

# MANIFESTAÇÕES ORAIS DA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## ORAL MANIFESTATIONS OF COVID-19: AN INTEGRATIVE REVIEW

RAFAEL DO NASCIEMTO SILVA<sup>1</sup>, ROBERTA MONTEIRO BRITTO CAVALCANTI<sup>1</sup>, JOSÉ WÍCTOR MATHEUS BATISTA TORRES<sup>1</sup>, RAFAEL CARVALHO DE SOUSA SABOIA<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Odontologia do Centro Universitário Tabosa de Almeida ASCES-UNITA; 2. Mestre Professor das Disciplinas e Cirurgia e Estomatologia do Curso de Odontologia do Centro Universitário Tabosa Almeida ASCES-UNITA.

\*João de Assis Moreno St, 130, Heliópolis, Garanhuns, Pernambuco, Brasil. CEP: 55296-180. [rafaelsaboia@asces.com.br](mailto:rafaelsaboia@asces.com.br)

Recebido em xx/xx/201x. Aceito para publicação em xx/xx/201x

### RESUMO

Na atualidade, o planeta passa por um período de pandemia causada pelo novo coronavírus. O vírus vem causando a morte de mais de cinco milhões de pessoas ao redor de todo o mundo. A ciência junto com seus avanços vem buscando meios de combater e diminuir o seu alto poder de transmissão. Diversos trabalhos estão sendo publicados com pacientes com COVID-19 cujo um dos focos é evidenciar alterações na cavidade oral. A forma mais comum de contaminação se dá por meio da ligação com a enzima conversora de angiotensina-2, a qual está presente em células epiteliais da mucosa oral. Foi destacado que a região da língua, mucosa jugal e da gengiva foram os locais que mais foram identificadas a maioria das lesões. No estudo, foi evidenciado que os casos são semelhantes as viroses já conhecidas, foram relatadas ulcerações, petéquias, máculas e eritemas em maior quantidade. Muitos dos casos abordados no trabalho apresentam resultados negativos dos exames sorológicos para outras doenças virais e outros não tiveram tratamentos intensos, sugerindo assim uma relação direta entre o Sars-CoV-2 com as lesões em cavidade oral.

**PALAVRAS-CHAVE:** Manifestações orais; Infecção por Sars-CoV-2; COVID-19

### ABSTRACT

Currently, the planet is going through a period of pandemic caused by the coronavirus-19. The virus caused death of more than a million people around the world. Science along with its advances has been looking for ways to combat and reduce its high transmission power. Several studies are being published with patients with COVID-19 whose one of the focuses is to evidence alterations in oral cavity. The most common form of contamination is through binding with the angiotensin-2 converting enzyme, where it is present in epithelial cells of the oral mucosa. It was highlighted that the region of the tongue, buccal mucosa and gingiva were the places where most lesions were identified. In the study, it was shown that the cases are similar to known viruses, ulcerations, petechiae, macules and erythema were reported in greater quantity. Many of the cases discussed in the

work have negative results of serological tests for other viral diseases and others have not had intense treatments, thus suggesting a direct relationship between the coronavirus-19 with lesions in the oral cavity.

**KEYWORDS:** Oral manifestations; Coronavirus 2019-nCoV Infection; COVID-19

### 1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Tratava-se de uma nova cepa (tipo) de coronavírus que não havia sido identificada antes em seres humanos. Esta infecção é causada por um vírus, o coronavírus de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Logo após o surgimento dos primeiros casos, a doença demonstrou um alto poder de transmissão, tendo como consequência, uma pandemia em poucos meses<sup>1</sup>.

Os coronavírus pertencem à ordem **Nidovirales** e família **Coronaviridae**. A subfamília **Coronavirinae** é composta pelos gêneros **Alphacoronavirus** e **Betacoronavirus**. O SARS-CoV-2 é um  $\beta$ -coronavírus (subgênero **Sarbecovirus**, Subfamília **Orthocoronavirinae**), possuindo como material genético RNA de sentido positivo não segmentado, tem como alvo as células do trato respiratório, do sistema cardiovascular e do trato gastrointestinal. Os sintomas da doença são semelhantes aos de outros vírus da gripe pandêmica. Os pacientes apresentam febre, tosse, mialgia, fraqueza, dor de cabeça, diarreia, vômitos e dificuldade para respirar. Esses sintomas podem evoluir para insuficiência respiratória, pneumonia e até morte. Os distúrbios do olfato e do paladar também foram registrados como sintomas recorrentes, sendo este último o primeiro efeito patológico demonstrado na cavidade oral<sup>2</sup>.

Os pacientes sintomáticos possuem uma taxa de contágio maior comparada a dos assintomáticos. O vírus é transmitido diretamente por meio de espirros, tosse ou gotículas infecciosas na saliva que penetram na boca, nariz e olhos, podendo também ser transmitida

indiretamente por meio de aerossóis suspensos no ar. Estudos indicam que o vírus demanda um período de 6 a 14 dias de incubação<sup>3</sup>.

