



Alterações nos tecidos bucais associadas à covid-19: uma revisão de literatura

Buccal tissue changes associated with covid-19: a literature review

DOI: 10.56238/isevjhv2n3-008

Recebimento dos originais: 10/06/2023

Aceitação para publicação: 30/06/2023

Luana Paula Borges da Costa e Silva

Lattes: 4984830802979669

Graduada em odontologia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

IE: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

E-mail: luanapbcs@gmail.com

Eduardo Cezar Lima Silva de Miranda

Orcid: 0000-0003-0632-5394

Lattes: 6842518403251405

Especialista em cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial

IE: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

E-mail: eduardocls@gmail.com

Maria Cecília Fonsêca Azoubel

Orcid 0000-0003-0325-6370

Doutora em ciências médicas - UFC - CE

Prof adjunta Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

E-mail: mcazoubel@bahiana.edu.br

RESUMO

Em 31 dezembro de 2019, começaram a surgir casos de pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, na China, associados a um mercado atacadista de frutos do mar que comercializava espécies de animais vivos. Em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) como uma emergência de saúde pública de interesse mundial. A maioria dos infectados com SARS-CoV-2 desenvolveram sintomas leves, como tosse seca, disgeusia e febre. Entretanto, uma pequena parcela dos indivíduos acometidos apresentou um quadro clínico grave, que acarretou em complicações sistêmicas e levou muitos pacientes a óbito. Além da sintomatologia sistêmica, alterações nos tecidos bucais foram clinicamente observadas, como distúrbios do paladar, úlceras orais inespecíficas, gengivite descamativa, petéquias, coinfeções, dentre outros. Estudos recentes indicam que a mucosa oral pode ser o alvo do vírus, a partir da observação da distribuição de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) nas células epiteliais da mesma. A partir dessa premissa, a cavidade oral pode desempenhar um papel ativo na patogênese do novo coronavírus. Este artigo, de natureza descritiva, tem como objetivo relatar os casos de alterações nos tecidos bucais associadas à COVID-19, presentes na literatura, através de pesquisas realizadas no portal Pubmed.

Palavras chaves: COVID-19, Manifestações orais, SARS-CoV-2.

1 INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, 27 casos de pneumonia de etiologia desconhecida foram identificados na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China¹. Esses pacientes apresentaram principalmente sintomas clínicos de tosse seca, dispneia, febre e infiltrados pulmonares bilaterais no exame de imagem. Todos os casos estavam relacionados ao Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Whuan, que comercializa peixes e uma variedade de espécies de animais vivos, incluindo aves, morcegos, marmotas e cobras¹.

Em 7 de janeiro de 2020, o agente etiológico foi identificado pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CCDC), e foi nomeado como Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e posteriormente a doença recebeu o nome COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS)². No dia 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou que o surto chinês de COVID-19 era uma emergência de saúde pública de interesse mundial, apresentando um alto risco para países com sistemas de saúde vulneráveis³.

Após essa declaração, vários estudos sobre o novo vírus foram iniciados, dentre eles um estudo chinês, realizado por Cassaniti et al. (2020)⁴ que mostrou uma alta expressão de receptores de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) nas células epiteliais da mucosa oral, sugerindo que a cavidade oral pode desempenhar um papel ativo na patogênese da COVID-19⁴. A principal fonte de transmissão são as gotículas de saliva quando uma pessoa infectada tosse, espirra ou fala; com isso o vírus é liberado nas secreções respiratórias. Os vírus presentes nessas gotículas podem infectar outras pessoas se fizerem contato direto com as membranas mucosas. A infecção pode ocorrer também de forma indireta, ao tocar uma superfície contaminada e em seguida tocar olhos, nariz ou boca⁵, pois o SARS-CoV-2 permanece viável em aerossol durante 3 horas, plástico ou aço inoxidável por até 72 horas, em cobre até 4 horas e papelão por 24 horas⁶. Acredita-se que os pacientes sintomáticos sejam mais contagiosos⁷.

