

IMPLICAÇÕES ORAIS E MAXILOFACIAIS DA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

A. DE M. AMANCIO¹, L. C. DE SOUSA², É. G. C. DA SILVA³, K. C. LIMA⁴, É. J. D. DA SILVEIRA⁵

Universidade Federal do Rio Grande do Norte
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5849-298X>¹
amandamedeirosufrn@gmail.com¹

Submetido 10/08/2020 - Aceito 15/12/2020
DOI: 10.15628/holos.2021.10926

RESUMO

A COVID-19 é uma doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), identificada em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, e declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde em março de 2020. As manifestações clínicas ocorrem principalmente no sistema respiratório, no entanto alguns estudos têm relatado alterações extra-pulmonares, tais como implicações orais e maxilofaciais. O presente estudo objetiva verificar as possíveis implicações orais e maxilofaciais da COVID-19. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa da literatura. Foram realizadas buscas sistemáticas no SciELO, PubMed, Web of Science, Scopus e Google Acadêmico no período de 6 a 8 de junho de 2020. Os critérios de inclusão foram estudos que avaliaram manifestações orais e/ou maxilofaciais da COVID-19 e retratavam casos clínicos de pacientes com a doença. Os critérios de exclusão foram estudos

indisponíveis para leitura na íntegra, revisões de literatura e cartas ao editor. Foram selecionados 12 estudos, nos quais as principais manifestações foram alterações no paladar e no olfato, boca seca, úlceras em mucosa oral e aumento dos linfonodos cervicais e submandibulares, os quais podem se apresentar em conjunto com outros sintomas respiratórios ou de forma isolada. Devido a isso, a identificação de algumas dessas alterações pode contribuir para o diagnóstico precoce da doença, entretanto mais estudos são necessários para aprimorar as evidências científicas a respeito da temática, para esclarecer se parte dessas alterações constituem manifestações da doença ou consequência do estado imunológico do paciente que favorece o desenvolvimento de infecções oportunistas e negligência da higiene bucal.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, Infecções por coronavírus, Implicações orofaciais.

COVID-19 ORAL AND MAXILLOFACIAL IMPLICATIONS: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), identified in Wuhan, China, in December 2019, and declared a pandemic by the World Health Organization in March 2020. Clinical manifestations occur mainly in respiratory system, however some studies have reported extra-pulmonary changes, such as oral and maxillofacial implications. This study aims to verify the possible oral and maxillofacial implications of COVID-19. Therefore, an integrative literature review was carried out. Systematic searches were carried out in SciELO, PubMed, Web of Science, Scopus and Google Scholar from June 6 to 8, 2020. Inclusion criteria were studies that evaluated oral and / or maxillofacial manifestations of COVID-19 and portrayed clinical cases of patients with the disease. Exclusion criteria were studies that were

unavailable for reading in full, literature reviews and letters to the editor. Twelve studies were selected, in which the main manifestations were changes in taste and smell, dry mouth, ulcers in the oral mucosa and increase in cervical and submandibular lymph nodes, which may present together with other respiratory symptoms or in isolation. Because of this, the identification of some of these changes can contribute to the early diagnosis of the disease, however more studies are needed to improve the scientific evidence on the subject, to clarify whether part of these changes are manifestations of the disease or a consequence of the immune status of the patient. patient who favors the development of opportunistic infections and neglect of oral hygiene.

KEYWORDS: COVID-19, Coronavirus infections, Orofacial implications.



1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2, também conhecido como o novo coronavírus, é um novo vírus zoonótico, que cruzou espécies para infectar populações humanas e foi identificado pela primeira vez em Wuhan, na província de Hubei, China, em dezembro de 2019 (Lana, 2020; Zhu et al., 2020). Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto por esse novo microorganismo como sendo uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (Lana, 2020).

Outros dois coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV) já foram responsáveis por causar surtos de problemas respiratórios em humanos, surgidos nas últimas duas décadas. O novo coronavírus, por sua vez, causa COVID-19, doença respiratória potencialmente grave em alguns indivíduos, especialmente nos que possuem algum comprometimento sistêmico como asma, hipertensão, diabetes descompensada e obesidade, por exemplo (Perlman, 2020; Zhu et al., 2020).

Em janeiro de 2020, o governo chinês incluiu a COVID-19 em sua lista de doenças transmissíveis notificáveis, e pela primeira vez na história recente das doenças infecciosas, medidas drásticas foram colocadas em prática pelo governo para evitar o adoecimento da população e garantir o tratamento clínico dos infectados (Ahn et al., 2020; She et al., 2020). No entanto, a evolução global da COVID-19 se espalhou para outros países antes que as medidas de saúde pública da China entrassem em vigor, motivo pelo qual, em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como sendo uma pandemia (Luo et al., 2020).

De acordo com a OMS, o SARS-CoV-2 se espalha principalmente através de gotículas de saliva ou de secreção nasal (OMS, 2020). A saliva é secretada por 90% das glândulas salivares maiores e 10% das glândulas salivares menores e pode desempenhar um papel importante no diagnóstico precoce e na transmissão de doenças infecciosas (Wilson, Meier, Ward, 2014). A presença do SARS-CoV-2 foi detectada no epitélio oral, bem como em tosse e em saliva humana, principalmente em pacientes com quadros mais graves. No contexto da COVID-19, a saliva e as glândulas salivares maiores e menores vêm apresentando um papel importante, principalmente no que se refere à transmissão (Xu et al., 2020; Zhang et al., 2020), e mais recentemente, Ceron et al. (2020) sugeriram que a saliva pode ser útil no diagnóstico, acompanhamento e controle da doença.

A COVID-19 compromete principalmente o sistema respiratório e pode causar a síndrome respiratória aguda grave, a qual pode levar a morte dos pacientes acometidos. Dentre as manifestações clínicas, citam-se principalmente: dispneia, febre, mialgia e cefaleia (Chen et al., 2020). No entanto, além desses sinais e sintomas, também são relatadas outras manifestações como: atralgia, alterações gastrointestinais, disfunção renal, congestão na conjuntiva, hemoptise, alterações neurológicas, cardíacas e anormalidades cardiovasculares (Behzad et al., 2020; Rodriguez-Morales et al., 2020). Adicionalmente, alterações dermatológicas têm sido relatadas, como: *rash* cutâneo, urticária generalizada e difusa, além de disfunções de olfato e paladar (Melley, Bress, Polan, 2020).



