

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

**Ester de Matos Silva**

**Manifestações orais como indicadores clínicos da COVID-19: uma revisão de  
literatura**

Governador Valadares

2024

**Ester de Matos Silva**

**Manifestações orais como indicadores clínicos da COVID-19: uma revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Odontologia, do Instituto de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda de Oliveira Bello Corrêa

Governador Valadares

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Silva, Ester de Matos.

Manifestações orais como indicadores clínicos da COVID-19 : uma revisão de literatura / Ester de Matos Silva. -- 2024.  
32 f. : il.

Orientador: Fernanda de Oliveira Bello Corrêa  
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Faculdade de Odontologia, 2024.

1. Manifestações bucais. 2. COVID-19. 3. SARS-COV-2. I. Corrêa, Fernanda de Oliveira Bello, orient. II. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

**Ester de Matos Silva**

**Manifestações orais como indicadores clínicos da COVID-19: uma revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Odontologia, do Instituto de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Aprovada em 19 de setembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Fernanda de Oliveira Bello Corrêa – Orientador(a)  
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares

\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Ana Emília Farias Pontes  
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares

\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Rose Mara Ortega  
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda de Oliveira Bello Correa, Professor(a)**, em 19/09/2024, às 15:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Emilia Farias Pontes, Professor(a)**, em 19/09/2024, às 15:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rose Mara Ortega, Professor(a)**, em 19/09/2024, às 15:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Uffj ([www2.uffj.br/SEI](http://www2.uffj.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1962619** e o código CRC **985070B1**.

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, em seguida aos meus pais, irmã e cunhado, além de todos os outros familiares que acreditaram em mim. Foram minha inspiração e sempre estiveram ao meu lado, incentivando o meu crescimento pessoal e profissional, me dando forças para jamais desistir.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida, que conceberam as graças que foram fundamentais no desenvolvimento de cada etapa deste trabalho.

Agradeço também à minha orientadora, Fernanda Bello, por todo apoio, paciência e por me guiar ao longo deste trabalho. Muito obrigada por sua dedicação e por todos os ensinamentos durante a graduação, que ajudaram no desenvolvimento do trabalho e enriqueceram minha formação acadêmica e profissional.

Aos professores que passaram por mim, pelas contribuições valiosas durante todo o curso, por compartilharem seus conhecimentos e enriquecerem meu aprendizado.

Aos meus pais, Ana Rita e Sebastião, à minha irmã Anaiara, ao meu cunhado Pedro e a minha tia Márcia, por todos momentos que deixaram a vida mais leve, por todo incentivo, pelo amor incondicional, compreensão e apoio durante toda a faculdade, permitindo que eu jamais desistisse do meu sonho.

Por fim, agradeço a todos os que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, amigos e demais profissionais da Universidade Federal de Juiz de Fora - *campus* Avançado de Governador Valadares.

Deixo aqui registrado minha gratidão a todos os envolvidos. Muito obrigada!

## RESUMO

Uma série de epidemias virais emergiram durante o último século, sendo a mais recente a do SARS-CoV-2, responsável pela pandemia da COVID-19, em 2020. A transmissão é através de gotículas salivares, aerossóis, ou contato com superfícies contaminadas, que se disseminam rapidamente a partir do momento da infecção. O vírus se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) para entrar na célula do hospedeiro. Inicialmente, a COVID-19 apresenta sintomas similares aos de outras infecções virais, podendo evoluir para quadros graves, com insuficiência respiratória, choque séptico ou até mesmo falência múltipla de órgãos e óbito. Juntamente a esses sintomas gerais, a literatura relata sinais de distúrbios quimiossensoriais na cavidade oral como uma possível apresentação clínica da COVID-19. A presente revisão de literatura tem o objetivo fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre as manifestações orais da COVID-19, investigar a prevalência, analisar a relação com a gravidade da doença e compreender os mecanismos fisiopatológicos, contribuindo assim para o avanço do conhecimento científico e para a melhoria dos cuidados de saúde relacionados à COVID-19. Três bancos de dados (PubMed, LILACS e SciELO) foram avaliados utilizando os descritores "oral manifestations and covid-19", e 575 artigos foram encontrados. Após criterioso processo de seleção, 27 estudos foram incluídos na revisão. Os principais mecanismos fisiopatológicos do vírus na apresentação das manifestações orais foram o estado hiperinflamatório e a infecção direta do vírus. Sendo as manifestações orais mais comuns úlceras e ulcerações, seguidas de xerostomia e alteração/perda do paladar. Comumente encontradas na língua, mucosa jugal, mucosa labial, palato e gengiva. Podendo o desenvolvimento das manifestações orais variar de acordo com a idade e a gravidade da doença. Conclui-se que as alterações orais podem complementar os sintomas conhecidos da COVID-19 e que a presença de sintomas orais não só ressalta a diversidade de apresentações clínicas da COVID-19, como também a importância de uma abordagem integrada para que se tenham mais evidências clínicas sobre a fisiopatologia das manifestações orais associadas à COVID-19.

**Palavras-chave:** Manifestações bucais; COVID-19; SARS-COV-2.

## ABSTRACT

A series of viral epidemics have emerged over the last century, the most recent being SARS-CoV-2, responsible for the COVID-19 pandemic in 2020. Transmission occurs through salivary droplets, aerosols, or contact with contaminated surfaces, which spread rapidly from the moment of infection. The virus binds to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) receptor to enter the host cell. Initially, COVID-19 presents symptoms similar to those of other viral infections, which can progress to serious conditions, with respiratory failure, septic shock or even multiple organ failure and death. Along with these general symptoms, the literature reports signs of chemosensory disturbances in the oral cavity as a possible clinical presentation of COVID-19. This literature review aims to provide a comprehensive and updated view of the oral manifestations of COVID-19, investigate the prevalence, analyze the relationship with the severity of the disease and understand the pathophysiological mechanisms, thus contributing to the advancement of scientific knowledge and to improve healthcare related to COVID-19. Three databases (PubMed, LILACS and SciELO) were evaluated using the descriptors "oral manifestations and covid-19", and 575 articles were found. After a careful selection process, 27 studies were included in the review. The main pathophysiological mechanisms of the virus in the presentation of oral manifestations were the hyperinflammatory state and direct infection by the virus. The most common oral manifestations were ulcers and ulcerations, followed by xerostomia and alteration/loss of taste. Commonly found on the tongue, jugal mucosa, labial mucosa, palate and gums. The development of oral manifestations may vary according to age and the severity of the disease. It is concluded that oral changes can complement the known symptoms of COVID-19 and that the presence of oral symptoms not only highlights the diversity of clinical presentations of COVID-19, but also the importance of an integrated approach to obtain more evidence clinics on the pathophysiology of oral manifestations associated with COVID-19.