No início da pandemia, a melhor forma de prevenção, segundo a OMS, era evitar o contágio a partir do isolamento social. Considerando os avanços científicos mais recentes, no que se refere ao desenvolvimento dos imunobiológicos e a ampla estratégia de vacinação implantada mundialmente, está tem se mostrado a melhor maneira de regredir os efeitos pandêmicos do SARS-CoV-2. Inúmeros fármacos estão sendo utilizados de forma paliativa para controlar a infecção instalada, apesar de que não exista um protocolo padrão, havendo controvérsias na comunidade científica quanto a eficácia dos fármacos porém, tem sido prescrito lopinavir/ritonavir, ribavirin, favipinavir e interferon alfa e beta, ciclosporina, ivermectina, cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina<sup>4</sup>.

O diagnóstico dos pacientes é feito através do teste por meio swab nasofaríngeo e orofaríngeo com intuito de avaliar a cadeia de polimerase reversa e exames sorológicos, para anticorpos IgG e IgM. Dentre os sinais clínicos, os pacientes infectados apresentam: leucocitopenia com uma diminuição evidente de linfócitos, proteína C reativa elevada, aumento de dímero D e trombocitopenia<sup>5</sup>.

Há trabalhos que relatam que existem manifestações orais (lesões) em pacientes com COVID-19, possivelmente pelo histórico da infecção que apresentam sintomas orais e o fato desse vírus contaminar células do hospedeiro por meio de enzimas conversoras de angiotensina-2 (ECA2), sendo esse o meio de infecção. Contudo, pode-se conceituar que as células epiteliais da mucosa oral fazem função de receptáculo viral devido a sua expressão significativa de ECA-2, em particular a língua, na mucosa jugal e gengiva<sup>6,7</sup>.

O SARS-CoV-2 pode chegar à cavidade oral através de vias respiratórias, por ductos salivares e fluidos gengivais que carregam o conteúdo de glândulas salivares infectadas. A saliva sem dúvidas apresenta uma alta carga viral que pode ser coletada como amostra para diagnóstico de exames laboratoriais<sup>5</sup>.

A mucosa oral pode ser a primeira área a ser contaminada por covid-19. Supondo que seja a primeira área onde os sintomas aparecem, os dentistas podem desempenhar um papel decisivo no reconhecimento de doenças e aumentar os métodos de diagnóstico do vírus. Porém, devido a ser uma infecção recente, não há pesquisas que comprovem a evidência de sintomas bucais, e confirma-se que as lesões orais relatadas apresentam múltiplas possibilidades etiológicas. O objetivo desse estudo é buscar evidências da ocorrência de manifestações orais como sintoma da COVID-19. A hipótese desse estudo é que o SARS-CoV-2 tenha manifestações orais como sintoma.

## 2. METODOLOGIA

Foi elaborado um trabalho de revisão de literatura integrativa de caráter quantitativo através de pesquisa bibliográfica, procurando evidência para afirmar a hipótese de que o SARS-CoV-2 tenha manifestações orais como sintoma. Para isso, foram utilizados os seguintes descritores: coronavírus-19, COVID-19, lesões orais e manifestações orais com o operador booleano “AND”. Os trabalhos foram pesquisados nos bancos de dados Europe PMC e BVS e na base de dados PubMed. Foram encontrados 1.531 trabalhos nos resultados da pesquisa.

Os trabalhos incluídos foram os publicados entre 2020 e 2021, em idiomas português e inglês de periódicos nacionais e internacionais com análise cega por pares. Também foram incluídas revisões de literatura e relatos de caso que falassem sobre as particularidades do novo coronavírus e as manifestações orais em pacientes diagnosticados com a doença e a fisiopatologia das lesões. Foram excluídos os artigos que tratavam das novas normas de biossegurança na odontologia e que apresentavam exclusivamente os distúrbios olfatórios. A partir da leitura exploratória dos resumos, foram selecionados 60 trabalhos. E com a leitura integrativa, 36 foram selecionados como objeto de estudo (Quadro 1).

Quadro 1. Artigos selecionados na pesquisa

Bancos e Base de Dados	Resultados da pesquisa	Artigos selecionados
Europe PMC	1.430	19
BVS	61	11
PubMed	40	6

## 3. RESULTADOS

### 3.1 NÚMERO DE CASOS E CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A maioria dos trabalhos revisados foram produzidos na China e no Brasil. Entre eles, 10 foram relatos de casos de alterações orais em pacientes diagnosticados com COVID-19 (Quadro 2), sendo 1 artigo de relato de caso e 9 cartas ao editor. A maior parte dos estudos foram produzidos no Brasil, representando 3 trabalhos de relatos de caso. Entre as revisões de literatura, há 1

artigo de revisão sistemática que aborda as manifestações orais em pacientes com SARS-CoV-2.