Relatos de caso têm sugerido⁸ a ocorrência de manifestações orais em pacientes portadores de COVID-19. Tais manifestações incluem dor, gengivite descamativa, úlceras e bolha. Todos os três casos relatados, apresentaram úlceras ou bolhas na cavidade oral⁸. Essas foram lesões elementares comuns observadas em outros processos virais, como gengivoestomatite herpética⁹.

Sempre que uma nova doença surge no mundo, é preciso atentar-se para todos os tipos de manifestações que podem estar relacionadas a ela. Considerando que muitas patologias apresentam manifestações orais, ressalta-se a importância do cirurgião-dentista reconhecer os possíveis sinais clínicos da COVID-19, na cavidade oral, associá-los com o quadro clínico geral e diferenciá-los

de outras doenças de fundo imunológico. O presente artigo tem como objetivo relatar os casos de manifestações nos tecidos bucais associados à COVID-19 presentes na literatura.

2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão de literatura de natureza descritiva, realizada por uma ampla busca, constituída principalmente por artigos científicos, visto que o tema abordado ainda é muito recente na literatura.

A busca eletrônica foi feita pelo portal Pubmed e as palavras chaves utilizadas foram COVID-19, SARS-CoV 2 e manifestações orais. Na língua inglesa, a pesquisa foi feita com as seguintes palavras: COVID-19, oral manifestations e SARS-CoV-2. Ambos presentes no Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

Após o levantamento bibliográfico, os critérios para seleção de inclusão abrangeram a análise de trabalhos e a classificação dos mesmos por temas abordados de acordo com a proposta da revisão de literatura: alterações na Cavidade Oral Associada à COVID-19. A pesquisa abrangeu publicações internacionais e recentes, no período compreendido entre 2019 e 2021.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 RECEPTORES DE ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2 (ECA2) X COVID-19

O estudo de Xu et al. (2020)¹⁰ trouxe achados que sugerem que a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) desempenha um papel importante na entrada celular, portanto, as células que a expressam podem atuar como células-alvo e são suscetíveis à infecção por COVID-19¹⁰. Outro estudo, feito por Xu et al. (2020)¹¹ relatou a expressão de ECA2 na mucosa oral, principalmente na língua dorsal e que esta enzima funciona como receptor hospedeiro no qual o vírus SARS-CoV-2 se liga¹¹.

Brandão et al. (2020)¹² relataram que a mucosa oral pode ser o alvo do vírus devido a distribuição de ECA2 na língua e glândulas salivares, podendo determinar a rota da infecção por SARS-CoV-2. Segundo os autores, a interação desse vírus com ECA2 pode interromper a função dos queratinócitos orais e do revestimento epitelial dos ductos das glândulas salivares, resultando em úlceras orais dolorosas. Após a infecção dos queratinócitos orais/ tecidos glandulares, há um aumento da permeabilidade das paredes celulares a patógenos e replicação viral nas células que revestem o mucosa oral, levando a úlceras e necrose¹². A interação do SARS-CoV-2 com

receptores ECA2 também pode prejudicar a sensibilidade do botão gustativo, o que poderia induzir a respostas gustativas disfuncionais¹³.

3.2 ETIOPATOGENIA DAS MANIFESTAÇÕES ORAIS

A etiopatogenia das manifestações orais em pacientes diagnosticados com COVID-19 ainda não está elucidada, devido a um pequeno número de estudos relatados e aos múltiplos aspectos clínicos. Tais aspectos sugerem coinfeções, comprometimento da imunidade e reações adversas, ao invés de uma infecção da mucosa oral genuína, causada principalmente por SARS-CoV-2, como relatam Santos et al. (2020)¹³. Nesse estudo, levanta-se o questionamento: se essas manifestações poderiam ser um padrão tipicamente clínico, resultante da infecção direta por SARS-CoV-2 ou uma consequência sistêmica, dada a possibilidade de coinfeções, depressão do sistema imunológico e reações adversas ao tratamento médico¹³.