**Keywords:** Oral manifestations; COVID-19; SARS-CoV-2.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Figura 1 | – Descrição do processo de seleção dos artigos para a revisão de literatura.....                                | 16 |
| Quadro 1 | – Hipóteses propostas de mecanismos para o desenvolvimento das manifestações orais relacionadas à COVID-19..... | 18 |
| Quadro 2 | – Distribuição de manifestações orais associadas à COVID-19.....  | 18 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|            |   |
|------------|---|
| COVID-19   | Doença por Coronavírus 2019   |
| ECA-2      | Enzima Conversora de Angiotensina 2                                 |
| LDH        | Desidrogenase Láctica   |
| MERS-CoV   | Síndrome Respiratória do Oriente Médio                              |
| OMS        | Organização Mundial da Saúde  |
| RT-PCR     | Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real de Transcrição Reversa |
| SARS-CoV-2 | Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave                  |
| SG         | Síndrome Gripal   |
| SARS       | Síndrome Respiratória Aguda Grave                                   |
| +ssRNA     | RNA de fita simples positiva  |
| UTI        | Unidade de Terapia Intensiva  |

## SUMÁRIO

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS.....</b>   | <b>14</b> |
| 2.1      | OBJETIVO ESPECÍFICOS .....  | 14        |
| <b>3</b> | <b>METODOLOGIA.....</b>   | <b>15</b> |
| <b>4</b> | <b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>   | <b>16</b> |
| 4.1      | COVID-19.....   | 16        |
| 4.2      | INTERAÇÃO DO SARS-CoV-2 - POSSÍVEIS VIAS FISIOPATOLÓGICAS<br>PARA AS MANIFESTAÇÕES ORAIS DA COVID-19..... | 18        |
| 4.3      | PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES ORAIS DA COVID-19.....   | 20        |
| <b>5</b> | <b>CONCLUSÃO .....</b>  | <b>29</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS .....</b>  | <b>30</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19, desencadeada pelo vírus SARS-CoV-2, continua a desafiar os sistemas de saúde globalmente desde sua detecção inicial em dezembro de 2019, em Wuhan, China. A rápida disseminação do vírus levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar oficialmente a situação como uma pandemia em março de 2020 (Ferreira *et al.*, 2023). Esta enfermidade, caracterizada por um período de incubação de 1 a 14 dias, tem sido associada a uma ampla gama de sintomas, sendo particularmente grave em indivíduos com idade avançada e condições médicas preexistentes, como hipertensão arterial, diabetes, doenças cardiovasculares e obesidade (Marouf *et al.*, 2021). A complexidade da COVID-19 reside também em suas manifestações clínicas, que vão além dos sistemas respiratório e neurológico, incluindo distúrbios que afetam a cavidade oral e suas estruturas.

O SARS-CoV-2, membro do gênero  $\beta$ -coronavírus, apresenta a proteína Spike como principal fator de virulência, facilitando sua entrada nas células hospedeiras ao se ligar aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). Este vírus, além de ser transmitido por gotículas de saliva, aerossóis e contato com superfícies contaminadas, tem sido reconhecido como causador de uma variedade de manifestações orais, incluindo perda de paladar (ageusia), ulcerações, xerostomia e outras condições como mucormicose e candidíase (Sukumar & Tadepalli, 2021; Muthyam *et al.*, 2022; Amorim *et al.*, 2020; Sinjari *et al.*, 2020; Martín *et al.*, 2021; Díaz, Jiménez, & Villarroel, 2022; Patel & Woolley, 2021). Estudos epidemiológicos têm destacado a incidência significativa de manifestações orais em pacientes com COVID-19, com sintomas que variam desde ageusia até lesões ulceradas na mucosa bucal (Binmadi *et al.*, 2022).

Portanto, este trabalho se propõe a elucidar e evidenciar a importância das manifestações orais como sintomas adicionais da COVID-19, ao lado das apresentações clínicas já bem estabelecidas, a fim de promover uma melhor compreensão dos potenciais efeitos adversos da doença. Por meio da análise crítica de estudos científicos recentes, pretende-se destacar as principais manifestações orais relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2, contribuindo assim para um melhor reconhecimento desses sintomas pelos profissionais de saúde e para uma abordagem mais abrangente e eficaz dos pacientes com COVID-19.

## 2 OBJETIVOS

Fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre as manifestações orais da COVID-19, contribuindo para o avanço do conhecimento científico nessa área e para a melhoria dos cuidados de saúde relacionados à pandemia.

### 2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

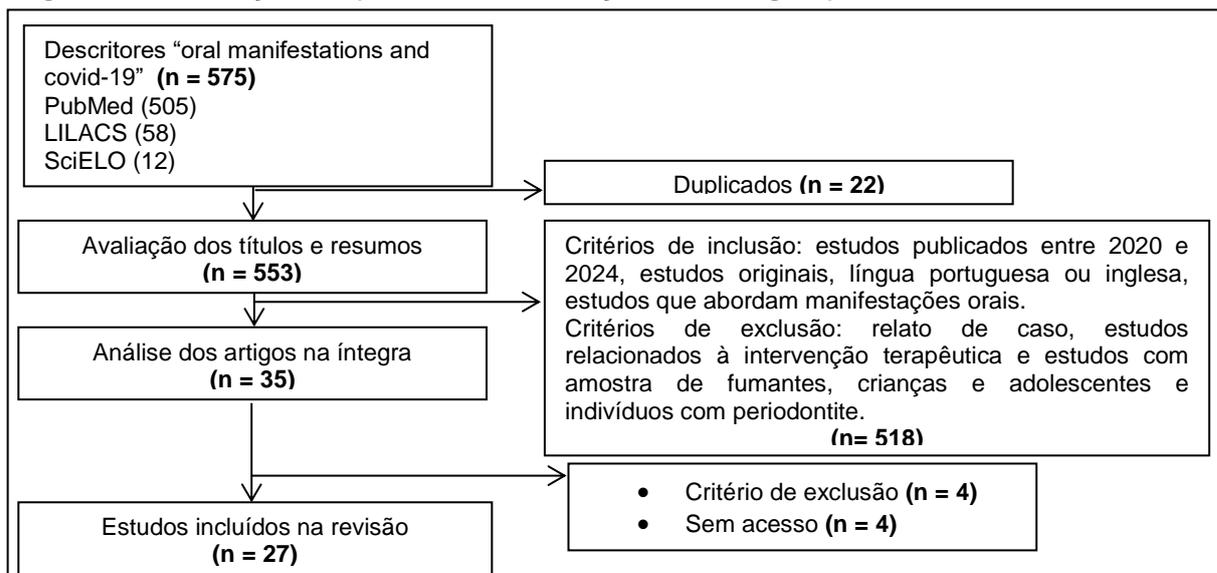
1. Explorar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às manifestações orais da COVID-19, incluindo a interação entre o vírus SARS-CoV-2 e as células hospedeiras na cavidade oral.
2. Avaliar a prevalência das manifestações orais da COVID-19, a fim de identificar possíveis variações.
2. Analisar a relação entre as manifestações orais da COVID-19 e a gravidade da doença.