A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (14). Apresentando idades entre 9 e 83 anos. Sendo a idade média de 50,08 anos. Houve manifestações de ulcerações em 19 casos. As regiões mais afetadas foram na língua (12), sendo a borda lateral a área mais relatada, sendo seguida da mucosa labial inferior (9), o palato duro (6) e a mucosa labial superior (4).

A respeito do tratamento estabelecido para a COVID-19, dentre trabalhos revisados, nota-se que há uma quantidade significativa de uso de azitromicina (11 casos) e ceftriaxona (5 casos). Boa parte dos pacientes necessitou de internação (11), entre os quais 2 foram intubados na UTI.

Quadro 2. Casos relatados de pacientes com COVID-19 que apresentaram manifestações orais

Relatos	Tratamento para COVID-19	Sexo	Idade	Lesões orais	Localização das lesões orais
Ansari et al., 2020	Internação Remdesivir Azitromicina	F	56	Úlceras	Palato duro
	Internação Azitromicina	M	75	Úlceras; Disfagia	Dorso anterior da língua
Brandão et al., 2020	Internação Ceftriaxona Azitromicina	M	81	Disgeusia; Úlceras	Mucosa labial superior e inferior Dorso anterior da língua
	Internação Azitromicina Ceftriaxona	F	71	Disgeusia; Úlceras	Mucosa labial superior e inferior Dorso anterior da língua
	Internação	F	83	Úlceras; Petéquias	Borda da língua Palato duro
	Internação Piperacilina Taxobactam Azitromicina Ceftriaxona	M	72	Úlceras	Mucosa labial superior e inferior
	Dipirona	F	32	Úlceras	Borda lateral e ápice da língua
	Não relatado	M	35	Odinofagia Úlcera	Tonsila palatina
	Brometo de ipratrópio Cloridrato de fenoterol	M	29	Úlcera	Ventre lingual
	Não relatado	M	28	Ageusia Úlceras	Mucosa labial superior e inferior Borda lateral de língua

Cant; Bhujel; Harrison, 2020	Intubação em UTI	M	9	Úlceras Edema	Mucosa labial inferior
Carreras-Presas et al., 2020	Lopinavir/Ritonavir Hidroxicloroquina	M	65	Bolhas; Gengivite descamativa	Mucosa labial inferior; Gengiva
Chaux-Bodard; Deneuve; Desoutter, 2020	Não relatado	F	45	Eritema; Úlcera	Dorso da língua
Corchuelo; Ulloa, 2020	Ibuprofeno Vitamina D2 Azitromicina	M	40	Eritemas; Placas; Mácula; Úlceras; Xerostomia	Mucosa labial inferior; Gengiva; Borda da língua
Dominguez-Santas et al., 2020	Não relatado	M	19	Úlcera	Mucosa jugal
	Não relatado	M	33	Úlcera	Linha mucogengival superior
	Não relatado	M	37	Úlcera	Borda lateral da língua
	Não relatado	F	43	Úlcera	Mucosa labial inferior
Jimenez-Cauhe et al., 2020	Internação Lopinavir/Ritonavir Ceftriaxona Corticóide Azitromicina	F	58	Máculas Petéquias	Palato
	Internação Lopinavir/Ritonavir Corticóide Azitromicina	F	63	Máculas Petéquias	Palato
	Internação Lopinavir/Ritonavir Azitromicina	F	69	Máculas Petéquias	Palato
Santos et al., 2020 <sup>a</sup>	Intubação em UTI Hidroxicloroquina Azitromicina Ceftriaxona	M	67	Sialorreia; Nódulo; Úlceras; Placa branca; Língua geográfica; Língua fissurada; Eritema	Lábio inferior; Língua; Tonsila palatina;
Soares et al., 2020	Não relatado	M	42	Eritemas; Úlceras	

F: Sexo Feminino/M: Sexo Masculino

### 3.2 PERÍODO DE SURGIMENTO DAS MANIFESTAÇÕES ORAIS

Grande parte das manifestações ocorreram durante o quadro sintomático da COVID-19. Dos 23 pacientes, foram relatados o período de surgimento em 22. Somente 2 apresentaram lesões orais previamente aos sintomas de SARS-CoV-2. Já em 4 pacientes, as alterações na cavidade oral vieram a surgir concomitantes aos sintomas iniciais da doença. 11 casos apresentaram lesões orais após os sintomas iniciais da COVID-19, enquanto foram registrados 5 casos após internação.

### 3.3 TESTES PARA DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Dentre os 23 casos, houve relatos de diagnóstico diferencial para outras doenças que causam manifestações orais semelhantes às descritas nos trabalhos de 15 pacientes (Quadro 3).

