



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Odontologia
Trabalho de Conclusão de Curso

Manifestações orais do covid-19

Gama-DF
2022

LETICIA CARDOZO HORTA LESSA WALDECK DA SILVA

Manifestações orais da covid-19

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Odontologia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Ms. Claudia Cristiane Baiseredo de Carvalho.

Gama-DF
2022

LETICIA CARDOZO HORTA LESSA WALDECK DA SILVA

Manifestações orais do covid-19

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Odontologia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 23 de Junho de 2022.

Banca Examinadora

Profa. Ms. Claudia Cristiane Baiseredo de Carvalho

Prof. Ms. Ricardo dos Santos Barbosa
Examinador

Profa. Ms. Mirna de Souza Freire
Examinadora

Manifestações orais da covid-19

Letícia Cardozo Horta Lessa Waldeck da Silva¹

Resumo:

O covid-19, causado pelo vírus SARS-Cov-2, repercutiu de forma pandêmica, bem como revolucionou a forma como lidamos com a saúde e a biossegurança. Esse vírus, causador em sua forma mais grave da síndrome respiratória aguda grave (SARS), utiliza-se dos receptores de membrana contido nas células epiteliais, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) e a serina protease transmembrana tipo II (TPMRSS2), contido nas células epiteliais pulmonares, para entrada e replicação no hospedeiro. Muito ainda há de ser elucidado sobre esta patologia tão recente e suas implicações, tanto suas repercussões sistêmicas quanto as orais, a curto e longo prazo. Desta forma, o presente estudo busca através de um referencial teórico, relatar os conhecimentos obtidos através de uma revisão literária, feita com indivíduos previamente infectados pelo SARS-Cov-2 e suas respectivas repercussões orais.

Palavras-chave: Covid-19; Sars-CoV-2; ECA-2; TPMRSS2; Manifestações orais.

Abstract:

Covid-19, caused by the SARS-Cov-2 virus, has had a pandemic impact, as well as revolutionizing the way we deal with health and biosecurity. This virus, which causes severe acute respiratory syndrome (SARS) in its most severe form, uses the membrane receptors contained in epithelial cells, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) and transmembrane serine protease type II (TPMRSS2).), contained in lung epithelial cells, for entry and replication in the host. Much remains to be elucidated about this recent pathology and its implications, both its systemic and oral repercussions, in the short and long term. In this way, the present study seeks, through a theoretical framework, to report the knowledge obtained through a literary review, made with individuals previously infected by SARS-Cov-2 and their respective oral repercussions.

Keywords: Covid-19; SARS-CoV-2; ACE-2; TPMRSS2; Oral manifestations.

¹Graduanda do Curso de Odontologia, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: lele@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

O covid-19 é, no momento atual, um dos agentes infectocontagiosos mais investigados, bem como causador de um dos maiores surtos globais já presenciados, acarretando assim em milhares de mortes ao redor do mundo. Souza-Paradella (2020) correlaciona diretamente sua capacidade altamente virulenta com a letalidade significativa observada em tais infecções.

O epicentro do surto por SARS-cov-2 originou-se na China, em novembro de 2019, tendo início no Brasil, em janeiro de 2020, sendo declarado posteriormente como pandemia global pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020. Devido à dificuldade na contenção de um patógeno desta magnitude e a frenética globalização contemporânea, poucos meses foram necessários para a disseminação do vírus num âmbito global. Isto ocasionou a morte de aproximadamente 4,6 milhões de pessoas e 224 milhões de casos confirmados, até a escrita do presente trabalho, no mundo ao longo de dois anos (OMS, 2021).

Muito já foi descoberto sobre este patógeno tão agressivo e recente, entretanto ainda há vários aspectos a serem elucidados sobre. Sabe-se, pois que o covid-19 é uma das diversas variantes existentes que contagiam humanos, sendo ele composto por uma fita de RNA simples recoberto por envelope viral, o qual possui inúmeras proteínas de membrana, que o tornam semelhante a uma coroa solar, daí o nome coronavírus (ROKNI, et al., 2020).

O estudo de Su Eun Park Et. al (2020), através do sequenciamento do genoma viral do SARS-Cov-2, mostrou que tal vírus possui receptores de pico, semelhantes ao do vírus MERS-Cov, que se conectam a ECA-2 do hospedeiro, definindo assim o grau de tropismo com o hospedeiro infectado. As implicações da natureza e patogenia desta ligação ainda não estão completamente claras.

Sabe-se, pois que a enzima ECA-2 está presente em sua maior parte, nas células epiteliais contidas dos tecidos broncoalveolares, gastrointestinais, hepáticos, renais, neuronais, nas mucosas nasofaríngeas e orais. Desta forma, a mucosa nasofaríngea e pulmonares, dada a suscetibilidade para a entrada e instalação do vírus por estas regiões, tornam-se as mais acometidas e prejudicadas pelo mesmo e, por conta disso, atribuiu-se o nome síndrome respiratória aguda grave (SARS), em consequência à instalação e destruição dos alvéolos, local de depósito de grande parte da carga viral no hospedeiro (ROKNI, et al., 2020).

Um fator importante ainda em estudo, foi relatado na metanálise de Akbariuna et.al (2020), em que uma tempestade de citocinas e a diminuição do número de células e resposta da imunidade adaptativa são responsáveis pelo agravo do quadro. A hipótese é de que haja ação direta do vírus, bem como quimiotaxia e apoptose. Como demonstrado em pacientes mais velhos em que a resposta endotelial é diminuída, levando a este cenário (AKBARIUMA, et al., 2020).