### 3 METODOLOGIA

Essa revisão utilizou uma estratégia de busca que abrangeu três bancos de dados importantes: PubMed, LILACS e SciELO. O objetivo foi identificar estudos publicados entre 2020 e 2024 que abordassem as manifestações orais associadas à COVID-19. O descritor utilizado na busca foi "oral manifestations and covid-19". Inicialmente, a busca resultou em um total de 575 artigos, com a maioria proveniente da PubMed (505), seguida por LILACS (58) e SciELO (12). Para gerenciar os artigos, foi utilizada a plataforma online Rayyan para a seleção inicial e a exclusão de estudos duplicados, o que resultou na exclusão de 22 artigos duplicados, deixando 553 artigos para avaliação dos títulos e resumos.

Após a leitura de títulos e resumos, baseado nos critérios de inclusão, 35 estudos foram selecionados para uma análise mais aprofundada dos textos e um total de 27 estudos foram incluídos na revisão, como mostra o figura 1. Os critérios de inclusão foram: estudos publicados entre 2020 e 2024, estudos originais, língua portuguesa ou inglesa, estudos que abordam manifestações orais. Os critérios de exclusão utilizados foram: relato de caso, estudos relacionados à intervenção terapêutica e estudos com amostra de fumantes, crianças e adolescentes e indivíduos com periodontite.

Figura 1 - Descrição do processo de seleção dos artigos para a revisão de literatura.



Fonte: Elaborada pela autora (2024).

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

Ao compreender mais profundamente as manifestações orais da COVID-19, espera-se não apenas melhorar o diagnóstico precoce da doença, mas também fornecer “insights” valiosos sobre seu curso clínico e possíveis complicações. Além disso, ao reconhecer as manifestações orais como parte integrante do espectro clínico da COVID-19, podemos desenvolver estratégias de manejo e prevenção mais abrangentes, visando não apenas o controle da disseminação do vírus, mas também a melhoria da qualidade de vida e o bem-estar dos pacientes afetados. Portanto, esta revisão de literatura descreve as manifestações orais conhecidas da COVID-19, explora suas possíveis bases fisiopatológicas, mecanismos subjacentes e implicações clínicas. Assim, espera-se fornecer uma visão holística das manifestações orais da COVID-19, contribuindo para uma melhor compreensão da COVID-19.

### 4.1 COVID-19

Uma série de epidemias virais emergiram durante o último século, como a que surgiu entre os anos 2002 e 2003, do coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), posteriormente a da gripe H1N1 em 2009 e a de 2012 do coronavírus responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), que antecedeu a mais recente propagação do SARS-CoV-2, causador da COVID-19, em 2019 e atingiu todo o mundo, ressurgindo assim mais um desafio significativo para a saúde pública global (Muthyam *et al.*, 2022). O vírus SARS-CoV-2, continua a desafiar os sistemas de saúde desde sua detecção inicial em dezembro de 2019, em Wuhan, China. A rápida disseminação do vírus levou a OMS a declarar oficialmente a situação como uma pandemia em março de 2020 (Ferreira *et al.*, 2023). O vírus continuou a evoluir até os dias atuais, devido ao surgimento de novas variantes. Essa dinâmica na evolução do vírus destaca a importância de compreender as mudanças no vírus, sua capacidade de transmissão e gravidade da doença (Patel; Louca; Vargas, 2024).

O vírus pode ser transmitido através de gotículas salivares, que são relativamente grandes (10–100  $\mu\text{m}$ ), através de aerossóis, que são partículas menores (<10  $\mu\text{m}$ ), ou contato com superfícies contaminadas. Ao contaminar o indivíduo, o vírus utiliza o receptor ECA-2 para entrar na célula do hospedeiro

(Gebretsadik, 2022). Seu período de incubação pode variar de 1 a 14 dias, sendo o tempo médio de 4 a 5 dias (Ganesan *et al.*, 2022).

O SARS-CoV-2 replica-se no sistema respiratório superior e em seguida, se dissemina por todo o corpo. Levando a sintomas similares aos de outras infecções virais, que incluem principalmente febre, falta de ar, tosse, coriza, produção de escarro, desconforto muscular, dor de cabeça, cansaço, dor articular e diarreia. A COVID-19 pode se apresentar na forma grave, moderada ou leve. Quando os pacientes evoluem para a condição grave, podem-se observar quadros de insuficiência respiratória, choque séptico ou falência múltiplas de órgãos, com risco de óbito (Elamrousy; Nassar; Issa, 2021). A duração e a gravidade dos sintomas, respectivamente, podem variar conforme o estado imunológico do indivíduo (Muthyam *et al.*, 2022). Entretanto, sabe-se que pacientes que apresentam alguma comorbidade pré-existente, como hipertensão arterial, diabetes, doenças cardiovasculares, idade avançada e obesidade apresentam uma maior chance de desenvolver o curso grave da doença (Marouf *et al.*, 2021).

De acordo com Patel, Louca e Vargas (2024), a COVID-19 manifesta-se em três quadros de sintomatologia: agudo - os sinais e sintomas perduram por no máximo 4 semanas; em curso - com duração que varia entre 4 a 12 semanas; e pós-COVID-19 - sinais e sintomas podem surgir durante ou após a doença e persistir por mais de 12 semanas, sem que possa ser justificado por qualquer outro diagnóstico.

Não sabe-se ao certo os mecanismos fisiopatológicos por trás da sequela pós-COVID-19, mas sugere-se que podem ser: toxicidade viral direta, dano endotelial e lesão microvascular, desregulação do sistema imune e estimulação de um estado hiperinflamatório, hipercoagulabilidade com trombose *in situ* resultante e macrotrombose, e má adaptação da via da ECA-2 (Muthyam *et al.*, 2022).

Além das manifestações clínicas relatadas inicialmente, que afetam principalmente o sistema respiratório e neurológico, estudos vêm sendo publicados a respeito de sinais de distúrbios quimiossensoriais na cavidade oral, como uma possível apresentação clínica da COVID-19 (Muthyam *et al.*, 2022). Ganesan *et al.* (2022) têm sugerido que as possíveis manifestações orais apresentadas durante a doença, apresenta uma etiologia multifatorial, podendo ter diferentes mecanismos fisiopatológicos. Além disso, de acordo com seu estudo, a chance de um paciente COVID-19 assintomático apresentar manifestações orais é menor do que pacientes com síndrome gripal (SG) ou síndrome respiratória aguda grave (SARS). Da mesma

forma, pacientes com SG têm menos chances do que os com SARS em desenvolver manifestações orais.