Algumas alterações orais foram relatadas, como vesículas e ulcerações, porém ainda não se sabe se tais alterações constituem manifestações da COVID-19 ou se haveria coinfeção por outros vírus como herpes, já que há uma semelhança clínica entre as mesmas. Tendo em vista que a cavidade oral é uma das principais vias de infecção para a COVID-19, bem como sítio de algumas manifestações clínicas de inúmeras infecções virais sintomáticas ou assintomáticas (Fatahzadeh, 2017), o objetivo desse estudo foi verificar as alterações orais e maxilofaciais desta doença relatadas na literatura e discutir o papel da equipe de saúde bucal na manutenção de saúde bucal dos pacientes acometidos.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura. O método integrativo é definido como aquele que inclui publicações experimentais e não-experimentais, o que garante a diversidade do quadro de amostragem desse tipo de revisão (Evans, 2008). De acordo com Whittemore e Knafl (2005), na revisão integrativa é permitida a utilização de diversas fontes de dados, que promovem um entendimento holístico do tópico de interesse, apresentam o estado da ciência atual e contribuem para o desenvolvimento e aprofundamento de teorias. Segundo os autores, por ser uma abordagem que permite a combinação de diversas metodologias, a revisão integrativa tem potencial para desempenhar um papel cada vez mais importante na prática baseada em evidências na saúde.

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos que abordaram manifestações orais e/ou maxilofaciais da COVID-19 e retratavam casos clínicos de pacientes com a doença. Foram excluídos, portanto, estudos não disponíveis para leitura na íntegra, bem como revisões de literatura e cartas ao editor que se tratavam de explicações teóricas a respeito do tema, sem retratar casos clínicos de pacientes com COVID-19. As buscas foram conduzidas por dois pesquisadores independentes no período de 6 a 8 de junho de 2020 e, em caso de discordância, um terceiro avaliador seria consultado para então, por meio de um acordo, ser realizada a decisão final.

Inicialmente, foram realizadas buscas no *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Public Medicine Library (PubMed)*, *Web of Science* e *Scopus*, por meio da combinação das palavras-chave selecionadas. A Tabela 1 ilustra as estratégias de buscas que foram utilizadas em cada base de dados para identificação dos estudos.

Tabela 1: Estratégias de busca utilizadas para rastreamento de artigos.

Base de dados	Idioma utilizado	Conjunto de palavras 1	Conjunto de palavras 2	Conjunto de palavras 3
SciELO	Português	covid-19 AND	(orais OR maxilofaciais) AND	(sintomas OR manifestações)



	Espanhol	covid-19 AND	(orales" OR maxilofaciales) AND	(síntomas OR manifestaciones)
PubMed	Inglês	(covid-19 OR sars-cov-2) AND	(oral OR maxillofacial) AND	(symptoms OR manifestations OR presentations)
Web of Science	Inglês	("covid-19" OR "coronavirus" OR "sars- cov-2" OR "2019-nCoV") AND	(oral OR maxillofacial) AND	(symptoms OR manifestations OR presentations)
Scopus	Inglês	(covid-19 OR sars-cov-2) AND	(oral OR maxillofacial) AND	(symptoms OR manifestations OR presentations)
Google acadêmico	Inglês	covid-19 AND	("oral manifestations" OR "maxillofacialmanifestations " OR "oral manifestation" OR "maxillofacialmanifestation" OR "oral presentation" OR "maxillofacialpresentation")	

Fonte: Autoria própria (2020).

Na SciELO, as buscas foram feitas nos idiomas português e espanhol, porém nenhum registro foi identificado. Na PubMed, Web of Science e Scopus, o idioma utilizado para as buscas foi o inglês, e o total de registros encontrados foi de 175, 19 e 47, respectivamente (Figura 1). Ademais, novas buscas foram realizadas no Google Acadêmico, em virtude dessa base de dados ser ampla, sobretudo no contexto atual da COVID-19, em que a produção científica para determinados temas ainda é muito restrita e incipiente. Dessa forma, nessa base de dados as buscas foram realizadas em inglês, filtrando artigos publicados no ano de 2020 e, com isso, 208 artigos foram rastreados.

Além da pesquisa nas bases de dados, também foi utilizada a pesquisa manual, que consiste na leitura das referências de alguns artigos pertinentes a respeito da temática, na qual foram incluídos três registros que se enquadravam dentro dos critérios de inclusão determinados. Ao todo, 410 artigos foram avaliados após eliminação das duplicatas, a partir da leitura dos títulos e breve leitura dos resumos, dos quais 21 foram selecionados em texto completo para avaliação de elegibilidade. Após a leitura na íntegra, 12 desses foram incluídos nesta revisão. A Figura 1 ilustra o fluxograma de seleção dos estudos para a presente revisão de literatura.

