

**GABRIELA ELSBETH BITIATI SCHWAB**

**Manifestações orais em pacientes hospitalizados com COVID-19:  
implicações clínicas e epidemiológicas**

**São Paulo**

**2023**

**GABRIELA ELSBETH BITIATI SCHWAB**

**Manifestações orais em pacientes hospitalizados com COVID-19:  
implicações clínicas e epidemiológicas**

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Braz da Silva

**São Paulo**

**2023**

# GABRIELA ELSBETH BITIATI SCHWAB

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Schwab, Gabriela Elsbeth Bitiati  
Manifestações orais em pacientes hospitalizados  
com COVID-19 : implicações clínicas e epidemiológicas  
/ Gabriela Elsbeth Bitiati Schwab. -- São Paulo,  
2023.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.  
Orientador: Paulo Henrique Braz da Silva.

Descritores: 1.Úlceras orais 2.Infecções  
oportunistas 3.COVID-19 4.Herpesvirus humano 1  
5.SARS-CoV-2

USP/FM/DBD-180/23

Responsável: Erivalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

***Dedico essa dissertação...***

*Aos meus pais Gilda e Boris que estiveram ao meu lado nos momentos mais difíceis e nos recomeços.*

*Ao meu irmão Thomas e a minha cunhada Júlia que mesmo estando a quilômetros de distância sempre se fizeram presentes.*

*A todos os queridos professores que passaram pela minha formação e contribuíram para eu estar aqui hoje.*

*A todos os profissionais da saúde, que assim como eu, enfrentaram o medo de sair de casa para fazer o que podiam frente a um cenário desconhecido.*

*A todos que perderam parentes e pessoas queridas durante a pandemia. Que a ciência e a educação nos livre de catástrofes como a que vivemos.*

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Henrique Braz Silva pela oportunidade e aprendizado. Obrigada por acreditar em mim desde o início e por me acompanhar em alguns voos.

Ao Rodrigo pela parceria desde o primeiro dia de coleta, obrigada pela amizade, pelo dia a dia e apoio nestes últimos anos desafiadores.

À Michelle pela amizade, entusiasmo e suporte durante todo o processo da pós graduação. Muito obrigada por tudo!

A toda equipe do laboratório do IMT, que pacientemente me conduziu nos primeiros passos do trabalho em laboratório e me motivou nos últimos meses de mestrado.

À Profa. Dra Camila Gallo, que disse “conta comigo” no momento em que eu mais precisava. Obrigada pelos ensinamentos, pela empatia e pela parceria na construção do trabalho.

Ao Prof. Dr Angelo Lauleta Lindoso pelo suporte, oportunidade e por ter aberto as portas do IIER, possibilitando e contribuindo com a construção deste trabalho.

Às Profa. Dras. Suzana C. Orsini Machado de Sousa e Janete Dias Almeida, membros do meu exame de qualificação, agradeço pelas sugestões construtivas, ensinamentos e pelo tempo dedicado.

Ao HC-FMUSP que foi minha casa nos dois anos de residência e que me proporcionou tantos encontros e amadurecimento.

Ao IIER que abriu as portas e deu todo o suporte necessário para que este projeto acontecesse.

Aos pacientes que mesmo em um momento de vulnerabilidade e incertezas confiaram em mim e neste projeto. Sem a paciência e entrega deles nada disso seria possível.

A todos os meus amigos e familiares, em especial, Camila, Samanta, Karina, Adriana, Ísis, Stella, Victor, Alex, Giuliana, Mariana e Giovana. Mesmo quando nada dava certo vocês estavam lá, obrigada pela amizade, encorajamento e pelo carinho!

Ao Renato, pela torcida e pelos momentos de alegria compartilhados.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Pró-Reitoria de Pesquisa e

Inovação da Universidade de São Paulo (PRPI) pelo apoio financeiro na forma de bolsa e auxílio pesquisa para realização do presente trabalho.

“ mestre não é quem  
ensina, mas quem de repente  
aprende” (Guimarães Rosa.  
Grande Sertão: Veredas.)

## RESUMO

Schwab GEB. Manifestações orais em pacientes hospitalizados com COVID-19: implicações clínicas e epidemiológicas. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** A COVID-19 é uma doença que afeta vários órgãos e sistemas humanos, na qual o vírus interage com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2. Esses receptores estão presentes na cavidade oral, mas a relação direta entre tal interação e possíveis manifestações orais da COVID-19 ainda não está clara. **Objetivo:** Avaliar a presença de manifestações orais em uma coorte de pacientes com COVID-19 durante o período de internação hospitalar. **Método:** Foi avaliada a cavidade oral de 154 pacientes com formas moderadas e graves de COVID-19 duas vezes por semana até o desfecho final, alta ou óbito. As lesões orais observadas nos pacientes foram agrupadas e distribuídas no Grupo 1 (condições orais pré-existentes e infecções oportunistas) e no Grupo 2 (alterações da cavidade oral relacionadas à internação hospitalar.) **Resultados:** A Prevalência de alterações na cavidade oral do Grupo 1 subiu de 5,2% na avaliação inicial para 7,1% até o desfecho. Já no Grupo 2, a prevalência de alterações da mucosa oral relacionadas à internação foi de 9,7% para 24,7% ( $P < 0,001$ ). Todas as alterações orais encontradas nos pacientes do grupo 1 foram observadas em indivíduos em uso de cateter de oxigênio, e os pacientes do grupo 2 apresentaram maior prevalência de alterações orais nos pacientes intubados. ( $P < 0,001$ ). O tempo de internação hospitalar também foi associado com a presença de alterações orais no grupo 2, que apresentou uma média de internação hospitalar de  $17,87 \pm 20,62$ . **Conclusão:** Não foi observada associação direta entre lesões orais e SARS-CoV-2. As alterações orais encontradas neste estudo foram associadas ao quadro de comprometimento do indivíduo enfermo, como tempo de internação hospitalar e tipo de suporte ventilatório. Neste sentido, destacamos a importância da multidisciplinariedade nas equipes que prestam cuidados a pacientes com COVID-19.

Palavras chaves: Úlceras orais. Infecções oportunistas. COVID-19. Herpesvirus Humano 1. SARS-CoV-2.



## ABSTRACT

Schwab GEB. Oral manifestations in hospitalized COVID-19 patients: clinical and epidemiological implications. [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina", Universidade de São Paulo; 2023.

