

MANIFESTAÇÕES ORAIS DO COVID-19: UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA

ORAL MANIFESTATIONS OF COVID-19: A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

SERENNA VIANA DOS SANTOS¹
IURI DORNELAS PRATAS FREITAS²
SARAH FERREIRA MATTOS SENNA²
LUIZ PAULO CARVALHO ROCHA³
SIMONE ANGÉLICA DE FARIA AMORIM⁴

RESUMO

A pandemia gerada pelo SARS-CoV-2 gerou uma série de estudos sobre essa nova doença. Este cenário proporcionou mudanças na odontologia, modificando a forma de atendimento e a rotina do consultório. O conhecimento sobre as implicações desse vírus no sistema estomatognático pode fornecer informações valiosas no conhecimento sobre o mecanismo dessa doença na cavidade oral. Dessa forma, foi realizada uma revisão de literatura, a fim de discutir os efeitos do COVID-19 na cavidade oral. No entanto, há poucas evidências na literatura sobre a correlação da COVID-19 e manifestações orais. Pode-se concluir que o vírus possui reflexo na cavidade oral, apresentando diferentes alterações, tais como: úlceras, periodontite, alterações do paladar, infecções oportunistas, dentre outras. Ainda se faz necessária a realização de mais estudos, para compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença. Além disso, o trabalho ressalta a importância do cirurgião-dentista no ambiente hospitalar, para diagnóstico e conduta no tratamento dessas manifestações na cavidade oral.

UNITERMOS: Mucosa Oral; SARS- COV-2; Lesões Orais; Receptores.

INTRODUÇÃO:

A doença causada pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) surgiu em dezembro 2019 e foi declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em fevereiro de 2020^{1,2}. A patologia ficou conhecida como COVID-19 e mostrou-se contagiosa em humanos, disseminando-se rapidamente pelo mundo, por meio do contato direto ou por vias respiratórias¹.

Inicialmente, os casos de COVID-19 foram subdivididos em quatro formas: leve, moderada, grave e crítica. Entretanto, com o aumento das evidências, observou-se também a presença de infecções assintomáticas, com potencial de transmissão³. No decorrer da doença, verificou-se heterogeneidade de sinais e sintomas entre os indivíduos, que podem apresentar: febre, fadiga, tosse, expectoração, anorexia, falta de ar, dor de garganta, dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, dentre outros⁴. Como principal causa de morte destaca-se a insuficiência respiratória e/ou cardíaca, seguida por choque

séptico, insuficiência renal e hemorragia⁵. Por este motivo, indivíduos mais afetados necessitam, por muitas vezes, de ventilação mecânica e internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI)⁶.

Estudos procuram estabelecer a relação entre os órgãos e tecidos mais afetados pela COVID-19^{6,7,8}. Uma possível explicação para tal acontecimento é que células com receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) em membrana, podem ser hospedeiras para o vírus SARS-CoV-2⁹. Como a glândula salivar e o epitélio oral apresentam este tropismo, são considerados vias de latência e transmissão viral^{10,7,8}.

Diversas lesões orais, de caráter inflamatório, foram relatadas em pacientes que testaram positivo para o COVID-19. Evidências mostram diferentes teorias para explicar a causa destas lesões, como baixa imunidade, destruição da flora bacteriana por uso de antibióticos e, consequente, infecção secundária, bem como a própria interação do SARS-CoV-2 com as células epiteliais⁹.

Vários testes têm sido desenvolvidos com intuito

¹Graduando em Odontologia. Centro Universitário de Belo Horizonte. Belo Horizonte - MG, Brasil.

²Departamento de Odontologia. Faculdade Sete Lagoas, Sete Lagoas - MG, Brasil.

³Mestre em Periodontia. Universidade Federal de Minas Gerais, ICB. Belo Horizonte - MG, Brasil.

⁴Docente do curso de Odontologia - Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte - MG, Brasil.

de diagnosticar a doença, tais como: Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISAs), Imunoensaios de fluxo lateral (LFIA), Imunoensaios Quimioluminescentes (CLIAs), Classe de Imunoglobulina (IgG, IgM ou ambos), Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR), dentre outros¹¹. Devido à sua alta sensibilidade, o teste molecular RT-PCR tem se tornado um padrão de referência¹².