#### 4.2 INTERAÇÕES DO SARS-CoV-2 - POSSÍVEIS VIAS FISIOPATOLÓGICAS PARA AS MANIFESTAÇÕES ORAIS DA COVID-19

O SARS-CoV-2, membro da família Coronaviridae e pertencente ao gênero B-coronavírus, possui seu material genético expresso na forma de RNA de fita simples, de sentido positivo (+ssRNA) (Binmadi *et al.*, 2022). O vírus apresenta em sua estrutura principalmente quatro proteínas, sendo elas: a proteína spike, a proteína de membrana, a proteína do envelope e a proteína do nucleocapsídeo. Destas, a proteína Spike é o principal fator de virulência, uma vez que facilita a entrada do vírus na célula hospedeira ao se ligar aos receptores ECA-2 (Chawla *et al.*, 2022). Estes receptores são encontrados presentes nas células do pulmão, que é o principal alvo do vírus (Binmadi *et al.*, 2022). Além disso, os receptores ECA-2 estão presentes em abundância nas glândulas salivares, língua e mucosa oral. A partir disso, sugere-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 poderia desencadear uma série de manifestações na cavidade oral (Muthyam *et al.*, 2022).

A proteína spike ao se ligar aos receptores ECA-2, é clivada pela enzima protease transmembranar serina tipo 2, resultando em uma alta carga viral e alta transmissibilidade (Gherlone *et al.*, 2021). Desencadeando uma resposta inflamatória do sistema imunológico conhecida como "tempestade de citocinas", que leva a um agravamento da condição sistêmica do paciente (Ferreira *et al.*, 2023). Portanto, segundo Gherlone *et al.* (2021), é provável que as manifestações orais ocorram devido à resposta inflamatória do hospedeiro, que demonstrou uma relação significativa entre ectasia das glândulas salivares e os níveis de proteína C reativa, um marcador inespecífico de inflamação sistêmica, e desidrogenase láctica (LDH), um marcador de necrose geral, no início dos sintomas clínicos. Ganesan *et al.* (2022), também propõem que a mudança na resposta imune ou a resposta sistêmica direta à doença poderiam ser uma razão para as manifestações orais. Ademais, vários autores propõem hipóteses de mecanismos para as manifestações orais relacionadas à COVID-19, como visto no quadro 1.

QUADRO 1 - Hipóteses propostas de mecanismos para o desenvolvimento das manifestações orais relacionadas à COVID-19

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Abubakr; Salem; Kamel, 2021   | As manifestações orais são desenvolvidas devido à diminuição do fluxo salivar, resultado de reações inflamatórias.   |
| Elamrousy; Nassar; Issa, 2021 | Altos níveis de TNF $\alpha$ induz quimiotaxia de neutrófilos para a mucosa oral e, associado ao estresse, contribui para o desenvolvimento de lesões aftosas. |
| Gherlone <i>et al.</i> , 2021 | O SARS-CoV-2 ocasiona danos aos neurônios sensoriais e interfere no tônus muscular, prejudicando a função secretora das glândulas salivares.                   |
| Henin <i>et al.</i> , 2022    | O vírus induz um dano inflamatório às células sensoriais das papilas gustativas.   |
| Mohammed <i>et al.</i> , 2023 | Induz liberação de citocinas devido a desregulação do sistema imune e contribui para o aparecimento de lesões aftosas.   |
| Muthyam <i>et al.</i> , 2022  | A degradação quimiossensorial causada pela capacidade neuroinvasiva do SARS-CoV-2 leva ao aparecimento das manifestações orais.                                |
| Soares <i>et al.</i> , 2022   | As lesões orais podem ser resultados de diversos mecanismos, como efeitos diretos do vírus, estado hiperinflamatório, efeitos colaterais de drogas ou trauma.  |

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Dois estudos foram de grande relevância em relação às hipóteses apresentadas. Henin *et al.* (2022), realizaram uma análise em oito cadáveres positivos para COVID-19 e avaliaram o aspecto morfológico e imunopatológico dos tecidos linguais. Os autores observaram a expressão do ECA-2 nos núcleos e citoplasmas do estrato granuloso dos tecidos linguais e evidenciaram a presença do vírus SARS-CoV-2. Microscopicamente, observaram um alto grau de inflamação e destruição das papilas gustativas, sugerindo uma possível consequência da replicação viral.

Soares *et al.* (2022), avaliaram quatorze indivíduos positivos para a COVID-19 com lesões na cavidade oral. As características clinicopatológicas das lesões demonstraram a presença do vírus em células do epitélio de superfície (língua, palato e lábio) e das glândulas salivares, o que provavelmente explica a transmissão do vírus por meio de gotículas salivares. Outro achado importante dos mesmos autores foi a constatação de processo trombótico nas lesões orais, característica evidenciada na literatura em outros órgãos, como os pulmões, rins e pele no contexto da COVID-19. Na cavidade oral, o estudo traz que a morfologia e o

tempo de evolução dos trombos apresentam uma variedade, que inclui desde trombos de fibrina e trombos recanalizados, até vasos com necrose fibrinóide. Além disso, marcadores apoptóticos foram positivos nas células endoteliais nos achados imunohistoquímicos, sugerindo um papel relevante na patogênese das lesões. Assim, foi sugerido que a lesão vascular é responsável pela ativação da cascata de coagulação favorecendo o aparecimento de lesões vasculares, vesiculobolhosas e úlceras crônicas na cavidade oral. Os autores evidenciaram a infecção direta do SARS-CoV-2 nos tecidos bucais, uma vez que foi identificado, através de anticorpos imunohistoquímicos, a proteína spike na lesões orais e também uma elevada expressão do ECA-2 nas glândulas salivares menores.

Portanto, vários fatores devem ser levados em consideração para o desenvolvimento das manifestações orais, estes incluem: estado hiperinflamatório, efeitos colaterais das drogas, trauma ou infecção direta do vírus. Ademais, as biópsias das lesões orais relacionadas com pacientes positivos para a COVID-19 apresentaram características microscópicas de infiltrado perivascular, sialadenite crônica e vasculopatia trombogênica, achados presentes na maioria das apresentações clínicas. Entretanto, essas condições podem ser vistas em outras doenças inflamatórias e por isso, na COVID-19, deve-se avaliar o conjunto clínico, histológico, imuno-histoquímico e laboratoriais.

Diante do exposto supracitado é possível reconhecer que o SARS-CoV-2 tem um papel relevante na ocorrência de manifestações orais na patogênese da COVID-19.

#### 4.3 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES ORAIS DA COVID-19

A etiologia das manifestações orais associadas à COVID-19 ainda não está totalmente esclarecida e pode-se dizer que é multifatorial, envolvendo diferentes mecanismos. A literatura afirma o envolvimento da ECA-2 como sendo receptor funcional para o SARS-CoV-2 (Ganesan *et al.*, 2022). Sendo assim, a mucosa oral torna-se porta de entrada para o vírus, uma vez que, os receptores ECA-2 são amplamente expressos na cavidade oral, especialmente nas glândulas salivares, sugerindo que o vírus multiplica-se no epitélio do ducto da glândula salivar e posteriormente é liberado na saliva, onde é detectado pelo exame de reação em cadeia da polimerase em tempo real de transcrição reversa (RT-PCR). Como consequência a esses eventos, um estado inflamatório é incorporado e sugere-se

que as manifestações orais ocorram principalmente devido à diminuição do fluxo salivar (Abubakr; Salem; Kamel, 2021).