**Introduction:** COVID-19 is a disease affecting various human organs and systems, in which the virus seeks to interact with angiotensin-converting enzyme 2 receptors. These receptors are present in the oral cavity, but the direct relationship between such an interaction and possible oral manifestations of COVID-19 is still unclear. **Aim:** The present study evaluated oral manifestations in a cohort of COVID-19 patients during the period of hospitalisation. **Methods:** In total, 154 patients presenting moderate-to-severe forms of COVID-19 had their oral mucosa examined twice a week until the final outcome, either discharge or death. The oral alterations observed in the patients were grouped into Group 1 (pre-existing conditions and opportunistic oral lesions) and Group 2 (oral mucosal changes related to hospitalization). **Results:** The prevalence of oral cavity alterations in Group 1 increased from 5.2% at the initial assessment to 7.1% by the endpoint. In Group 2, the prevalence of oral mucosal alterations related to hospitalization increased from 9.7% to 24.7% ( $P < 0.001$ ). All the oral alterations found in group 1 patients were observed in individuals using an oxygen catheter, and group 2 patients had a higher prevalence of oral alterations in intubated patients ( $P < 0.001$ ). The length of hospital stay was also associated with the presence of oral alterations in group 2, which had a mean hospital stay of  $17.87 \pm 20.62$ . **Conclusion:** There was no direct association between oral lesions and SARS-CoV-2. The oral alterations found in this study were associated with the condition of the infected individual, such as length of hospital stay and type of ventilatory support. In this sense, we highlight the importance of multidisciplinary in the teams that care for patients with COVID-19.

Key words: Oral ulcer. Opportunistic infections. COVID-19. Herpesvirus 1, Human. SARS-CoV-2.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Coleta de saliva com o uso do dispositivo Salivette™ .....	21
Figura 2 Quarta avaliação do paciente realizada no dia 06/04/2021. Na imagem observa-se presença de candidíase oral e múltiplas lesões intraorais vesicobolhosas .....	38
Figura 3 Quinta avaliação do paciente realizada no dia 09/04/2021. Evolução das lesões para múltiplas úlceras superficiais recobertas por exsudato fibrinopurulento circundadas por halo eritematoso .....	39
Figura 4 Sexta avaliação do paciente realizada no dia 13/04/2021. Acompanhamento do quadro do paciente .....	40
Figura 5 Sétima avaliação do paciente realizada no dia 16/04/2021. Regressão das lesões orais. Paciente já não apresentava dor e conseguia se alimentar normalmente.....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo.....	25
Tabela 2	Características clínicas dos participantes do estudo .....	27
Tabela 3	Características clínicas orais dos participantes do estudo na primeira avaliação.....	28
Tabela 4	Características dos pacientes e respectivas alterações da mucosa oral observadas em uma coorte de pacientes hospitalizados com COVID.....	30
Tabela 5	Alterações orais nos indivíduos avaliados .....	31
Tabela 6	Associação entre alterações orais encontradas nos dois grupos de pacientes internados e tipo de suporte ventilatório .....	32
Tabela 7	Relação entre presença de lesões orais nos grupos 1 e 2 e tempo de internação hospitalar .....	32

## **LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS**

COVID-19 – Corona virus disease 2019 / Doença do coronavírus 2019

SARS-CoV2 - Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / Síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2

O2 – Oxigênio

ECA2 - Enzima conversora de angiotensina II

TMPRSS2 - Serina protease transmembranar

VZV - Vírus da varicela zoster

IIER - Instituto de infectologia Emílio Ribas

FOUSP – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

RT-PCR - Reação em cadeia de polimerase em tempo real

VMI - Ventilação mecânica invasiva

HSV- 1 e HSV-2 - Vírus da herpes simples tipo 1 e tipo 2

HIV - Human Immunodeficiency Virus / Vírus da Imunodeficiência Humana

DNA – Deoxyribonucleic acid / ácido desoxirribonucleico

RNA - RiboNucleic Acid/ Ácido ribonucleico

IOT - Intubação orotraqueal

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

DM - Diabetes mellitus

IL-6 - Interleucina 6

PAVM – Pneumonia associada à ventilação mecânica

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>18</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
3.1 Objetivo geral .....	19
3.2 Objetivos específicos.....	19
<b>4 MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
4.1 Aspectos éticos.....	20
4.2 População alvo para a coleta de saliva .....	20
4.3 Coleta de saliva .....	21
4.4 Inspeção da cavidade oral.....	22
4.5 Análises moleculares .....	23
4.6 RT-PCR para SARS-CoV-2 .....	24
4.7 Análise estatística.....	24
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>46</b>

# 1 INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, em dezembro, um novo coronavírus foi identificado como agente causador de uma pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, China. Classificado como um betacoronavírus, assemelha-se a outros coronavírus como SARS-CoV e MERS-CoV que foram os agentes causadores de pneumonia em Guangdong, China em 2003 e de pneumonia no Oriente Médio em 2013, respectivamente (Zhu et al., 2020). Esse novo coronavírus foi nomeado posteriormente de Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), sendo o agente causal da COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*) (Gorbalenya et al., 2020). A partir dos primeiros casos diagnosticados, houve um aumento progressivo do número de casos na China durante o mês de janeiro, com disseminação rápida para outros países. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS decretou problema de saúde pública emergente internacional e em 2 de fevereiro foi decretada pandemia. (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>). O primeiro caso de COVID-19 no Brasil foi diagnosticado em um paciente procedente da Itália, no dia 26 de fevereiro de 2020, e desde então observou-se um número cada vez maior de casos e com aumento da letalidade.

A letalidade é variável em cada país, já que a taxa varia de acordo com a população avaliada e com o número de pacientes testados para COVID-19, ou seja, é dependente do número de indivíduos infectados pelo vírus e o número de óbitos decorrentes da doença, o que pode ser ainda mais desafiador em um cenário como o brasileiro, em que há subnotificação dos casos e que indivíduos assintomáticos ou que apresentaram a forma leve da doença não foram testados, por exemplo. Não só isso, a notificação de casos confirmados no país em 2020 foi de apenas 9,2% do valor real, realidade bem diferente de outros países, o que dificulta a real dimensão da gravidade e extensão da doença. (Prado et al., 2020)

A transmissão da doença se dá majoritariamente, 80%, através dos indivíduos assintomáticos (Li et al., 2020) e esta ocorre através do contato direto de uma pessoa infectada com outra por meio de gotículas respiratórias, salivares ou aerossóis gerados, assim como através do contato com superfícies e objetos contaminados, os fômites. (Liu et al., 2020; Peng et al., 2020). O período médio de incubação da infecção por

coronavírus é de 5,2 dias, podendo chegar até 12,5 dias (Chi et al., 2020).