Delinear os sinais e sintomas orais mais prevalentes em indivíduos acometidos com pelo novo coronavírus, demonstrando os mecanismos fisiopatológicos e o papel do profissional, são informações fundamentais para a prática clínica do cirurgião-dentista, bem como para o dia a dia dos pacientes. Sendo assim, o presente estudo busca descrever as manifestações orais mais presentes, bem como a sua relação com o organismo dos indivíduos.

MATERIAIS E MÉTODOS:

A partir de uma revisão da literatura de artigos indexados na base de dados Pubmed, foi possível encontrar 112 artigos, por meio do descritor "Oral manifestations COVID-19". Destes, foram selecionados 23 resultados pela leitura do título e incluído mais 5 artigos de relevância para o tema. Após a leitura dos resumos, foram excluídos 10 artigos, por não atenderem a temática ou não estarem disponíveis na íntegra. Sendo assim, os 18 artigos restantes foram incluídos na revisão. Não houve restrição quanto ao ano, local ou idioma.

REVISÃO DA LITERATURA:

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA COVID-19

Alterações do paladar

A perda do paladar, também conhecida como ageusia, é um dos efeitos causados pela COVID-19. Segundo uma pesquisa divulgada pelo Ministério da Saúde, 62,9% dos pacientes apresentaram ageusia e perda do olfato¹³. Alguns pacientes podem apresentar, ainda, disgeusia ou hipogeusia que constituem, respectivamente, alteração e diminuição do paladar¹⁴.

O motivo exato não é claro, mas estudos sugerem que a perda do paladar seja causada pela interação direta do SARS-CoV-2 com os botões gustativos da língua, por meio do receptor ECA2, que é abundante no tecido epitelial lingual e apresenta compatibilidade com a proteína Spike do vírus¹⁵. Esses botões gustativos, presentes nas papilas valadas, fungiformes e foliadas são formados por um agrupamento de células sensoriais, responsáveis pela percepção do sabor¹⁵.

Com relação à recuperação do paladar, estudos afirmam que essa possibilidade é maior nas duas primeiras semanas e, após esse período, há um queda brusca no percentual de retorno deste sentido, que é recobrado em apenas 3,3% dos pacientes¹⁶.

Doença Periodontal

A associação entre doença periodontal e COVID-19 também é tema de pesquisas. A bolsa periodontal já foi apontada como reservatório para outros vírus, como o da Herpes Simples. Sendo assim, ela também pode estar relacionada com o depósito do SARS-CoV-2⁶. Segundo Badran (2020), essa bolsa oferece um ambiente adequado para a multiplicação do vírus, já que as células ali presentes possuem receptores compatíveis com eles, em sua membrana¹⁷. Um diferente estudo sugere a invasão do vírus através do sistema circulatório ou de células imunes infectadas⁶.

Outra relação, é a possibilidade de agravamento dos sintomas da COVID-19 na presença da periodontite, que pode estar relacionada a alguns mecanismos, como: entrada das citocinas responsáveis pela reação inflamatória na circulação sanguínea, exercendo efeitos em outras partes do corpo; proteína pró-inflamatória Gelactina-3, que trabalha mediando a resposta imune ou intensificação da formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos nos estágios avançados de periodontite, aumentando a resposta inflamatória^{6,10,18}.

Por fim, a última associação seria o surgimento da doença periodontal necrosante por causa da COVID-19. A etiologia dessa lesão pode estar associada a coinfeções bacterianas, ocorridas por via intra oral nestes pacientes¹⁹. Frequentemente, em análises metagenômicas de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, há detecção de alta quantidade de *Prevotella intermedia*, bem como de outros patógenos associados ao início e progressão de doenças bucais, como *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Treponema* e *Veillonella*²⁰.

Doenças salivares

A sialodinite é a inflamação das glândulas salivares de origem infecciosa ou não-infecciosa. Estudos apontam que a sialodinite representa um dos efeitos da COVID-19 nas glândulas salivares. Isso ocorre porque as células glandulares apresentam em sua superfície a ECA2, proteína transmembranar que pode sofrer inflamação e, posteriormente, reparo por fibrose – que impacta diretamente na redução do fluxo salivar²¹.

Lesões Oraís

O tropismo das células do epitélio oral pelo SARS-CoV-2 pode se dar pela presença do receptor ECA2 em suas membranas¹⁰. Com intuito de saber a prevalência das manifestações orais, Santos (2020) reuniu estudos na literatura.⁶ Eles apontam uma maior

prevalência de úlceras, placas brancas e eritematosas, pequenas bolhas, petéquias e gengivite descamativa, principalmente em região de língua, palato, lábios e mucosa de revestimento. O tempo de aparecimento dessas lesões se mostrou variável, com surgimento anterior, concomitante ou posterior à infecção viral⁶.