Por conseguinte, o contágio por coronavírus é feito tanto por contato direto quanto por indireto, com fluidos de uma pessoa contaminada. Seu tempo de latência dura em média cerca de 7 a 14 dias até o aparecimento das manifestações sistêmicas. No caso das lesões orais, o aparecimento pode ocorrer tanto dentro deste período de latência como após o desaparecimento dos sintomas sistêmicos. Em alguns casos, o aparecimento das patologias bucais pode ser o primeiro ou mesmo o único sintoma expresso pelo indivíduo (CAPOCASALE, et al., 2021).

No entanto, muitos são os fatores dos quais decorrem a sintomatologia das lesões orais. Estas podem originar-se por ação direta do vírus SARS-CoV-2 no local em que se aloja, levando a reações hiper inflamatórias teciduais, como nos casos relatados por Riad et.al (2020) em que se nota necrose lingual e gengivite ulcerativa necrotizante. Da mesma forma, há ainda lesões como a relatada por Jimenez et.al (2020), em que se observa o desenvolvimento de lesões orais de origem ainda incertas, como eritema multiforme (EM) ou Doença de Kawasaki (FALLER, et al., 2021). Até mesmo dores orofaciais (HALBOUB, et al., 2020) foram associadas ao coronavírus.

No que concerne aos respectivos tratamentos, à conduta terapêutica medicamentosa tem sido a mais amplamente adotada, principalmente em relação a patologias oportunistas secundárias, porém há relatos da utilização de forma benéfica de fotobiomoduladores (TEIXEIRA, et al., 2021). Desta mesma forma, um ensaio clínico relatado por AbdelMassih et al. (2021) quanto ao transplante de microbioma oral em pacientes com agravamento por coronavírus, tem mostrado-se benéfico em ensaios clínicos até agora realizados.

À vista disso, a revisão subsequente tem por objetivo a análise e investigação minuciosa, através da compilação de dados científicos baseados em artigos, com fim de examinar os achados em relatos de caso, metanálises, revisões bibliográficas, cartas ao editor e outros relacionados as consequentes manifestações orais em pacientes infectados com coronavírus.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O covid-19 é uma doença respiratória de característica aguda grave, causada pelo vírus SARS-CoV-2, com alto índice de disseminação e contaminação, gerada principalmente por partículas expelidas por indivíduos contaminados. Entre as manifestações sistêmicas prevalentes, é possível observar a hipertermia, tosse, cefaleia, diarreia, mialgia e astenia como os mais relatados em pacientes com manifestações orais frequentemente associados, como descrito no estudo revisado por Zarch et al. (2020) com 170 pacientes infectados por covid-19.

O coronavírus, integrante da subfamília β entre as quatro existentes: α , β , γ e δ Covs, sendo este, conjuntamente ao α os únicos que afetam mamíferos. Isto posto, as cepas SARS Cov 1 e 2 e MERS Cov, surgiram responsáveis por diversas endemias e, mais recentemente a pandemia global que causou a morte de milhares de pessoas, devido sua capacidade excepcional de ligação às células hospedeiras simultaneamente em virtude da sua conformação viral, que compreende um RNA helicoidal envolto por bicamada lipídica (MANANDHAR, et al., 2022).

A etiologia atualmente aceita para a disseminação do SARS Cov-2 no organismo é a sua ancoragem nas células com expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) e da atualmente descrita por Manandhar et al. (2022) a serina protease transmembrana tipo II (TMPRSS2), sendo a primeira prevalentemente presente nas células do epitélio voltado para o espaço extracorporal e a segunda presente no epitélio pulmonar.

Desta forma, a TMPRSS2 funciona como ponto de clivagem e aporte para a glicoproteína Spyke (S), presente na cápsula viral do coronavírus, permitindo sua entrada no meio celular (ARAÚJO, et al., 2020). Concomitantemente, a S-glicoproteína, se liga a ECA-2, possibilitando assim sua replicação no organismo do hospedeiro. Esta enzima, por sua vez, presente em uma gama extensa de células no organismo humano, possui forte influência na sucessão da infecção, especialmente para o ponto de vista odontológico, onde se apresenta fortemente nas células mucocutâneas. Assim, servindo como porta de entrada primária para o vírus (SRINIVASAN, et al., 2021).

Isto posto, a alta taxa da enzima conversora de angiotensina 2 expressa nas células epiteliais, das células ductais das glândulas salivares e nas células alveolares do pulmão, sugerem a evolução da infecção por estes meios tal qual a gravidade do processo patogênico. Nos estudos relatados por Xu et al. (2020) a alta prevalência da ECA-2, sugere a mucosa oral e as glândulas

salivares como reservatórios para o vírus do covid-19, com resultado positivo para o vírus nos esfregaços extraídos dos infectados por até 25 dias após a infecção.

Após a instalação do vírus no organismo do hospedeiro, a infecção evolui sistemicamente, podendo ser assintomática ou sintomática, intensificada pela tempestade de citocinas inflamatórias, associadas por Araújo et al. (2020), com a enzima conversora de angiotensina 2 devido sua relação com a produção de interleucinas (IL) 1 e 6 e fator de necrose tumoral (TNF α). Ativadas, conseqüentemente devido ao contágio pelo covid-19, tendo potencial de conduzir a sintomas de médio a grave, evoluindo para a síndrome respiratória aguda grave (SARS), que em alguns casos exige a hospitalização e auxílio mecânico respiratório, devido ao comprometimento pulmonar gerado (LÓPEZ, et al., 2021).