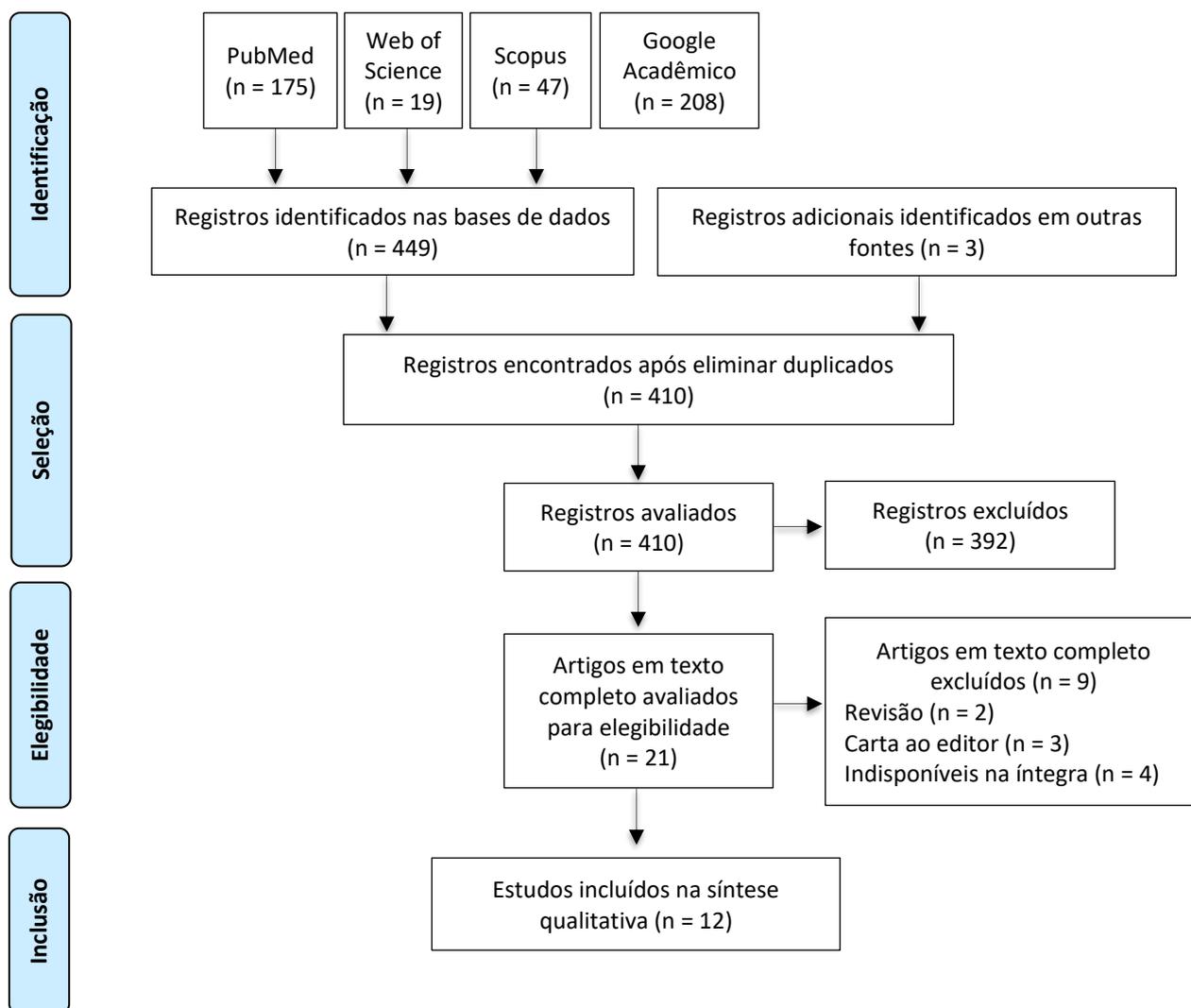


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de artigos nas bases de dados selecionadas.

Fonte: Autoria própria (2020).

SciELO
(n = 0)

3 RESULTADOS

Foram selecionados 12 estudos para esta revisão de literatura, sendo 1 ensaio clínico, 1 estudo de coorte, 3 estudos transversais, 3 séries de casos e 4 relatos de caso, que avaliaram, ao total, 3.798 indivíduos. A maioria desses pacientes possuía diagnóstico confirmado de COVID-19 e uma minoria possuía sintomas característicos da doença. Os estudos foram realizados na Itália, Coreia do Sul, China, Espanha, Reino Unido, Noruega, França, Singapura e Brasil. A Tabela 2 ilustra a descrição dos estudos que foram incluídos nesta revisão, com base nos autores, ano de publicação, local do estudo, desenho do estudo, amostra por sexo, idade, implicações orais e maxilofaciais e conclusões.



Tabela 2: Descrição dos estudos incluídos na presente revisão.

Autores, ano	Local	Desenho de estudo	Amostra por sexo	Idade	Implicações orais e maxilofaciais	Conclusões
Vaira et al., 2020 ¹⁸	Itália	Ensaio clínico	Feminino: 45 Masculino: 27	Média de 49 anos	Anosmia, hiposmia, ageusia, disgeusia	As disfunções olfativas e gustativas representam achados clínicos comuns em pacientes com COVID-19.
Vaira et al., 2020 ¹⁹	Itália	Estudo de coorte	Feminino: 199 Masculino: 146	Média de 48,5 anos	Anosmia, hiposmia, ageusia, disgeusia	Existe alta prevalência de distúrbios do olfato e do paladar associados à infecção por COVID-19.
Chen et al., 2020 ¹²	China	Transversal	Feminino: 56 Masculino: 52	Média de 52 anos	Boca seca, disgeusia, inflamação na mucosa oral e aumento dos linfonodos submandibulares	Um número alto de pacientes exibiu sintomas orais, sugerindo que estes podem ser considerados sintomas iniciais da infecção por COVID-19.
Giacomelli et al., 2020 ²⁰	Itália	Transversal	Feminino: 19 Masculino: 40	Média de 60 anos	Anosmia, hiposmia, ageusia, disgeusia	Os distúrbios gustativos e olfativos podem preceder o aparecimento de outros sintomas na COVID-19.
Lee et al., 2020 ²¹	Coreia do Sul	Transversal	Feminino: 2.030 Masculino: 1.161	Média de 44 anos	Ageusia, anosmia	A ageusia parece ser importante para o diagnóstico de COVID-19, sobretudo em seu estágio inicial.
Carreras-Presas et al., 2020 ²²	Espanha	Série de casos	Feminino: 1 Masculino: 2	Média de 59,6 anos	Disgeusia, úlceras no palato duro, bolhas na mucosa labial, gengivite descamativa e aumento dos linfonodos cervicais	Sugere-se que o diagnóstico de lesões orais é negligenciado na COVID-19, porém a realização de exame intra-oral é importante nesses pacientes.
Gane et al., 2020 ²³	Reino Unido	Série de casos	Feminino: 3 Masculino: 8	Média de 37,6 anos	Anosmia e dor de garganta	Propõe-se a existência de uma síndrome da infecção por SARS-CoV-2, chamada anosmia de início súbito isolado.