Nos poucos casos relatados na literatura, há uma grande diversidade de sinais e sintomas orais, o que compromete a conclusão acerca da sua etiologia. Os mais frequentemente relatados foram: distúrbios do paladar, ulcerações orais inespecíficas, gengivite descamativa, petéquias e coinfeções, como candidíase¹³. Disgeusia, hipogeusia, e ageusia representaram os subtipos de distúrbios do paladar. Lesões infecciosas oportunistas (fúngicas, virais e bacterianas) e lesões autoimunes e inflamatórias (estomatite, gengivite) foram considerados distúrbios da cavidade oral, assim como distúrbios das glândulas salivares e outros sinais e sintomas orais em tecido da mucosa¹³.

3.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES COM COVID-19

Brandão et al. (2020)¹² relataram 8 casos de infecção por COVID-19, com o aparecimento de úlceras necróticas orais e ulcerações aftosas que se desenvolveram no início do curso da doença, e em regiões que expressam os receptores ECA2, após o desenvolvimento de disgeusia. As manifestações orais apareceram concomitantes com a perda de paladar e odor. As lesões bucais foram mais severas e generalizadas em pacientes com faixa etária mais avançada. As lesões observadas apresentaram dois padrões bem definidos e distintos: um semelhante ao aftoso, como úlceras em pacientes jovens com casos leves de COVID-19 e outro com padrões mais difundidos, assemelhando-se a úlceras necróticas de Herpes simples (HSV-1), nos casos mais graves e em idosos imunossuprimidos¹².

Em um detalhamento dos relatos de casos descritos por Brandão et al. (2020)¹², quatro deles foram de pacientes jovens, com idades entre 28 e 35 anos, sem história médica progressiva

relevante e com diagnóstico positivo para COVID-19, as manifestações orais presentes foram: úlcera oral no pilar tonsilar, onde a lesão era superficial e com padrão circular, coberta por uma membrana fibrinopurulenta e rodeada por um halo eritematoso. Também foram observadas úlceras dolorosas na região ventral da língua, com uma pseudomembrana esbranquiçada rodeada por um halo eritematoso. Além disso, foram constatadas úlceras aftosas na mucosa labial superior, inferior, na borda lateral da língua e múltiplas úlceras no ápice e bordas laterais da língua. Em ambos os casos relatados, os pacientes apresentaram ageusia ou anosmia, não tinham histórico de úlceras orais e tiveram regressão das lesões após recuperação da infecção por COVID-19¹².

Ainda relacionado aos casos relatados por Brandão et al. (2020)¹², os outros quadros clínicos descritos foram pacientes idosos, entre 71 a 82 anos, com condições sistêmicas relevantes e algumas semelhantes, como: doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão e diabetes. Em todos os casos, coletou-se uma amostra de saliva para realizar o exame de reação da polimerase em cadeia (PCR) para detecção do vírus herpes simples (HSV-1). Apenas um dos pacientes testou negativo ao PCR de saliva para HSV-1. O sinal clínico presente na cavidade oral foi: úlceras aftosas rasas, de tamanhos variados e margens irregulares, coberto com membrana mucopurulenta, sugerindo necrose superficial na mucosa do lábio superior e inferior, bem como a língua dorsal anterior. Outros sinais clínicos apresentados foram: pequenas ulcerações hemorrágicas que afetaram o lábio superior e inferior, e também áreas focais de necrose rasa na região anterior dorsal da língua e úlcera na borda lateral direita da língua, bem como uma área discreta no palato duro anterior, afetada por petéquias e uma área necrótica rasa. Também foi observada uma ulceração necrótica dolorosa em mucosa do lábio inferior direito. Todos pacientes que testaram positivo para HSV-1, iniciaram tratamento com aciclovir intravenoso 250 mg /m², 3 vezes ao dia, durante 7 dias, mas não demonstraram nenhuma melhora clínica. Assim, como uma medida adjuvante para controlar a dor associada às úlceras orais, iniciou-se, por dez dias consecutivos, a terapia de fotobiomodulação (PBMT). Os pacientes relataram alívio dos sintomas e regressão das lesões orais por volta de 10 dias após a fototerapia¹².