De acordo com Braga *et al.* (2021) a gravidade da COVID-19 está diretamente relacionada ao surgimento das manifestações orais, uma vez que segundo a pesquisa com o autorrelato de 1.958 pessoas, 53,2% dos entrevistados foram acometidos pela forma leve da doença e 79% não relataram alterações bucais, indicando que casos leves podem não apresentar tais alterações. Entretanto, nos casos graves, devido ao estado inflamatório persistente, a cascata de coagulação é ativada, o que proporciona um aumento de produtos de degradação de fibrinogênio. Juntamente a isso, o estudo demonstra que pessoas acometidas com a forma grave da doença têm uma probabilidade 1,55 vezes maior de apresentarem manifestações orais, do que as que se enquadram no quadro leve da doença.

No estudo de Binmadi *et al.* (2022), houve a participação de 195 indivíduos e a prevalência de manifestações orais entre os participantes foi de 29% (57 indivíduos), sendo a alteração do paladar, xerostomia e ulceração oral as manifestações mais comuns, corroborando com o que tem sido relatado na literatura. Cinquenta e três participantes recordavam sobre o início das manifestações orais, e em 47% dos participantes foram desenvolvidas concomitantemente aos sintomas gerais, em 43% após os sintomas gerais e em 9% antes dos sintomas gerais. Evidenciou-se que em casos leves as manifestações orais se desenvolvem antes do início dos sintomas gerais, enquanto nos casos moderados e graves surgem ao mesmo tempo ou após o aparecimento dos sintomas gerais da doença. Ademais, Mohammed *et al.* (2023) mostram que a sintomatologia oral está significativamente associada com muitos dos sintomas gerais da COVID-19, podendo ser preditora para a confirmação da doença, surgir antes do início do tratamento e ser característica distintiva da COVID-19 e não efeito colateral de medicamentos usados no tratamento da doença.

No contexto da relação gravidade da doença e alterações orais, é importante destacar o estudo de Ferreira *et al.* (2023). Indivíduos hospitalizados com COVID-19 apresentaram mais alterações orais em comparação a indivíduos sem a doença e a presença de manifestações orais indicaram um risco 13 vezes maior à morte (Ferreira *et al.*, 2023). Concomitantemente, sabe-se que a COVID-19 apresenta-se de forma mais grave em indivíduos acima de 50 anos, que apresentam alguma

comorbidade associada, como diabetes, problemas cardiovasculares, pulmonares e doenças envolvendo o sistema nervoso (Sinjari *et al.*, 2020). De forma contrária, o estudo de Alhamed e Aljohani (2023) demonstrou não haver associação entre o desenvolvimento das manifestações orais e as comorbidades dos indivíduos com COVID-19.

Al-Magsoosi *et al.* (2023), avaliaram as variáveis que poderiam influenciar na incidência de manifestações orais, como: sexo, idade, tabagismo, doenças sistêmicas e gravidade da infecção. Os resultados demonstraram uma correlação significativa das manifestações orais com a idade e gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. De forma similar, no estudo de Ganesan *et al.* (2022) houve uma correlação significativa entre as manifestações orais e a gravidade da infecção pelo vírus, sem relação com as variáveis sexo e tabagismo.

Conforme evidenciado na presente revisão de literatura, as principais manifestações orais relacionadas à COVID-19 foram úlceras e ulcerações, (encontradas em 22 artigos), seguida de xerostomia (em 19 artigos) e alteração/perda do paladar (em 17 artigos), como pode-se elucidar no quadro 2.

QUADRO 2 - Distribuição de manifestações orais associadas à COVID-19

| <b>Autor</b>               | <b>Tipo de estudo</b> | <b>Manifestações orais e COVID-19</b>  | <b>%</b>   |
|----------------------------|-----------------------|--|--|
| Patel; Louca; Vargas, 2024 | Estudo transversal    | Alterações no paladar e/ou olfato<br>Xerostomia<br>Feridas na boca (úlceras, erosão, herpetiforme, etc)<br>Gengivas inchadas e/ou sangrantes<br>Sensação de queimação<br>Halitose<br>Placas brancas/vermelhas<br>Fissuras na língua<br>Outras<br>Perda de papilas ou da superfície da língua<br>Nenhum | 45,2%<br>37,5%<br>35,6%<br>28,8%<br>25,0%<br>20,2%<br>18,3%<br>17,3%<br>18,2%<br>1,9%<br>30,8% |
| Metin; Yildiz; Turan, 2024 | Estudo transversal    | Eritema de amígdala e faringe<br>Petéquias na orofaringe<br>Microvesículas nas amígdalas ou faringe<br>Úlceras<br>Candidíase oral<br>Hipertrofia tonsilar  | 57,52%<br>42,47%<br>35,39%<br>27,43%<br>24,77%<br>18,58%                                       |

|                                  |                         |   |  |
|----------------------------------|-------------------------|---|--|
|                                  |                         | Xerostomia<br>Infecção primária/ secundária do herpes<br>Queilite angular<br>Língua fissurada<br>Perda do paladar e olfato<br>Amigdalite críptica<br>Língua geográfica                                | 17,69%<br>11,50%<br>10,61%<br>10,61%<br>10,61%<br>9,73%<br>0,88%                 |
| Ferreira <i>et al.</i> , 2023    | Estudo de caso-controle | Úlceras hemorrágicas e úlceras por pressão<br>Queilite angular  | -<br>-   |
| Alhamed; Aljohani, 2023          | Estudo de caso-controle | Perda do olfato e paladar<br>Xerostomia<br>Halitose<br>Lesão de Cândia<br>Ulceração oral<br>Mancha branca   | 65%<br>45%<br>30%<br>68,2%<br>36,4%<br>27,3%                                     |
| Mohammed <i>et al.</i> , 2023    | Estudo caso-controle    | Perda do paladar<br>Xerostomia<br>Dor de garganta<br>Sensação de queimação<br>Xerostomia com sensação de queimação<br>Úlceras<br>Vesículas<br>Paladar alterado<br>Sensação de formigamento<br>Pápulas | 51,9%<br>22,1%<br>19,2%<br>11,3%<br>8,9%<br>8,2%<br>7,0%<br>5,0%<br>3,8%<br>3,2% |
| Goel <i>et al.</i> , 2023        | Estudo observacional    | Dor dentária<br>Mobilidade dentária<br>Drenagem dos seios nasais<br>Ulceração palatina<br>Halitose  | 90%<br>83%<br>53%<br>43%<br>17%  |
| Saraf <i>et al.</i> , 2023       | Estudo retrospectivo    | Xerostomia<br>Perda do paladar<br>Língua vermelha e inchada<br>Sangramento gengival e ulcerações  | 31,03%<br>17,24%<br>5,17%<br>3,44%   |
| Elgendy <i>et al.</i> , 2023     | Estudo caso-controle    | Erosão<br>Ulceração<br>Gengivite<br>Perda do paladar<br>Inflamação dos tecidos da mucosa oral<br>Infecção por Cândia  | -<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-   |
| Al-Magsoosi <i>et al.</i> , 2023 | Estudo transversal      | Ageusia<br>Xerostomia   | 66,8%<br>59%   |