A COVID-19 pode se apresentar inicialmente com um quadro de febre, tosse seca, fadiga e sintomas gastrointestinais, com a possibilidade de piora clínica progressiva com sinais de insuficiência respiratória (Chi et al., 2020) (Huang et al., 2020) e pode se manifestar de forma leve, moderada ou grave.

A forma leve, caracterizada como doença não complicada, apresenta quadro compatível com infecção de vias aéreas superiores, sem nenhuma outra manifestação clínica. Os sinais e sintomas mais comuns são: febre, tosse, dor na garganta, congestão nasal, cefaleia, mal-estar e mialgia. Imunossuprimidos, idosos e crianças podem apresentar quadro atípico. A forma moderada apresenta pneumonia sem complicações – infecção do trato respiratório inferior sem sinais de gravidade. A forma grave se manifesta como pneumonia, com manifestações clínicas no trato respiratório inferior com algum dos seguintes sinais de gravidade: frequência respiratória  $> 30$  incursões respiratórias por minuto; dispneia; saturação de  $O_2 < 90\%$  em ar ambiente; cianose; disfunção orgânica (Chi et al., 2020) (Plano de contingência do Estado do Espírito Santo para a infecção humana (Covid-19) pelo novo Coronavírus - SARS-CoV2, 2020).

A gravidade da doença está relacionada com a presença de comorbidades, principalmente hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e imunossupressão, com uma atenção maior aos indivíduos que apresentam 60 anos de idade ou mais. A resposta exacerbada dos mecanismos humorais e celulares do indivíduo, com elevação dos mediadores pró inflamatórios, pode interferir na fisiopatogênese da doença e desencadear uma tempestade de citocinas. Este fenômeno frequentemente descrito nos pacientes com COVID-19 é mais frequente em indivíduos que apresentam comorbidades e pode resultar no agravamento de processos autoimunes e inflamatórios já existentes, sejam estes sistêmicos ou localizados na cavidade oral, como alterações da mucosa oral seja de origem traumática, infecciosa ou imunomediada (Brandini et al., 2021; Donoso-Hofer, 2016)

O mecanismo de invasão das células humanas pelo SARS-CoV-2 ocorre através da interação do vírus com a enzima conversora de angiotensina II (ECA2) (Hoffmann et al., 2020). A proteína de superfície viral S (Spike) apresenta alta compatibilidade com receptores ECA2 e essa ligação é facilitada pela serina protease transmembranar TMPRSS2, permitindo a entrada do vírus nas células humanas (Song

et al., 2020) . Receptores ECA2 são encontrados em vários tecidos humanos (Hamming et al., 2004), o que explica a extensão extrapulmonar da COVID-19, afetando órgãos como rins, cérebro, coração, trato gastrointestinal e vasos sanguíneos (Aragoneses et al., 2021)

Na cavidade oral estes receptores são encontrados na língua, periodonto e ductos das glândulas salivares (Zarpellon et al., 2021); (Sapkota et al., 2021), e a presença de receptores ECA2 em glândulas salivares indica que estas estruturas podem servir como um reservatório viral e assim estarem associadas ao processo de transmissão viral(Xu et al., 2020). A liberação de partículas virais na cavidade oral através dos ductos das glândulas salivares, assim como o alcance da cavidade oral via fluido crevicular gengival e acesso a partir de gotículas e aerossol via trato respiratório também podem explicar a presença do SARS-CoV2 na saliva de indivíduos contaminados (Liu et al., 2011). O SARS-CoV-2 foi detectado em tecidos da cavidade oral, como ligamento periodontal (Fernandes Matuck et al., 2021), e glândulas salivares, inclusive podendo se replicar nessa última estrutura(Fernandes Matuck et al., 2021).

A língua é a estrutura que apresenta maior expressão de receptores ECA2 na cavidade oral, seguida pelas células epiteliais do tecido bucal e gengival, células T, células B e fibroblastos orais, o que levanta a possibilidade de que as células epiteliais orais também possam funcionar como um reservatório para o SARS-CoV-2.

Foram observadas em alguns indivíduos possíveis alterações orais decorrentes da infecção por SARS-CoV-2, no entanto elas se apresentam bem heterogêneas como lesões ulceradas sugestivas de infecção viral em lábios e cavidade oral, petéquias e máculas eritematosas, bolhas com conteúdo hemorrágico, áreas despapiladas em região de dorso de língua, redução do fluxo salivar causando xerostomia e distúrbios sensoriais, como por exemplo disgeusia, hiposmia e anosmia. (Ansari et al., 2021; Brand, 2020)(Cruz Tapia et al., 2020; Dominguez-Santas et al., 2020; Favia et al., 2021; Martín Carreras-Presas et al., 2021; Riad et al., 2021; Soares et al., 2020; Y. Wu et al., 2021; Y. H. Wu et al., 2021). Observou-se também que muitas dessas lesões orais precederam os primeiros sintomas nos pacientes com a doença.(Halboub et al., 2020)

Disgeusia e xerostomia foram as principais manifestações orais observadas nos



pacientes com COVID-19 (Amorim dos Santos et al., 2021). A interação do SARS-CoV-2 com receptores ECA2 e componentes gustativos pode estar relacionada a distúrbios do paladar, assim como a interação do vírus com componentes salivares pode acelerar a degradação das moléculas de sabor e resultar em uma disfunção sensorial (Finsterer and Stollberger, 2020) (Vaira et al., 2020). O desequilíbrio sistêmico causado pela COVID-19, seja através da ação direta do vírus ou através dos danos às células endoteliais e desregulação da resposta imunológica, pode agravar condições de saúde pré existentes (Gasmi et al., 2020; Higgins et al., 2021). Além disso, pacientes hospitalizados por longos períodos, em especial aqueles submetidos a ventilação mecânica invasiva e que não tem acesso a protocolos de higiene oral estão mais susceptíveis a uma série de condições orais agudas como ressecamento da mucosa oral, eritema, infecções oportunistas, sangramento ou quadros hemorrágicos, aparecimento de lesões ulceradas (Feider et al., 2010) assim como sequelas à longo prazo, como perda de dentes e doença periodontal (Ranjbar et al., 2011).

O diagnóstico e detecção de agentes infecciosos através da saliva tem sido utilizado de forma cada vez mais frequente, sobretudo em infecções virais de diversos tipos (Castro et al., 2018; de Santana Sarmiento et al., 2018), incluindo vírus respiratórios (To et al., 2019). Trata-se de método não invasivo, de baixo custo e alta sensibilidade (Henrique Braz-Silva et al., 2021; To et al., 2020, 2019). Outra vantagem desse tipo de fluido é a possibilidade de auto coleta, o que dispensa a presença de um profissional da área da saúde, minimizando dessa forma a carga de trabalho e a eventual exposição deste profissional ao agente infeccioso em questão (Braz-Silva et al., 2010; To et al., 2019). A eficiência do uso de saliva no diagnóstico da COVID-19 é apontada em muitos estudos, demonstrando sensibilidade e especificidade entre 80% a 100%, com alguns mostrando inclusive maior eficiência da saliva comparada ao swab de nasofaringe (Amorim dos Santos et al., 2021; Henrique Braz-Silva et al., 2021; Sapkota et al., 2021).