Jimenez-Cauhe et al. 2020 ²⁴	Espanha	Série de casos	Feminino: 4	Média de 66,7 anos	Pápulas e manchas eritematosas na face, máculas no palato e petéquias na mucosa oral	Mais estudos são necessários para avaliar se as lesões <i>eritema multiforme-like</i> são associadas ao SARS-CoV-2.
Hjelmesæth, Skaare, 2020 ²⁵	Noruega	Relato de casos	Feminino: 1 Masculino: 1	Média de 60 anos	Anosmia e ageusia	O SARS-CoV-2 pode infectar tecidos orais e nasais. Sugere-se que anosmia e ageusia podem ser os únicos sintomas da infecção.
Chaux-Bodard et al., 2020 ²⁶	França	Relato de Caso	Feminino: 1	45 anos	Inflamação nas papilas gustativas, úlcera irregular em dorso de língua	A inflamação nas papilas e úlcera oral podem ser sintomas iniciais da COVID-19.
Goh et al., 2020 ²⁷	Singapura	Relato de Caso	Feminino: 1	27 anos	Fraqueza facial esquerda, dor retroauricular esquerda e disgeusia	Sugere-se que exista uma possível associação entre neuropatias cranianas e COVID-19.
Santos et al., 2020 ²⁸	Brasil	Relato de Caso	Masculino: 1	67 anos	Disgeusia, múltiplas úlceras em dorso de língua, candidose e língua geográfica	Algumas condições orais podem ser secundárias à condição de saúde sistêmica ou devido a tratamentos para a COVID-19.

Fonte: Autoria própria (2020).

A idade dos indivíduos variou de 27 a 67 anos, com predominância de pessoas do sexo feminino. A respeito da distribuição das manifestações clínicas dentre os pacientes avaliados pelos estudos, as alterações de olfato e paladar foram as mais expressivas. A respeito das manifestações orais decorrentes da COVID-19, foram identificadas alterações no paladar, como disgeusia e ageusia, boca seca, bolhas na mucosa labial, gengivite descamativa, úlceras no palato duro e em dorso de língua, dor de garganta, inflamação da mucosa oral e das papilas gustativas, lesões como candidose e língua geográfica. Quanto às características maxilofaciais, isto é, relativas à face e ao pescoço, foram identificadas alterações no olfato, como hiposmia e anosmia, fraqueza facial, dor retroauricular, aumento dos linfonodos cervicais e submandibulares.

A Tabela 3 apresenta a frequência das implicações orofaciais apresentadas nos estudos incluídos nesta revisão.



Tabela 3: Frequência das manifestações clínicas orofaciais dos pacientes avaliados em todos os estudos selecionados.

Autores, ano	Manifestações clínicas orofaciais	Pacientes n (%)	Total de pacientes n (%)
Vaira et al., 2020 ¹⁸	Anosmia	34 (47.2%)	72 (100%)
	Hiposmia	10 (13.9%)	
	Ageusia	28 (38.9%)	
	Disgeusia	11 (15.3%)	
Vaira et al., 2020 ¹⁹	Anosmia	61 (17.7%)	345 (100%)
	Hiposmia	180 (52.2%)	
	Ageusia	36 (10.4%)	
	Disgeusia	119 (34.5%)	
Chen et al., 2020 ¹²	Boca seca	51 (47.2%)	108 (100%)
	Disgeusia	50 (46.3%)	
	Inflamação na mucosa oral	12 (11.1%)	
	Aumento de linfonodos submandibulares	1 (0.9%)	
Giacomelli et al., 2020 ²⁰	Disgeusia	5 (7.24%)	59 (100%)
	Ageusia	1 (1.4%)	
	Hiposmia	3 (4.3%)	
	Disgeusia e hiposmia	2 (2.9%)	
	Disgeusia e anosmia	2 (2.9%)	
	Ageusia e hiposmia	2 (2.9%)	
	Ageusia e anosmia	5 (7.24%)	
Lee et al., 2020 ²¹	Ageusia	99 (3.1%)	3191 (100%)
	Anosmia	135 (4.2%)	
	Ageusia e anosmia	254 (8%)	
Carreras-Presas et al., 2020 ²²	Disgeusia	1 (33.3%)	3 (100%)
	Úlceras no palato duro	2 (66.7%)	
	Bolhas na mucosa labial	1 (33.3%)	
	Gengivite descamativa	1 (33.3%)	
	Aumento dos linfonodos cervicais	1 (33.3%)	
Gane et al., 2020 ²³	Anosmia	11 (100%)	11 (100%)
	Dor de garganta	2 (18.2%)	



Jimenez-Cauhe et al. 2020 ²⁴	Pápulas e manchas eritematosas na face	2 (50%)	4 (100%)
	Máculas no palato e petéquias na mucosa oral	3 (75%)	
Hjelmesæth, Skaare, 2020 ²⁵	Anosmia	1 (50%)	2 (100%)
	Ageusia	1 (50%)	
Chaux-Bodard et al., 2020 ²⁶	Inflamação nas papilas gustativas e úlcera em dorso de língua	1 (100%)	1 (100%)
Goh et al., 2020 ²⁷	Fraqueza facial, dor retroauricular e disgeusia	1 (100%)	1 (100%)
Santos et al., 2020 ²⁸	Disgeusia, múltiplas úlceras em dorso de língua, candidíase e língua geográfica	1 (100%)	1 (100%)

Fonte: Autoria própria (2020).

4 DISCUSSÃO

Os sintomas da COVID-19 são heterogêneos entre os indivíduos, pois pode variar de infecção assintomática a insuficiência respiratória grave (He et al., 2020). Uma *coorte* realizada com a população italiana revelou que 50 a 75% dos pacientes com exames positivos para a COVID-19 permanecem assintomáticos, enquanto outros podem desenvolver sintomas gripais leves, dispneia e pneumonia, sobretudo naqueles que possuem condições de saúde subjacentes ou idades mais elevadas (Li et al., 2020; Yang et al., 2020). No entanto, sintomas como febre, tosse, mialgia, dor de cabeça, diarreia, náuseas e vômito também foram relatados, porém com menor frequência, em apenas 2% dos pacientes (Cespedes, Souza, 2020), além de alterações clínicas orais e maxilofaciais, embora existam até então poucos estudos a respeito dessa questão. Essa revisão aborda importante aspectos em relação às implicações orais e maxilofaciais associadas à COVID-19 e demonstra que algumas destas alterações podem constituir sintomas iniciais da doença, bem como interferir na qualidade de vida do paciente durante o tratamento da doença.