Um outro trabalho de Santos et al. (2020)¹⁴ abordou o caso de um homem, 67 anos, transplantado e por esse motivo fazia uso de imunossupressores regularmente, com história médica de doença coronariana, hipertensão sistêmica, doença renal policística. Após 24 dias de internação por COVID-19, observou-se uma placa branca persistente no dorso da língua. Esta lesão foi previamente tratada por médicos com fluconazol intravenoso e nistatina oral, mas nenhuma regressão foi observada. Além da placa branca, o cirurgião-dentista também observou múltiplos pontos de úlceras amareladas no dorso da língua lembrando o estágio final de lesões herpéticas

recorrentes. Realizou-se uma cultura de raspagem da língua, que foi compatível com *Saccharomyces cerevisiae*¹⁴. Lesões cutâneas não foram observadas durante o exame físico do paciente. Nesse momento, o paciente manteve os antifúngicos, realizou bochechos com digluconato de clorexidina (0,12%), sem álcool, e realizou aplicações diárias de peróxido de hidrogênio a 1%. Após duas semanas, houve remissão completa das lesões brancas no dorso da língua¹⁴. Em um novo exame intraoral, observou-se que a paciente apresentava uma língua geográfica assintomática classificada como severa, de acordo com o índice de gravidade publicado recentemente¹⁵.

Os autores Sinadinos e Shelswell (2020)¹⁶ descreveram, relatos de três pacientes com manifestações orais. Um desses pacientes tinha infecção confirmada por COVID-19 e dois pacientes aguardavam teste sorológico para confirmação. Ambos os pacientes relataram dor no palato ou língua. No primeiro caso, o paciente apresentou lesões semelhantes à estomatite herpética recorrente. O segundo caso, revelou ulceração palatina unilateral sem história de infecção herpética prévia. Em o último caso, o paciente passou a desenvolver sintomas dermatológicos, bolhas na mucosa labial e gengivite descamativa. Todos os casos foram tratados com antissépticos tópicos e tiveram regressão das lesões¹⁶.

Riad et al. (2020)¹⁷ publicaram um artigo no ano de 2020, em que reuniram oito casos presentes na literatura que relataram as manifestações orais adjacentes à infecção por SARS-CoV-2. Riad et al. (2020)¹⁷ publicaram um artigo no ano de 2020, em que reuniram oito casos presentes na literatura que relataram as manifestações orais adjacentes à infecção por SARS-CoV-2. Os sinais descritos foram: lesões eritematosas, erosões em lábios e mucosa bucal, úlcera assintomática irregular na região dorsal da língua ou estomatite recorrente herpética dolorosa em palato, acompanhados de dor de garganta e várias pequenas úlceras dolorosas no palato unilateralmente.

Também foram constatadas bolhas na mucosa labial interna com gengivite descamativa, dor na língua e várias pequenas úlceras dolorosas com margens irregulares no palato duro e língua. Outros sinais clínicos relatados foram: halitose severa com eritema e edema gengival generalizado, e papilas interdentais necróticas com sangramento gengival não provocado¹⁷. Os autores concluíram, com base nesses oito casos relatados, que a mucosa mastigatória foi afetada em 75% dos casos (2 no dorso da língua, 3 no palato duro, 1 na mucosa gengival), enquanto 25% das manifestações foram na mucosa de revestimento (1 na mucosa labial, 1 na mucosa bucal)¹⁷. Além dessas manifestações relatadas, Patel e Woolley (2020)¹⁸ observaram um aumento espontâneo na prevalência da doença periodontal necrosante (NPD), proporcionalmente ao

número de casos confirmados de COVID-19. Segundos os autores a etiologia das lesões NPD pode estar associada a coinfeções bacterianas, ocorrendo por via oral em pacientes com COVID-19¹⁸.