O uso da saliva com finalidade diagnóstica e/ou de pesquisa abre a possibilidade para outras técnicas que não apenas a detecção direta do patógeno, como o uso da proteômica, metabolômica, transcriptômica, microbioma salivar, detecção de anticorpos, citocinas e quimiocinas, buscando biomarcadores que possam levar ao desenvolvimento de dispositivos diagnósticos *point of care*, além de auxiliar na

compreensão da fisiopatogênese da doença e seu posterior monitoramento (Henrique Braz-Silva et al., 2021; Sapkota et al., 2021).

Sua coleta pode ser feita através de diferentes técnicas, desde a mais simples como cuspir em tubo coletor; coleta através de dispositivo tipo tubo Salivette®, até métodos mais complexos como diretamente através do ducto da glândula salivar (Malamud, 2011)

A escolha do método é realizada de acordo com o objetivo do estudo e a forma de análise deste material, assim como facilidade de coleta. A aceitação do paciente é muito importante, por exemplo, em estudos, monitoramentos ou acompanhamento da COVID-19, na qual podem ser necessários vários testes durante um período de tempo.

O monitoramento da doença utilizando saliva ainda apresenta vantagem quando comparado aos swabs de nasofaringe por se mostrar mais consistente para avaliar a dinâmica da carga viral ao longo do tempo, que é mais alta logo no momento dos primeiros dias de sintomas e sofre uma redução progressiva com o passar do tempo. (Wyllie et al., 2020)

Com a possibilidade de diagnóstico e monitoramento da doença através da saliva e detecção do SARS-CoV2 em tecidos da cavidade oral, que podem inclusive utilizar essas estruturas para replicação (Fernandes Matuck et al., 2021), sem contar a transmissão via gotículas salivares ou aerossóis gerados (Liu et al., 2020; Peng et al., 2020), o cirurgião dentista entra em evidência não só por ser um profissional da área da saúde muito exposto ao vírus, com alto risco de contaminação, mas também por ter estruturas específicas de sua área de conhecimento envolvidas em todo o processo de replicação, transmissão e diagnóstico, qualificando-o para contribuir ativamente na construção do conhecimento sobre essa doença até então pouco conhecida. (Ren et al., 2020)

O fato de muitas infecções virais apresentarem lesões orais associadas ou patognomônicas, podendo estas aparecerem antes dos primeiros sintomas sistêmicos, levantou a dúvida sobre possibilidade de lesões orais relacionadas diretamente ao SARS-CoV2. Na infecção pelo vírus da varicela zoster (VZV), por exemplo, o acometimento da cavidade oral pode preceder o aparecimento de lesões cutâneas através

do aparecimento de vesículas esbranquiçadas que logo dão lugar a pequenas ulcerações. O mesmo se observa na doença da mão-pé-boca, causada por enterovírus e o sarampo, causada por um vírus da família dos paramixovírus, também com lesões orais características que antecedem outras lesões cutâneas e facilitam um rápido diagnóstico. (Fatahzadeh, 2017)

## 2 JUSTIFICATIVA

Muitas doenças originadas por patógenos apresentam sinais na cavidade oral que podem inclusive preceder o aparecimento de outros sinais e lesões no corpo, permitindo aos cirurgiões dentistas se anteciparem e reunirem recursos humanos, terapêuticos e materiais para diagnosticar, encaminhar, tratar e prevenir seu agravamento. Dessa forma, seu papel frente a uma pandemia como a da COVID-19 é como a de qualquer outro profissional da saúde, dentro de uma equipe de cuidado multiprofissional, que diante do desafio de uma nova doença desconhecida buscar contribuir com informações para ampliar nossa gama de conhecimento sobre o patógeno a fim de evitar mais adoecimentos e mortes.

Surgiram vários trabalhos na literatura que relataram o aparecimento de lesões orais em indivíduos infectados por SARS-CoV2, no entanto ainda não foi possível estabelecer relação entre os dois. Muitos desses estudos são relatos de caso, apresentam um número restrito de casos incluídos, consideram apenas um determinado grupo de pacientes ou não realizam acompanhamento dos pacientes que apresentam as alterações orais.

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar as manifestações orais em uma coorte de pacientes com COVID-19 durante o período de internação hospitalar.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Acompanhar a condição de saúde oral dos pacientes hospitalizados por complicações da COVID-19;
- Analisar a relação entre gravidade da doença e aparecimento de manifestações orais;
- Verificar a relação entre tempo de internação hospitalar e frequência de alterações na cavidade oral.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Aspectos éticos**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Infectologia Emílio Ribas – IIER, CAAE: 35589320.6.0000.0061 e número do parecer: 4.205.770, tendo como instituição co-participante a Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP). O estudo foi conduzido sob as normas éticas dos comitês de pesquisa.

Os voluntários foram informados sobre os objetivos, proposições e condições do estudo. Aqueles que aceitaram participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A coleta de dados demográficos e clínicos, assim como o exame da cavidade oral e coleta de saliva só foram realizadas após aceitação dos voluntários para participar do estudo.

### **4.2 População alvo para a coleta de saliva**

Foram convidados a participar do estudo pacientes internados no IIER, localizado na cidade de São Paulo, no período de 13 de janeiro a 28 de maio de 2021 que foram testados positivo para SARS-CoV-2 por meio de realização de swab nasofaríngeo e posterior realização de reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR) nos últimos cinco dias. Os critérios de exclusão foram pacientes com a forma leve da doença, indivíduos menores de 18 anos e mulheres grávidas.

Os pacientes diagnosticados com COVID-19 foram classificados de acordo com a gravidade da doença da seguinte forma: 1) Forma leve, caracterizada pela presença de sintomas gripais, exame radiológico sem alterações e ausência de dispneia, 2) moderada, caracterizada por presença de sintomas gripais associados a comprometimento pulmonar leve a moderado (<50%) medido com tomografia

computadorizada e saturação de oxigênio  $>93\%$  em ar ambiente e 3) grave, caracterizada por frequência respiratória superior a 30 respirações por minuto, saturação de oxigênio  $<93\%$  em ar ambiente e comprometimento pulmonar grave ( $>50\%$ ) medido com tomografia computadorizada. Apenas pacientes internados apresentando grau moderado e formas graves da doença foram acompanhados.