Logo, apesar dos limitados estudos, restritos a estudos transversais, metanálises, relatos de caso e cartas ao editor, estes indicam a intrínseca relação entre a infecção pelo coronavírus com os processos patogênicos de origem oportunista, dado o imunocomprometimento gerado pelo SARS, assim como o agravamento de doenças preexistentes na cavidade oral, como resultado à destruição das células epiteliais a qual o vírus se liga (KOHANSZKY, et al., 2020).

Assim, conforme descrito por López et al. (2021) os canais orais, nasais e orofaríngeos servem maioritariamente como zona de alojamento viral nas primeiras semanas de infecção, seguindo para a via pulmonar. A língua, as glândulas salivares, assoalho de boca e mucosa oral apresentam alta incidência de ECA-2, favorecendo o tropismo dessas células com o coronavírus, aumentando a suscetibilidade destes tecidos. Isto posto, é possível observar assim, a correlação da colonização, por exemplo, das células basais da papila gustativa presentes na língua, com a ageusia demonstrada por alguns pacientes, devido a exacerbada resposta inflamatória gerada pela infecção pelo covid-19 (LÓPEZ et al., 2021; HALBOUB, et al., 2020; KOHANSZKY et al., 2020).

Portanto, muitas coinfeções se desenvolvem a partir da idiosincrasia gerada pelo covid-19, dentre os quais os relatos das lesões fundamentais sugerem ulcerações, erosões, bolhas, vesículas purulentas, língua fissurada e/ou despapilada, pigmentação, mácula, pápula, lesões hemorrágicas, edema, petéquias, halitose, necrose, placa esbranquiçada e sangramento espontâneo (IRANMESH, et al., 2020).

Muitas destas lesões foram associadas a patologias específicas, variando assim sua forma e conduta terapêutica. Os processos patológicos aqui abordados – sendo eles: candidíase oral,

lesões herpetiformes e zosteriformes, lesões tipo eritema multiforme (EM), síndrome de Sweet atípica, doença semelhante à de Kawasaki (DK) e síndrome inflamatória intestinal multissistêmica (MIS-C), doença periodontal necrosante (NDP), líquen plano oral (LPO), ageusia/disgeusia e mucosite oral, que seguirão em consonância com os processos patogênicos apresentados por Iranmanesh et al. (2020), Chakraborty et al. (2021), Srinivasan et al. (2021) e Aragonese et al. (2021).

Diversos estudos discutiram os diversos tipos de manifestações orais associadas, direta ou indiretamente à infecção por SARS-CoV-2 conforme é elencado na Tabela 1. Zarch et al. (2020) evidencia múltiplas causas para as lesões orais relacionadas ao coronavírus e o desempenho do sistema imunológico é imprescindível para sua evolução e resolução.

Tabela 1 Síntese de artigos sobre manifestações orais do covid-19

Autor, ano	Manifestação oral	País	Nº de manifestação / Tamanho da amostra	Gênero (Mas/Fem)	Idade média (anos)	Desenho de estudo
RAMIRES et al.; 2021	Úlcera hemorrágica labial	Brasil	1/1	Feminino	50	Relato de caso
BELTRAN-COBE RLLINI; 2020	Alteração em paladar	Espanha	28/79	48M / 31F	61,6	Controle de caso / Auto relatado
AL-KHANATI; 2020	Estomatite aftosa / paciente intubado	Síria	1/1	Masculino	24	Relato de caso
ZARCH et al.; 2020	Lesões vesiculares	Irã	1/1	Feminino	56	Relato de caso / revisão sistemática

JIMENEZ-CAUHE; 2020	Máculas e petéquias palatinas	Espanha	4/4	4F	66,7	Série de casos / lesões semelhante a EM
GHERLONE et al.; 2021	Ectasia glandular	Itália	46/122	91M / 31F	62,5	Estudo de coorte retrospectivo e prospectivo
ERBAS et al.; 2022	Queilite, ageusia/disgeusia, úlcera.	Turquia	59	35M / 24F	28	Estudo transversal / Inquérito auto relatado
SCHIRINZI et al.; 2020	Alteração de paladar	Itália	80/86	58M / 28F	66,5	Corte transversal
RIAD et al.; 2021	Candidíase oral	Rep. Tcheca	3/3	3F	50,3	Série de casos / revisão sistemática
SANTOS et al.; 2021	Alteração de paladar e lesão de mucosa oral	Brasil	59.998 /64.876	NR	NR	Revisão sistemática viva
CORCHUELO et al.; 2020	Placa eritematosa e pigmentação marrom	Colômbia	1/1	Feminino	40	Relato de caso
EL. KADY et al.; 2021	Lesão mucosa oral	Egito	36/58	31M / 27F	De 18 – 46	Estudo transversal / inquérito auto relatado
DOS SANTOS et al.; 2020	Placa branca em dorso de língua / paciente intubado	Brasil	1/1	Masculino	67	Relato de caso / Lesão HSV associada à VM
CARRERAS-PRESAS et al.; 2020	Úlcera e lesões erosivas orais	Espanha	3/3	2M / 1F	59,6	Série de casos – 2 casos de HSV e