Dentre os achados clínicos orais identificados, a alteração no paladar, seja disgeusia ou ageusia, foi a mais frequente, sendo a primeira ou única sintomatologia presente em 75% dos estudos. Recentemente, foi descoberto por Milanetti et al. (2020) que o SARS-CoV-2 pode se ligar a receptores do ácido siálico, um importante componente salivar que possui a função de transportar as partículas gustativas para o interior das células. Acredita-se que o vírus poderia ocupar os locais de ligação do ácido siálico nas papilas gustativas, acelerando a degradação das mesmas.

Outro mecanismo que pode estar relacionado consiste em danos diretos aos receptores gustativos, em virtude da infecção pelo vírus, tendo em vista que os receptores da ECA2 são expressos difusamente na mucosa de toda a cavidade oral, principalmente na língua, o que pode causar dano direto aos tecidos linguais (Xu et al., 2020). Tal mecanismo pode explicar os achados clínicos identificados no relato de caso de Chaux-Bodard et al. (2020), no qual a paciente em questão, do sexo feminino, apresentou uma úlcera irregular no dorso de língua, que ficou assintomática após 48 horas. Essa úlcera se formou após 10 dias do aparecimento de uma lesão



eritematosa macular em dorso de língua associada a inflamação dolorosa nas papilas gustativas, sendo esse um dos primeiros sintomas apresentados, que durou cerca de 24 horas. Com isso, os autores sugeriram que essa alteração pode ter ocorrido devido a uma vasculite, uma vez que a COVID-19 pode estar relacionada com indução de inflamação vascular, o que corrobora com o proposto por Xu et al. (2020).

De modo similar, tais mecanismos também podem justificar os achados clínicos de Santos et al. (2020), que avaliaram um paciente do sexo masculino, de 67 anos, com resultado positivo para a COVID-19, que apresentou disgeusia, múltiplas úlceras amareladas no dorso da língua, parecidas com o estágio tardio das lesões orais recorrentes herpéticas, placa branca persistente em dorso de língua, diagnosticada como candidose oral, bem como glossite migratória benigna, conhecida como língua geográfica. Acredita-se que a infecção pelo SARS-CoV-2, em conjunto determinadas terapêuticas farmacológicas, pode comprometer o sistema imunológico dos indivíduos de modo a propiciar o desenvolvimento de infecções oportunistas, ulcerações orais inespecíficas e disgeusia (Dziedzic, Wojtyczka, 2020).

Carreras-Presas et al. (2020) relataram 2 casos de indivíduos que apresentaram úlceras na região de palato duro. Após a prescrição de valaciclovir e enxaguatórios bucais com antissépticos tópicos, as lesões desapareceram entre 7 e 10 dias. Até a data de publicação do estudo, os pacientes não tiveram o resultado do exame para COVID-19 confirmado. Esse foi ao primeiro relato de alterações orais dessa natureza. Os indivíduos apresentaram outros sinais e sintomas característicos da doença e possuíam comportamentos de risco para a infecção. Também foi relatado o caso de uma paciente do sexo feminino, de 65 anos, que apresentou sinais sistêmicos da COVID-19, e cerca de 25 dias após os primeiros sintomas surgiram bolhas na mucosa labial, bem como gengivite descamativa. Os autores sugerem que os achados clínicos são pertinentes, pois se assemelham a outros processos virais comuns na prática odontológica, como gengivostomatite herpética e doença da mão, pé e boca, que apresentam manifestações orais e ainda reforçam que as alterações orais têm sido negligenciadas nos pacientes portadores desta doença.

No estudo de Jimenez-Cauhe et al. (2020), pacientes que tiveram alta hospitalar após internação por COVID-19 retornaram à emergência depois de 4 a 6 dias com erupções cutâneas. Essas lesões foram diagnosticadas como eritema multiforme (EM), iniciaram no tronco e nas costas e depois se espalharam para a face e membros de 2 dos 4 pacientes relatados dentro de 1 semana. Três pacientes apresentaram, ainda, máculas na região do palato e petéquias na mucosa oral. Todos foram tratados com corticosteroides sistêmicos com resolução progressiva das lesões dentro de 2 a 3 semanas. Segundo os autores, o EM está ligado a agentes infecciosos em 90% dos casos, o que indica que provavelmente as lesões surgiram em decorrência da COVID-19, o que corrobora com Carreras-Presas et al. (2020). No entanto, mais estudos são necessários para comprovar essa associação.

A boca seca, ou xerostomia, foi um sintoma presente em 47,2% dos pacientes com COVID-19 avaliados em um estudo chinês (Chen et al., 2020). De forma semelhante, a xerostomia esteve presente em aproximadamente 16% dos enfermeiros com COVID-19 de um hospital em Wuhan, na China (Yifan et al., 2020). Existem relatos na literatura de que alguns medicamentos com atividade



antiviral reduzem a gravidade da COVID-19, por atenuar sintomas respiratórios graves, porém os efeitos colaterais mais comuns, relacionados à cavidade oral, são bem relatados e incluem boca seca e até úlceras orais (Mahase, 2020). Chen et al. (2020) propuseram que, além da invasão viral, esses sintomas orais podem decorrer, também, do estado psicológico do paciente, falta de higiene bucal, bem como desequilíbrio da microbiota local em virtude de determinados medicamentos. Ademais, foi sugerido que esses achados clínicos orais e/ou maxilofaciais podem ser considerados sintomas iniciais pela infecção da COVID-19, podendo ser novos critérios, ou critérios adicionais de diagnóstico da doença.