### 4.3 Coleta de saliva

As amostras de saliva foram obtidas através do dispositivo de coleta Salivette™ (Sarstedt AG & CO.KG, Nümbrecht, Alemanha). Os pacientes foram instruídos a retirar o rolete de algodão do tubo de coleta previamente identificado e a mantê-lo dentro da boca, mastigando-o levemente, por aproximadamente 90 segundos, até que o algodão ficasse completamente embebido em saliva, devolvendo-o em seguida ao tubo Salivette® (Figura 1).

Figura 1 Coleta de saliva com o uso do dispositivo Salivette™



Fonte: <https://www.sarstedt.com/en/download/manuals/>

A coleta de saliva foi realizada com o mesmo dispositivo de coleta Salivette™ em todos os pacientes do estudo, no entanto foram realizadas algumas adaptações na forma de obtenção da saliva nos diferentes grupos de pacientes, já que estes apresentavam graus de responsividade, consciência e tipos de ventilação (ar ambiente, suporte de oxigênio e ventilação mecânica invasiva) distintos no momento do exame.

A obtenção de saliva no grupo moderado, referente aos pacientes da enfermaria, foi realizado da forma indicada pelo fabricante, com a orientação para que os pacientes mastigassem o rolete de algodão por aproximadamente 90 segundos até que o algodão ficasse embebido em saliva, e posteriormente este era colocado novamente no tubo pelo próprio paciente.

Já os indivíduos pertencentes ao grupo grave, referentes aos pacientes internados em UTI, recebiam o algodão do kit para mastigar e seguir o protocolo apenas se estivessem conscientes e respirando em ar ambiente ou com suporte de oxigênio. Caso estivessem inconscientes e/ou em ventilação mecânica invasiva não realizavam o processo de coleta de saliva ativamente para evitar risco de aspiração e deglutição do dispositivo. Nestes casos o profissional incumbido de realizar a avaliação da cavidade oral e coleta de saliva, já devidamente paramentado, inseria o algodão do kit na cavidade oral do paciente e aguardava aproximadamente 90 segundos para que o algodão ficasse devidamente embebido em saliva. Este procedimento foi repetido em todas as coletas de saliva e adaptado conforme necessidade individual do paciente.

#### **4.4 Inspeção da cavidade oral**

A inspeção intraoral foi realizada por dois examinadores com experiência em estomatologia e odontologia hospitalar que observaram toda a cavidade e mucosa oral (lábios, mucosa jugal, língua, assoalho bucal, palato duro e palato mole) usando luz indireta (lanterna), gaze, espátulas de madeira e abridores de boca conforme a condição do paciente (trismo, sangramento, lesões por intubação, dor, posição de prona).

Este procedimento foi realizado na avaliação inicial (fase de inclusão do estudo) seguido de avaliações adicionais realizadas duas vezes por semana até o



desfecho final do paciente (alta ou óbito).

As alterações encontradas na cavidade oral foram divididas em dois grupos: Grupo 1, com pacientes apresentando condições orais pré-existentes e infecções oportunistas (por exemplo, língua pilosa, língua geográfica, hiperplasia fibrosa inflamatória, candidíase pseudomembranosa, queilite angular, herpes labial recorrente, assim como lesões decorrentes da infecção pelos vírus da herpes simples (HSV-1) e Grupo 2, com pacientes apresentando alterações na cavidade oral relacionadas à internação (ressecamento, eritema, atrofia, fissuras, secreção de orofaringe, crostas de ressecamento, petéquias, hemorragia oral espontânea, coágulos sanguíneos e úlceras traumáticas).

Além da inspeção da mucosa oral, a condição oral dos pacientes também foi avaliada quanto à presença de próteses dentárias (total ou removível), aparelhos ortodônticos e focos infecciosos orais (por exemplo, lesões cariosas, raízes residuais e abscessos).

Exames complementares foram realizados sempre que necessário, como a citologia esfoliativa – Coloração de Papanicoulau e coloração de Ácido Periódico-Schiff (PAS) (Sigma-Aldrich, Inc, St. Louis, MO) e teste molecular (PCR) para detecção de DNA de HSV-1, para diagnóstico definitivo da lesão. Alterações da cavidade oral foram fotografadas com uma câmera de celular.

#### **4.5 Análises moleculares**

A análise da saliva foi realizada após centrifugação do tubo a 1.000 g por 2 minutos em temperatura ambiente, sendo a saliva depositada no fundo do tubo. O algodão foi removido e após, as amostras de saliva foram aliquotadas e armazenadas a -80°C.

#### 4.6 RT-PCR para SARS-CoV-2

O ácido nucleico total será extraído a partir de 200 µL de saliva de cada amostra individualmente com o uso do Extracta Kit – RNA e DNA Viral (Loccus, Brasil) no equipamento Extrator e Purificador de DNA e RNA – EXTRACTA 32 (Loccus, Brasil) e eluição final em 100 µL, seguindo instruções do fabricante. A detecção do RNA viral de SARS-CoV-2 será realizada com o uso do SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent kit (PerkinElmer, Finlândia), seguindo as instruções do fabricante. O protocolo tem como alvos os genes ORF1ab e nucleocapsídeo (N), além de um controle interno. Em resumo, 14 µL do RNA extraído será adicionado a mistura de reagentes previamente preparado, contendo 1 µL do CoV2 Reagent A e 5 µL do CoV2 Enzyme Mix, totalizando um volume final de 20 µL de reação. O protocolo segue a ciclagem sugerida pelo fabricante de 2 minutos a 25°C, 15 minutos a 50° para a transcrição reversa, seguido de etapa inicial de desnaturação de 2 minutos a 95°C e 45 ciclos de amplificação de 95°C por 3 segundos e 60° por 30 segundos.

#### 4.7 Análise estatística

Com base na divisão dos pacientes em relação às alterações da cavidade oral em Grupo 1 (condições pré-existent e infecções oportunistas) e Grupo 2 (alterações da cavidade oral relacionadas à hospitalização), foi realizada uma análise descritiva inicial das variáveis.