						um semelhante a EM
HALBOUB et al.; 2020	Lesão da mucosa oral	Arábia y	25/25	13M / 16F	De 6 – 77	Revisão sistemática
TEIXEIRA et al.; 2021	Lesões ulceradas com crosta enegrecida	Brasil	3/3	1M / 2F	70,3	Série de casos
SANIASIAYA et al.; 2021	Alteração de paladar	Malásia	14.087 /29.349	10.565M /18.783F	NR	Revisão sistemática e metáanálise
WU et al.; 2021	Úlceras orais	Taiwan	51/51	23M / 28F	41,4	Série de casos
NEJABI et al.; 2021	Úlcera de língua	China	1/1	Masculino	62	Relato de caso
RIAD-KASSEM et al.; 2020	Úlcera em língua	Rep. Tcheca	26/26	9M / 17F	36,8	Série de casos
SAKAIDA et al.; 2020	Erosão em mucosa bucal e labial	Japão	1/1	Feminino	52	Relato de caso

Abreviatura: EM, eritema multiforme; HSV, herpes vírus simples; VM, ventilação mecânica; NR, não relatado.

Como é possível observar na Tabela 1, as manifestações orais mais comuns são decorrentes da alteração de paladar (93,4%) e por úlcera e erosão (6,3%), sendo os outros, em questão de quantitativo, ínfimos em relação às proporções apresentadas. Isto pode estar relacionado à alteração de paladar ser um indicativo subjetivo em relação às demais patologias

apresentadas. Sendo assim, é possível considerar a úlcera e a erosão as lesões fundamentais procedentes de alterações patológicas, mais comumente desenvolvidas.

3 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Para esta revisão, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados LILACS, PUBMED, SCIELO, WILEY, BVSALUD e SCHOLAR GOOGLE para a busca de literatura cinzenta. Uma busca manual foi realizada utilizando-se das seguintes palavras-chaves: “oral manifestation”, “oral injuries”, “Covid-19”, “coronavirus”, “SARS-CoV-2”, “erythema multiforme”, “kawasaki disease”. Estas locuções foram empregadas mescladas entre si ou aplicadas separadamente.

Para a inclusão dos artigos não foi delimitado idioma ou país, sendo o mais prevalente o inglês e países oriundos da Ásia, respectivamente. Desta forma, algumas pesquisas foram eleitas com divulgação de no máximo 3 anos, ou seja, dos anos de 2019 a 2022, visto a hodiernidade das informações sobre o covid-19, principalmente quando relativa a saúde bucal. Os estudos incluem cartas ao editor, relatos e séries de caso, estudos transversais retrospectivos e prospectivos, revisões sistemáticas e metanálises; Todos eles correlacionando o coronavírus às patologias de aspecto oral, tanto direta quanto indiretamente. Após a investigação nas bases de dados com as seguintes expressões, foram encontrados um total de 26.372 artigos. Após a aplicação dos filtros restaram 997, os quais após a análise manual do nome e resumo foram selecionados 62 artigos para serem lidos na íntegra, dos quais 54 foram selecionados para elaboração desta revisão. Os critérios de exclusão para os artigos foram aqueles que se adequassem ao tema a partir da leitura do resumo e discussão. Não obstante, no decorrer da construção, foram ainda selecionados mais 9 artigos complementares.

4 DISCUSSÃO

Toader et al. (2022) expõe que as reações mucocutâneas expressas devido a infecção por coronavírus, apesar de todo estudo relacionado a este vírus, é pouco conhecido e o significado do diagnóstico relacionado a tais lesões, uma incógnita. Uma das hipóteses sugeridas para, são de citopatogenicidade direta por células ao qual possui específico tropismo, como os queratinócitos, evidenciados por Santos et al. (2020) em seu estudo sobre a imunopatogênese do covid-19. Esta hipótese explica algumas das manifestações orais relacionadas a processos inflamatórios, juntamente com a disgeusia e ageusia apresentada por alguns pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, dada a quantidade de queratinócitos presentes na língua e na mucosa oral.

Igualmente, há ainda a manifestação de lesões associadas à reação hiper inflamatória, compatível com a tempestade de citocinas (HUBICHE et al., 2020; WU et al., 2021; TOADER et al., 2022), afetando principalmente os monócitos, especialmente macrófagos e células T, através das ILs e TNF α . Estes fatores tornam visíveis a relação, segundo Brandini et al. (2021), de processos patogênicos inflamatórios reativos, como a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C), também relatado por Ciftdogan et al. (2022) em um estudo com 614 crianças de 7 a 14 anos, onde 45,1% apresentavam MIS-C. Nela, foi possível observar a relação do desenvolvimento mucocutâneo das lesões com as alterações imunológicas ocorridas durante a progressão da doença.

Assim, é possível observar que as manifestações orais decorrentes do covid-19, podem manifestar-se de inúmeras formas e são, em sua maioria, associadas a alterações vasculares com presença de trombo (TOADER, et al., 2022; FARID, et al., 2021; FLORES et al., 2021; KAYA, et al., 2020). Da mesma forma, lesões infecciosas de origem oportunistas foram recorrentes, podendo ser observadas de forma leve à grave, dependendo do nível de comprometimento humoral (AL-KHANATI, et al., 2020).