Quadro 3. Diagnóstico diferencial nos casos relatados

Exames Sorológicos	Positivo	Negativo
Herpes Vírus Simples	3 pacientes	8 pacientes
Vírus Epstein-Barr	0	7 pacientes
Hepatite B	0	4 pacientes
Hepatite C	0	4 pacientes
Sífilis	0	4 pacientes
Doença Celíaca	0	4 pacientes
Doença Imunomediada	0	4 pacientes
Síndrome de Beçhet	0	4 pacientes
Citomegalovírus	0	7 pacientes
Varicela-Zoster	0	3 pacientes
Estomatite Aftosa Recorrente	1 paciente	3 pacientes

## 4. DISCUSSÃO

Estudos e trabalhos recentes têm relatado casos de manifestações orais em pacientes com COVID-19, contudo ainda não há evidências científicas que comprovem se há alguma relação entre o vírus e as lesões. Os resultados do trabalho apontam uma maior quantidade de ocorrências das manifestações orais durante o quadro sintomático e antes do início do tratamento para a doença, o que sugere que o coronavírus possa ser o fator etiológico das alterações na cavidade oral.

Entretanto, é necessário que haja um diagnóstico diferencial detalhado para assim poder descartar a possibilidade de outras infecções. É importante

considerar a possibilidade de infecções oportunistas e diversos fatores etiológicos que os pacientes estão expostos, tais como complicações hospitalares, estresse emocional, imunossupressão e reações adversas dos medicamentos para tratar o SARS-CoV-2<sup>8</sup>.

No presente momento, existem comprovações de que o novo coronavírus leva a alterações sensoriais gustativas que podem estar associadas à anosmia. No trabalho de Mariz et al., (2020)<sup>9</sup>, 3 pacientes apresentaram disgeusia e ageusia. Essas alterações são de difícil identificação visto que o diagnóstico é subjetivo, pois é feito a partir de um questionário. Estima-se que a disgeusia se dê pela alta expressão de ECA-2 presente no dorso da língua e nas glândulas salivares<sup>9</sup>. Primeiro o vírus afeta a funcionalidade das papilas linguais e na sequência haveria uma diminuição do fluxo salivar, o que resultaria na diminuição da percepção do sabor<sup>10</sup>.

Os distúrbios gustativos são comuns em vírus gripais. Em um estudo, foi avaliado a presença de sintomas orais em 10.228 casos de pacientes diagnosticados com COVID-19. Os resultados apresentam alta prevalência de disfunções gustativas, especialmente nos quadros leves e moderados, representando 45% dos casos, nos quais foram identificados disgeusia (38%), hipogeusia (35%) e ageusia (24%). Foi registrado uma predileção pelo sexo feminino, aparentemente pela exacerbada resposta imune inata e pela influência da modulação hormonal feminina<sup>11</sup>.

Fantozzi et al. (2020)<sup>12</sup> investigou 111 casos de COVID-19 em um hospital italiano. O estudo demonstrou uma maior prevalência de disgeusia, apresentada por 60% dos relatos. Na sequência, a xerostomia foi registrada em quase 50% dos casos, além dos relatos de disfagia. Um quinto desses pacientes relataram a xerostomia como um dos primeiros sintomas. Pode-se afirmar que isso ocorre pela alta expressão de ACE-2 nas glândulas salivares. As alterações olfatórias obtiveram menor expressão entre os sintomas. Alguns trabalhos indicam que existe uma ocorrência associada às alterações quimiossensoriais. Assim, a disfunção gustativa seria um sintoma considerado secundário às alterações olfatórias. Porém, existem casos relatados de pacientes que apresentam disgeusia de forma isolada e ainda mais prevalentes que a anosmia ou hiposmia. Deve-se considerar também a possibilidade de uma resposta adversa ao tratamento aplicado<sup>13,22</sup>.

Foi evidenciado casos de lesões orais nos trabalhos revisados e entre as mais recorrentes estão as ulcerações com tamanho e coloração variadas. Tais manifestações não possuem características padronizadas e variam entre localizadas e difusas, sendo a maioria encontrada na língua, mucosa labial e palato, corroborando com Santos et al. (2020b)<sup>15</sup> que afirma que não há um padrão de lesões entre os pacientes com SARS-CoV-2. Sabe-se que não é comum que os sintomas na cavidade oral de doenças

virais sofram variações, porém, o estudo identificou uma padronização no tipo de lesão: dos 23 pacientes, apenas 3 não apresentaram úlceras. Além disso, houve prevalência de máculas, petéquias e eritemas

A primeira publicação sobre o tema foi de Carreras-Presas et al (2020)<sup>14</sup> com 3 pacientes. Os 2 primeiros pacientes ficaram sob suspeita de COVID-19, fazendo com que as descrições fossem subjetivas pela chance de representar outras doenças, tal como herpes simples. Portanto, não foram consideradas neste trabalho. O terceiro caso é de uma paciente com 65 anos, obeso e hipertensivo o qual foi diagnosticada com o SARS-CoV-2 e foi tratada com lopinavir/ritonavir e hidroxocloroquina. Diferentes dos relatos anteriores, as lesões tiveram surgimento 29 dias após o diagnóstico apresentando bolhas em sua mucosa labial inferior e gengivite descamativa. A mesma relatou incômodo na língua desde o início dos sintomas, porém não foi realizado nenhum exame intraoral. O exame histopatológico apresentou morfologia inespecífica com características sugestivas de dermatite urticariforme, podendo ser uma resposta adversa aos medicamentos usados para tratá-la, e de exantema viral.

