

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**ISADORA REZENDE FARANI
THAISA VIANA CARVALHO**

**MANIFESTAÇÕES ORAIS EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM
COVID-19**

**VOLTA REDONDA
2021**

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**MANIFESTAÇÕES ORAIS EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM
COVID-19**

Monografia apresentada ao Curso de Odontologia do Centro Universitário de Volta Redonda, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Alunos: Isadora Rezende Farani

Thaísia Viana Carvalho

Orientadora: Máira Tavares de Faria Cassab

VOLTA REDONDA

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tação Wagner - CRB 7/RJ 4316

F219m Farani, Isadora Rezende

Manifestações orais em pacientes diagnosticados com COVID-19. /
Isadora Rezende Farani; Thaisa Viana Carvalho. – Volta Redonda:
UniFOA, 2021.

41 p. II

Orientador (a): Maíra Tavares de Faria Cassab

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Odontologia, 2021.

1. Odontologia - TCC. 2. Coronavírus. 3. Medicina bucal. 4. Mucosa bucal. I. Cassab, Maíra Tavares de Faria. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD 617.6



FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão do Curso intitulado: Manifestações Orais em pacientes diagnosticados com COVID-19.

Elaborado por: Isadora Rezende Farani
Thaís Viana Carvalho

E apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia.

Aprovada em 22 de junho de 2021.

Banca Avaliadora:

.....
Prof.^a Mestre Maíra Tavares de Faria Cassab

.....
Prof.^a Mestre Miriam Salles Pereira

.....
Prof.^a Doutora Danúsia da Silva Vilela

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, minha força maior. Dedico também aos meus pais, Érik e Sylvana, que sempre me incentivaram, amaram e apoiaram. Ao meu irmão, Enzo. Ao meu namorado, Pedro. A toda a minha família que tanto amo. A minha dupla, Thaisa, com quem dividi a maior parte dos momentos ao longo desses anos. A todos os meus professores e em especial a minha querida orientadora, Maíra, por todo o suporte e carinho. Vocês foram essenciais!

Isadora Rezende Farani

Sem a direção dada por Deus, a conclusão deste trabalho não seria possível. Por causa disso, dedico à Ele, com muita gratidão no coração. Também dedico ao meu pai, Wagner, pelo carinho, afeto, dedicação e cuidado que me deu durante toda a minha existência e todo incentivo dado durante o curso. Aos meus professores, em especial nossa orientadora Maíra que nos deu todo suporte necessário e incentivo desde o início, e a minha dupla e amiga Isadora, que esteve comigo desde o segundo dia de faculdade e se fez presente até o final. Sem vocês este trabalho não teria acontecido e não chegaria até aqui, vocês fazem parte disso.

Thaisa Viana Carvalho

RESUMO

A doença do Coronavírus (COVID-19) é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, reconhecido pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, na China e responsável pelo surgimento de uma pandemia. Os sintomas ocasionados pelo novo coronavírus são variáveis entre os indivíduos e tosse seca, febre e astenia são considerados os mais comuns. Contudo, também foram identificadas alterações na mucosa bucal em diversos portadores da doença, principalmente nas regiões de palato duro, língua e lábios, tornando o cirurgião-dentista ainda mais responsável por auxiliar no controle e diagnóstico dessa patologia. O objetivo deste estudo foi avaliar as manifestações orais em pacientes portadores do vírus SARS-CoV-2, através de uma revisão da literatura, para que de tal forma o cirurgião-dentista seja capaz de reconhecê-las. Pode-se concluir que as manifestações orais mais comuns encontradas nos doentes são algumas das lesões fundamentais, como máculas, pápulas, vesículas, bolhas e úlceras, além de gengivite descamativa, disgeusia e dor. Entretanto, mais estudos são necessários para compreendermos se tais manifestações são de fato decorrentes da infecção pelo coronavírus e o especialista de grande potencial para auxiliar na obtenção dessa resposta é o cirurgião-dentista das Unidades de Terapia Intensiva.

Palavras-chave: Coronavírus; Medicina Bucal; Mucosa Bucal.

ABSTRACT

Corona virus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus, discovered for the first time in December 2019 in Wuhan, China and responsible for the emergence of a pandemic. The symptoms caused by the new coronavirus are variable among people, being cough, fever and asthenia considered the most common. However, changes in the oral mucosa have also been identified in several hosts, especially in the regions of hard palate, tongue and lips, what make the dentist even more responsible for assisting in the control and diagnosis of this pathology. The goal of this study was to analyze oral manifestations of patients with SARS-CoV-2 through a literature review in order to make dental surgeons capable of recognizing them. It can be concluded that the oral manifestations more commonly present in patients are some of the fundamental lesions, like macules, papules, vesicles, blisters and ulcers, and also desquamative gingivitis, dysgeusia and pain. However, a greater amount of study is required in order to affirm that those manifestations are indeed provoked by COVID infection and the dentist who works in the Intensive Care Units is the best professional to get this answer.

Key-Words: Coronavirus; Oral Medicine; Mouth Mucosa.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Doenças virais associadas ao enantema oral	20
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Partículas virais de SARS-CoV-2 aderidas à membrana celular	12
Figura 2 Início do processo infeccioso	12
Figura 3 Partículas virais no interior da célula	12
Figura 4 Fatores virais e fatores do hospedeiro na patogênese do SARS-CoV-2 ...	14
Figura 5 Múltiplas máculas avermelhadas na região de palato duro	17
Figura 6 Lesão ulcerada isquêmica na mucosa bucal	17
Figura 7 Múltiplas úlceras alaranjadas com halo eritematoso	18
Figura 8 Múltiplas úlceras alaranjadas com halo eritematoso e pontiagudas	19
Figura 9 Bolhas localizadas na mucosa labial interna	19
Figura 10 Pigmentação no palato duro	23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2019nCoV	Novo coronavírus 2019
229E	Alpha Coronavirus
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CD3	Grupamento de diferenciação 3
CD34	Grupamento de diferenciação 34
CD8	Grupamento de diferenciação 8
COVID-19	Doença Coronavírus 2019
DENVs	Vírus da Dengue
DRA	Doença Respiratória Aguda
EBV	Vírus Epstein-Barr
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
ECLIA	Eletroquimioluminescência
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana 1
HIV-2	Vírus da imunodeficiência humana 2
HKU1	Beta coronavírus
HHV	Herpesvírus humano
HHV-6	Herpesvírus humano 6
HHV-7	Herpesvírus humano 7
HSV-1	Herpes vírus simples 1
HSV-2	Herpes vírus simples 2
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
MERS-COV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
NL63	Alpha coronavirus
NPS	Swabs nasofaríngeos pareados
OC43	Beta coronavírus
RT PCR	Transcriptase reversa por reação em cadeia da polimerase
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
VVZ	Vírus Varicela Zoster

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1 Coronavírus	11
2.2 COVID-19	13
2.2.1 Manifestações Sistêmicas	15
2.2.2 Manifestações Cutâneas	16
2.2.3 Manifestações Orais	17
2.3 Diagnóstico, Prevenção e Tratamento	23
3 METODOLOGIA	27
4 DISCUSSÃO	28
5 CONCLUSÃO.....	34
6 REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus - SARS-CoV-2, reconhecido pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade chinesa de Wuhan, foi o causador da denominada Doença Coronavírus (COVID-19), uma doença infecciosa de espectro clínico variável responsável pelo surgimento de uma pandemia (BRASIL, 2020; OMS, 2020).

Além de apresentar alta taxa de contágio, o vírus apresenta uma mortalidade considerável, sendo os grupos de maior risco compostos por idosos, imunodeprimidos, diabéticos, cardiopatas e hipertensos (XAVIER, 2020).

Sintomas como tosse, febre, coriza, dor de garganta, dificuldade para respirar, anosmia, ageusia, distúrbios gastrintestinais, astenia, hiporexia e dispneia, são frequentemente observados nessa patologia (BRASIL, 2020).

Além das manifestações gripais, muitos pacientes vêm desenvolvendo manifestações cutâneas importantes sendo essas semelhantes às lesões presentes em infecções virais comuns (RECALCATI, 2020). Lesões orais também tem sido reportadas e são um importante aspecto no diagnóstico da doença. As principais características das lesões bucais documentadas são úlceras e múltiplas máculas, geralmente ao longo do palato duro, língua e lábios. Entretanto outras manifestações estão sendo observadas (SOARES et al., 2020).

O objetivo deste estudo foi avaliar as manifestações orais em pacientes portadores do vírus SARS-CoV-2, através de uma revisão da literatura, para que de tal forma o cirurgião-dentista seja capaz de reconhecê-las.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Coronavírus

Segundo o Ministério da Saúde (2020), o coronavírus é definido como uma família de RNA vírus que estão comumente encontrados em infecções comuns em diversos animais incluindo gado, gatos, morcegos e camelos (BRASIL, 2020).