De acordo com Souza (2020), as lesões não apresentam predileção por sexo e a idade média é de 52 anos, havendo variação entre o seu tipo e local. Carreras (2020) apresenta três casos clínicos de pacientes entre a quinta e a sexta décadas de vida, que exibem vesículas bolhosas em cavidade oral, acompanhadas de sintomatologia dolorosa²¹. Nos dois primeiros, havia suspeita de COVID-19 e no terceiro, confirmação. Soares (2020) descreve, ainda, a presença de úlceras e máculas avermelhadas em um paciente infectado que, microscopicamente, apresentava vacuolização, hemorragia, infiltrado linfocitário e trombos²². O mecanismo mais vigente na literatura é a interação da ECA2 com a proteína S, permitindo ao vírus a união com a célula hospedeira e a utilização de sua maquinaria celular para replicar e lisar a célula, desencadeando sinais e sintomas orais²³.

DISCUSSÃO:

A doença causada pelo COVID-19 é recente e possui poucas evidências sobre os seus desdobramentos e a fisiopatologia em alguns ambientes¹⁰. Além disso, o vírus possui manifestações multi-sistêmicas, com gravidades variáveis. Evidências recentes demonstram alterações dermatológicas e orais associadas à COVID-19¹⁰. Portanto, os conhecimentos sobre mecanismos de ação do vírus nos diversos tecidos e órgãos, bem como a sua implicação na fisiologia dos mesmos, ainda não são bem estabelecidos.

Pacientes diagnosticado com a doença apresentam, na maioria dos casos, distúrbios olfatórios e gustativos²⁴. Essas alterações quimiossensoriais são denominadas como patologias ou distúrbios e podem ser consideradas de caráter qualitativo ou quantitativo, sendo a hipogeusia, sensação de paladar reduzida, a ageusia, ausência de sensação de paladar e a disgeusia, distorção qualitativa de percepção do paladar¹⁵.

A hipótese mais discutida na literatura sobre o mecanismo que leva à perda do paladar é sobre os receptores ECA2, que estão localizados em grande quantidade na superfície de células epiteliais da língua. Sendo assim, a interação do vírus SARS-CoV-2 com componentes gustativos e receptores ECA2, podem levar ao distúrbio do paladar¹⁵. Teoricamente, o SARS-Cov-2 ocupa os sítios de ligação do ácido siálico nas papilas gustativas. Este ácido é responsável por proteger glicoproteínas que

transportam moléculas gustativas para o botão gustativo²⁵. Com a interação entre o SARS-CoV-2 e os componentes essenciais da mucina salivar, como o ácido siálico, ocorre um aumento da degradação das particular do sabor, gerando assim uma perturbação sensitiva, pela ausência de moléculas gustativas para estimular os receptores²⁶. A recuperação do paladar ainda não é bem esclarecida. Pode estar associada à regeneração das células ou à reversão dos efeitos do COVID-19 nas células em questão.

A periodontite é uma doença inflamatória multifatorial crônica associada ao biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do suporte osso do dente^{27,28,29}. Além disso, a periodontite demonstrou afetar a saúde sistêmica em vários estudos²⁸. Alguns autores tentam explicar a sua relação com a gravidade da COVID-19. Takahashi *et al* (2020) sugeriu que a aspiração de bactérias periodontopáticas pode agravar a COVID-19, induzindo a expressão da ECA2, um receptor para SARS-CoV-2, e citocinas inflamatórias no sistema respiratório inferior²⁹. Outro fato importante é a capacidade de bactérias periodontais poderem aumentar a virulência do SARS-CoV-2, pela clivagem de glicoproteínas S²⁹. Uma vez que a bolsa periodontal pode ser um reservatório viral, ela revela um risco da contaminação pelo vírus em profissionais odontológicos, principalmente durante a raspagem subgengival¹⁷.