Alguns trabalhos revisados apresentam casos de pacientes com doenças prévias que tem capacidade de potencializar a gravidade do coronavírus. Um caso de um homem com 67 anos, hipertenso, cardiopata, com doença renal e transplante renal, que apresentou um quadro sintomático grave foi diagnosticado com COVID-19, intubado em UTI e tratado com hidroxocloroquina, azitromicina e ceftriaxona sódica. O paciente fazia tratamento com imunossupressor e enoxaparina sódica. Durante a internação, houve leucopenia e suspeita de pneumonia, sendo tratado com antibiótico. Após 24 dias de internação, cirurgiões-dentistas observaram viscosidade excessiva na saliva, um possível fibroma de 1 cm em lábio inferior e, no dorso da língua, úlceras amareladas e placa branca sugestiva de candidíase que já havia sido tratada com fluconazol intravenoso e nistatina oral, mas sem sucesso. Os antifúngicos foram mantidos, bem como enxaguante oral de clorexidina e peróxido de hidrogênio a 1%. Houve regressão em 2 semanas. Em novo exame intraoral, o paciente apresentou língua geográfica grave, língua fissurada e eritema em região de tonsila palatina. As alterações orais podem estar associadas a condição de saúde do paciente e ao uso de diversos medicamentos. Também podem ter sido induzidas indiretamente pelo vírus devido a imunossupressão<sup>11</sup>.

Um dos marcadores do SARS-CoV-2 é a linfocitopenia, nessa condição do paciente pode facilitar a instalação de infecções oportunistas, como candidíase, ou ainda reativar vírus em estado latente, como o herpes simples. Além disso, as complicações hospitalares, que exigem procedimentos mais invasivos, como a intubação, podem induzir ao desenvolvimento de lesões fúngicas. Há grandes possibilidades de que esses 2 pontos associados são a

causa do surgimento de placas brancas. A literatura aponta que muitos casos de candidíase foram identificados em período de hospitalização, especialmente em UTI<sup>7,16</sup>.

Ansari et al (2020)<sup>17</sup> descreve 2 casos com COVID-19 em que os pacientes apresentaram lesões em mucosa oral, ambos apresentavam comorbidades. A primeira paciente, de 56 anos, é diabética e foi internada com febre e apneia. O tratamento medicamentoso prescrito foi remdesivir e azitromicina. Nos 5 dias posteriores ao surgimento dos sintomas, foram relatadas úlceras com bordas irregulares e de tamanhos variados, eritematosas e dolorosas em quase todo palato duro.

O segundo paciente com 75 anos, apresenta hipertensão arterial. Deu entrada no hospital com quadro de hipóxia e foi tratado com azitromicina. Após 1 semana de internação, apresentou disfagia e úlceras dolorosas com margens irregulares avermelhadas na área anterior da língua. Foi feito biópsia e testes sorológicos em ambos os casos. O histopatológico dos 2 pacientes evidenciou resultados semelhantes: infiltrado de células mononucleares e de neutrófilos com infecção bacteriana secundária. Os testes para herpes simples deram negativos. As lesões cicatrizaram em 1 semana com uso de dexametasona, difenidramina, tetraciclina e lidocaína tópica. Para os dois casos os autores não descartam a possibilidade de estresse emocional como etiologia das úlceras.

Em Soares et al (2020)<sup>18</sup>, é descrito o caso de um paciente de 42 anos com COVID-19, que também apresentava comorbidades, o mesmo é diabético e hipertensivo, que manifestou lesões eritematosas e úlceras em palato duro, língua e lábio. Como sintomas da infecção, foi registrado febre, dispneia, tosse e vesículas e petéquias em pele. Para as lesões o tratamento incluiu, dexametasona e dipirona, as quais, regrediram em 3 semanas. O histopatológico das lesões demonstrou vacuolização excessiva, exocitose e trombose vascular no epitélio, sugerindo relação com o coronavírus.

Em alguns dos casos, os pacientes tiveram lesões orais antes de desenvolver os sintomas da COVID-19. Uma paciente de 45 anos apresentou uma inflamação sintomática em papila lingual e eritema que evoluiu para uma úlcera irregular e indolor em dorso da língua. Essa lesão regrediu após dez dias sem deixar cicatriz. A paciente foi submetida ao teste de swab nasofaríngeo e testou positivo para SARS-CoV-2. Com isso, pode-se sugerir que o novo coronavírus induza a ulcerações orais antes do estabelecimento dos sintomas clássicos, no entanto, tais manifestações são mais difíceis de se identificar devido a possibilidade de omissão dos sintomas por parte dos pacientes ou por negligência profissional durante anamnese<sup>19</sup>.