Até o fim do ano de 2019 eram conhecidas seis famílias de coronavírus que atingem seres humanos, sendo quatro (229E, OC43, NL63 e HKU1) provocando sintomas de gripe comum em pessoas imunocompetentes e duas (SARS-CoV e MERS-CoV) causando doenças respiratórias agudas graves, com alto índice de mortalidade (BELASCO; FONSECA, 2020). Enquanto o SARS-CoV é responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave, o MERS-CoV causa a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (VALITUTTO et al., 2020).

No mês de Dezembro de 2019, pacientes foram internados com um quadro de pneumonia grave de causa desconhecida, sendo associada a um mercado de frutos do mar localizado na província de Wuhan, China. As pesquisas mostraram a presença de um novo betacoronavírus desconhecido na superfície epitelial do trato respiratório dos infectados (ZHU et al., 2020).

Estudos mostraram a presença desse novo microorganismo em fezes de morcegos habitantes do mercado chinês, bem como em outros países asiáticos (VALITUTTO et al., 2020).

Considerado o sétimo coronavírus responsável por infectar seres humanos e causador da COVID-19, o novo coronavírus é um vírus de genoma de RNA simples, pertencente à subfamília Orthocoronavirinae da família Coronaviridae, da ordem Nidovirales, gênero betacoronavírus (ZHU et al., 2020). Apresenta capsídeos pleomórficos e contêm projeções radiais superficiais (*glicoproteínas Spike*) semelhantes a uma coroa, dando-lhe o nome coronavírus (CASCELLA et al., 2020) (Figuras 1, 2 e 3).

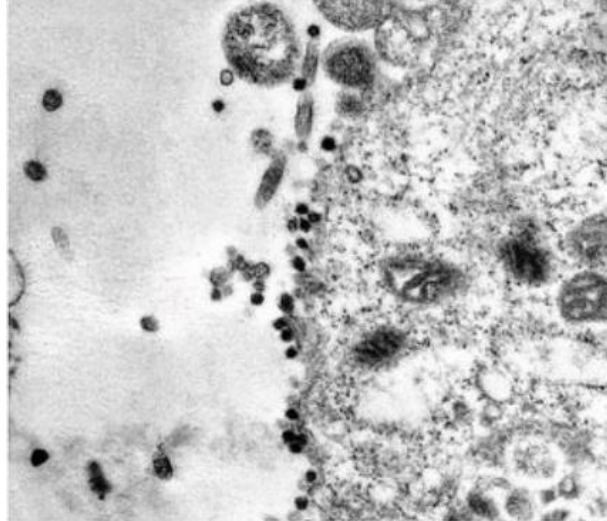


Figura 1. Partículas virais de SARS-CoV-2 aderidas à membrana celular.
Fonte: Débora F. Barreto-Vieira/IOC/Fiocruz, 2020

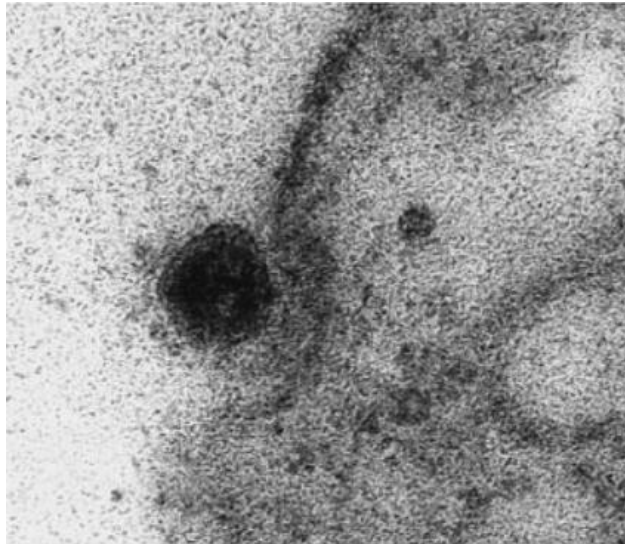


Figura 2. Início do processo infeccioso.
Fonte: Débora F. Barreto-Vieira/IOC/Fiocruz, 2020



Figura 3. Partículas virais no interior da célula.
Fonte: Débora F. Barreto-Vieira/IOC/Fiocruz, 2020

O novo coronavírus apresenta uma atropia por uma proteína transmembrana expressa em diversas células do corpo, especialmente mucosa respiratória, cavidade bucal e glândulas salivares, receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (CARDOSO et al., 2020). Portanto, o SARS-CoV-2 se liga a este receptor, cujo a estrutura do gene é semelhante a ele, e penetra nas células humanas (STRABELLI; UIP, 2020). Essa infecção torna-se mais evidente em pacientes com doenças crônicas como diabetes e doenças cardiovasculares, uma vez que esses pacientes apresentam gene ECA2 mais expresso e conseqüentemente podem influenciar na gravidade da doença COVID-19 (DIAZ, 2020).

Um pequeno número de cópias de SARS-CoV-2 foi descoberta na saliva de pacientes assintomáticos, entretanto, no aerossol gerado através dos mesmos o vírus não foi encontrado (MEETHIL et al., 2021).

2.2 COVID-19

Inúmeros casos de pneumonia com fator causal desconhecido em Wuhan, na China, acarretaram a descoberta de uma nova espécie de coronavírus, encontrada em humanos, mamíferos e aves, sendo a possível causadora de síndromes respiratórias, neurológicas, hepáticas e entéricas (BELASCO; FONSECA, 2020).

A doença provocada pelo vírus encontrado foi denominada COVID-19 pela OMS, onde “CO” indica corona, “VI” indica vírus, “D” caracteriza doença e “19” o ano em que foi registrado (SOBRINHO et al., 2020).

A principal forma de contágio é a oronasal, por meio de gotículas respiratórias, contato direto com secreções respiratórias, fezes ou superfícies contaminadas e por via aérea, por meio dos geradores de aerossóis, suor e também pelo toque em áreas contaminadas (DGS, 2020; SOBRINHO, et al., 2020).

A carga viral é mais alta nos pacientes com início dos sintomas quando comparados ao período final de incubação da doença, sendo o início da doença o maior período de chances de transmissão. Além disso, essa carga não parece estar associada com a gravidade dos sinais e sintomas (ARGYROPOULOS et al., 2020).

O grupo de risco que ocasiona indícios mais críticos da COVID-19 são os pacientes idosos, pessoas com hipertensão, obesidade, diabetes, doenças

pulmonares crônicas, asma e doença renal crônica (SANTOS et al., 2020). Tanto as doenças crônicas, quanto as medicações para controle das mesmas podem estar relacionadas com o aumento da expressão de ECA2 e conseqüentemente com a gravidade da COVID-19 (DIAZ, 2020) (Figura 4).