Acredita-se que, possivelmente, a infecção pelo SARS-CoV-2 possa causar também aumento dos linfonodos cervicais (Carreras-Presas et al., 2020) e/ou submandibulares (Chen et al., 2020). O aumento desses linfonodos pode ocorrer em decorrência da invasão por células inflamatórias ou neoplásicas, a partir de várias etiologias (Didier Neto, Kiso, 2020), no entanto as principais causas de linfadenopatias, isto é, aumento de linfonodos, sobretudo cervicais, são infecções virais (Richner, Laifer, 2010), o que pode justificar esses achados clínicos em pacientes com COVID-19.

Goh et al. (2020) relataram o caso de um paciente de 27 anos, com diagnóstico de COVID-19, o qual no sexto dia após a manifestação dos primeiros sintomas da doença desenvolveu fraqueza facial esquerda, que foi precedida por dor retroauricular esquerda e disgeusia. Após exame neurológico, foi identificado envolvimento do músculo orbicular dos olhos, bucinador e orbicular da boca, sintomas característicos de uma paralisia do nervo facial. Essa paralisia pode estar associada a infecções virais, embora a patogênese exata dessa associação ainda permaneça incerta. Acredita-se que esteja relacionada à disseminação axonal e à replicação viral, levando à inflamação e à desmielinização (Eviston et al., 2015), o que pode explicar a manifestação dos sintomas pelo paciente com COVID-19, devido a um possível potencial neuroinvasivo da SARS-CoV-2.

Outras manifestações clínicas muito presentes nos pacientes avaliados consistiram em alterações olfativas, como hiposmia e anosmia. Um estudo norueguês (Hjelmesæth, Skaare, 2020) avaliou a nora e o filho de um idoso (paciente-índice) diagnosticado com COVID-19, os quais experimentaram completa perda de olfato e paladar, respectivamente 7 e 10 dias após o contato próximo com o paciente-índice. A mulher apresentou anosmia, no entanto nunca havia experimentado distúrbios do olfato ou sintomas nasais e sinusais, além de não apresentar febre, dor de garganta, tosse ou falta de ar. O homem apresentou ageusia, sem febre ou sintomas sistêmicos de COVID-19 associados, embora também nunca tenha manifestado distúrbios do paladar. Após 9 e 11 dias do início da anosmia e ageusia, respectivamente, ambos foram diagnosticados com COVID-19.

De modo semelhante, foi detectada anosmia repentina em 11 pacientes no Reino Unido (Gane, Kelly, Hopkins, 2020), geralmente sem outros sintomas significativos de uma infecção do trato respiratório superior. Em 6 desses pacientes, a anosmia foi o único sintoma apresentado. Dois apresentaram dor de garganta, enquanto outros relataram curtos episódios de mialgia, febre, tosse e fadiga. No entanto, esse estudo possui algumas limitações, como o fato de que somente um paciente da amostra teve a COVID-19 confirmada por exames laboratoriais. Mesmo após a confirmação do diagnóstico, esse paciente permaneceu sem manifestar sintomas respiratórios.



Com base nesses achados clínicos, considerando que a anosmia foi o primeiro sintoma apresentado pela maioria dos avaliados, os autores sugerem a existência de uma síndrome relacionada a COVID-19 denominada anosmia de início súbito isolado, do inglês *Isolated Sudden Onset Anosmia* (ISOA), o que corrobora com Hjelmæsæth e Skaare (Hjelmæsæth, Skaare, 2020).

No ano de 2006, Hwang et al. (2006) descreveram o caso de uma mulher de 27 anos que possuía síndrome respiratória aguda grave (SARS) e apresentou anosmia, que mesmo após tratamentos persistiu por mais de 2 anos após a infecção pelo vírus. De acordo com Li et al. (2020), os sintomas olfativos experimentados por indivíduos com COVID-19 reafirmam o potencial neuroinvasivo da SARS-CoV-2, através de um provável mecanismo de invasão do nervo e bulbo olfativos, além das fibras sensoriais do nervo vago, que inervam o trato respiratório de modo geral (Desforgues et al., 2020; Sun, Guan, 2020). No entanto, esse mecanismo permanece pouco compreendido e necessita de investigações mais detalhadas. Além disso, as células do epitélio nasal expressam genes codificadores de proteínas que favorecem a entrada do vírus nas células, mecanismo que também pode ser responsável pela anosmia (Brann et al., 2020).

Ainda não há vacinas aprovadas pela OMS para o tratamento de pacientes com COVID-19, embora pesquisas que visam o desenvolvimento de terapêuticas e vacinas estejam em andamento (Liu et al., 2020). Mesmo após a proposição de inúmeros mecanismos, pesquisadores continuam direcionando esforços na tentativa de investigar se os tecidos orais e nasais são os primeiros a se infectarem pelo SARS-CoV-2 (Wu et al., 2020). Frente a isso, atualmente o diagnóstico desempenha um papel crucial na contenção da doença, permitindo a rápida implementação de medidas de controle que podem limitar sua disseminação através da identificação de casos, isolamento e rastreamento de possíveis infectados (Udugama et al., 2020). Tendo em vista que aproximadamente 85% dos infectados são assintomáticos (Cespedes, Souza, 2020) ou apresentam isoladamente algumas manifestações orais ou maxilofaciais, a identificação precoce dessas manifestações pode ser importante no contexto da saúde pública, pois esses achados clínicos são potenciais adjuvantes no diagnóstico da COVID-19.

5 CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão indicam que a COVID-19 pode causar implicações sistêmicas, orais e/ou maxilofaciais nos portadores da doença. Vale ressaltar que o presente estudo enfatizou as manifestações clínicas orais e maxilofaciais, porém a doença também apresenta manifestações sistêmicas importantes que devem ser consideradas. Os achados clínicos orofaciais podem ser os primeiros a se apresentarem nos pacientes, podendo ser importantes no auxílio ao diagnóstico da infecção. Além disso, podem se apresentar isoladas ou com outros sinais e sintomas característicos da COVID-19. Dessa forma, para uma prática clínica mais assertiva, é recomendado aos profissionais da saúde que estão na linha de frente do combate à pandemia ficarem atentos às manifestações orais e maxilofaciais de pacientes confirmados ou suspeitos de infecção pelo SARS-CoV-2.