|                              |                               |   |   |
|------------------------------|-------------------------------|---|---|
|                              |                               | Alterações no paladar<br>Disfagia<br>Sensação de queimação bucal<br>Ulceração oral<br>Sangramento gengival  | 46%<br>40,5%<br>20,8%<br>14,5%<br>3,3%  |
| Ansari <i>et al.</i> , 2023  | Estudo observacional          | Mucormicose:<br>Abscesso periodontal<br>Osso necrótico com secreção de pus  | 50%<br>42,1%  |
| Singh <i>et al.</i> , 2022   | Estudo observacional          | Mucormicose:<br>Abscesso gengival/ palatal<br>Mobilidade dentária<br>Úlcera palatina  | 96,7%<br>63,4%<br>56,7%   |
| Ganesan <i>et al.</i> , 2022 | Estudo transversal            | Paladar alterado<br>Xerostomia<br>Lesões orais<br>Máculas eritematosas<br>Despapilação da língua/glossite atrófica<br>Úlceras<br>Lesões semelhantes a cândida<br>Mancha branca<br>Inflamação ductal | 51,2%<br>28%<br>7,2%<br>4,6%<br>3,0%<br>1,0%<br>1,0%<br>0,4%                      |
| Gebretsadik, 2022            | Estudo de coorte, prospectivo | Xerostomia<br>Ulceração<br>Candidíase<br>Língua geográfica<br>Gengivite localizada<br>Crosta hemorrágica<br>Mucosite<br>Petéquias<br>Lesões vesicobolhosas  | 31,25%<br>18,75%<br>6,25%<br>6,25%<br>6,25%<br>12,50%<br>12,50%<br>6,25%<br>6,25% |
| Binmadi <i>et al.</i> , 2022 | Estudo transversal            | Alteração do paladar<br>Xerostomia<br>Ulceração<br>Gengivite<br>Petéquias<br>Candidíase<br>Lesões vesicobolhosas<br>Eritema<br>Língua geográfica  | 60%<br>43%<br>11%<br>6%<br>6%<br>6%<br>4%<br>4%<br>4%                             |
| Tuter <i>et al.</i> , 2022   | Estudo transversal            | Xerostomia<br>Lesões orais<br>Úlcera oral<br>Lesões de língua<br>Edema gengival   | 44,2%<br>22,4%<br>14,5%<br>6,7%<br>1,2%   |
| Soares <i>et al.</i> , 2022  | Estudo retrospectivo          | Esquimose   | 14,2%   |

|                               |                                  |   |   |
|-------------------------------|----------------------------------|---|---|
|                               |                                  | Petéquias<br>Úlcera<br>Lesão vesicobolhosas<br>Mácula avermelhada   | 35,7%<br>57,1%<br>14,2%<br>21,4%  |
| Chawla <i>et al.</i> , 2022   | Estudo transversal observacional | Xerostomia<br>Paladar alterado<br>Sensação de queimação bucal<br>Sinais na cavidade oral<br>Eritema<br>Úlceras<br>Mancha esbranquiçada<br>Queilite angular<br>Ducto de Stenson inflamado<br>Inchaço na faringe<br>Vesícula            | 42,9%<br>35,9%<br>20,3%<br>17,0%  |
| Muthyam <i>et al.</i> , 2022  | Estudo transversal               | Paladar alterado<br>Xerostomia<br>Dificuldade de deglutição<br>Úlceras na boca<br>Problemas de mastigação<br>Sangramento gengival<br>Sensação de queimação<br>Língua fissurada<br>Halitose<br>Perda do paladar<br>Mobilidade dentária | 72%<br>44%<br>16%<br>10%<br>7%<br>6%<br>4%<br>2%<br>2%<br>2%<br>2%        |
| Natto <i>et al.</i> , 2021    | Estudo transversal               | Perda do paladar<br>Eritema e gengivite descamativa<br>Língua fissurada<br>Úlceras e bolhas<br>Dores e desconforto<br>Xerostomia  | 39,4%<br>7,3%<br>7,3%<br>6,4%<br>2,8%<br>0,9%                             |
| Elamrousy; Nassar; Issa, 2021 | Estudo transversal               | Úlceras orais<br>Xerostomia<br>Perda de paladar<br>Candida<br>Hiperpigmentação<br>Atrofia da língua<br>Petéquias<br>Herpes<br>Lesões brancas  | 98,2%<br>84%<br>74,2%<br>42,8%<br>25%<br>17,8%<br>17,8%<br>7,14%<br>7,14% |
| El Kady <i>et al.</i> , 2021  | Estudo transversal               | Xerostomia<br>Paladar alterado/ Disfunção gustativa<br>Perda da sensação de sal<br>Perda da sensação doce<br>Alteração do sabor dos alimentos   | 39,7%<br>34,5%<br>29,3%<br>25,9%  |

|                                    |  |   |   |
|------------------------------------|--|---|---|
|                                    |  | Sintomas associados à infecção de glândulas salivares<br>Edema<br>Dor ou inchaço<br>Sensação de queimação bucal<br>Ulceração<br>Manchas na boca e lábios<br>Vermelhidão lingual<br>Sangramento gengival | 22,4%<br>24,1%<br>22,4%<br>17,2%<br>13,8%<br>8,8%<br>7% |
| Subramaniam; Nikalje; Jadhav, 2021 | Estudo observacional                         | Úlceras orais<br>Xerostomia<br>Alteração do paladar   | 9 pacientes<br>9 pacientes<br>7 pacientes               |
| Braga <i>et al.</i> , 2021         | Estudo transversal                           | Dificuldade de mastigar ou engolir alimentos<br>Sensação de queimação<br>Ferida na boca<br>Sangramento gengival<br>Inchaço na boca  | 50,4%<br>24,4%<br>11,4%<br>8,1%<br>5,7%                 |
| Gherlone <i>et al.</i> , 2021      | Estudo de coorte retrospectivo e prospectivo | Ectasia das glândulas salivares<br>Xerostomia<br>Anormalidades na ATM<br>Fraqueza muscular mastigatória<br>Disgeusia e anosmia<br>Formigamento facial<br>Neuralgia do trigêmeo                          | 38%<br>30%<br>7%<br>19%<br>17%/14%<br>3%<br>2%          |
| Abubakr; Salem; Kamel, 2021        | Estudo transversal                           | Xerostomia<br>Dor na cavidade oral ou dor dentária<br>Ulcerações<br>Dor nos ossos ou articulação temporomandibular<br>Halitose  | 47,6%<br>23%<br>20,4%<br>12%<br>10,5%                   |
| Sinjari <i>et al.</i> , 2020       | Estudo observacional                         | Xerostomia<br>Paladar alterado<br>Sensação de queimação   | 30%<br>25%<br>15%                                       |

Fonte: Elaborada pela autora (2024).