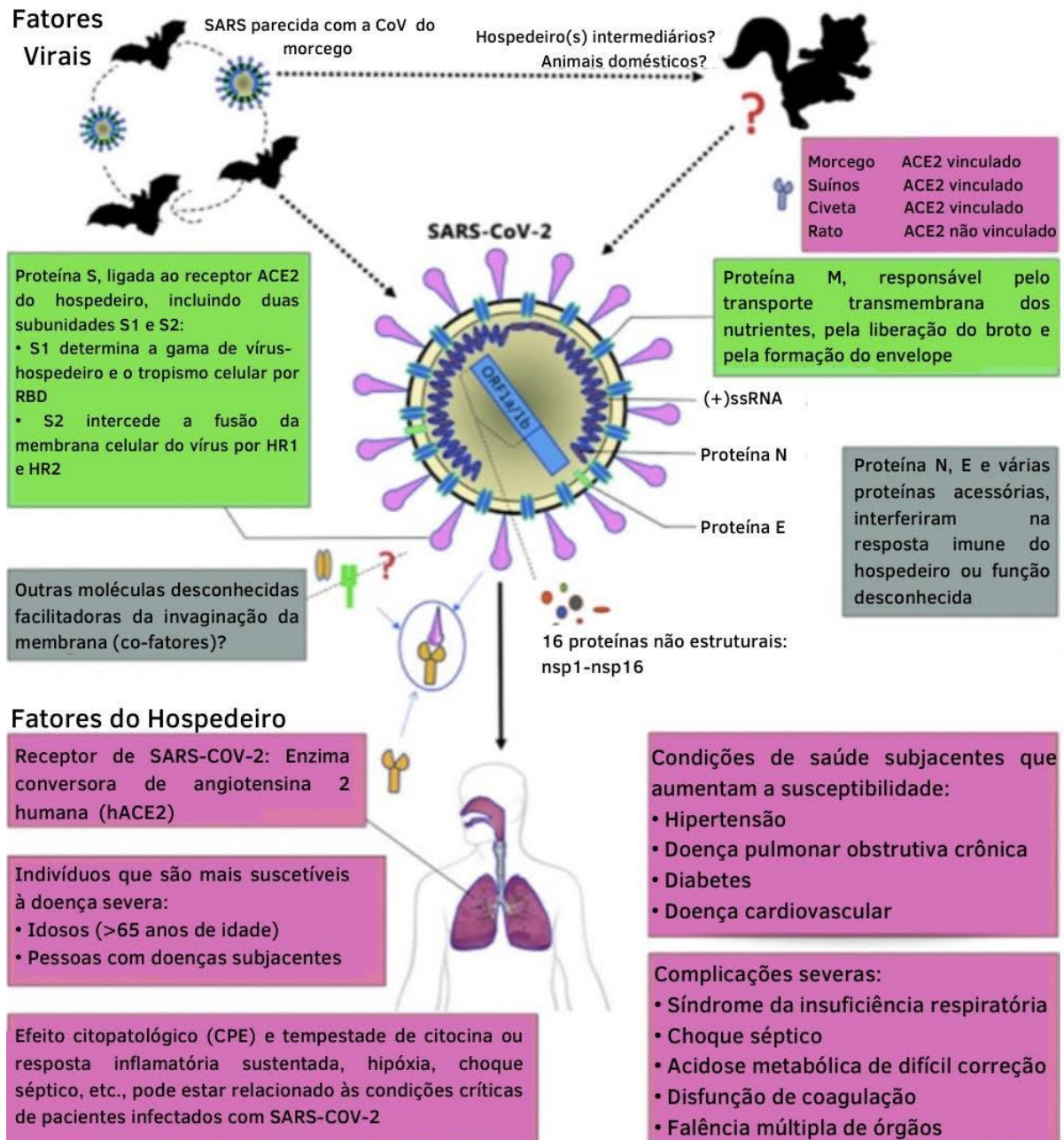


Figura 4. Fatores virais e fatores do hospedeiro que influenciam a patogênese do SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado de GUO et al., 2020

A falta de conhecimento científico sobre o vírus associada à sua alta taxa de transmissão e capacidade de provocar mortes na população vulnerável dificultam a condução da melhor estratégia para o enfrentamento da pandemia. Esse

enfrentamento se torna ainda mais difícil em países com desigualdade social, populações vivendo sob condições precárias de saneamento e habitação, como o Brasil (WERNECK; CARVALHO, 2020).

No dia 30 de janeiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) comunicou emergência de saúde pública devido ao novo coronavírus e em 11 de março de 2020 decretou-se estado de pandemia (SOBRINHO et al., 2020).

De acordo com a Universidade Johns Hopkins (2021), o número de casos no mundo já ultrapassou 170 milhões e as mortes por conta da doença já somam mais de 3 milhões. Já no Brasil esses números são de aproximadamente 17 milhões de pessoas positivas para o vírus e 479 mil óbitos.

2.2.1 Manifestações Sistêmicas

A infecção pelo coronavírus-19 pode se apresentar clinicamente em uma destas três formas principais: portadores assintomáticos, indivíduos com doença respiratória aguda (DRA) ou pacientes com pneumonia em diferentes graus de gravidade (LAI et al., 2020).

Alguns sintomas podem ser confundidos com infecções virais comuns como pelo vírus *Influenza*, entretanto em casos de COVID-19, a chance da evolução para uma insuficiência respiratória torna-se maior (OMS, 2020).

As manifestações descritas pelos contaminados do vírus SARS-CoV-2, em sua maioria, nos casos mais leves são: tosse seca, anosmia e ageusia, febre, dor de garganta, dispnéia (SANTOS et al., 2020), mialgia, fadiga, cefaleia (LI et al., 2020). Muitos também apresentam astenia, hiporexia, coriza e distúrbios gastrintestinais (BRASIL, 2020). No entanto, conforme a doença avança para o estado mais crítico, passa-se a ter problemas respiratórios que podem ocasionar ao óbito dos pacientes (SANTOS et al., 2020).

A maioria dos pacientes evoluem com um bom prognóstico, entretanto aqueles com doenças crônicas pré-existentes podem ter um prognóstico pior evoluindo para uma doença respiratória aguda ou desenvolverem alterações cardíacas, hepáticas ou renais tratáveis ou não (GUO et al., 2020).

2.2.2 Manifestações Cutâneas

Manifestações cutâneas da COVID-19 estão sendo descritas pela literatura desde o início da pandemia. Em uma carta ao editor Recalcati (2020), relata manifestações cutâneas em 20,4% dos pacientes hospitalizados no Lecco Hospital, em Lombardia na Itália, um dos epicentros da doença. Dentre as manifestações descritas por dermatologistas do hospital estão erupção eritematosa (*Rash* cutâneo), urticária generalizada e vesículas similares à varicela entre pacientes positivos para COVID-19, que se desenvolveram principalmente na área troncular.

Na pesquisa de Casas et al. (2020) realizada 375 pacientes COVID positivos na Espanha, as manifestações cutâneas foram classificadas em cinco diferentes padrões clínicos. O primeiro padrão é relacionado às lesões assimétricas de áreas acrais com eritema e edema contendo vesículas ou pústulas. Na segunda descrição se encontram as outras erupções vesiculares, enquanto a terceira classificação é composta pelas lesões urticariformes que podem estar ao longo do tronco ou dispersas, seguida por outras lesões maculopapulares e, por último, as lesões de diferentes graus de livedo ou necrose com áreas de acro-isquemia ou tronco-isequemia.

Alguns autores fazem a associação das lesões cutâneas com medicações utilizadas no tratamento precoce e tardio da COVID-19, como a hidroxicloroquina, azitromicina, remdesivir, e não somente com a doença, dificultando no entendimento clínico da patologia (TURSEN; TURSEN; LOTTI, 2020). Tais medicações estão sendo utilizadas mesmo sem evidências científicas de que as mesmas sejam seguras e eficazes contra a doença e não possuam benefícios em termos de mortalidade ou hospitalização (OMS, 2020).

Biópsias realizadas em lesões cutâneas de quatro pacientes COVID positivos evidenciaram a presença de um processo inflamatório agudo perivascular que sugere partir de uma infecção viral em contrapartida a reações a drogas (CAUHE et al., 2020).

2.2.3 Manifestações Oraís

A partir de sua pesquisa, Casas et al (2020) desenvolveu um atlas fotográfico como material suplementar no diagnóstico de COVID ao qual evidenciou não só lesões cutâneas, mas também lesões orais.

O estudo de Soares et al. (2020), teve por objetivo demonstrar manifestações clínicas e microscópicas em lesões na cavidade oral de um paciente com diagnóstico confirmado de COVID-19. Microscopicamente, relatou-se uma grave vacuolização e exocitose no epitélio além da presença de infiltrado inflamatório difuso crônico, CD34 em trombos, linfócitos CD3 e CD8. Na cavidade oral, o paciente relatou dor proveniente de uma lesão ulcerada isquêmica e clinicamente demonstrou também máculas múltiplas de coloração vermelha nas regiões de lábios, língua e palato duro (Figuras 5 e 6).



Figura 5 - Múltiplas máculas avermelhadas na região de palato duro.
Fonte: SOARES et al., 2020



Figura 6 - Lesão ulcerada isquêmica na mucosa bucal.
Fonte: SOARES et al., 2020

Em uma paciente, testada positiva para COVID-19 no 8º dia após o primeiro sintoma, foi observada lesão ulcerada irregular no dorso lingual. Primeiramente, surgiu na mucosa oral da mulher uma papila lingual inflamada e mácula eritematosa posteriormente, causando a ulceração (CHAUX-BODARD; DENEUVE; DESOUTTER, 2020).

Em uma pesquisa realizada na Espanha, foram analisados três casos relacionados ao vírus SARS-CoV-2, sendo dois deles suspeitos e um confirmado. O primeiro caso diz respeito à suspeita de um homem que apresentou manifestações orais como disgeusia, aumento de linfonodos na região cervical, dor no palato duro, dor de garganta e lesões múltiplas ulceradas e alaranjadas em seu palato duro no lado direito (Figura 7). Já no segundo caso, a esposa do paciente estava infectada por SARS-CoV-2 e o mesmo estava em isolamento quando relatou dor no palato, foram identificadas ulcerações múltiplas e amareladas no palato esquerdo (Figura 8). O caso confirmado de COVID-19 foi de uma paciente que alegou sentir dor na língua, além de apresentar, posteriormente, erupções cutâneas, bolhas internas na mucosa do lábio e gengivite descamativa (CARRERAS-PRESAS et al., 2020) (Figura 9).



Figura 7 - Paciente 1 apresentando múltiplas úlceras alaranjadas com halo eritematoso.
Fonte: CARRERAS-PRESAS et al., 2020



Figura 8 - Paciente 2 com múltiplas úlceras amareladas com halo eritematoso e pontiagudas.
Fonte: CARRERAS-PRESAS et al., 2020



Figura 9 - Paciente 3 bolhas localizadas na mucosa labial interna.
Fonte: CARRERAS-PRESAS et al., 2020

Rocha, Souza e Resende (2020) em uma carta ao editor sugere que os casos apresentados por Carreras-Presas et al. (2020) possam estar relacionados a infecções oportunistas de outros vírus como o Herpes-Vírus Simples (HSV-1), uma vez que o SARS-CoV-2, causa uma linfocitopenia nos pacientes infectados já nos primeiros dias de contaminação.

É fundamental que mais pesquisas sejam realizadas para comprovar se as lesões orais estão associadas ao vírus da SARS, a outras infecções virais como por exemplo HSV-1, com reações de hipersensibilidade provocada por medicamentos ou outra condição do sistema imunológico (ROCHA; SOUZA; RESENDE, 2020).