Posto isso, Rocha et al. (2020) expõe o enantema oral como uma lesão inespecífica com possíveis diagnósticos diferenciais para diversos tipos de patologias orais associadas. Sendo elas, em sua maioria, as doenças virais causadas pela família do herpesvírus, especialmente ao herpes simples (HSV) e herpes zoster (VZV).

Assim, Iranmanesh et al. (2020) observou em seu estudo que as lesões herpéticas aparecem usualmente como “como úlceras múltiplas, dolorosas, bilaterais, arredondadas e

cinza-amareladas, com borda eritematosa nas mucosas queratinizada e não queratinizada”. Esse tipo de infecção é habitual em pacientes imunossuprimidos, corroborando assim o estabelecimento deste tipo de processo patológico (KOHANSZKY et al., 2020). Já o VZV, se caracteriza por lesões semelhantes às lesões herpéticas, unilateralmente ao local onde o gânglio aloja o reservatório viral. No caso de VZV atípico de uma mulher de 54 anos, relatado por Mohaghegh et al. (2022), a disseminação das lesões orais foi associada à vasculite linfocítica e microtrombos desencadeados pelo SARS-Cov-2, levando a sepse da paciente e posterior óbito por parada cardíaca.

De natureza igual, às lesões induzidas por *Candida albicans* têm mostrado-se um fator importante de manifestações orais. Sumariamente, se desenvolvem como placas brancas destacáveis e áreas eritematosas em toda cavidade oral, de origem fúngica (RIAD et al., 2021). Os autores relacionam o desenvolvimento das lesões, tanto com a covid-19 como com a presença de doenças crônicas de origem sistêmica. Salehi et al. (2020), no estudo com pacientes 65 pacientes iranianos hospitalizados com candidíase oral, em decorrência da idade e imunocomprometimento, associa ainda a “antibioticoterapia de amplo espectro, linfocitopenia, internação em UTI, uso de corticosteroides sistêmicos e ventilação mecânica foram documentados como os fatores mais frequentes” que induziram candidíase em pacientes com coronavírus (SALEHI et al., 2020).

Contudo, a maior parte das relações do covid às lesões orais foram causas sugestionadas pela reação inflamatória sistêmica gerada pelo vírus. Este tipo de hipótese se exemplifica através dos vários casos relatados de doença periodontal necrotizante (NDP) em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (PATEL et al., 2020). Brandini et al. (2021) apresenta a existência de TPMRSS2 no epitélio sulcular, trazendo a tona uma possível predileção do coronavírus pelas células que compõe este tecido, podendo levar a deformação tecidual e, por conseguinte úlceras gengivais. Apesar disso, o escasso número de estudos não permite supor se a NDP é resultado de uma infecção local do vírus ou resposta tecidual dos distúrbios sistêmicos ocasionados (BRANDINI et al., 2021).

A NDP caracteriza-se por manifestar-se como gengiva inserida eritematosa e edemaciada, com papilas interdentes necróticas e perda de morfologia anatômica (PATEL et al., 2020). Este tipo de lesão associada a covid, apresenta-se de forma aguda e como uma reação exacerbada ao biofilme pré-existente e as condições inflamatórias do tecido, aumentadas sistemicamente, devido

a atividade viral. No relato de Patel et al. (2020), a paciente relatou pirexia três dias antes de relatar a manifestação da doença periodontal, e após esse período, durante o exame clínico, foi possível observar linfadenopatia submandibular bilateral associado ao sangramento gengival que, dado o artigo é possível conjecturar ser de caso agudo e repentino, levando assim a conclusão da relação da doença com a infecção por SARS-CoV-2.

Outras duas doenças que têm sido extensivamente associadas ao sintoma inflamatório generalizado correlacionado à tempestade de citocinas decorrente do coronavírus é a doença de Kawasaki (DK) e a síndrome inflamatória intestinal multissistêmica em crianças (MIS-C), que tem sido relacionada a DK, porém ambas de etiologia desconhecidas (BARBOZA et al., 2021). A sintomatologia da DK, apesar de inespecífica, inclui pirexia contínua por mais de 5 dias, exantema, linfadenopatia cervical e o sinal patognomônico mais recorrente, a “língua em morango”. A MIS-C começou a ser relatada após o início da infecção por covid-19, com características sintomatológicas semelhantes à DK (CIFTDOGAN et al., 2022), porém com envolvimento cardíaco aumentado. Entre as manifestações substanciais de importância para este artigo, de acordo com Campos et al. (2020), está a mucosite oral.

Concomitantemente, houve também o relato de lesões do tipo eritema multiforme (EM), descritos como “vesículas orais, gengivite descamativa, máculas eritematosas, erosões e queilite dolorosa com crosta hemorrágica” (IRANMANESH et al., 2020), associadas aos sinais dermatológicos patognomônicos de lesões em alvo na derme (CAUHE et al., 2020). De modo semelhante, a síndrome de Sweet atípica foi escassamente mencionada pelos autores, e sua manifestação oral ocorreu em somente 2-12% dos casos de acordo com Vural et al. (2020). Esse tipo de lesão se manifesta de forma ulcerativa na mucosa oral, e sua relação é intimamente relacionada à leucocitose e reação inflamatória sistêmica. A explicação etiológica para ambas as lesões é de reação hiper inflamatória resultantes do covid, como foi possível observar no relato do terceiro caso da doutora Carreras-Presas et al. (2020), sobre paciente idosa, com histórico de comorbidade e internada por covid, que posteriormente desenvolveu lesões em alvo na pele e vesículas bolhosas na mucosa oral, biopsiada e subsequentemente diagnosticada com EM.