Outro caso foi relatado em Cant, Bhujel, Harrison (2020)<sup>20</sup>. Um paciente epilético de 9 anos que estava com temperatura alta, mal-estar, distúrbios gastrointestinais e dois episódios de ulcerações amareladas e edema em lábio inferior que já duravam 2

semanas. As lesões foram tratadas com hidrocortisona e regrediram em 3 dias. Esse paciente foi internado em UTI por ter sido diagnosticado com a síndrome inflamatória multisistêmica pediátrica associada ao SARS-CoV-2. Outras 8 crianças deram entrada no mesmo hospital relatando úlceras orais amareladas que surgiram previamente aos sintomas da COVID-19, reforçando a teoria de que as lesões orais podem surgir como sintoma primário.

Dominguez-Santas et al. (2020)<sup>21</sup> relata 4 casos de aftas menores durante infecção da COVID-19 em pacientes jovens entre 19 e 43 anos, nos quais foram feitos um minucioso diagnóstico diferencial. Nos testes deram negativos para herpes simples, sífilis, hepatites B e C, Epstein-barr, citomegalovírus, doença celíaca, doenças autoimunes, artrite reumatoide e síndrome de Behçet. Entre esses pacientes, apenas 1 possuía histórico de estomatite aftosa recorrente. Os autores quantificaram de 1 a 7 lesões com menos de 1 cm, amareladas e com halo eritematoso localizadas próximo ao trígono retromolar em mucosa jugal, em linha mucogengival superior, em borda lateral da língua e em mucosa labial inferior próximo a comissura labial. As ulcerações surgiram entre o primeiro dia de manifestação sintomática do SARS-CoV-2 e 4 dias após início dos sintomas. Esse artigo também relata sobre alterações em cavidade oral durante o período sintomático da doença.

Apesar de os dados aqui descritos reforçarem a possibilidade de relação direta dessas lesões com o novo coronavírus, é importante considerar outras variáveis, como as respostas ao estresse emocional ou reação adversa ao tratamento. Outro importante fator é que a COVID-19 causa um aumento considerável de citocinas, das quais está incluso o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e é possível que esse aumento seja suficiente para induzir ulcerações em cavidade oral por meio de resposta imune. Na estomatite aftosa recorrente, observa-se um aumento na concentração de granulócitos e linfócitos que geram alta expressão de TNF- $\alpha$ , o que aumenta a probabilidade de ação patogênica direta do coronavírus no epitélio oral<sup>22,23</sup>.

Durante o processo inflamatório, pode haver um aumento de melanogênese, cujo mediadores da inflamação são os responsáveis por desencadear a proliferação de melanócitos, consequentemente, os produtos da inflamação potencializam. Esses agentes levam a pigmentação de melanina associada às respostas inflamatórias em infecções. Isso poderia ser a justificativa de um dos casos estudados, o qual um paciente diagnosticado com COVID-19 apresentou pigmentação melânica em gengiva inserida. É relevante considerar que, além disso, foi relatado eritemas e placas em mucosa labial inferior e úlceras em tecido gengival<sup>24</sup>.

Conforme afirma Jimenez-Cauhe et al. (2020)<sup>25</sup>, 90% dos eritemas multiformes (EM) são causados por infecção pelo vírus herpes simples e ao micoplasma pseudominae, assim, pode-se supor que o coronavírus tenha ação semelhante. No relato, desses

pesquisadores, três pacientes com 58, 63 e 69 anos do sexo feminino estavam com SARS-CoV-2 e apresentaram lesões cutâneas e mucosas sugestivas de eritema multiforme. As pacientes receberam tratamento com lopinavir/ritonavir, hidroxicloiquina, azitromicina, corticosteroide e ceftriaxona. Foram solicitados testes sorológicos para outras infecções que resultaram negativo para Epstein-barr, herpes simples, varicela-zóster e citomegalovírus. Em cavidade oral, identificou-se petéquias e máculas em palato. Em até uma semana após a alta, todas retornaram com enantomas e pseudovesículas em pele e havia linfocitopenia, aumento de proteína C reativa e do dímero D, demonstrando contínua ação da COVID-19.

Em outro trabalho, dos 8 pacientes com COVID-19, 3 haviam testado positivo para herpes simples. No entanto, nenhum dos casos teve regressão com uso de aciclovir. Foi necessário fazer tratamento com fototerapia, o que trouxe resultados positivos. É importante mencionar que os pacientes mais idosos apresentavam lesões orais mais graves e com respostas menos efetivas aos tratamentos que os pacientes mais jovens, os quais tinham involução mais rápida. Outro aspecto diz respeito a condição de saúde prévia dos pacientes, uma vez que boa parte dos idosos tinham diabetes, o que também pode contribuir para maior ocorrência dessas manifestações. Apesar de ter sido feito sorologia em alguns dos casos, o mais seguro seria um teste histopatológico<sup>26</sup>.