De acordo com Tomo, Miyahara e Simonato (2020), não existem evidências que sustentem o SARS-CoV-2 como causador de lesões primárias visto que as manifestações orais em pacientes positivos para a doença não são comuns e podem ser uma consequência de doenças secundárias oportunistas por fungos, bactérias e vírus ou de reações medicamentosas e até mesmo lesões secundárias à trombocitopenia. Além disso, os autores hipotetizam através de um relato de caso que a mucosite oral presente em uma paciente é devido à hipersensibilidade da mucosa com o vírus e não um dano primário do SARS-CoV-2 ao epitélio.

Rocha et al. (2020) publicaram em uma carta ao editor uma tabela na qual comparam as lesões apresentadas por pacientes com COVID, comparando-as com outros enantemas virais em cavidade bucal, aumentando o diagnóstico diferencial e dificultando o diagnóstico apenas clínico dessas doenças (Tabela 1).

Tabela 1. Doenças virais associadas ao enantema oral (Adaptado de Rocha et al., 2020)

DOENÇA VIRAL	ETIOLOGIA	ENANTEMA ORAL	SINAIS E SINTOMAS ADICIONAIS
Chicungunha	Vírus Chikungunya	Úlceras aftosas e lesões orais similares às manchas de Koplik	Rash cutâneo na face e nas mãos e febre
Dengue	Vírus da Dengue (DENVs)	Sangramento gengival e inchaço gengival e labial	Rash cutâneo, febre, possíveis petéquias e púrpuras, mialgia, dor nas juntas, dor de cabeça, náusea e vômito
Doença do vírus Ebola	Vírus Ebola	Sangramento gengival, manchas vermelhas ou brancas, úlceras aftosas e lesões acinzentadas exsudativas	Rash cutâneo, dor, epistaxe, sangramentos e conjuntivite
Doença dos pés, mãos e boca	Enterovirus e Vírus Coxsackie tipo A e B	Úlceras dolorosas	Rash cutâneo nas mãos e pés, febre e desconforto
Herpangina	Vírus Coxsackie tipo A	Lesões papulovesiculares no palato mole e tonsila	Febre, dor de garganta, vômitos e dor nas costas

Infecção por herpes simples	HSV-1 e HSV-2	Infecção primária por herpes simples: Vesículas, úlceras e gengivite generalizada	Febre, desconforto, náusea, dor de cabeça, linfadenopatia e vômito
		Infecção recorrente por herpes simples: Vesículas ou úlceras no vermelhão do lábio e pele adjacente (herpes labial recorrente) ou na mucosa oral queratinizada como o palato ou gengiva (herpes intraoral recorrente)	Sinais prodromáticos locais
Vírus da imunodeficiência humana	HIV-1 e HIV-2	Lesões maculopapulares e ulcerações orais doloridas	Rash cutâneo no tronco, mãos e pés (associados com seroconversão)
Mononucleose	Vírus Epstein-Barr (EBV)	Úlceras	Febre, linfadenopatia, faringite, tosse, rinite, e hepatosplenomegalia
Sarampo	Vírus da família Paramyxoviridae	Manchas de Koplik (pápulas eritematosas branco-acinzentadas, tipicamente observadas na mucosa oral)	Febre, coriza, tosse, conjuntivite e rash cutâneo na testa, linha do cabelo e região posterior da orelha
Roséola ou exantema súbito	Herpesvírus humano (HHV): HHV-6 ou HHV-7	Manchas de Nagayama (pápulas eritematosas envolvendo o palato mole e úvula)	Rash cutâneo que se inicia no tronco e se espalha periféricamente, edema periorbital, febre, tosse, rinorreia e diarreia
Infecção por Varicela Zoster	Vírus varicela-zoster (VVZ)	Catapora: Pequenas bolhas difusas como lesões	Rash cutâneo que se inicia no tronco e se espalha pela face e extremidades, prurido, febre, dor de cabeça, faringite, rinite e anorexia

		Infecção por herpes zoster (Cobreiro): Lesões vesiculares unilaterais dolorosas em áreas inervadas pelo nervo trigêmeo	Prurido, parestesia, neuralgia pós herpética e possível necrose óssea alveolar com perda dental
Zika	Zika vírus	Úlceras	Rash cutâneo, prurido, prostração, dor de cabeça, dor nas juntas, mialgia, conjuntivite não purulenta e dor lombar

Alterações olfatórias e gustativas foram identificadas em pacientes portadores do vírus SARS-CoV-2, as mesmas são comuns em pacientes com COVID-19 principalmente no início do curso clínico infeccioso. Sobre a prevalência de alterações gustativas, foram analisados 1.390 pacientes com coronavírus nos quais 626 relataram distúrbios no paladar (TONG et al., 2020).

Além de alterações no paladar e presença de lesões ulceradas, sabe-se que o novo coronavírus tem uma atropia por receptores presentes em células das glândulas salivares, podendo causar alterações importantes nas mesmas. Além de estar presente no fluido salivar (TELES et al., 2020).

De acordo com Wang et al. (2020), existe a probabilidade da sialadenite aguda ser causada pelo 2019-nCoV que posteriormente pode comprometer a estrutura das glândulas salivares desencadeando a sialadenite crônica. O vírus também pode ocasionar desconforto, dor, edema e disfunção na secreção das glândulas salivares.

Iranmanesh et al. (2020) em um estudo envolvendo 35 artigos, relatou as manifestações orais em pacientes COVID positivos, sendo estas máculas, pápulas, placas, úlceras, erosões, bolhas, vesículas, pústulas, petéquias, inchaços, eritemas, necroses, pigmentação, halitose, língua fissurada ou despapilada, áreas esbranquiçadas, crosta hemorrágica, e sangramento espontâneo, sendo essas sintomáticas em 68% dos casos (envolvendo dor, sensação de queimação ou prurido) e similares em relação ao sexo feminino (49%) e masculino (51%). As áreas mais afetadas por lesões foram respectivamente a língua em 38% dos casos, a mucosa

labial em 26%, o palato em 22%, gengiva em 8% dos casos, mucosa bucal em 5%, orofaringe com a porcentagem de 4% e tonsila com apenas 1% dos casos.

O antimalárico difosfato de cloroquina utilizado por alguns pacientes com COVID-19, mesmo sem eficácia comprovada, podem causar efeitos colaterais manifestados na mucosa bucal. Sabe-se há alguns anos que frequentemente ocasiona uma pigmentação da mucosa bucal, assim como nos casos clínicos relatados por Melo Filho et al. (2011), Godinho et al. (2020), Silveira et al. (2003), que através de dados clínicos, anamnese e exame histopatológicos associaram as manchas à droga (Figura 10).

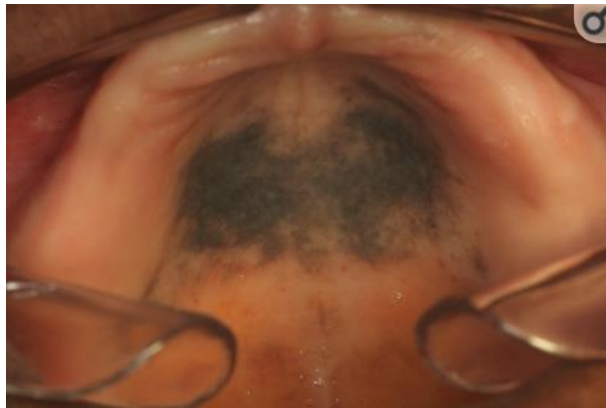


Figura 10- Área apresentando pigmentação preta-acinzentada com bordas irregulares no palato duro.
Fonte: MELO FILHO et al., 2011

Foram relatadas manchas difusas com hiperpigmentação escurecida, algumas vezes negro-azuladas, de bordo irregular indolor em diferentes áreas da mucosa bucal, podendo apresentar dor e aumento de volume associadas, que poderá ser visto em pacientes com COVID em uso da medicação (MELO FILHO et al., 2011; GODINHO et al., 2020; SILVEIRA et al., 2003; OMS, 2020).

Existe também uma possível relação entre o carcinoma oral de células escamosas e o SARS-CoV-2, visto que o vírus se associa ao receptor ECA2 – um componente do sistema renina-angiotensina, que está relacionado ao tumor (MARTELLI JUNIOR et al., 2020).

2.3 Diagnóstico, Prevenção e Tratamento

O diagnóstico da COVID-19 é realizado de diversas maneiras sendo elas o Diagnóstico Clínico, Clínico-Epidemiológico, Clínico-Imagem, Laboratorial e Laboratorial em indivíduo assintomático (BRASIL, 2020).

O profissional deve requerer exames laboratoriais quando o paciente apresentar disfunção respiratória, febre ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). O exame de biologia molecular (RT-PCR) deve ser realizado em até oito dias após a sintomatologia inicial, já o exame imunológico (ELISA, teste rápido, ECLIA) é realizado após esse período (BRASIL, 2020).