O teste de McNemar foi utilizado para avaliar alterações na prevalência das alterações orais durante o acompanhamento dos pacientes até o desfecho final em cada grupo. O teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado para associações entre o tipo de suporte de ventilatório e a presença de alterações orais em ambos os grupos de pacientes. O teste t de Student foi utilizado para avaliar a associação entre o tempo de internação hospitalar e presença de alterações orais em ambos os grupos. Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do software IBM SPSS, versão 24.0, sendo considerados valores estatisticamente significativos (  $P < 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

A coorte final foi composta por 154 pacientes diagnosticados com COVID-19, todos admitidos devido a complicações da doença e acompanhados durante todo o período de internação até o desfecho final (ou seja, alta ou óbito). O tempo médio de internação foi de  $7,52 \pm 12,53$  dias, variando de 1 a 95 dias. Na primeira avaliação os pacientes apresentavam em média  $12,77 \pm 5,20$  dias de sintomas, sendo tosse, dispneia e febre os principais sintomas observados (Tabela 1). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (59,7%) com média de idade de  $54,60 \pm 13,93$  anos, variando de 20 a 88 anos. Apenas 15 participantes (9,7%) foram vacinados contra COVID-19, dos quais 11 receberam a primeira dose (SINOVAC ou AstraZeneca). A distribuição dos pacientes quanto a distribuição ou grau de severidade foi semelhante, sendo 54,5% na enfermaria geral (casos moderados) e 45,5% na UTI (casos graves). Os pacientes que necessitaram de suporte de oxigênio representaram a maioria das amostras, com 64,9% em cateter nasal e 20,1% em intubação orotraqueal. (Tabela 1).

Tabela 1 Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo

Variáveis		n	%
Gênero	Masculino	92	59,7
	Feminino	62	40,3
Tabagismo	Presente	4	2
	Ausente	132	85,7
	Passado	18	11,7

Etilismo	Presente	14	9
	Nunca	135	87,7
	Passado	5	3,3
Vacinação SARS-CoV-2	Sim	15	9,7
	Não	139	90,3
Local internação	Enfermaria	84	54,5
	UTI	70	45,5
Suporte respiratório	Ar ambiente	23	14,9
	Cateter de oxigênio	100	64,9
	Intubação orotraqueal	31	20,1
Desfecho	Alta	130	84,4
	Óbito	24	15,6
Comorbidades	Sim	127	82,5
	Não	27	17,5
<b>Total</b>		154	100

---

Fonte: Schwab et al., 2022

A maioria dos pacientes apresentava pelo menos uma comorbidade (82,5%), sendo hipertensão arterial sistêmica, obesidade e diabetes mellitus as mais observadas. Todos esses dados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 Características clínicas dos participantes do estudo

<b>Comorbidades</b>	
HAS	48,7% (75/154)
Obesidade	39% ( 60/154)
DM	28,6% (44/154)
Hipotireoidismo	6,5% (10/154)
HIV positivo	4,5% ( 7/154)
Dislipidemia	3,9% (6/154)

  

<b>Sintomas</b>	
Tosse	72,7% (132/154)
Dispneia	63 ( 97/154)
Febre	53,9% (83/154)
Anosmia	14,3% (22/154)
Ageusia	11% ( 17/154)

Fonte: Schwab et al., 2022

A análise de RT-PCR das amostras de saliva mostrou que 67,5% (104/154) dos pacientes eram positivos para SARS-CoV-2, revelando a presença do vírus na cavidade oral na fase de inclusão do estudo. Desses, 49 (47,1%) eram pacientes internados em

enfermarias e 55 (52,9%) eram pacientes de UTI.

A avaliação da cavidade oral mostrou que 20,8% dos pacientes usavam prótese dentária, 3,9% usavam aparelho ortodôntico e 15,6% apresentavam algum foco de infecção na cavidade oral (Tabela 3).

Tabela 3 Características clínicas orais dos participantes do estudo na primeira avaliação

<b>Variável</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
Prótese dentária	Sim	32	20,8
	Não	122	79,2
Aparelho dentário	Sim	6	3,9
	Não	148	96,1
Foco infeccioso oral	Sim	24	15,6
	Não	130	84,4
<b>Total</b>		<b>154</b>	<b>100</b>

Fonte: Schwab et al., 2022

Com relação às alterações da cavidade oral, o Grupo 1 teve três pacientes (1,9%) que apresentaram condições orais pré-existentes como língua pilosa, língua geográfica e hiperplasia fibrosa inflamatória, todas diagnosticadas clinicamente. Sete pacientes (4,5%) apresentaram infecções orais oportunistas como candidíase pseudomembranosa e herpes simples, que foram confirmadas por meio de citologia esfoliativa e PCR para HSV-1. ( Figura 1). O diagnóstico definitivo de herpes intraoral recorrente não foi possível em apenas um paciente, que teve alta hospitalar antes da

realização de exames complementares. No Grupo 2, quatro pacientes (2,6%) apresentaram alterações da cavidade oral relacionadas à internação durante todo o período de acompanhamento.

A Tabela 4 mostra as alterações orais observadas nos pacientes durante todo o período de acompanhamento. Notavelmente, as alterações encontradas no Grupo 1 não são sugestivas de qualquer associação com infecção por SARS-CoV-2.

Tabela 4 Características dos pacientes e respectivas alterações da mucosa oral observadas em uma coorte de pacientes hospitalizados com COVID

Grupos	Gênero	Idade	Comorbidade	Vacinação	Suporte ventilatório		Foco infecção oral	Dias de hospitalização	Desfecho	Nº avaliações	Avaliação inicial	Acompanhamento
					Internação	cateter de oxigênio						
Grupo 1	M	57	Sim	Não	Enfermaria	cateter de oxigênio	Não	4	Alta	2	Herpes labial recorrente	Sem alteração cavidade oral
	F	69	Sim	Não	Enfermaria	cateter de oxigênio	Não	1	Alta	1	Herpes labial recorrente	Não avaliado
	F	59	Sim	Não	Enfermaria	cateter de oxigênio	Não	7	Alta	2	Sem alteração	Candidíase
	F	51	Sim	Não	Enfermaria	cateter de oxigênio	Não	1	Alta	1	Língua pilosa	Não avaliado
	F	69	Sim	Não	UTI	cateter de oxigênio	Não	4	Alta	2	Sem alteração cavidade oral	Úlcera em dorso de língua (Lesão herpética intraoral na segunda avaliação)
	M	62	Sim	Não	UTI	cateter de oxigênio	Não	25	Alta	6	Candidíase pseudomembranosa	Candidíase pseudomembranosa ( presente na segunda avaliação mas com regressão na quarta) e herpes labial recorrente ( início na quarta avaliação com regressão na sexta)
	F	38	Sim	Não	Enfermaria	cateter de oxigênio	Não	4	Alta	2	Herpes labial recorrente	Sem lesão
	F	44	Sim	Não	Enfermaria	cateter de oxigênio	Não	4	Alta	2	Candidíase ( Queilite angular)	Sem lesão
	M	58	Sim	Não	UTI	cateter de oxigênio	Não	34	Alta	8	Herpes labial recorrente	Herpes labial recorrente ( persistente até a terceira avaliação)
	M	50	Sim	1 Dose	UTI	cateter de oxigênio	Sim	8	Alta	3	Língua geográfica	Língua geográfica
F	68	Sim	1 Dose	UTI	cateter de oxigênio	Não	1	Alta	1	Hiperplasia fibrosa inflamatória	Hiperplasia fibrosa inflamatória	
Grupo 2	F	65	Sim	Não	UTI	intubação orotraqueal	Não	95	Óbito	20	Sem alteração cavidade oral	Úlcera traumática ( presente à partir da sexta avaliação)
	M	76	Sim	Não	UTI	intubação orotraqueal	Não	1	Óbito	1	Mucosa oral ressecada, trismo, hemorragia oral	Não avaliado
	M	38	Não	Não	UTI	intubação orotraqueal	Sim	1	Óbito	1	Úlcera traumática, hemorragia oral, erosão em fundo de sulco, crostas hemorrágicas, ressecamento labial	Não avaliado
	M	34	Sim	Não	UTI	intubação orotraqueal	Não	60	Alta	13	Úlcera traumática, ressecamento labial	Úlcera traumática ( persistente até a segunda avaliação)
	M	35	Não	Não	UTI	intubação orotraqueal	Não	7	Alta	3	Úlcera traumática, coágulos e crostas hemorrágicas, ressecamento labial	Úlcera traumática ( persistente até a terceira avaliação)