Esse estudo relatou o caso de uma paciente atendida no Hospital Universitário King's com doença periodontal necrosante (NPD) e suspeita de COVID-19. A paciente era do sexo feminino, 35 anos, sem histórico médico de comorbidades e foi atendida na emergência odontológica relatando febre, halitose, dor gengival intensa e sangramento. A febre aconteceu 3 dias antes de qualquer sintoma oral. Ela apresentou linfadenopatia submandibular bilateral, e o exame intraoral confirmou halitose grave, eritema e edema gengival generalizado, além de papilas interdentes necróticas em ambos os sextantes labiais maxilares e mandibulares. Também apresentava sangramento espontâneo no sulco gengival. Com base nesses achados clínicos, o diagnóstico foi de gengivite necrosante.

Embora houvesse suspeita de COVID-19, não foi possível realizar o teste na ocasião das manifestações clínicas. A paciente foi tratada com antibioticoterapia: 400 mg de metronidazol, três vezes ao dia, durante 5 dias, colutório de clorexidina 0,12%, duas vezes ao dia por 10 dias. Após 5 dias, a paciente retornou e foi constatada resolução completa da condição clínica¹⁸.

Marouf et. al. (2021)¹⁹ relataram a associação da doença periodontal com a gravidade da infecção por coronavírus, através de um estudo de caso-controle no Hospital Hamad Medical Corporation (HMC) no estado do Qatar. Nesse estudo, dois grupos foram criados. O grupo de casos, composto por pacientes com complicações da COVID-19: óbitos, ventilação assistida e internações na UTI, e o grupo de controle, composto por pacientes que receberam alta sem maiores complicações. A periodontite foi definida quando a perda óssea foi detectada em dois ou mais dentes não adjacentes, e a perda óssea interdental foi medida nos sextantes posteriores, usando como referência a junção cimento-esmalte (CEJ) e o comprimento total da raiz. A condição periodontal foi avaliada por radiografias interproximais posteriores e radiografias panorâmicas.

Dessa forma, os pacientes foram classificados em dois grupos: periodontite inicial (fase 0-1), em que a perda óssea foi menor que o terço coronal do comprimento da raiz em radiografias interproximais; e o grupo periodontite (estágio 2-4), com perda óssea maior que o terço coronal do comprimento da raiz em radiografias interproximais. Um total de 568 pacientes com diagnóstico para COVID-19 foram incluídos para a análise. Entre esses, 40 tiveram complicações (casos) e 528 tiveram alta sem quaisquer complicações (controles). Desse total, 258 apresentaram periodontite e 33 desses tiveram complicações. Dos demais 310 pacientes sem diagnóstico de periodontite, apenas 7 tiveram um agravamento da infecção. Os níveis sanguíneos de Glycosylated Hemoglobin (HbA1c), White Blood Cells (WBC) e C-Reactive Protein (CRP) foram

significativamente mais elevados em pacientes com COVID-19 e doença periodontal, do que naqueles sem a doença periodontal. Assim, este estudo concluiu que o tratamento bem sucedido da periodontite resulta em uma melhora dos marcadores séricos da inflamação sistêmica, bem como o controle metabólico sistêmico. Ainda identificou que o risco de complicações da COVID - 19 foi significativamente maior entre os pacientes com periodontite moderada a grave, em comparação com aqueles com periodontite mais leve ou sem periodontite¹⁹.