A imunoglobulina IgM é produzida em maior quantidade na resposta primária, enquanto a IgG é produzida em quantidade menor. Em relação à resposta secundária ocorre o oposto. Portanto, nos exames imunológicos uma infecção aguda ou recente é indicada pela detecção de IgM e uma infecção crônica é indicada pela detecção de IgG (SILVA, 2014).

O swab nasofaríngeo (NPS) e a reação em cadeia da polimerase em tempo real de transcrição reversa (RT-PCR) são os meios mais utilizados atualmente para a detecção de RNA de SARS-CoV-2, portanto, em diversos países notou-se um aumento na demanda dos NPS e conseqüentemente, sua escassez (TELES et al., 2020).

A detecção de SARS-CoV-2 por meio da saliva é um método de diagnóstico vantajoso e de grande potencial em razão da facilidade para obter as amostras, custo baixo e do risco de transmissão reduzido para os profissionais de saúde visto a possibilidade de autocoleta (MUNIZ et al., 2020).

Em um estudo de Wyllie et al. (2020) com pacientes COVID positivos confirmados através de esfregaço nasofaríngeo, amostras adicionais de esfregaços foram coletadas por profissionais de saúde e amostras de saliva foram coletadas pelos próprios pacientes, simultaneamente. Foram detectadas mais cópias de RNA do vírus nas amostras salivares do que no espécime do esfregaço nasofaríngeo. Além disso, também foi observada uma porcentagem maior de amostras salivares, do que de esfregaço, positivas até 10 dias após o diagnóstico da doença e de 1 a 5 dias após o diagnóstico, 81% das amostras de saliva foram positivas comparadas a 71% das amostras de esfregaço nasofaríngeo.

Vacinas como Pfizer, Moderna, AstraZeneca, CureVac e CoronaVac foram apontadas como eficazes por diversos cientistas para auxiliar no combate à contaminação e desenvolvimento da COVID-19 (GHARIB MOMBENI et al., 2020).

O uso emergencial das vacinas CoronaVac (Sinovac Life Science Co. Ltd. / Instituto Butantan) e Covishield (AstraZeneca / University of Oxford / Fiocruz) no Brasil foi aprovado em 17 de janeiro de 2021 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), baseando-se no fato da ausência de medicações eficazes para tratar e prevenir a COVID-19 (MARTINS FILHO et al., 2021).

O antisséptico bucal está sendo amplamente utilizado por cirurgiões dentistas como medida de prevenção antes da realização de procedimentos odontológicos com a finalidade de diminuir o número de microorganismos no aerossol, entretanto, a eficácia deste em relação ao vírus da SARS ainda não foi confirmada (BRITO et al., 2020).

Além disso, Peng et al. (2020) e o Conselho Federal de Odontologia (2020), ressaltam não haver estudos que comprovem a clorexidina 0,12% como um agente eficaz para redução da carga viral de 2019-nCoV, portanto, confirmam a importância do peróxido de hidrogênio a 1% visto que o vírus é vulnerável à oxidação e o mesmo é composto por agentes oxidativos.

O efeito virucida do bochecho com peróxido de hidrogênio 1% para uso profilático no consultório odontológico durante a pandemia da COVID deve ser revisado, considerando a escassez de evidências científicas que o confirmem (ORTEGA, et al., 2020).

No que diz respeito ao tratamento, diversas medicações como por exemplo antivirais, anticorpos, antimaláricos e anticoagulantes estão sendo estudadas e aplicadas por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (DIAS et al., 2020). Entretanto não há um consenso científico, bem como um tratamento padrão ouro, ficando cada centro de tratamento e governo responsável por desenvolver seu protocolo.

Sobre o tratamento das lesões orais, enxagues com solução contendo acetato de triancinolona 0,05%, pomada contendo neomicina, nistatina e acetato de triancinolona e nistatina solução de enxágue foram prescritos a três pacientes positivos para o vírus e mostraram-se eficientes na recuperação dos mesmos (RODRÍGUEZ, M. D.; ROMERA, A. J.; VILLARROEL, M., 2020).

O cirurgião-dentista também é responsável por auxiliar no tratamento dos pacientes que se encontram na Unidade de Terapia Intensiva através da manutenção da saúde bucal do paciente que desencadeará na prevenção do avanço da COVID-19 e do surgimento de infecções oportunistas (CARVALHO et al., 2021).

3 METODOLOGIA

Para construção do referencial teórico foram analisados trabalhos científicos, principalmente a partir de 2020, indexados nas bases de dados Scholar Google, SciELO e PubMed, nos idiomas inglês e português.

4 DISCUSSÃO

De acordo com Estrela et al. (2020), o novo coronavírus trouxe ao mundo uma pandemia jamais vista na história mundial, com uma doença obscura que impacta do ponto de vista da saúde, social e econômico de forma devastadora.

Hallal (2020) analisou em sua pesquisa as diferenças entre as taxas de mortalidade ao redor do mundo e sugeriu que a associação entre expectativa de vida e mortalidade é moderada, correlacionando com medidas de distanciamento e políticas públicas de cada país. Queiróz et al. (2020) questiona o resultado de Hallal (2020) uma vez que foi realizada uma análise calculada através de taxas brutas, não levando em consideração faixas etárias e nível de mortalidade por etapa.

Os autores Diaz (2020) e Santos et al. (2020), defendem que os pacientes idosos, por apresentarem mais fatores de risco como diabetes, hipertensão e doenças pulmonares crônicas, tendem a ter um prognóstico pior na infecção.

A doença conta com sintomas não-característicos, parecidos com o de uma gripe. De acordo com Estevão (2020), calcula-se que cerca de 80% dos infectados apresentam doença leve, 14% doença grave e 5% doença crítica. A Secretaria de Estado da Saúde Pública do Rio Grande do Norte também concorda com esses dados, enfatizando que os casos graves compõem de 14%-20% dos pacientes infectados, que possuem sinais de disfunção respiratória como taquipnéia, desconforto respiratório e queda da saturação de oxigênio em ar ambiente.

Entretanto, Zhang et al. (2020), relataram um número maior de casos graves em seu estudo, no qual entre 140 pacientes diagnosticados com COVID-19, 82 (58,57%) foram identificados com o tipo clínico leve e 58 (41,42%) foram identificados como estado grave. Mao et al. (2020), também encontraram um número considerável de manifestações graves em sua pesquisa com 214 pacientes, nos quais 126 (58,87%) se encontravam em estado não grave e 88 (41,12%) em estado crítico.

Li et al. (2020) (35) realizaram uma metanálise que envolvia a apresentação clínica de pacientes de diferentes estudos em que os principais sintomas foram: febre (88,3%); tosse (68,6%); mialgia ou fadiga (35,8%); expectoração (23,2%); dispneia

(21,9%); cefaleia ou tontura (12,1%); diarreia (4,8%) e vômitos ou náuseas (3,9%). Já Iser et al. (2020), fizeram uma revisão narrativa de dez estudos apresentando os sinais e sintomas mais comuns em pacientes diagnosticados com COVID-19, nos quais foram relatados febre (100%), tosse (80%), cefaleia (40%), dispneia (40%), diarreia (30%), fadiga (30%), anosmia e ageusia (30%) e escarro (30%). A WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (2020), baseando-se em 55.924 casos confirmados de COVID-19, também descreveu febre (87,9%) e tosse seca (67,7%) como os dois sinais e sintomas mais frequentes, seguido por fadiga (38,1%), produção de expectoração (33,4%), dispneia (18,6%), dor de garganta (13,9%), cefaleia (13,6%), artralgia ou mialgia (14,8%), calafrios (11,4%), náuseas ou vômitos (5%), congestão nasal (4,8%), diarreia (3,7%), hemoptise (0,9%) e congestão conjuntival (0,8%). Lesões em pele e cavidade bucal não estão entre as mais prevalentes nesses trabalhos, apesar de presentes em alguns casos.

Logo no início da pandemia, um dos epicentros foi a Itália. Recalcati (2020) então analisou pacientes COVID positivos em um hospital da região da Lombardia no país e encontrou em 20,4% dos pacientes manifestações cutâneas importantes, especialmente o Rash cutâneo, comparando-as com sintomas de outras infecções virais tais como a varicela. Tal lesão também foi encontrada em Rousselin (2020), quando foi feito um estudo com 202 pacientes nos quais 12 deles apresentavam manifestações cutâneas sendo cinco (2,5%) com associação direta com SARS-CoV-2 e sete (3,5%) com uma relação circunstancial com a infecção. Relvas et al. (2021) citaram seis das principais lesões cutâneas que vem sendo apresentadas em estudos: as erupções eritematosas e maculopapulares, sendo a mais regularmente mencionada; as erupções urticariformes que vem aparecendo na fase inicial da doença; as erupções papulovesiculares, as lesões tipo-perniose, as lesões livedóides, acro-isquemia e erupções purpúricas e petequiais. Casas et al. (2020) também citam a última lesão mencionada em seu trabalho.