A distribuição desses receptores ECA2 pode determinar a rota de infecção do SARS-CoV-2, sendo que esses receptores são encontrados na língua e glândulas salivares, sugerindo que as células presentes no tecido epitelial podem estar envolvidas na infecção da COVID-19⁷. A redução da salivação tem sido relatada em pacientes infectados pela doença, sugerindo um processo infeccioso e inflamatório. A infecção da glândula salivar, gerada pelo SARS-CoV-2, pode afetar a secreção de saliva³⁰. ECA2 e serina protease transmembranar tipo 2 (TMPRSS2) são expressos em glândulas salivares e células epiteliais dentro da cavidade oral, sendo atualmente alvos de observação e perguntas, com objetivo de descobrir se realmente as glândulas salivares poderiam ser infectadas durante a COVID-19³¹. Dessa forma, a presença dos receptores para o SARS-CoV-2 nas glândulas salivares, apontam a possibilidade de entrada do vírus neste local. O estudo mais evidente, publicado na Nature por Huang *et al*, demonstrou o tropismo do SARS-CoV-2 por células acinares que expressam ECA2/TMPRSS2 e células epiteliais do ducto³². Segundo Xu (2020), não se pode considerar a infecção da saliva isoladamente, já que também há envolvimento das glândulas salivares³³. Ainda, segundo Wang (2019), a presença do vírus na saliva dos pacientes infectados pode chegar a 91,7%³⁴. Já no estudo realizado por Chen (2020), essa taxa chegou a 75%³⁵. Apontando assim,

a boca como um meio altamente contaminante para o cirurgião-dentista.

Em pacientes acometidos pela COVID-19, foi possível perceber a presença de lesões orais, que coincidiram com o período de infecção. Na maioria dos casos apresentados, os pacientes tinham idade avançada - o que revela a possibilidade da prevalência das lesões em idosos²³. Além disso, não está definida qual é a origem dessas lesões, podendo ser causadas pelo SARS-CoV-2 ou ocasionadas pelo estado imunológico afetado. As lesões orais podem imitar outras doenças bucais, tais como distúrbios reativos, vasculares, imunológicos. O surgimento dessas lesões pode estar relacionado direta ou indiretamente com SARS-CoV-2 sobre as células da mucosa oral, coinfeções, comprometimento da imunidade e reação adversas a medicamentos³⁶. Por isso, é necessário diferenciá-las, para conduzir o diagnóstico correto e o manejo adequado em pacientes com SARS-CoV-2. Até o momento, há poucos estudos sobre as lesões da mucosa oral em pacientes com COVID-19. Tal fato pode gerar uma subestimação dessas manifestações na cavidade oral. As lesões, no geral, podem apresentar diversos aspectos clínicos, como máculas, bolhas, placas e úlceras, em quantidades, colorações e localizações variadas^{12,37}. Porém, são necessárias mais evidências e um acompanhamento de longo prazo desses paciente, para estabelecer um diagnóstico e identificar a real relação da mucosa oral na doença COVID-19^{10,37,12}.

As lesões fundamentais foram relatadas em uma série de relatos clínicos, tais como: ulcera, erosão, vesículas, pústulas, língua fissurada ou despapilada, mácula, placa, pigmentação, halitose, petéquias, edema, eritema. Além da doença periodontal necrosante, angina bolhosa, queilite angular, erupção medicamentosa, lesões herpetiformes, candidíase, doença de kawasaki, síndrome de sweet atípica, síndrome de melkerson-rossenthal, periodontite e sensação de ardência bucal^{6,9,12,8,23,36,37,38}. A incidência de manifestações orais ainda é subestimada nos estudos publicados até o momento. A presença de receptores ECA2 nas células epiteliais da língua e glândulas salivares deixam o ambiente bucal susceptível à infecção³¹. Há hipótese de que os queratinóticos orais e tecidos glandulares podem sofrer com o aumento da permeabilidade das paredes celulares, devido à infecção e replicação viral de células da mucosa oral, podendo levar a úlceras e necrose³⁷. Porém, são necessárias mais evidências e um acompanhamento de longo prazo desses paciente, para estabelecer um diagnóstico e identificar a real relação da mucosa oral na doença COVID-19^{10,38}.

Confirmando, assim, que a cavidade oral representa um foco de contaminação e a atuação do cirurgião-dentista sobre um ambiente com geração de aerossóis e perdigotos proveniente da cavidade oral representa um grande fator de risco. Dessa forma, o cirurgião-dentista deve estar atento aos protocolos de segurança antes, durante e após o

atendimento assim evitando a contaminação do profissional da Odontologia e assim auxiliando na prevenção^{39,40}.