Manifestações orais não são exclusivas da COVID-19, frequentemente infecções virais desencadeiam alterações na cavidade oral, principalmente o desenvolvimento de úlceras e bolhas (Gebretsadik, 2022; Natto *et al.*, 2021). Entretanto, as manifestações orais podem indicar um efeito citopático do SARS-CoV-2 nas células da mucosa oral (Soares *et al.*, 2022).

Estudos de coorte destacam a variedade de manifestações orais encontradas em participantes positivos para a COVID-19, reforçando a importância do reconhecimento precoce e manejo desses sintomas (Gherlone *et al.*, 2021; Patel;

Louca; Vargas, 2024). As úlceras, por exemplo, podem apresentar características específicas associadas à COVID-19, diferenciando-se de lesões traumáticas convencionais pela sua evolução e aspecto clínico, podendo se apresentar com bordas isquêmicas e uma área central com uma pseudomembrana fibrinosa, apresentando um tempo de evolução de 21 a 28 dias (Soares *et al.*, 2022). Ao contrário das úlceras traumáticas que geralmente apresentam halo eritematoso e completam sua resolução entre 7 a 14 dias (Soares *et al.*, 2021). Além disso, de acordo com Ganesan *et al.* (2022), a inativação dos receptores ECA-2, presentes nas papilas gustativas, pode levar à alteração do paladar, que segundo Saraf *et al.* (2023) pode ser considerado um sinal prodrômico e um forte indicador da doença COVID-19.

Ademais, estudos mostraram uma alta prevalência de sintomas relacionados às glândulas salivares e distúrbios no paladar em indivíduos positivos para a COVID-19 (El Kady *et al.*, 2021). Em conjunto, Tuter *et al.* (2022) afirmaram que o SARS-CoV-2 se acumula na mucosa oral, nasal e faríngea após a transmissão, sendo a mucosa jugal e a língua a localização mais comum das lesões orais. De fato é importante salientar que a predileção do local de ocorrência das lesões orais variam principalmente entre a língua, mucosa jugal, mucosa labial, palato e gengiva (Ganesan *et al.*, 2022).

Um estudo de coorte (Gherlone *et al.*, 2021), realizado com 122 indivíduos, demonstrou que a ectasia das glândulas salivares foi a manifestação mais comum (38% da amostra), seguido de xerostomia (30%) e disfunção gustativa (21,3%).

Elamrousy; Nassar; Issa, (2021), destacaram as úlceras, xerostomia e paladar alterado como sendo as principais manifestações orais encontradas nos 124 participantes do estudo com COVID-19. Os locais mais acometidos pelas úlceras presentes em 92,8% dos participantes foram o lábio (42,3%), a língua (38,5%) e/ou mucosa labial (34,6%).

Em um estudo de autorrelato de 104 indivíduos (Patel; Louca; Vargas, 2024), as alterações no paladar e/ou olfato (58%), boca seca (48,1%) e feridas na boca (45,7%) foram as manifestações orais mais relatadas. Cerca de 78 participantes (75% da amostra) relataram que a duração das alterações foi de mais de 4 semanas após a infecção inicial pelo vírus, e que os sintomas duraram mais de três meses (relato de 47,1% da amostra). Além disso, cerca de 69,2% dos entrevistados

relataram o aparecimento de uma ou mais condições bucais associadas à COVID-19 e apenas 27,2% consultaram o cirurgião dentista por conta da sintomatologia.

Outrossim, assim como Mohammed *et al.* (2023), os estudos de Sinjari *et al.* (2020) e Elamrousy; Nassar; Issa, (2021), contrariam os estudos que sugerem que as manifestações orais são decorrentes de medicamentos usados no tratamento da COVID-19, uma vez que, o protocolo de tratamento não foi o mesmo para todos os participantes. Entretanto, estudos sugerem que a infecção por *Cândida* está relacionada à imunossupressão causada pelo uso de medicamentos, infecção viral e internações em unidades de terapia intensiva (Elgendy *et al.*, 2023; El Kady *et al.*, 2021).

Por fim, a literatura traz uma forte associação de mucormicose em indivíduos com COVID-19 (Singh *et al.*, 2022). A mucormicose é uma infecção fúngica cujo fator predisponente mais importante é a hiperglicemia (Ansari *et al.*, 2023). Além da diabetes mellitus com níveis glicêmicos elevados, o uso de corticosteróides e permanência prolongada em unidade de terapia intensiva (UTI) são fatores que predispõem à infecção (Goel *et al.*, 2023). Portanto, a mucormicose se torna uma infecção secundária a COVID-19, uma vez que o SARS-CoV-2 é responsável por uma tempestade de citocinas, que leva resistência à insulina e à hiperglicemia, além do uso de corticosteroides para o tratamento da doença, que também apresenta ação hiperglicêmica (Ansari *et al.*, 2023). A mucormicose é de interesse para o presente estudo por apresentar manifestações orais, sendo as principais: dor dentária, mobilidade dentária, drenagem dos seios nasais, ulceração do palato e dor para-sinusal (Goel *et al.*, 2023).

As alterações orais podem complementar os sintomas conhecidos da doença e auxiliar no diagnóstico precoce da COVID-19. Sendo assim, ressalta-se a necessidade de uma abordagem integrada entre os profissionais de saúde, incluindo cirurgiões-dentistas, no manejo de pacientes com COVID-19, a fim de identificar e tratar os sinais e sintomas orais. Mais estudos clínicos e histopatológicos para elucidar a etiopatogenia e o impacto clínico das alterações orais decorrentes do SARS-CoV-2.

## 5 CONCLUSÃO

Dentro dos limites desta revisão de literatura pode-se concluir que:

Os potenciais mecanismos fisiopatológicos subjacentes às manifestações orais da COVID-19 são a replicação viral nas células epiteliais da mucosa oral e a resposta inflamatória associada à infecção.

A interação entre o vírus SARS-CoV-2 e as células hospedeiras da cavidade oral pode desempenhar um papel fundamental na patogênese das alterações orais, devido a presença da proteína spike e a alta expressão do receptor ECA-2 na cavidade bucal, que indicam a interação direta do vírus com as células hospedeiras.

As principais manifestações orais de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 são: úlceras e ulcerações, xerostomia e alteração do paladar.

As maiores prevalências das lesões foram encontradas na língua, mucosa jugal, mucosa labial, palato e gengiva.