Apesar de mais comum em adultos, um estudo de Rabha et al. (2020) avaliou as manifestações cutâneas infantis. Após incluir 115 crianças, 5 (4,34%) manifestaram lesões cutâneas e dentre elas, 4 (80%) apresentaram exantema e 1 (20%) apresentou urticária. Em Haddad, Martin e Martin (2020), também analisaram pacientes pediátricos, que apresentaram rash eritematoso maculopapular, lesões

papulovesiculares, lesões urticariformes, lesões acrais purpúricas, livedo reticular e petéquias, atingindo principalmente o tronco, os pés e as mãos, entretanto, os autores afirmam que os achados cutâneos podem se dar por conta das medicações utilizadas pelos pacientes com agravamento do quadro e não propriamente pela doença.

Assim como manifestações cutâneas, manifestações orais também têm sido encontradas em pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2. De acordo com Tapia et al. (2020), na mucosa bucal de pacientes testados positivos para COVID-19 foram constatadas lesões maculares e vesiculobolhosas que, devido à simultaneidade das condições locais e sistêmicas, foram diagnosticadas como manifestações provavelmente associadas ao COVID-19.

No estudo de Soares et al. (2020), as principais manifestações clínicas orais encontradas em um paciente diagnosticado com COVID-19 foram lesão ulcerada isquêmica e máculas múltiplas de coloração vermelha nas regiões de lábios, língua e palato duro. Em Chaux-Bodard, Deneuve e Desoutter (2020), essas mesmas lesões foram observadas. Nos três casos analisados por Carreras-Presas et al. (2020), foram encontrados também, respectivamente, lesões múltiplas ulceradas alaranjadas no palato duro do lado direito em um paciente com suspeita de COVID-19, ulcerações múltiplas e amareladas no palato esquerdo de um paciente cuja esposa foi infectada pelo SARS-CoV-2 e bolhas internas na mucosa do lábio de uma mulher diagnosticada com a doença.

Além das lesões orais previamente abordadas, Carreras-Presas et al. (2020) também cita outras manifestações importantes como disgeusia, aumento de linfonodos na região cervical, dor no palato duro, dor de garganta, dor na língua, erupções cutâneas e gengivite descamativa e Iranmanesh et al. (2020), afirmam em um estudo envolvendo 35 artigos, que além das manifestações citadas, pápulas, placas, erosões, pústulas, petéquias, eritemas, necroses, pigmentação, halitose, língua fissurada ou despapilada, áreas esbranquiçadas, crosta hemorrágica e sangramento espontâneo também estão sendo encontrados em pacientes com a doença.

Em Rodríguez, Romera e Villarroel (2020), foram avaliados três casos positivos para SARS-CoV-2, as principais manifestações orais encontradas foram lesões

aftosas, sensação de queimação, despapilação lingual, lesões comissurais unilaterais posteriormente diagnosticadas como queilite, disgeusia, sensação intensa de boca seca e lesões compatíveis com candidíase pseudomembranosa.

De acordo com Casas et al. (2020), as lesões orais apresentadas, em sua maioria, são similares à de outras infecções virais, resultando na incerteza se o SARS-CoV-2 é realmente o agente causador destas manifestações. Segundo eles ainda, esses padrões diferenciados em cada paciente podem estar relacionados a um pleomorfismo ou variações do vírus, ou ainda características individuais de cada hospedeiro.

Tursen, Tursen e Lotti (2020) em seu trabalho também discutem a relação direta entre a infecção pelo coronavírus e sinais e sintomas cutâneos. Segundo eles, assim como Haddad, Martin e Martin (2020) muitas dessas lesões podem estar relacionadas com o uso de diversas medicações em protocolos de tratamento da COVID-19.

Anosmia e ageusia são sintomas comuns encontrados em pacientes com COVID-19. Segundo Mao et al. (2020) de 214 pacientes com a doença, foram encontrados 5,1% com anosmia e 5,6% com ageusia. Abalo-Lojo, Pouso-Diz e Gonzalez (2020) afirmam que a disfunção do paladar e a perda do olfato são sintomas frequentes que devem ser levados em consideração por se manifestarem no início da doença e serem de grande importância para o diagnóstico precoce dos pacientes. Tong et al. (2020) analisaram a prevalência de alterações gustativas em 1.930 pacientes diagnosticados com COVID e 45% apresentou algum tipo de alteração.

Rocha, Souza e Resende (2020) sugerem que mais pesquisas sejam realizadas para comprovar se as lesões orais estão associadas ao vírus da SARS-CoV-2 ou a outras infecções virais como por exemplo herpes simples (HSV-1), citada por Santos-Júnior et al. (2020), como uma das manifestações orais mais relevantes em seu estudo, além das ulcerações inespecíficas orais, erupções fixas medicamentosas, disgeusia, xerostomia, gengivite descamativa e infecções fúngicas. Tal sugestão se deve ao fato de que os casos apresentados logo no início da pandemia por Carreras-Presas et al. (2020) podem estar relacionados a infecções

oportunistas, uma vez que o SARS-CoV-2, causa uma linfocitopenia nos pacientes infectados já nos primeiros dias de contaminação.

Tomo, Miyahara e Simonato (2020), também defendem que não existem evidências que sustentem o SARS-CoV-2 como causador de lesões primárias visto que as manifestações orais em pacientes positivos para a doença não são comuns, podendo ser uma consequência de doenças secundárias oportunistas por fungos, bactérias e vírus, de reações medicamentosas, de lesões secundárias à trombocitopenia ou, como hipotetizado no estudo, devido à hipersensibilidade da mucosa com o vírus. Santos et al. (2020) também questiona as manifestações orais da infecção. Ainda sobre a dificuldade do diagnóstico clínico da COVID-19, Rocha et al. (2020) publicaram em uma carta ao editor uma tabela comparando as lesões apresentadas por pacientes com COVID e outros enantemas virais em cavidade bucal.

Poucos autores realizaram biópsia em lesões orais de pacientes COVID positivos, para correlacionar as mesmas com o vírus ou a outros microorganismos secundários. Soares et al. (2020), encontraram microscopicamente vasos superficiais e profundos obliterados por trombos nos quais o anticorpo CD34 se fez presente na lesão oral biopsiada, tal fato confirma a característica hematológica da infecção apontada por Silveira et al. (2021), manifestada no estudo como tromboembolismo venoso. Portanto, Gomes et al. (2020), ressaltam a importância de mais pesquisas relacionadas à hemostasia para impedir a progressão da infecção, sequelas e mortes pela doença.

Apesar de não apresentar evidência científica quanto a sua eficácia, a cloroquina e hidroxicloroquina foi utilizada por muitos profissionais da saúde no tratamento da COVID-19 no ano de 2020 (OMS, 2020). O uso indiscriminado dessas medicações poderá levar a alterações em cavidade bucal. Sabemos que o antimalárico, difosfato de cloroquina, pode causar efeitos colaterais na mucosa que de acordo com Melo Filho et al. (2011), Godinho et al. (2020) e Silveira et al. (2003), se manifestam como manchas difusas de pigmentação escurecida com bordo irregular indolor podendo ou não apresentar dor e aumento de volume.

Segundo Kampf et al. (2020), o SARS-CoV-2 consegue se manter vivo nas superfícies por horas e até dias, dependendo apenas da temperatura e do tipo de superfície que estará. Devido a isso, Lima et al. (2021) afirmam como sendo indispensável a lavagem das mãos frequentemente e desinfecção de superfícies em locais de trabalho, como o consultório odontológico.

Meethil et al. (2021), afirmaram que o tratamento dentário não aumenta o risco da contaminação por SARS-CoV-2 quando são utilizadas medidas para controle da infecção já que no aerossol gerado através de pacientes assintomáticos o vírus não foi encontrado e também concluíram que 78% da microbiota existente nos aerossóis da pesquisa foram provenientes do irrigante dental enquanto a saliva apresentou uma porcentagem de 0%.

Brito et al. (2020), apontam o antisséptico bucal como uma das medidas que está sendo amplamente utilizada por cirurgiões dentistas antes do procedimento odontológico, entretanto, ressaltam que sua eficácia com relação à diminuição do SARS-CoV-2 ainda não foi comprovada. Não existem pesquisas que afirmem a eficiência da clorexidina 0,12% para matar o vírus, portanto, Peng et al. (2020), assim como o Conselho Federal de Odontologia (2020), defendem o uso de enxaguatórios que possuam agentes oxidativos como o peróxido de hidrogênio a 1% visto que o vírus é vulnerável à oxidação. Por outro lado, com a disseminação do uso profilático de peróxido de hidrogênio 1% indicado em diversas literaturas, Ortega et al. (2020), propuseram uma revisão sistemática para confirmar o efeito virucida do composto químico nos bochechos e concluíram que ainda não existem evidências científicas que confirmem tal fato.

5 CONCLUSÃO

As manifestações orais mais comuns encontradas em pacientes com COVID-19 são lesões maculares, lesões papulares, lesões vesiculares, lesões bolhosas, lesões ulceradas, gengivite descamativa, disgeusia e dor. São necessários mais estudos que correlacionem as lesões orais com a COVID-19 para que desta forma possamos compreender se essas manifestações são decorrentes da infecção pelo coronavírus, de doenças oportunistas ou de efeitos colaterais das medicações utilizadas no tratamento. Além disso, é indispensável a presença do cirurgião-dentista nas Unidades de Terapia Intensiva para auxiliar na confirmação dessas hipóteses através da identificação de lesões orais características nos pacientes positivos para a doença.