Outrossim, uma das manifestações orais mais comuns durante a pandemia por covid-19 foi a ageusia ou hipogeusia, sendo definida como perda total ou parcial do paladar (FARID et al., 2021; KAYA et al., 2020; IRANMANESH et al., 2020) e muito ainda há para ser esclarecido sobre essa questão. Alguns autores conectam este distúrbio gustativo com a propensão do vírus

pelas células orais, devido à sua afinidade por receptores ECA-2 e TPMRSS2 presentes nestas células. Klopfenstein et al. (2022), em seu estudo sobre a duração do estado de ageusia e hipogeusia em pacientes pós-infectados por covid, expõe que em 30% dos casos esta evidência está confirmada, e o fator ainda não é completamente elucidado, porém supõe-se que seja por rebote no depósito do vírus local ou por outras infecções associadas.

Houve também o relato de desenvolvimento de líquen plano associado a administração da vacina para covid-19 (QUATTRINI et al., 2021; BABAZADEH et al., 2022). O líquen plano é uma doença autoimune por produção de imunoglobulinas do tipo IgE, contra os queratinócitos das camadas basais dos tecidos epiteliais. Na cavidade oral é possível as estrias de Wickham, lesões reticulares esbranquiçadas, normalmente presentes na mucosa jugal (NEVILLE et al., 2016). No caso relatado por Quattrini et al. (2021) a paciente de 83 anos, desenvolveu as lesões 48 horas após a administração da vacina Pfizer contra covid. Essa possuía histórico de psoríase palmo-plantar, sendo estes os locais primários de desenvolvimento das lesões; enquanto no relato de Babazadeh et al. (2022), a paciente de 52 anos, sem histórico prévio significativo de doença, desenvolveu o líquen plano após a segunda dose da vacina Sinopharm.

Deste modo, é possível relacionar o desenvolvimento do líquen plano com a vacina contra SARS-CoV-2, como sendo fator primário de desenvolvimento da doença (BABAZADEH et al., 2022) ou como desencadeador de fatores predisponentes (QUATTRINI et al., 2021). Essa relação já foi anteriormente relatada por outras vacinas, como no caso da vacinação contra HBV (REBORA et al., 1999). O mecanismo fisiopatológico decorrente, descrito por Babazadeh et al. (2022), é a ativação dos linfócitos T desencadeada pela vacina e pelo aumento das interleucinas, provocado por ela, levando assim à estimulação reativa do líquen plano.

Por fim, menções a lesões inespecíficas com características sintomatológicas descritas como ulcerações em toda a cavidade oral e mucosa labial, com focos hemorrágicos e crostas enegrecidas, endurecidas, sanguinolentas e altamente dolorosas, extensivamente descritas como mucosite oral. Esse tipo de lesão vem sendo associada a tratamentos quimio e radioterápicos para carcinomas (LIU et al., 2021), porém constituem lesões decorrentes de danos gerados no epitélio, em que se há dano ao DNA celular e posteriormente, apoptose das mesmas por sinais teciduais. Este tipo de lesão oral foi correlacionada a covid-19 no caso de Bowe et al. (2021) em um paciente com 14 anos, com lesões oculares e genitais concomitantes. Em casos de covid-19, a hipótese mais provável tem sido de dano tecidual gerado pelo vírus durante sua infecção, devido

sua prevalência na cavidade oral tais quais a alta expressão de ECA-2 na mucosa oral (REIS, et al., 2021).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, as manifestações orais associadas à covid-19 foram relatadas por diversos autores que corroboram que a covid-19, devido seu tropismo pelas células que expressam ECA-2 e TPMRSS2 em suas membranas, em especial os queratinócitos, funcionam como reservatório para o vírus, estimulando assim diversas alterações teciduais, podendo levar ao adoecimento. Tais danos, podem conduzir inúmeras ocorrências como coinfeções secundárias, reações hiperinflamatórias e até mesmo reações autoimunes. No entanto, o número de estudos desenvolvidos sobre ainda é diminuto e muito há para ser elucidado, para que se cheguem a conclusões definitivas sobre o diagnóstico e como proceder os respectivos tratamentos para tais manifestações.