Conforme mencionado anteriormente, devido à contaminação do epitélio das glândulas salivares maiores e menores, a saliva passa a ser fonte de infecção por COVID-19. Além do epitélio, o vírus infecta células acinares e com isso, confere um aumento de amilase na corrente sanguínea periférica, permitindo que essa enzima seja utilizada como um dos marcadores da doença. Durante o acometimento das glândulas, a inflamação gera uma alta concentração de citocinas de forma constante e esse quadro agudo de sialodente pode evoluir para estado crônico. Essas características podem ser determinantes na instalação de alterações orais associadas como xerostomia, que facilita o estabelecimento de lesões traumáticas e gera descontrole na homeostase bucal, justificando um dos casos citados que relatou saliva excessivamente viscosa<sup>27</sup>.

Badran et al. (2020)<sup>28</sup> sugere a possibilidade de que as bolsas periodontais (BP) podem ser reservatório de coronavírus visto que outros vírus se beneficiam da condição, como o herpes simples, o Epstein-barr e o citomegalovírus. Ademais, os fibroblastos do ligamento periodontal expressam ECA-2. Segundo os autores, a contaminação ocorreria na parede epitelial da BP por meio de infiltrado inflamatório com leucócitos infectados. Alguns trabalhos supõem que a COVID-19 também tem capacidade de se ligar ao CD147 – grupo de diferenciação que estão aumentados em processos inflamatórios periodontais – usando a proteína S<sup>29</sup>.

Conforme Patel; Woolley (2020)<sup>30</sup>, durante a pandemia, cirurgiões-dentistas têm percebido aumento

de incidência de doença periodontal ulcerativa necrosante. Algumas análises metagenômicas de pacientes com SARS-CoV-2 revelaram aumentos significativos de *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium* spp. e *Treponema* spp. Essas espécies estão presentes em periodontite ulcerativa necrosante (PUN), doença agressiva ao periodonto prevalente em pacientes HIV-positivos. Com esses dados, é relevante considerar que o novo coronavírus predisponha a PUN, o que ainda poderia agravar o quadro sintomático como a febre.

A contaminação por coronavírus se consolida por meio da integração do vírus com as células epiteliais, em que a enzima furina, encontrada nas células do hospedeiro, ativa o domínio de ligação ao receptor da proteína Spike (S) do coronavírus e assim, permite a ligação do vírus com a enzima conversora de angiotensina-2, presente na membrana plasmática<sup>31</sup>. A furina é altamente expressa em boa parte dos processos de malignidade, incluindo o câncer de boca, bem como a ECA-2, o que possivelmente facilitaria a consolidação da COVID-19 e aumentaria a carga viral. Além da fisiopatologia do câncer, a radioterapia também pode induzir o aumento de furina<sup>32</sup>.

Deve-se considerar que, por ser a COVID-19 uma infecção recente, há limitações nas informações acerca de suas ações no organismo humano e nos métodos de tratamento, que estão sendo aplicados de forma intensa em alguns casos, podendo refletir na saúde oral. Além disso, as equipes de saúde na linha de frente contra a doença estão focadas em salvar vidas devido a taxa de mortalidade mais alta que vírus gripais comuns. Entre os fármacos utilizados para a terapia para a COVID-19, a literatura demonstra efeitos orais – xerostomia e aftas – em uso cloroquina, lopinavir/ritonavir e interferon alfa e beta<sup>33</sup>.

Outras doenças virais têm sintomas semelhante aos casos leves da COVID-19 e também apresentam lesões na mucosa oral, contudo, alguns dos casos relatados expõem a realização de exames sorológicos que testaram negativo para infecções distintas<sup>34</sup>. Também pode haver comprometimento da integridade oral por meio da terapia de suporte, sendo consequência da internação, da intubação, da traqueostomia, da suplementação de gás oxigênio e da respiração oral que podem desequilibrar a microbiota oral e predispõem a hipossalivação<sup>35</sup>.

Ainda que haja semelhança em alguns casos com outras infecções pré-existentes, o coronavírus pode induzir a formação dessas alterações de forma direta devido à presença de ECA-2 em epitélio oral assim como promove a disgeusia. Muitos pacientes diagnosticados estão tendo a saúde oral negligenciada, o que pode estar mascarando a incidência real das lesões<sup>36</sup>.

Apesar dos trabalhos publicados relatando lesões e alterações orais, deve-se interpretar e avaliar cada caso com bastante cautela para descartar os outros fatores etiológicos possíveis e assim, evitar ansiedade nos pacientes e conceder um melhor preparo dos cirurgiões-dentistas resultando em efeitos decrescentes

na taxa de transmissão do vírus por identificar sintomas negligenciados, se confirmada a hipótese<sup>37</sup>. É necessário uma investigação concreta sobre a verdadeira virologia do SARS-CoV-2 em cavidade oral.

## 5. CONCLUSÃO

Assim como outras viroses, o SARS-CoV-2 pode causar manifestações orais. Neste estudo, foi observado um padrão de lesões entre os 23 pacientes dos casos relatados: ulcerações em língua, palato e mucosa labial, sendo a maioria máculas, petéquias e eritemas. Outras doenças que poderiam causar tais lesões foram descartadas em alguns dos casos estudados.