A taxa de prevalência das alterações bucais pode variar de acordo com a gravidade da infecção e a faixa etária dos indivíduos. Uma vez que, indivíduos com a doença em curso mais grave são mais propensos a apresentarem manifestações orais.

## REFERÊNCIAS

- ABUBAKR, N.; SALEM, Z. A.; KAMEL, A. H. M. Oral manifestations in mild-to-moderate cases of COVID-19 viral infection in the adult population. **Dent Med Probl**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 7-15, 2021.
- ALHAMED, S.; ALJOHANI, S. Oral manifestations in hospital-admitted COVID-19 patients: a case control study. **Front Oral Health**, [s. l.], v.10, p. 4:1180017.
- AL-MAGSOOSI, M. J. N. *et al.* Oral Manifestations Associated with COVID-19 Infection: A Cross-Sectional Study of Recovered Iraqi Patients. **Int J Dent**, v. 17, p. 2023:4288182, 2023.
- AMORIM, D. S. J. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? **Int J Infect Dis**, [s. l.], v. 97, p. 326-328, 2020.
- ANSARI, S. *et al.* A hospital-based observational study on clinical and radiographic findings in COVID-19 associated rhinomaxillary mucormycosis: revealing the pandora box. **Brazilian Journal of Oral Sciences**, [s. l.], v. 22, p. e238902, 2023.
- BRAGA, D. R. A. *et al.* Condições de saúde bucal em pessoas acometidas por Covid-19. **J. Health Biol Sci**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1-8, 2021
- BINMADI, N. O. *et al.* Oral Manifestations of COVID-19: A Cross-Sectional Study of Their Prevalence and Association with Disease Severity. **J Clin Med**, [s. l.], v. 11, n.15, p. 4461, 2022.
- CHAWLA, J. *et al.* Oral manifestations associated with COVID-19 disease: An observational cross sectional study. **J Oral Biol Craniofac Res**, [s.l.], v. 12, n. 2, p. 279-283, 2022.
- DÍAZ, R. M.; JIMENEZ, R. A.; VILLARROEL, M. Oral manifestations associated with COVID-19. **Oral Dis**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 960-962, 2022.
- EL KADY, D. M. *et al.* Oral manifestations of COVID-19 patients: An online survey of the Egyptian population. **Clin Exp Dent Res**, [s.l.], v. 7, n. 5, p. 852-860, 2021.
- ELAMROUSY, W. A. H.; NASSAR, M.; ISSA, D. R. Prevalence of Oral Lesions in COVID-19 Egyptian Patients. **J Int Soc Prev Community Dent**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 712-720, 2021.
- ELGENDY, E. A. *et al.* The Effect Of Interleukin-6 And Procalcitonin Level On The Development Of Oral Manifestation In Hospitalized COVID-19 Patients. **J Pak Med Assoc**, [s. l.], v. 73, n. 4, p.S195-S199, 2023.
- FERREIRA, M. D. *et al.* COVID-19 hospitalized patients and oral changes: a case-control study. **Clin Oral Investig**, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 4481-4491, 2023.

GANESAN, A. *et al.* Oral Manifestations of COVID-19 Infection: An Analytical Cross-Sectional Study. **J Maxillofac Oral Surg**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 1326-1335, 2022.

GEBRETSADIK, H. G. An update on oral clinical courses among patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A clinical follow-up (a prospective prevalent cohort) study. **PLoS One**, [s. l.], v. 17, n. 10, p. e0275817, 2022.

GHERLONE, E. F. *et al.* Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19. **J Dent Res**, [s. l.], v. 100, n. 5, p. 464-471, 2021.

GOEL, P. *et al.* Oral manifestations, risk factors and management strategies of COVID-19 associated mucormycosis in tertiary care hospital. **Indian J Dent Res**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 155-158, 2023.

HENIN, D. *et al.* Morphological and Immunopathological Aspects of Lingual Tissues in COVID-19. **Cells**, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 1248, 2022.

MAROUF, N. *et al.* Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. **J Clin Periodontol**, [s. l.], v. 48, n. 4, p. 483-491, 2021.

MARTÍN, C. P. C. *et al.* Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. **Oral Dis**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 710-712, 2021.

METIN, N.; YILDIZ, T. T.; TURAN Ç. Oral Mucosal Manifestations Associated with PCR Positivity in Patients with COVID-19. **Dermatol Pract Concept**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. e2024045, 2024.

MOHAMMED, F. *et al.* Oral manifestations associated with Novel Coronavirus Disease - 2019 (COVID-19): A questionnaire based hypothetical study. **F1000Res**, [s. l.], p. 11:1443, 2023.

MUTHYAM, A.K. *et al.* Oral manifestations in COVID-19 patients: An observational study. **J Family Med Prim Care**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 1000-1005, 2022.

NATTO, Z. S. *et al.* Characteristics of Oral Manifestations in Symptomatic Non-Hospitalized COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study on a Sample of the Saudi Population. **Int J Gen Med**, [s. l.], v.14, p. 9547-9553, 2021.

PATEL, D.; LOUCA, C.; VARGAS, C.M. Oral manifestations of long COVID and the views of healthcare professionals. **Br Dent J**, [s. l.], v. 236, n. 2, p. 111-116, 2024.

PATEL, J.; WOOLLWY, J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. **Oral Dis**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 768-769, 2021.

SARAF, S. *et al.* The Retrospective Pilot Study of the Prevalence of Olfactory Dysfunction or Loss of Smell, Loss of Taste and Oral Manifestations Among COVID-19 Positive Health Workers in Muscat, Oman. **Indian J Otolaryngol Head Neck Surg**, [s. l.], v. 75, n. 1, p. 742-746, 2023.

SINGH, N. *et al.* Trends of rhino-orbito-cerebral mucormycosis in COVID-19 patients: An observational study. **J Family Med Prim Care**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 7891-7896, 2022.

SINJARI, B. *et al.* SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study. **J Clin Med**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 3218, 2020.

SOARES, C. D. SOUZA, L. L. *et al.* Oral Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Comprehensive Clinicopathologic and Immunohistochemical Study. **Am J Surg Pathol**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 528-536, 2022.

SOARES, C. D.; MOSQUEDA- TAYLOR A. *et al.* Lesões vesiculobolhosas orais como um sinal precoce de COVID-19: detecção imunohistoquímica da proteína spike do SARS-CoV-2. **Br J Dermatol**, [s. l.], v. 184, p. 6, 2021.

SUBRAMANIAM, T.; NIKALJE, M. R.; JADHAV, S. Oral manifestations among COVID-19: An observational study of 713 patients. **Dent Res J**, Isfahan, v. 18, p. 67, 2021.

SUKUMAR, K.; TADEPALLI, A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. **J Int Med Res**, [s. l.], v. 49, n. 3, p. 3000605211002695, 2021.

TUTER, G. *et al.* Oral manifestations in SARS-CoV-2 infection. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. e330-e339, 2022.