6 REFERÊNCIAS

- ABDELMASSIH, A. *et al.* The forgotten oral microbial transplantation for improving the outcomes of COVID-19. **New Microbes and New Infections**, v. 43, p. 100923, 1 set. 2021.
- AKBARI, H. *et al.* The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **Life Sciences**, v. 258, p. 118167, 1 out. 2020.
- AL-KHANATI, N. M. *et al.* Aphthous-like stomatitis of COVID-19 patients. **Brazilian Journal of Oral Sciences**, v. 19, p. e201354–e201354, 4 nov. 2020.
- ARAGONESES, J. *et al.* Oral Manifestations of COVID-19: Updated Systematic Review With Meta-Analysis. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 1423, 25 ago. 2021.
- ARAÚJO, I. G.; MORAIS, A. C. L. N. DE. Fusion of the new coronavirus (SARS-CoV-2) in human cells: the role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ECA2) and Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2). **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 3, n. 0, 18 maio 2020.
- BABAZADEH, A. *et al.* COVID-19 vaccine-related new-onset lichen planus. **Clinical Case Reports**, v. 10, n. 2, p. e05323, 1 fev. 2022.
- BARBOZA, J. J. *et al.* Kawasaki disease, Kawasaki-like disease, and MIS-C associated with COVID-19 in children: Systematic review. **Infectio**, v. 26, n. 2, p. 137–144, 2022.
- BELTRÁN-CORBELLINI *et al.* Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case–control study. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 9, p. 1738–1741, 1 set. 2020.
- BOWE, S. *et al.* Reactive infectious mucocutaneous eruption in children diagnosed with COVID-19. **Pediatric Dermatology**, v. 38, n. 5, p. 1385–1386, 1 set. 2021.
- BRANDINI, D. A. *et al.* Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 6, p. e2226, 1 nov. 2021.
- CAMPOS, R. L. *et al.* Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporariamente associado ao COVID-19 Resumo Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) temporally related to SARS-CoV-2 Endereço para correspondência. v. 2020, [s.d.].
- CAPOCASALE, G. *et al.* How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive narrative review about oral involvement of the disease. **Clinical and Experimental Dental Research**, v. 7, n. 1, p. 101–108, 1 fev. 2021.
- CHAKRABORTY, T. *et al.* A Review of Prolonged Post-COVID-19 Symptoms and Their Implications on Dental Management. **International Journal of Environmental Research and Public Health 2021, Vol. 18, Page 5131**, v. 18, n. 10, p. 5131, 12 maio 2021.
- CIFTDOGAN, Y. D. *et al.* COVID-19 associated multisystemic inflammatory syndrome in 614 children with and without overlap with Kawasaki disease-Turk MIS-C study group. **European Journal of Pediatrics**, v. 29, p. 1–13, 7 fev. 2022.

- CORCHUELO, J.; ULLOA, F. C. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 100, p. 154–157, 1 nov. 2020.
- DE SOUSA, F. A. C. G.; PARADELLA, T. C. Considerations on oral manifestations of COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 2, p. 667–668, 1 fev. 2021.
- EL KADY, D. M. *et al.* Oral manifestations of COVID-19 patients: An online survey of the Egyptian population. **Clinical and experimental dental research**, v. 7, n. 5, p. 852–860, 1 out. 2021.
- ERBAŞ, G. S. *et al.* COVID-19-related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2 patients: a systematic review. **International Journal of Dermatology**, v. 61, n. 1, p. 20–32, 1 jan. 2022.
- FALLER, E. *et al.* Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in an adult. **BMJ Case Reports**, v. 14, n. 7, 23 jul. 2021.
- FARID, H. *et al.* Oral manifestations of Covid-19-A literature review. **Reviews in Medical Virology**, v. 32, n. 1, p. e2248, 1 jan. 2022.
- FLORES, R. G.; RODRÍGUEZ, G. Z. Implicaciones bucales por COVID-19. Revisión de tema. **Odontología Sanmarquina**, v. 23, n. 4, p. 419–423, 13 nov. 2020.
- GHERLONE, E. F. *et al.* Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19. **Journal of dental research**, v. 100, n. 5, p. 464–471, 1 maio 2021.
- HALBOUB, E. *et al.* Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. **Brazilian Oral Research**, v. 34, 30 out. 2020.
- HUBICHE, T. *et al.* Clinical, Laboratory, and Interferon-Alpha Response Characteristics of Patients With Chilblain-like Lesions During the COVID-19 Pandemic. **JAMA Dermatology**, v. 157, n. 2, p. 202–206, 1 fev. 2021.
- IRANMANESH, B. *et al.* Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. **Dermatologic Therapy**, v. 34, n. 1, p. e14578, 1 jan. 2021.
- JANG, Y. *et al.* Olfactory and taste disorder: The first and only sign in a patient with SARS-CoV-2 pneumonia. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 9, p. 1103–1103, 1 set. 2020.
- JIMENEZ-CAUHE, J. *et al.* Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. **Clinical and experimental dermatology**, v. 45, n. 7, p. 892–895, 1 out. 2020.
- KAYA, G. *et al.* Clinical and Histopathological Features and Potential Pathological Mechanisms of Skin Lesions in COVID-19: Review of the Literature. **Dermatopathology 2020, Vol. 7, Pages 3-16**, v. 7, n. 1, p. 3–16, 30 jun. 2020.
- KLOPFENSTEIN, T. *et al.* Third of patients have gustatory dysfunction 9 months after SARS-CoV-2 infection: the ANOSVID study. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 0, n. 0, mar. 2022.
- LIU, S. *et al.* Status of Treatment and Prophylaxis for Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 752, 18 mar. 2021.

LÓPEZ, L. Á. *et al.* Papel de los tejidos orales durante la infección por SARS-CoV-2. **Revista de la Asociación Dental Mexicana**, v. 78, n. 3, p. 167–175, 2021.

MANANDHAR, S. *et al.* Identification of novel TMPRSS2 inhibitors against SARS-CoV-2 infection: a structure-based virtual screening and molecular dynamics study. **Structural Chemistry**, v. 1, p. 1–13, 23 mar. 2022.

MARTÍN CARRERAS-PRESAS, C. *et al.* Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. **Oral Diseases**, v. 27, n. S3, p. 710–712, 1 abr. 2021.