No entanto, por se tratar de uma temática recente, a literatura carece de estudos mais robustos, longitudinais, com tamanhos amostrais representativos. Sendo assim, é necessária a realização de mais estudos, visando aprimorar as evidências científicas existentes a respeito dessas manifestações, para esclarecer se parte dessas alterações constituem manifestações da doença ou consequência do estado imunológico do paciente que favorece o desenvolvimento de infecções oportunistas e negligência da higiene bucal. Além disso, para estabelecer critérios diagnósticos para essas alterações e, com isso, facilitar o diagnóstico da COVID-19 no que diz respeito, sobretudo, a casos de infecção assintomática ou oligossintomática nos quais as manifestações orais e/ou maxilofaciais podem ser sinais e sintomas iniciais da doença.

REFERÊNCIAS

- Ahn, D. G., Shin, H. J., Kim, M. H., Lee, S., Kim, H. S., Myoung, J., Kim, B. T., & Kim, S. J. (2020). Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of microbiology and biotechnology*, 30(3), 313–324. <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>
- Behzad, S., Aghaghazvini, L., Radmard, A. R., & Gholamrezanezhad, A. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clinical imaging*, 66, 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.05.013>
- Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Berge, K. V. den, Gong B., Chance, R., Macaulay, I. C., Chou, H. J., Fletcher R., Das, D., Street, K., Bezieux, H. R. de, Choi, Y. G., Risso, D., Dudoit, S., Purdom E., Mill, J. S., Hachem, R. A., Matsunami, H., Logan, D. W., Goldstein B. J., Grubb, M. S., Ngai, J. & Datta, S. R.. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.009084>
- Ceron, J. J., Lamy, E., Martinez-Subiela, S., Lopez-Jornet, P., Capela E Silva, F., Eckersall, P. D., & Tvarijonaviute, A. (2020). Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1491. <https://doi.org/10.3390/jcm9051491>
- Cespedes, M. S. & Souza, J. C. R. P. (2020). Coronavirus: a clinical update of COVID-19. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(2), 116-123. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.2.116>
- Chaux-Bodard, A. G., Deneuve, S., & Desoutter, A. (2020). Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery*. 26(2). <https://doi.org/10.1051/mbcb/2020011>
- Chen, L., Zhao, J., Peng, J., Li, X., Deng, X., Geng, Z., Shen, Z., Guo, F., Zhang, Q., Jin, Y., Wang, L., Wang, S. (2020). Detection of 2019-nCoV in Saliva and Characterization of Oral Symptoms in COVID-19 Patients. *Social Science Research Network*. doi:10.2139/ssrn.3557140



- Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgoïn, A., Lajoie, L., Dubé, M., Talbot, P. J. (2020). Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
- Dias, V. M. C. H., Cunha, C. A., Vidal, C. F. L., Corradi, M. F. D. B., Michelin, L., Muglia, V., et al. (2020). Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. *Journal of Infect Control*, 9(2), 56-76. Disponível em: <http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/295/pdf>
- Didier Neto, F. M. F. & Kiso, K. M. (2013). Comprometimento dos linfonodos em adultos. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, 58, 79-87. Recuperado de: <http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/viewFile/228/240>
- Dziedzic, A. & Wojtyczka, R. (2020). The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. *Oral Diseases*, 1-4. <https://doi.org/10.1111/odi.13359>
- Evans, D. (2008). Overview of methods. In Webb, C., Roe, B. *Reviewing research evidence for nursing practice*. (pp. 137-48). Oxford: Blackwell.
- Eviston, T. J., Croxson, G. R., Kennedy, P. G., Hadlock, T. & Krishnan, A. V. (2015). Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(12), 1356-1361. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309563>
- Fatahzadeh M. (2017). Oral Manifestations of Viral Infections. *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 25(2), 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.cxom.2017.04.008>
- Gane, S. B., Kelly, C., & Hopkins, C. (2020). Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?. *Rhinology*, 58(3), 299–301. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., Rusconi, S., Gervasoni, C., Ridolfo, A. L., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical infectious diseases*, 71(15), 889–890. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
- Goh, Y., Beh, D. L. L., Makmur, A., Somani, J. & Chan, A. C. Y. (2020). Pearls and Oysters: Facial Nerve Palsy as a Neurological Manifestation of Covid-19 Infection. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009863>
- He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5), 672-675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hjelmæsæth, J., & Skaare, D. (2020). Loss of smell or taste as the only symptom of COVID-19. *Journal of the Norwegian Medical Association*, 140(7). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0287>



- Hwang, C. (2006). Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. *Acta Neurologica Taiwanica*, 15(1), 26-28.
- Jimenez-Cauhe, J., Ortega-Quijano, D., Carretero-Barrio, I., Suarez-Valle, A., Saceda-Corralo, D., Moreno-Garcia Del Real, C., & Fernandez-Nieto, D. (2020). Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clinical and experimental dermatology*, 10.1111/ced.14281. *Advance online publication*. <https://doi.org/10.1111/ced.14281>
- Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., Han, D. M., Liu, S. & Yang, Jin-Kui. (2020). Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health*, 8, 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
- Lana, R. M., Coelho, F. C., Gomes, M. F. C., Cruz, O. G., Bastos, L. S., Villela, D. À. M., & Codeço, C. T. (2020). Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cadernos de Saúde Pública*, 36(3), e00019620. Epub March 13, 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00019620>
- Lee, Y., Min, P., Lee, S., & Kim, S. W. (2020). Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *Journal of Korean medical science*, 35(18), e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>
- Li, L. Q., Huang, T., Wang, Y. Q., Wang, Z. P., Liang, Y., Huang, T. B., Zhang, H. Y., Sun, W & Wang, Y. (2020). COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92, 577-583. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>
- Li, Y. C., Bai, W. Z. & Hashikawa, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. (2020). *Journal of Medical Virology*, 92, 552-555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Liu, C., Zhou, Q., Li, Y., Garner, L. V., Watkins, S. P., Carter, L. J., Smoot, J., Gregg, A. C., Daniels, A. D., Jervey, S. & Albaiu, D.. (2020). Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Central Science*, 6(3), 315-331. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>
- Luo, H., Tang, Q. L., Shang, Y. X., Liang, S. B., Yang, M., Robinson, N., & Liu, J. P. (2020). Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs. *Chinese journal of Integrative Medicine*, 26(4), 243–250. <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3192-6>
- Mahase, E. (2020). Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ*, 368, m1252. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
- Martín Carreras-Presas, C., Amaro Sánchez, J., López-Sánchez, A. F., Jané-Salas, E., & Somacarrera Pérez, M. L. (2020). Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral diseases*, 10.1111/odi.13382. *Advance online publication*. <https://doi.org/10.1111/odi.13382>