Fonte: (Schwab et al., 2022) -



No Grupo 1, as alterações orais apresentaram prevalência de 5,2%, atingindo 7,1% logo antes do desfecho. Já no Grupo 2, a prevalência das alterações da cavidade oral relacionadas à intubação foi de 9,7% na primeira avaliação, aumentando para 24,7% antes do desfecho. (Tabela 5).

Tabela 5 Alterações orais nos indivíduos avaliados

<b>Alterações orais - Grupo 1</b>					
Primeira avaliação					
		Sim n (%)	Não n (%)	Total n (%)	p(1) 0,25
Até desfecho final	Sim	8 ( 5,2)	3 (1,9)	11 (7,1)	
	Não	0 (0)	143 ( 92,9)	138 ( 92,9)	
	Total	8 (5,2)	146 (94,9)	154 (100)	

  

<b>Alterações orais - Grupo 2</b>					
		Sim n (%)	Não n (%)	Total n (%)	p(1) <0,001*
Até desfecho final	Sim	15 (9,7)	23 (15)	38 (24,7)	
	Não	0 (0)	116 (75,3)	116 (75,3)	
	Total	15 (9,7)	139 (90,3)	154 (100)	

Fonte: Schwab et al., 2022

Nós associamos as alterações orais encontradas nos Grupos 1 e 2 com o tipo de suporte de oxigênio necessário pelo paciente. Observamos que todas as lesões orais encontradas nos pacientes do Grupo 1 estavam relacionadas ao uso de cateter nasal de alto fluxo ( $P = 0,041$ ), enquanto os pacientes do Grupo 2 apresentaram maior prevalência de alterações orais por estarem com IOT ( $P < 0,001$ ) (Tabela 6). Além disso, o tempo de intubação mostrou-se estatisticamente associado à presença de alterações bucais no Grupo 2 ( $P < 0,001$ ), cujos pacientes permaneceram em média  $17,87 \pm 20,62$  dias internados (Tabela 7).

Tabela 6 Associação entre alterações orais encontradas nos dois grupos de pacientes internados e tipo de suporte ventilatório

Alterações orais	Grupo 1			p (1)	Grupo 2			p (1)
	Sim n(%)	Não n(%)	Total n(%)		Sim n(%)	Não n(%)	Total n(%)	
<b>Tipo de suporte respiratório</b>								
<b>Ar ambiente</b>	0 (0)	(100)	(100)	0,041*	0 (0)	(100)	(100)	<0,001*
<b>Cateter de oxigênio de alto fluxo</b>	11 (11)	89 (89)	100 (100)		15 (15)	85 (85)	100 (100)	
<b>IOT</b>	0(0)	(100)	(100)		(74,2)	(25,8)	(100)	

Fonte: Schwab et al., 2022

Tabela 7 Relação entre presença de lesões orais nos grupos 1 e 2 e tempo de internação

Grupo	Presença de alterações orais	Tempo de internação hospitalar (em dias)		p(1)
		n	média ± SD	
1	Sim	11	11,05 ± 8,18	0,856
	Não	143	12,67 ± 7,47	
2	Sim	38	17,87 ± 0,62	< 0,001*
	Não	116	5,03 ± 0,47	

Fonte: Schwab et al., 2022

## 6 DISCUSSÃO

A relação entre gravidade da COVID-19 e presença de comorbidades, seu agravamento e interferência mútua (Brandini et al., 2021; Donoso-Hofer, 2016) já foi abordada em muitos estudos, e parece ser um campo promissor quando consideramos também o período pós infecção.

A comorbidade mais observada em nosso estudo foi a hipertensão arterial sistêmica (48,7%), também relatada na literatura como a mais prevalente em pacientes com COVID-19, (Badran et al., 2020; Sinjari et al., 2020; Tuter et al., 2022), e também sugerida como a que mais interfere no risco de gravidade da doença (Tuter et al., 2022). Outras que também foram frequentemente observadas em nossos pacientes são obesidade (39%) e diabetes melittus (28,6%) respectivamente, que se assemelham com as comorbidades mais frequentemente relatadas na literatura. No entanto, no nosso estudo foram avaliados apenas pacientes sintomáticos que foram hospitalizados sendo alguns deles já vacinados com uma ou mais doses, diferindo de outros estudos que também avaliaram indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves e que não foram vacinados. (Tuter et al., 2022)

Já com relação aos hábitos, apenas 13,7% relataram que fumam ou que já fumaram, dados estes que também se correlacionam com os encontrados na literatura em que a grande maioria dos participantes é composta por não fumantes. Dessa forma, não é possível correlacionar fumantes a um maior risco à infecção pelo SARS-CoV2, mas talvez futuros trabalhos possam esclarecer se há associação, por exemplo entre tabagismo e gravidade da COVID-19.(Tuter et al., 2022)

Além do comprometimento sistêmico, profissionais da saúde, em especial cirurgiões dentistas, se questionaram sobre a possibilidade de aparecimento de alguma alteração na cavidade oral que seja patognomônica da doença, facilitando assim seu diagnóstico, já que muitas infecções virais apresentam lesões orais bem definidas e que se manifestam inclusive antes dos primeiros sintomas clínicos da doença, proporcionando maiores cuidados já na fase inicial e prevenindo maiores intercorrências. (Favia et al.,

2021)

Em nossa coorte de pacientes hospitalizados em decorrência da COVID-19, a disgeusia foi relatada por 17 pacientes. Outras alterações da cavidade oral como ressecamento, eritema, atrofia, fissuras, secreção orofaríngea, petéquias, hemorragia oral, presença de coágulos e úlceras traumáticas e infecções oportunistas também foram observadas.