6 REFERÊNCIAS

ABALO-LOJO, J. M.; POUSSO-DIZ, J. M.; GONZALEZ, F. Taste and Smell Dysfunction in COVID-19 Patients. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, St. Louis, v. 129, n. 10, p. 1041-1042, 2020.

ARGYROPOULOS, K. V.; SERRANO, A.; HU, J.; BLACK, M.; FENG, X.; SHEN, G. Association of Initial Viral Load in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Patients with Outcome and Symptoms. **Am J Pathol**, Philadelphia, v. 190, n. 9, p. 1881-1887, 2020.

Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Conselho Federal de Odontologia. **Recomendações AMIB/CFO para enfrentamento da COVID-19 na Odontologia**. Disponível em:

<http://www.crosp.org.br/uploads/arquivo/d45f45bec26af5e60711423292623321.pdf>.

Acesso em: 07 jun. 2021.

BELASCO, A. G. S.; FONSECA, C. D. F. Coronavírus 2020. **Rev Bras Enferm**, Brasília, v. 73, n. 2, p. 1-2, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coronavírus (COVID-19), 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>. Acesso em: 02 abr. 2021.

BRITO, L. N. S.; MELO, T. S.; SILVA JÚNIOR, M. L. M.; GODOY, G. P. Uso de enxaguante bucal na prática odontológica durante a pandemia de COVID-19. **Arch Health Invest**, Araçatuba, v. 9, n. 4, p. 325-330, 2020.

CARDOSO, T. F.; DIAS, M. J. L. E.; CHINI, M. C.; PEREIRA, B. L. B.; ORRICO, S. R. P. COVID-19 e a Cavidade Bucal: interações, manifestações clínicas e prevenção. **ULakes J Med**, São José do Rio Preto, v. 1, p. 98-105, 2020.

CARRERAS-PRESAS, C. M.; SÁNCHEZ, J. M.; LÓPEZ-SÁNCHEZ, A. F.; JANÉ-SALAS, E.; PÉREZ, M. L. S. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. **Oral Dis**, Basingstoke, v. 3, p. 710-712, 2020.

CARVALHO, R. C. L.; NOGUEIRA FILHO, R.; BRAGA, R. N.; SILVA, G. C.; MARQUES, D. M. C.; CARVALHO, T. Q. A. Atuação do cirurgião-dentista no cuidado de pacientes em unidade de terapia intensiva durante a pandemia da Covid-19. **Braz J Hea Rev**, Curitiba, v. 4, n. 2, p. 9473-9487, 2021.

CASAS, C. G.; CATALÁ, A.; HERNÁNDEZ, G. C.; JIMÉNEZ, P. R.; NIETO, D. F.; LARIO, A. R., et. al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. **Br J Dermatol**, Oxford, v. 183, n. 1, p. 71-77, 2020.

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; ALEEM, A.; DULEBOHN, S. C.; DI NAPOLI, R. **Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19)**. Stat Pearls, 2020. Disponível em: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/52171#>. Acesso em: 30 mai. 2021.

CAUHE, J. J.; QUIJANO, D. O.; BARRIO, I. C.; VALLE, A. S.; CORRALO, D. S.; REAL, C. M. G. D. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. **Clin Exp Dermatol**, Oxford, v. 45, n. 7, p. 892-895, 2020.

CHAUX-BODARD, A.; DENEUVE, S.; DESOUTTER, A. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? **J Oral Med Oral Surg**, Les Ulis, v. 26, n. 2, p. 1, 2020.

Coronavirus Resource Center. **COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University**. Johns Hopkins University and Medicine, 2020. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 02 fev. 2020.

DGS. Direção Geral da Saúde. Serviço Nacional de Saúde. República Portuguesa. Norma 007/2020: Prevenção e Controlo de Infeção por SARS-CoV-2 (COVID-19): Equipamentos de Proteção Individual (EPI). Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0072020-de-29032020-pdf.aspx>. Acesso em: 07 mar.2020.

DIAS, V. M. C. H.; CARNEIRO, M.; VIDAL, C. F. L.; CORRADI, M. F. D. B.; BRANDÃO, D.; CUNHA, C. A., et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. **J Infect Control**, Santa Cruz do Sul, v. 9, n. 2, p. 56-75, 2020.

DIAZ, J. H. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. **J Travel Med**, Hamilton, v. 27, n. 3, p. 1-7, 2020.

ESTEVIÃO, A. COVID -19. **Acta radiológica portuguesa**, Coimbra, v. 32, n. 1, p. 5-6, 2020.

ESTRELA, F. M.; SOARES, C. F. S.; CRUZ, M. A.; SILVA, A. F.; SANTOS, J. R. L.; MOREIRA, T. M. O., et al. Pandemia da Covid 19: refletindo as vulnerabilidades a luz do gênero, raça e classe. **Cien Saude Colet**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 9, p. 3431-3436, 2020.

GHARIB MOMBENI, E.; YOUSEFI, M.; CHEKANI-AZAR, S.; ABOUSENNA, M. S.; ARMIN, K.; SHAVANDI, F., et al. Recent drugs and vaccine candidates to tackle COVID-19. **J Life Sci Biomed**. Yakutiye, v. 10, n. 6, p. 70-79, 2020.

GODINHO, G. V.; PAZ, A. L. L. M.; GOMES, E. P. A. A.; GARCIA, C. L.; VOLPATO, L. E. R. Extensive hard palate hyperpigmentation associated with chloroquine use. **Br J Clin Pharmacol**, London, v. 86, n. 11, p. 2325-2327, 2020.

GOMES, L. N. L.; LIMA, F. L. O.; AMORIM, C. F.; GÓES, F. S. R.; RIOS, J. O.; ALMEIDA, F. C., et al. COVID-19 e sua relação com o desenvolvimento da trombose. **Hematol Transfus Cell Ther**, Rio de Janeiro, v.42, n.2, p.525, 2020.

GUO, Y. R.; CAO, Q. D.; HONG, Z. S.; TAN, Y. Y.; CHEN S. D.; JIN, H. J., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Mil Med Res**, London, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2020.

- HADDAD, G. R.; MARTIN, P. G.; MARTIN, J. G. Manifestações cutâneas da COVID-19 na criança: revisão da literatura. **Resid Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 1-6, 2020.
- HALLAL, P. C. Worldwide differences in COVID-19-related mortality. **Cien Saude Colet**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 1, p. 2403-2410, 2020.
- IRANMANESH, B.; KHALILI, M.; AMIRI, R.; ZARTAB, H.; AFLATOONIAN, M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. **Dermatol Ther**, Copenhagen, v. 34, n.1, p. 1-13, 2020.
- ISER, B. P. M.; SILVA, I.; RAYMUNDO, V. T.; POLETO, M. B.; SCHUELTER, F.; BOBINSKI, F. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiol Serv Saude**, Brasília, v. 29, n. 3, p. 1-11, 2020.
- KAMPF, G.; TODT, D.; PFAENDER S.; STEINMANN, E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. **J Hosp Infect**, New York, v.104, n.3, p.246-251, 2020.
- LAI, C. C.; LIU, Y. H.; WANG, C. Y.; WANG, Y. H.; HSUEH, S. C.; YEN, M. Y.; KO, W. C., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. **J Microbiol Immunol Infect**, Taipei, v. 53, n. 3, p. 404-412, 2020.
- LI, L.; HUANG, T.; WANG, Y.; WANG, Z.; LIANG, Y.; HUANG, T., et al. COVID-19 patients clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. **J Med Virol**, New York, v. 92, n. 6, p. 577-583, 2020.
- LIMA, T. O; ROCHA, A. O.; ANJOS, L. M.; SILVA, J. G.; SANTOS, D. W. S.; COSTA, M. D. Atendimento odontológico de urgência em meio à pandemia do COVID-19: relato de caso clínico. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 1, p. 1-8, 2021.
- MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; HU, Y.; CHEN, S.; HE, Q., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol**, Chicago, v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020.
- MARTELLI JÚNIOR, H.; MACHADO, R. A.; MARTELLI, D. R. B.; ANDRADE, M. C.; COLETTA, R. D. Oral cancer and ACE2 receptor of SARS-CoV-2. **Oral Oncol**, Oxford, v. 108, p. 1-2, 2020.
- MARTINS FILHO, P. R.; TANAJURA, D.M.; ARAÚJO, A. A. S.; QUITANS JÚNIOR, L. J.; SILVA JÚNIOR, W. M.; SANTOS, V. S. Estimativas de Nível Crítico de Cobertura Vacinal contra o SARS-CoV-2 em Sergipe. **RevIPI**, v. 8, n.1, p. 1-6, 2021.
- MEETHIL, A. P.; SARASWAT, S.; CHAUDHARY, P. P.; DABDOUB, S. M.; KUMAR, P. S. Sources of SARS-CoV-2 and Other Microorganisms in Dental Aerosols. **J Dent Res**, Chicago, p. 1-7, 2021.
- MELO FILHO, M. R.; SILVA, C. A. D.; DOURADO, M. R.; PIRES, M. B. O.; PÊGO, S. P. B.; FREITAS, E. M. Palate Hyperpigmentation Caused by Prolonged Use of the Anti-Malarial Chloroquine. **Head Neck Pathol**, Secaucus, v. 6, n. 1, p. 48-50, 2011.