4 DISCUSSÃO

A COVID-19 é uma patologia recentemente descrita, ou seja, sem precedentes, e que tem trazido inúmeros impactos à saúde geral. Muitas das suas manifestações ainda carecem de conhecimento científico mais aprofundado, acerca da sua fisiopatologia, curso clínico e magnitude^{13,17}.

No que tange à saúde sistêmica, são relatadas manifestações que abrangem o comprometimento pulmonar²⁰, desordens cardiovasculares²¹, disfunções renais e hepáticas²¹ e ainda sequelas diversas e com frequências variadas, a exemplo de distúrbios neurológicos^{20,22,23} e fadiga crônica²⁴.

Em relação a cavidade bucal, a COVID-19 também está associada a manifestações clínicas, que representam uma alteração das condições de homeostasia, a exemplo de úlceras necróticas e aftosas¹², placa branca¹⁴, vesículas¹⁶, erosões em lábio e mucosa oral¹⁷ e lesões eritematosas¹⁷.

Estudos recentes relatam que há uma expressão de ECA2 na mucosa oral¹¹ e que a mesma tem um papel importante na entrada do vírus na célula; por isso, as células que expressam esses receptores se tornam hospedeiras do SARS-CoV-2¹⁰. Dessa forma, sugere-se que a cavidade oral possa estar envolvida na patogenia da COVID-19⁴. Segundo Brandão et al. (2020)¹², essa interação receptor-vírus pode causar uma pausa na funcionabilidade dos queratinócitos orais e das glândulas salivares, podendo resultar em úlceras e necrose¹².

Os oito casos relatados por Brandão et al. (2020)¹² envolvendo pacientes acometidos por COVID-19, apresentaram úlceras necróticas orais, ulcerações aftosas e essas manifestações surgiram concomitantemente à disgeusia. Santos et al. (2020)¹³ pontuaram em seu artigo que a interação do SARS-CoV-2 com receptores ECA2 podem interferir na sensibilidade do botão gustativo, o que explicaria essa perda do paladar¹³.

Alguns autores observaram a presença de úlceras, vesículas na mucosa e gengivite escamosa. Carreras-Presas et al. (2020)⁸ descreveram manifestações que incluíam dor, gengivite descamativa, úlceras e vesícula⁸. Sinadinos e Shelswell (2020)¹⁶ também descreveram vesículas

na mucosa labial, gengivite descamativa e lesões semelhantes a herpes¹⁶. Riad et al. (2020)¹⁷, Santos et al. (2020)¹³ e Sinadinos e Shelswell (2020)¹⁶ evidenciaram a presença de lesões semelhantes à estomatite herpética recorrente.

Além dessas manifestações clínicas intrabucais, outros autores observaram relações entre a COVID-19 e a doença periodontal. Patel e Woolley (2020)¹⁸ relataram um caso de suspeita de COVID-19 em que o diagnóstico clínico foi de gengivite necrosante. Da mesma forma, Marouf et. al. (2021)¹⁹, por meio de um estudo de caso-controle, sugeriram uma relação da doença periodontal com a gravidade da infecção por SARS-CoV-2.

Somado às alterações na cavidade oral, outros sistemas do organismo também sofreram influência do novo coronavírus, em destaque, o sistema nervoso central (SNC). Ambos apresentam etiopatogenia semelhante, associada à afinidade dos receptores de membrana da enzima conversora de angiotensina 2, que também é expressada no tecido nervoso, tornando-se, portanto, um possível itinerário de invasão cerebral do vírus²². A partir dessa evidência, algumas alterações no SNC foram descritas, como: casos de encefalite viral, meningite, encefalopatia necrosante hemorrágica aguda²³.