CONCLUSÃO:

A manifestação de sinais e sintomas orais, incluindo úlceras traumáticas, alterações do paladar (como disgeusia, hipogeusia e ageusia), periodontite, infecções oportunistas, redução do fluxo salivar, dentre outras, é comum em pacientes com COVID-19. Além disso, a periodontite é um fator de risco para pacientes acometidos pela doença, podendo aumentar o risco de mortalidade.

Dessa forma, o estudo demonstra a importância do cirurgião-dentista no ambiente hospitalar, a fim de diagnosticar essas alterações, fornecendo um maior número de dados para futuras pesquisas. Com isso, visa-se identificar os mecanismos desse vírus na cavidade oral, bem como ampliar a holística sobre o diagnóstico e manejo de pacientes com COVID-19.

ABSTRACT:

The SARS-CoV-2 pandemic has spawned several studies on this new disease. This scenario provided changes in Dentistry by modifying the form of care and the routine of the office. The knowledge about the implications of this virus in the stomatognathic system can provide valuable information in the knowledge about the mechanism of this disease in the oral cavity. Thus, a literature review was carried out to discuss the effects of COVID-19 on the oral cavity. However, there is little evidence in the literature about the correlation between COVID-19 and oral manifestations. It can be concluded that the virus is reflected in the oral cavity, such as ulcers, periodontitis, changes in taste, opportunistic infections, among others. Further studies are still needed to understand the pathophysiological mechanisms of the disease. Besides, the work highlights the importance of the Dental Surgeon in the hospital environment for diagnosis and management in the treatment of these manifestations in the oral cavity.

UNITERMS: Oral mucosa; SARS-COV-2; Oral lesions; Receivers.

REFERÊNCIAS:

1. WHO. who.int; 2020. OMS anuncia surto de COVID-19 como uma pandemia. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>

2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506
3. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, Ma K. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021 Feb;54(1):12-16
4. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021 Jan 5;23(1):14.
5. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021 Jan;105(2):441-455
6. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, Santos-Silva AR, Guerra ENS. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res*. 2021 Feb;100(2):141-154.
7. Mariz BALA, Brandão TB, Ribeiro ACP, Lopes MA, Santos-Silva AR. New Insights for the Pathogenesis of COVID-19-Related Dysgeusia. *J Dent Res*. 2020 Sep;99(10):1206
8. Egido-Moreno S, Valls-Roca-Umbert J, Jané-Salas E, López-López J, Estrugo-Devesa A. COVID-19 and oral lesions, short communication and review. *J Clin Exp Dent*. 2021 Mar 1;13(3):e287-e294
9. Capocasale G, Nocini R, Faccioni P, Donadello D, Bertossi D, Albanese M, Zotti F. How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive narrative review about oral involvement of the disease. *Clin Exp Dent Res*. 2021 Feb;7(1):101-108
10. Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, Matos Valdez LH. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease?. *Spec Care Dentist*. 2020;40(6):555-560.
11. BASTOS, Mayara Lisboa et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *bmj*, v. 370, 2020.
12. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14578.
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE 2020 91% dos infectados pelo coronavírus apresentaram algum sintoma, segundo estudo.
14. Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Olfactory and oral manifestations of COVID 19: sex related symptoms—a potential pathway to early diagnosis. *Otolaryngol Neck Surg*. 2020;163(4):722-728
15. Finsterer, J, Stollberger, C. 2020 . Causas de hipogeusia / hiposmia em pacientes infectados com SARS-CoV2 . *J Med Virol*. 92 (10): 1793 - 1794.
16. COSTA, Klinger Vagner Teixeira da; CARNAUBA, Aline Tenório Lins. Smell and taste disorders: warning signs for SARS-CoV-2 infection. *Braz. j. otorhinolaryngol*. São Paulo , v. 86, n. 4, p. 393-394, Aug. 2020.
17. Badran Z., Gaudin, A., Struillou, X., Amador, G., & Soueidan, A. (2020). Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses*, 143, 109907.
18. Kara, C., Çelen, K., Dede, F. Ö., Gökmenoğlu, C., & Kara, N. B. (2020). Is periodontal disease a risk factor for developing severe Covid-19 infection? The potential role of Galectin-3. *Experimental Biology and Medicine*, 153537022095377.
19. Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis*. 2021 Apr; 27 Suppl 3:768-769.
20. Chakraborty S Metagenome of SARS-Cov2 from a patient in Brazil shows a wide range of bacterial species - *Lautropia*, *Prevotella*, *Haemophilus* - overshadowing viral reads, which does not even add up to a full genome, explaining false negatives (2020). URL osf.io/2xt3w.
21. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 2020;00:1–3
22. Soares, C. D., Carvalho, R. A., Carvalho, K. A., Carvalho, M. G., & Almeida, O. P. (2020). Letter to Editor: Oral lesions in a patient with Covid-19. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 25(4), e563–e564.
23. Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi AR. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? [published online ahead of print, 2021 Mar 1]. *Rev Med Virol*. 2021
24. Sinjari B, D'Ardes D, Santilli M, Rexhepi I, D'Addazio G, Di Carlo P, Chiacchiaretta P, Caputi S, Cipollone F. SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study. *J Clin Med*. 2020 Oct 7;9(10):3218.
25. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Sep;10(9):1103-1104
26. Pushpass RG, Pellicciotta N, Kelly C, Proctor G, Carpenter GH. Reduced Salivary Mucin Binding and Glycosylation in Older Adults Influences Taste in an In Vitro Cell Model. *Nutrients*. 2019 Sep 24;11(10):2280.
27. Rocha, Luiz Paulo Carvalho; Teixeira, Ingrid Stephanie Sabino; Freitas, Iuri Dornelas Prates;