Deve-se considerar que tratamento para o novo coronavírus e a existência de prévias comorbidades podem ter efeito na cavidade oral. É necessário que sejam realizados mais estudos acerca do tema para identificar a relação do vírus com o tratamento e o estado de saúde dos pacientes contaminados.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, de Siaty DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(1):2251-2261.
- [2] Fini MB. What dentists need to know about COVID19. *Oral Oncol.* 2020;105(1):1-5.
- [3] Feng W, Zong W, Wang F, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a review. *Mol Cancer.* 2020;19(100):1-14.
- [4] Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov.* 2020;14(1):58-60.
- [5] Shih H, Wu CJ, Tu YF, et al. Fighting COVID-19: A quick review of diagnoses, therapies, and vaccines. *Biomed J.* 2020;5(31):1-13.
- [6] Pierro FD. A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SARS-CoV-2. *Minerva Med.* 2020;111:1-3.
- [7] Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(8):11-12.
- [8] Petrescu N, Lucaciu O, Roman A. Oral mucosa lesions in COVID-19. *Oral Dis.* 2020;00:1-2.
- [9] Mariz BALA, Brandão TB, Ribeiro ACP, et al. New insights for the pathogenesis of COVID-19-related dysgeusia. *J Dent Res. Journal of Dental Research.* 2020;99(10):1206.
- [10] Vinayachandran D, Balasubramanian SK. Is gustatory impairment the first report of an oral manifestation in COVID-19? *Oral Dis.* 2020;Suppl 3:748-749.
- [11] Santos JÁ, Normando AGC, da Silva RLC, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res.* 2020;100(2):141-154.
- [12] Fantozzi PJ, Pampena E, Di Vanna D, et al. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(6):1-5.
- [13] Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARSCoV2 infected patients. *J*



Virology. 2020; 92(10):1793-1794.

[14] Carreras-Presas M, Sánchez JÁ, López-Sánchez AF, et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis.* 2020;Suppl 3:710-712.

[15] Santos JÁ, Normando AGC, da Silva RLC, et al. Oral mucosal lesions in COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis.* 2020;98:1-3.

[16] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.

[17] Ansari R, Gheitani M, Heidari F, et al. Oral cavity lesions as a manifestation of the novel virus (COVID-19). *Oral Dis.* 2020;Suppl 3:771-772.

[18] Soares CD, de Carvalho RA, de Carvalho KA, et al. Oral lesions in a patient with Covid-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;1;25(4):e563-4.

[19] Chaux-Bodard AG, Denevue S, Desoutter SS. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg.* 2020;26(18):1.

[20] Cant A, Bhujel N, Harrison M. Oral ulceration as presenting feature of pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(8):1058-1059.

[21] Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Fernandez-Nieto D, et al. Minor aphthae associated with SARSCoV-2 infection. *Int J Dermatol.* 2020;00:1-2.

[22] Vieira ACF, do Carmo CDS, Vieira GMB, et al. Tratamento da estomatite aftosa recorrente: uma revisão integrativa da literatura. *RFO.* 2020;20(3):384-392.

[23] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020;395:1033-1034.

[24] Lambert MW, Maddukuri S, Karanfilian KM, et al. The physiology of melanin deposition in health and disease. *Clinic Dermatol.* 2020;37(5):402-417.

[25] Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barriol, et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological finding. *Clin Exp Dermatol.* 2020;00:1-3.

[26] Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, 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):e1-e7.

[27] Fini MB. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol.* 2020;108:1-4.

[28] Badran Z, Gaudin A, Struillou X, et al. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses.* 2020;143:1-3.

[29] Wang K, Chen W, Zhou Y-S et al. SARS-CoV-2 invade células hospedeiras por meio de uma nova rota: proteína CD147-spike. *BioRxiv.* 2020.  
<https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>

[30] Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis.* 2020;Suppl 3:768-769.

[31] Lima LNGC, Sousa MS, Lima KVB. As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. *J. Health Biol Sci.* 2020;8(1):1-9.

[32] Chauhan A, Ghospal S, Pal A. Increased susceptibility of SARS-CoV2 infection on oral cancer patients; cause and effects: An hypothesis. *Med Hypothes.* 2020;144:1-3.

[33] Dzedzic A, Wojtyczka R. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. *Oral Dis.* 2020;Suppl 3:703-706.

[34] Rocha BA, Souto MGR, Grossmann SMC, et al. Viral enanthema in oral mucosa: a possible diagnostic challenge in

the COVID-19 pandemic. *Oral Dis.* 2020;00:1-3.

[35] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943.

[36] Abu-Hammad S, Dar-Odah N, Abu-Hammad O. SARS-CoV-2 and Oral Ulcers; a Causative Agent or a Predisposing Factor? *Oral Dis.* 2020;00:1-2.

[37] Al-Khatib A. Oral manifestations in COVID-19 patients. *Oral Dis.* 2020;00:1-2