É praticamente unânime na literatura científica disponível que a COVID-19 está associada a alterações na cavidade oral. Todavia, essas manifestações não apresentam um padrão uniforme de cor, forma, local ou hospedeiro. Acrescenta-se a isso, o fato das evidências disponíveis até o momento serem advindas de relatos de caso, o que é perfeitamente justificável, uma vez que se trata de uma patologia recentemente descrita e da qual não há um histórico de conhecimento. Claramente, isso limita a constatação de uma evidência conclusiva a esse respeito, mas por outro lado, motiva a continuidade na busca desse conhecimento, com o objetivo maior de auxiliar no diagnóstico e manejo dos pacientes acometidos pela COVID-19.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As manifestações orais da COVID-19 referidas nos presentes estudos incluem: úlceras; lesões aftosas; petéquias; placa branca; lesões semelhantes à estomatite herpética recorrente; gengivite descamativa; lesões eritematosas; erosões no lábio e mucosa bucal e edema gengival.

Devido a atualidade do tema, ainda há poucos estudos presentes na literatura que relatem as alterações na cavidade oral e que elucidem com respaldo científico, a participação direta ou indireta do SARS-CoV-2 no surgimento dessas lesões;

Mais estudos são necessários para que se possa estabelecer relações diagnósticas e etiológicas a respeito destas manifestações;



Os estudos presentes nessa revisão ampliam o panorama da COVID-19 para além das complicações respiratórias, mostrando a importância da compreensão da complexidade do vírus, tanto na área médica, quanto na área odontológica.

REFERÊNCIAS

Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92:401-02. doi: 10.1002/jmv.25678

World Health Organization. (11 February 2020). WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Retrieved from <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>

World Health Organization. (1 February 2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 12. Retrieved from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200201-sitrep-12-ncov.pdf?sfvrsn=273c5d35_2

Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, Salinaro F, Sachs M, Perline S, et al. Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. *J Med Virol.* 2020;92:1724–27. doi:10.1002/jmv.25800

Joseph T. Internacional pulmonologist's consensus on covid-19. 2ª edição. [internet]. 22/04/2020. [citado em 06/06/2020]; 2:1-11. Disponível em: https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf

Doremalen NV, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7. doi:10.1056/NEJMc2004973

Casanova LM, Jeon S, Rutala WA, Weber DJ, Sobsey MD. Effects of air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces. *Appl Environ Microbiol.* 2010;76(9):2712-7. doi:10.1128/AEM.02291-09

Carreras-Presas CM, Sánchez JA, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Pérez MLS. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis.* 2020; 10: 1-10. doi: 10.1111/ODI.13382

Scully C, Samaranayake LP. Emerging and changing viral diseases in the new millennium. *Oral Dis.* 2016; 22(3):171-9. doi:10.1111/odi.12356

Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(3):457-60. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.

Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(8):1-5. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.

Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, Prado-Ribeiro AC, Nesrallah ACFA, Prado GVB, et al. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;00(00)1-7. doi: 10.1016/j.oooo.2020.07.014.



Santos JA, Normando AGC, Silva RLC, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res.* 2020;00(0):1-14. doi: 10.1177/0022034520957289.

Santos JA, Normando AGC, Silva RLC, Paula RM, Cembranel AC, Silva ARS, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis.* 2020;97:326-28. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.012.

Picciani BLS, Santos LR, Teixeira-Souza T, Dick TNA, Carneiro S, Pinto JMN, et al. Geographic tongue severity index: A new and clinical scoring system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129(4):330-338. doi: 10.1016/j.oooo.2019.12.007.

Sinadinos A, Shelswell J. Oral ulceration and blistering in patients with COVID-19. *Evid Based Dent.* 2020;21(2):49. doi: 10.1038/s41432-020-0100-z.

Riad A, Klugar M, Krsek M. COVID-19-Related Oral Manifestations: Early Disease Features? *Oral Dis.* 2020;00:1-3. doi: 10.1111/odi.13516.

Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis.* 2020;00:1-2. doi: 10.1111/odi.13462.

Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2021;48(4):483-491. doi: 10.1111/jcpe.13435

Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e928996. doi: 10.12659/MSM.928996.

Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging.* 2020;66:35-41. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013.

Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-998. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122.

Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.

Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021;146:110469. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110469.