible impact on oral health. *Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr*. 2020.

MAGNO, L. et al. Desafios e propostas para ampliação da testagem e diagnóstico para COVID-19 no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 9, p. 3355–3364, set. 2020.

MENDES, B.S. et al. COVID-19 & SARS. **ULAKES JOURNAL OF MEDICINE**, v. 1, 2020.

NADANOVSKY, P. Como interpretar os benefícios das vacinas contra a Covid-19? **Fiocruz.br**, 2020.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMÁTICO. **PubChemdatabase**. Ritonavir, CID=392622 [accessed 2020 May 22].

NUNO-GONZALEZ, A. et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. **British Journal of Dermatology**, v. 184, n. 1, p. 184–185, 2 nov. 2020.

PITAK-ARNNOP, P. et al. A German AWMF's S2e/realist synthesis and meta-narrative snapshot of crânio maxillofacial manifestations in COVID-19 patients: Rapid living update on 1 January 2021. **J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg**, p. -, 2021.

PROGRAMA RADIS DE COMUNICAÇÃO E SAÚDE. Vacinômetro: o que já sabemos sobre vacinas contra a covid-19 no mundo. **Fiocruz.br**, 2021.

REUSKEN, C. B. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 10, p. 859–866, out. 2013.

ROTA, P. A. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. **Science**, v. 300, n. 5624, p. 1394–1399, 1 maio 2003.

SABINO-SILVA, R.; JARDIM, A. C. G.; SIQUEIRA, W. L. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. **Clinical Oral Investigations**, v. 24, n. 4, p. 1619–1621, 20 fev. 2020.

SANTANA, M. F. et al. Pathological findings and morphologic correlation of the lungs of autopsied patients with SARS-CoV-2 infection in the Brazilian Amazon using transmission electron microscopy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, 2021.

SOUSA, F. A. C. G.; PARADELLA, T. C. Considerations on oral manifestations of COVID-19. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 2, p. 667–668, 29 set. 2020.

SOUZA, D. DE O. A pandemia de COVID-19 para além das Ciências da Saúde: reflexões sobre sua determinação social. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. suppl 1, p. 2469–2477, jun. 2020.

TAQUES, L. et al. Alterações do sistema estomatognático frente À COVID-19 - uma revisão integrativa / Changes in the stomatognathic system in face of COVID-19 - an integrative review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 18600–18615, 2020.

VACINAÇÃO CONTRA A COVID: 58,65% DA POPULAÇÃO ESTÁ TOTALMENTE IMUNIZADA, OU MAIS DE 125 MILHÕES DE PESSOAS. **Vacinação contra a Covid: 58,65% da população está totalmente imunizada, ou mais de 125 milhões de pessoas.**

Disponível em:

<<https://g1.globo.com/saude/coronavirus/vacinas/noticia/2021/11/13/vacinacao-contr-a-covid-5865percent-da-populacao-esta-totalmente-imunizada-ou-mais-de-125-milhoes-de-pessoas.ghtml>>. Acesso em: 16 nov. 2021.

XIAO, M. et al. Efficacy of Huoxiang Zhengqi dropping pills and Lianhua Qingwen granules in treatment of COVID-19: A randomized controlled trial. **Pharmacological Research**, v. 161, p. 105126, 2020.

WANG, C. et al. Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? **Medical Hypotheses**, v. 140, p. 109789, jul. 2020.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782, 25 ago. 2020.

ZAKI, A. M. et al. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814–1820, 8 nov. 2012.