- Melley, L. E., Bress, E., & Polan, E. (2020). Hypogeusia as the initial presenting symptom of COVID-19. *BMJ case reports*, 13(5), e236080. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236080>
- Milanetti, E., Miotto, M., Di Rienzo, L., Monti, M., Gosti, G. & Ruocco, G. (2020). In-Silicoevidence for two receptors based strategy of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.006197>
- Perlman, S. (2020). Another Decade, Another Coronavirus. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 760-762. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>
- Richner, S. & Laifer, G. (2010). Peripheral lymphadenopathy in immunocompetent adults. *Swiss Medical Weekly*, 140(7-8), 98-104.
- Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., Dhama, K., ... Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*, 34, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Santos, J. A. D., Normando, A. G. C., Silva, R. L. C., De Paula, R. M., Cembranel, A. C., Santos-Silva, A. R., et al. (2020). Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *International Journal of Infectious Diseases*, 97, 326-328. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.012>
- She, J., Jiang, J., Ye, L., Hu, L., Bai, C., & Song, Y. (2020). 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clinical and translational medicine*, 9(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40169-020-00271-z>
- Sun, T. & Guan, J. Novel coronavirus and the central nervous system. (2020). *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/ene.14227>
- Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V. Y. C., Chen, H., Mubareka, S., Gubbay, J. B. & Chan, W. C. W. (2020). Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*, 14(4), 3822-3835. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
- Vaira, L. A., Deiana, G., Fois, A. G., Pirina, P., Madeddu, G., De Vito, A., Babudieri, S., Petrocelli, M., Serra, A., Bussu, F., Ligas, E., Salzano, G., & De Riu, G. (2020). Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head & neck*, 42(6), 1252–1258. <https://doi.org/10.1002/hed.26204>
- Vaira, L. A., Hopkins, C., Salzano, G., Petrocelli, M., Melis, A., Cucurullo, M., Ferrari, M., Gagliardini, L., Pipolo, C., Deiana, G., Fiore, V., De Vito, A., Turra, N., Canu, S., Maglio, A., Serra, A., Bussu, F., Madeddu, G., Babudieri, S., Giuseppe Fois, A., ... De Riu, G. (2020). Olfactory and gustatory



function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study. *Head & neck*, 42(7), 1560–1569. <https://doi.org/10.1002/hed.26269>

Whittemore, R., & Knaf, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing*, 52(5), 546-553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>

Wilson, K. F., Meier, J. D., & Ward, P. D. (2014). Salivary gland disorders. *American family physician*, 89(11), 882-888.

World Health Organization. (2020). *Coronavirus*. Recuperado de: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1>.

Wu, C., Zheng, S., Chen, Y. & Zheng, M. (2020). Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, in the nasal tissue. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20022228>

Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X, Li, T. & Chen, Q. (2020). High expression. of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal Oral Science*, 12(1), 8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>

Xu, J., Li, Y., Gan, F., Du, Y., & Yao, Y. (2020). Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. *Journal of dental research*, 99(8), 989. <https://doi.org/10.1177/0022034520918518>

Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5):475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

Yifan, T., Ying, L., Chunhong, G., Jing, S., Rong, W., Zhenyu, L., Zezuan, G. & Peihung, L. (2020). Symptom Cluster of ICU Nurses Treating COVID-19 Pneumonia Patients in Wuhan, China. *Journal of Pain Symptom Management*, 60(1), e48-e53. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.03.039>

Zhang, W., Du, R. H., Li, B., Zheng, X. S., Yang, X. L., Hu, B., Wang, Y. Y., Xiao, G. F., Yan, B., Shi, Z. L., & Zhou, P. (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 386–389. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>



COMO CITAR ESTE ARTIGO:

Amancio, A. de M., Sousa, L. C. de, Silva, É. G. C. da, Lima, K. C., Silveira, É. J. D. da (2021). Implicações orais e maxilofaciais da covid-19: uma revisão integrativa. *Holos- III Dossiê COVID-19 e o mundo em tempos de pandemia* 37(2), 1-19.

SOBRE OS AUTORES**A. DE M. AMANCIO**

Discente do curso de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Bolsista de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq). E-mail: amandamedeirosufrn@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5849-298X>

L. C. DE SOUSA

Discente do curso de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Bolsista de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq). E-mail: lucascavalcantedesousa@hotmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3000-8586>

É. G. C. DA SILVA

Fisioterapeuta. Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (PPGCreab), na Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi (FACISA) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

E-mail: erikagiovanacs@hotmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6133-3058>

K. C. LIMA

Cirurgião-dentista, com mestrado em Odontologia Social, doutorado em Ciências (Microbiologia Médica) e pós-doutorado pela Agência de Saúde Pública de Barcelona. É professor titular da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, dos Programas de Pós-graduação em Saúde Coletiva e em Ciências da Saúde desta mesma universidade e bolsista de produtividade do CNPq. E-mail: limke@uol.com.br

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5668-4398>

É. J. D. DA SILVEIRA

Cirurgiã-dentista, com mestrado e doutorado em Patologia Oral, e pós-doutorado no Laboratório de Epitélio Oral e Biologia Oral, da Escola de Odontologia da Universidade de Michigan. É professora Associada II da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, das áreas de Patologia Oral e Estomatologia, Estomatologia Clínica e Professora Permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. E-mail: ericka_janine@yahoo.com.br

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2128-0147>

Editor(a) Responsável: Francinaide de Lima Silva Nascimento

Pareceristas Ad Hoc: KALYANE OLIVEIRA E PABLO SANTOS