MUNIZ, I. A. F.; LIDEN, L. V. D.; SANTOS, M. E.; RODRIGUES, R. C. S.; SOUZA, J. R.; OLIVEIRA, R. A. S. et al. SARS-CoV-2 and saliva as a diagnostic tool: a real possibility. **Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr**, João Pessoa, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2020.

Organização Mundial de Saúde. **Doença por coronavírus (COVID-19): semelhanças e diferenças com influenza**. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza>. Acesso em: 02 abr. 2021.

Organização Mundial de Saúde. **Fundo das Nações Unidas para a infância. Water, sanitation, hygiene, and waste management for SARS-CoV-2, the vírus that causes COVID-19**. Interim guidance. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC-WASH-2020.4>. Acesso em: 02 abr. 2021.

Organização Mundial de Saúde. **OMS afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia**. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizada-como-pandemia&Itemid=812. Acesso em: 02 abr. 2021.

Organização Mundial de Saúde. **Que tratamentos existem para a COVID-19?** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 06 jun. 2021.

Organização Mundial de Saúde. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. OMS, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Acesso em: 27 mai. 2021.

ORTEGA, K. L.; RECH, B. O.; EL-HAJE, G. L. C.; GALLO, C. B.; PÉREZ-SAYÁNS, M.; BRAZ-SILVA, P. H. Do hydrogen peroxide mouthwashes have a virucidal effect? A systematic review. **J Hosp Infect**, New York, v. 106, n. 4, p. 657-662, 2020.

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

QUEIROZ, B. L.; FREIRE, F. H. M. A.; LIMA, E. E. C.; GONZAGA, M. R. O papel da estrutura etária na análise da mortalidade por Covid-19. **Ciênc Saúde Colet**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 9, p. 3689-3690, 2020.

RABHA, A. C.; OLIVEIRA JUNIOR, F. I.; OLIVEIRA, T. A.; CESAR, R. G.; FONGARO, G.; MARIANO, R. F., et al. Clinical manifestations of children and adolescents with Covid-19: report of the first 115 cases from Sabará Hospital Infantil. **Rev Paul Pediatr**, São Paulo, v. 39, p. 1-6, 2020.

RECALCATI, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Amsterdam, v. 34, n. 5, p. 212-213, 2020.

RELVAS, M.; CALVÃO, J.; OLIVEIRA, R.; CARDOSO, J. C.; GONÇALO, M. Cutaneous manifestations associated with COVID-19: A narrative review. **Acta Med Port**, Lisboa, v. 34, n. 2, p. 128-136, 2021.

ROCHA, A. L.; SOUZA, A. F.; RESENDE, R. G. Current evidence on possible oral manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Oral Dis**, Basingstoke, 2020.

ROCHA, B. A.; SOUTO, G. R.; GROSSMANN, S. M. C.; AGUIAR, M. C. F.; ANDRADE, B. A. B.; ROMANACH, M. J., et al. Viral enanthema in oral mucosa: A possible diagnostic challenge in the COVID-19 pandemic. **Oral Dis**, Basingstoke, v. 3, p. 776-778, 2020.

RODRÍGUEZ, M. D.; ROMERA, A. J.; VILLARROEL, M. Oral manifestations associated with COVID-19. **Oral Dis**, Basingstoke, 2020.

ROUSSELIN, A. H. Dermatological manifestations and its association with SARS-CoV-2: a descriptive cross-sectional study from Guatemala. **An Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 1, p. 106-107, 2021.

SANTOS, J. A.; NORMANDO, A. G. C.; SILVA, R. L. C.; PAULA, R. M.; CEMBRANEL, A. C.; SANTOS-SILVA, A. R.; GUERRA, E. N. S. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? **Int J Infect Dis**, Hamilton, v. 97, p. 326-328, jun. 2020.

SANTOS, J. P. A.; SILVA, J. C.; SILVA, J. E. M.; DUARTE FILHO, E. S. D. Doença periodontal e COVID-19: o que podemos inferir da literatura até o presente momento? **Odontol Clín-Cient**, Recife, v.19, n.3, p.238-242, 2020.

SANTOS-JÚNIOR, J. C. C.; SOUZA, M. S.; SANTOS, V. S.; CARVALHO, J. M. S.; PIRES, A. L. P. V.; ALMEIDA, C. B. S. Lesões orais em pacientes com COVID-19: uma síntese de evidências atuais. **J Dent Public Health**, Salvador, v. 11, n. 2, p. 224-232, 2020.

Secretaria de Estado da Saúde Pública do Rio Grande do Norte. **COVID-19: Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus**. Natal: mar. 2021, 42 páginas.

SILVA, A. G. T. **Imunologia Aplicada: Fundamentos, técnicas laboratoriais e diagnósticos**. 1 ed. São Paulo: Editora Erica, 2014.

SILVEIRA, G. C.; BERNARDI, J. M.; POLESE, J. F.; ANA, L. S.; LARA, I. C.; TURINI, E. A. S., et al. Trombose venosa profunda tardia após COVID-19: Relato de caso. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 25, n.1, p. 27-28, 2021.

SILVEIRA, H. E. D.; QUADROS, O. F.; MAITO, F. L. D. M.; GIORDANI, S. Hiperpigmentação da mucosa bucal causada pelo uso prolongado de fármaco antimalárico. **R Fac Odontol**, Porto Alegre, v. 44, n.1, p. 36-38, 2003.

SOARES, C. D.; CARVALHO, R. A.; CARVALHO, K. A.; CARVALHO, M. G. F.; ALMEIDA, O. P. Letter to editor: Oral lesions in a patient with Covid-19. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Valencia, v. 25, n. 4, p. 563-564, 2020.

SOBRINHO, J. E. L.; MELO, E. H.; SOUZA, E. A.; SANTOS, A. H. M. F.; COSTA, M. R. Atuação do cirurgião-dentista na atenção primária à saúde frente à COVID-19: experiência em Caruaru, Pernambuco. **Odontol Clín-Cient**, Recife, v. 19, n.3 p. 214-220, 2020.

STRABELLI, T. M. V.; UIP, D. E. COVID-19 and the heart. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 114, n.4, p. 598-600, 2020.

TAPIA, R. O. C.; LABRADOR, A. J. P.; GUIMARAES, D. M.; VALDEZ, L. H. M. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? **Spec Care Dentist**, Chicago, v. 40, n. 6, p. 555-560, 2020.

TELES, S. G. S.; CASTRO, M. C. S. R.; DUTRA, S. N.; SANTOS, L. M. S. A saliva como alternativa para diagnóstico de COVID-19: uma revisão sistemática. **Revista Científica da FMC**, Campos dos Goytacazes, v. 15, n. 2, p. 51-55, 2020.

TOMO, S.; MIYAHARA G. I.; SIMONATO, L. E. Oral mucositis in a SARS-CoV-2-infected patient: Secondary or truly associated condition? **Oral Dis**, Basingstoke, 2020.

TONG, J. Y.; WONG, A.; ZHU, D.; FASTENBERG, J. H.; THAM, T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **Otolaryngol Head Neck Surg**, Rochester, v. 163, n. 1, p. 3-11, 2020.

TURSEN, U.; TURSEN, B.; LOTTI, T. Cutaneous side-effects of the potential COVID-19 drugs. **Dermatol Ther**, Copenhagen, v. 33, n. 4, p. 1-6, 2020.

VALITUTTO, M. T.; AUNG, O.; TUN, K. Y. N.; VODZAK, M. E.; ZIMMERMAN D.; YU, J. H., et al. Detection of novel coronaviruses in bats in Myanmar. **PLoS One**, San Francisco, v. 15, n. 4, p. 1-11, 2020.

WANG, C.; WU, H.; DING, X.; JI, H.; JIAO, P.; SONG, H., et al. Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? **Med Hypotheses**, Penrith, v. 140, p. 1-4, 2020.

WERNECK, G. L.; CARVALHO, M. S. The COVID-19 pandemic in Brazil: chronicle of a health crisis foretold. **Cad Saude Publica**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 5, p. 1-4, 2020.

WYLLIE, A. L.; FOURNIER, J.; MASSANA, A. C.; CAMPBELL, M.; TOKUYAMA, M.; VIJAYAKUMAR, P. et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. **N Engl J Med**, Boston, v. 383, n. 13, p. 1283-1286, 2020.

XAVIER, A. R.; SILVA, J. S.; ALMEIDA, J. P. C. L.; CONCEIÇÃO, J. F. F.; LACERDA, G.S.; KANAAN, S. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **J Bras Patol Med Lab**, Rio de Janeiro, v. 56, p. 1-9, 2020.

ZHANG, J.; DONG, X.; CAO, Y.; YUAN, Y.; YANG, Y.; YAN, Y., et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, Copenhagen, v.75, n.7, p. 1730-1741, 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, Boston, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.