MOHAGHEGH, F.; HATAMI, P.; ARYANIAN, Z. Case of atypical disseminated herpes zoster in a patient with COVID-19: A diagnostic challenge in COVID era. **Clinical Case Reports**, v. 10, n. 2, p. e05342, 1 fev. 2022.

NEJABI, M. B. *et al.* Tongue ulcer in a patient with COVID-19: a case presentation. **BMC Oral Health**, v. 21, n. 1, p. 1–5, 1 dez. 2021.

NEMETH-KOHANSZKY, M. E.; MATUS-ABÁSULO, C. P.; CARRASCO-SOTO, R. R. Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. **International journal of odontostomatology**, v. 14, n. 4, p. 555–560, dez. 2020.

Neville, B. W., ALLEN C.M., DAMM D.D., et al. Patología oral & maxilofacial. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. **Elsevier**. 2016.

OMS. World Health Organization, coronavirus (covid-19) dashboard. 16 June 2022. Disponível em: covid19.who.int/. Acesso em: 14 de Abril de 2022.

PATEL, J.; WOOLLEY, J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. **Oral diseases**, v. 27 Suppl 3, n. S3, p. 768–769, 1 abr. 2021.

QUATTRINI, L. *et al.* New onset of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema and palmoplantar psoriasis flare-up after Sars-Cov-2 vaccination. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 11, p. e727–e729, 1 nov. 2021.

RAMIRES, M. C. C. H. et al. A combination of phototherapy modalities for extensive lip lesions in a patient with SARS-CoV-2 infection. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 33, p. 102196, 1 mar. 2021.

REBORA, A. *et al.* Lichen planus as a side effect of HBV vaccination. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 198, n. 1, p. 1–2, 1999.

REIS, V. P. *et al.* An integrative review of oral manifestations in patients with COVID-19: signs directly related to SARS-CoV-2 infection or secondary findings? **International Journal of Dermatology**, v. 61, n. 3, p. 278–290, 1 mar. 2022.

RIAD, A. *et al.* Oral candidiasis of COVID-19 patients: Case report and review of evidence. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 6, p. 1580–1584, 1 jun. 2021.

RIAD, A. *et al.* Tongue ulcers associated with SARS-CoV-2 infection: A case series. **Oral diseases**, v. 28 Suppl 1, n. S1, p. 988–990, 1 abr. 2022.

- ROCHA, B. A. *et al.* Viral enanthema in oral mucosa: A possible diagnostic challenge in the COVID-19 pandemic. **Oral Diseases**, v. 27, n. S3, p. 776–778, 1 abr. 2021.
- ROKNI, M.; GHASEMI, V.; TAVAKOLI, Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. **Reviews in medical virology**, v. 30, n. 3, 1 maio 2020.
- SAKAIDA, T. *et al.* Unique skin manifestations of COVID-19: Is drug eruption specific to COVID-19? **Journal of Dermatological Science**, v. 99, n. 1, p. 62–64, 1 jul. 2020.
- SALEHI, M. *et al.* Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. **Mycoses**, v. 63, n. 8, p. 771–778, 1 ago. 2020.
- SANIASIAYA, J.; ISLAM, M. A.; ABDULLAH, B. Prevalence and Characteristics of Taste Disorders in Cases of COVID-19: A Meta-analysis of 29,349 Patients. **Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 165, n. 1, p. 33–42, 1 jul. 2021.
- SANTOS A. T. *et al.* Cap. 5 Imunopatogênese da COVID-19. [s.d.].
- SANTOS, J. *et al.* Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 97, p. 326–328, 1 ago. 2020.
- SANTOS, J. *et al.* Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A 6-Month Update. **Journal of dental research**, v. 100, n. 12, p. 1321–1329, 1 nov. 2021.
- SCHIRINZI, A. *et al.* New insights in laboratory testing for COVID-19 patients: Looking for the role and predictive value of human epididymis secretory protein 4 (HE4) and the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract. **Microorganisms**, v. 8, n. 11, p. 1–15, 1 nov. 2020.
- SRINIVASAN, M. *et al.* COVID-19 and Saliva: A Primer for Dental Health Care Professionals. **International Dental Journal**, v. 71, n. 1, p. 5–8, 1 fev. 2021.
- TAŞKIN, B. *et al.* Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet’s syndrome. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n. 10, p. e534–e535, 1 out. 2020.
- TEIXEIRA, I. S. *et al.* Photobiomodulation therapy and antimicrobial photodynamic therapy for orofacial lesions in patients with COVID-19: A case series. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 34, 1 jun. 2021.
- TOADER, M. *et al.* Mucocutaneous lesions associated with SARS-CoV-2 infection (Review). **Experimental and therapeutic medicine**, v. 23, n. 4, 3 fev. 2022.
- WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 17 mar. 2020.
- WU, D.; YANG, X. O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 53, n. 3, p. 368–370, 1 jun. 2020.

WU, Y. H. *et al.* Review of oral ulcerative lesions in COVID-19 patients: A comprehensive study of 51 cases. **Journal of Dental Sciences**, v. 16, n. 4, p. 1066–1073, 1 out. 2021.

XU, H. *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science** 2020 12:1, v. 12, n. 1, p. 1–5, 24 fev. 2020.

ZARCH, E. R.; HOSSEINZADEH, P. COVID-19 from the perspective of dentists: A case report and brief review of more than 170 cases. **Dermatologic Therapy**, v. 34, n. 1, p. e14717, 1 jan. 2021.