- Amormino, Simone de Faria. Comparison between scaling and root planing and ultrasonic debridement techniques in the full mouth disinfection protocol: case report. *Rev. Odontol. Araçatuba (Impr.)*; 42(1): 19-23, jan.-abr. 2021.
28. Fischer, Ricardo Guimarães et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Braz. oral res. [online]*. 2020, vol.34, suppl.1, e026.
 29. Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N, Kobayashi R, Iinuma T, Imai K. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *J Oral Sci.* 2020 Dec 23;63(1):1-3.
 30. da Silva Pedrosa M, Sipert CR, Nogueira FN. Altered taste in patients with COVID-19: The potential role of salivary glands. *Oral Dis.* 2021;27 Suppl 3:798-800.
 31. Song J, Li Y, Huang X, Chen Z, Li Y, Liu C, Chen Z, Duan X. Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020 Nov;92(11):2556-2566.
 32. Huang N, Pérez P, Kato T, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva [published online ahead of print, 2021 Mar 25]. *Nat Med.* 2021;10.1038/s41591-021-01296-8.
 33. Xu, H., Zhong, L., Deng, J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12, 8 (2020)
 34. Wang C, Wu H, Ding X, Ji H, Jiao P, Song H, Li S, Du H. Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? *Med Hypotheses.* 2020 Apr 24; 140:109789. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109789. Epub ahead of print. PMID: 32361098; PMCID: PMC7194735.
 35. Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng Z, Shen Z, Guo F, Zhang Q, Jin Y, Wang L, Wang S. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Prolif.* 2020 Dec; 53(12):e12923.
 36. La Rosa GRM, Libra M, De Pasquale R, Ferlito S, Pedullà E. Association of Viral Infections With Oral Cavity Lesions: Role of SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:571214.
 37. Brandão, T. B., Gueiros, L. A., Melo, T. S., Prado-Ribeiro, A. C., Nesrallah, A., Prado, G., Santos-Silva, A. R., & Migliorati, C. A. (2021). Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ?. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 131(2), e45–e51.
 38. HALBOUB, Esam et al. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz. oral res. [online]*. 2020, vol.34, e124
 39. Melo Neto CLM, Bannwart LC, de Melo Moreno AL, Goiato MC. SARS-CoV-2 and Dentistry-Review.. *Eur J Dent.* 2020 Dec;14(S 01):S130-S139
 40. Vicente, Karola Mayra dos Santos; Silva, Beatriz Maria da; Barbosa, Danielle do Nascimento; Pinheiro, Juliana Campos Pinheiro,; Leite, Rafaela Bastos. Biosafety guidelines for service dentistry during the COVID-19 pandemic: literature review. *Rev. Odontol. Araçatuba (Impr.)*; 41(3): 29-32, set./dez. 2020.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

SIMONE ANGÉLICA DE FARIA AMORMINO.

Avenida Brasil 1491, sala 406 - Funcionários, Belo Horizonte - MG, Brasil.CEP:30.140-002. E-mail: simoneamormino@hotmail.com