Há presença de associação positiva na literatura entre distúrbios do paladar e pacientes do sexo feminino, reforçando a hipótese da associação desta alteração com a resposta inflamatória, já que mulheres costumam apresentar regulação hormonal e resposta imune inata exacerbada frente às infecções virais (Amorim dos Santos et al., 2021; Liguori et al., 2020). Nós não associamos distúrbios do paladar ao sexo dos participantes, no entanto dentro do grupo 1, correspondente a pacientes com condições orais pré existentes, a maioria dos indivíduos era do sexo feminino ( De um total de 11 indivíduos 7 eram do sexo feminino), ou seja, é possível questionar se condições crônicas apresentam uma associação com a modulação da resposta inflamatória. Já no estudo de Tuter et al., 71,9% das mulheres e 65,8% dos homens relataram ter distúrbios do paladar, não havendo diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres, assim como entre as diferentes faixas etárias.

Distúrbios do paladar e xerostomia podem estar relacionados diretamente ou indiretamente a uma combinação de fatores como tropismo do SARS-CoV-2 com o sistema nervoso central e fatores do hospedeiro, como por exemplo a resposta inflamatória, expressos nas papilas gustativas e ácinos salivares. A expressão de receptores ECA2 é particular nas populações, podendo influenciar na prevalência dessas alterações em cada local.(Tsuchiya, 2021)

Xerostomia é a alteração oral mais observada nos pacientes com COVID-19, sendo caracterizada como a sensação subjetiva de ressecamento da cavidade oral. Ela pode ser um dos primeiros sintomas apresentados pelos indivíduos infectados, com duração variável conforme a presença de alguns fatores, como por exemplo ansiedade pelo quadro de saúde, se estendendo em alguns casos. (Amorim dos Santos et al., 2021) Tanto a expressão de receptores ECA2 como a de TMPRSS2 nas glândulas salivares estão

envolvidas no processo, justificando o sintoma (Sakaguchi et al., 2020). Indivíduos com doenças crônicas e principalmente indivíduos hospitalizados frequentemente fazem uso de grupos de medicamentos que podem contribuir para o aparecimento do sintoma ou inclusive agravá-lo, como é o caso de medicamentos anticolinérgicos, antidepressivos, anti-histamínicos, analgésicos, anti-hipertensivos, broncodilatadores e diuréticos. Nestes pacientes, pode ser desafiador diferenciar a ação dos medicamentos e condição oral do paciente do impacto da infecção do vírus nas glândulas salivares, resultando na destruição das células acinares e consequentemente limitando a produção de saliva. Pacientes com alteração do fluxo salivar podem desenvolver lesões traumáticas devido a maior friabilidade da mucosa oral assim como infecções oportunistas já que a saliva protege os tecidos orais. Outro ponto importante a ser observado nesses indivíduos é o tipo de terapia ventilatória na qual estão submetidos, que pode interferir diretamente na hidratação da cavidade oral. (AbuBakr et al., 2012; Amorim dos Santos et al., 2021; Sinjari et al., 2020; Tsuchiya, 2021). Partindo deste ponto, a maioria dos pacientes que apresentaram alterações na cavidade oral durante a hospitalização foram pacientes mais graves que apresentaram maior tempo de internação. Dentro dos participantes do nosso estudo 64,9% utilizaram cateter nasal de oxigênio, e 20,1% necessitaram de ventilação mecânica invasiva em algum momento.

Amorim dos Santos et al., relatou que as principais alterações observadas na cavidade oral foram xerostomia, distúrbios do paladar e lesões da mucosa oral (Amorim dos Santos et al., 2021). Com relação a lesões orais, a mais prevalente relatada na literatura foi a úlcera oral aftosa, seguida por lesões semelhantes a lesões por herpes, candidíase, glossite, despapilação, língua geográfica, parotidite e queilite angular. (Amorim dos Santos et al., 2021) A língua, os lábios, palato e comissura labial foram respectivamente os locais anatômicos nos quais mais foram encontradas lesões orais nos pacientes com COVID-19. (Amorim dos Santos et al., 2021)

Favia et al relatou lesões orais em 65,9% dos pacientes analisados em seu estudo. As lesões encontradas ocorreram previamente a qualquer tipo de terapia, no estágio inicial da doença, apresentando características como trombose de vasos subepiteliais e profundos. Ele destaca a importância dessas lesões como marcadores de alerta para agravamento da doença e maior comprometimento imunológico, como por exemplo a associação de

aumento dos níveis de interleucina 6 observada em pacientes com língua geográfica (Hathway, 2021). A IL-6 também é um importante biomarcador que está relacionado à tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19.(Leisman et al., 2020)

Em contraponto aos achados de Favia et al, a maioria das lesões encontradas em nossos pacientes apareceram no decorrer da hospitalização, em especial nos pacientes mais graves que estavam na UTI ou que em algum momento passaram por ela. Nenhum dos 154 pacientes incluídos no nosso estudo apresentaram lesões orais na primeira avaliação. No entanto é possível que não encontramos lesões em estágios iniciais nestes pacientes pois muitos já apresentavam alguns dias desde o diagnóstico da COVID-19. Não só isso, alguns destes pacientes foram inclusive transferidos de outros hospitais e pronto-atendimento ou apresentaram quadro de piora somente após vários dias depois do diagnóstico, piora esta que resultou em internação hospitalar, com consequente inclusão em nosso estudo.

A suposição de que as lesões orais encontradas nos pacientes com COVID-19 sejam resultado de um conjunto de fatores, principalmente nos indivíduos mais graves, e consequentemente com maior comprometimento imunológico, vem ganhando força e foi apoiada por estudos como o de Martin e Amorim (Amorim dos Santos et al., 2021; Martín Carreras-Presas et al., 2021). Outros pontos discutidos são os medicamentos utilizados nesses pacientes e presença de coinfeções, que parecem favorecer o aparecimento de lesões orais dentro deste contexto.

Um exemplo dentro da nossa coorte de pacientes é um indivíduo do sexo masculino, de 62 anos de idade, HIV positivo, com histórico de hipertensão arterial sistêmica e osteoporose, que estava internado na UTI e fazia uso de cateter nasal para suprimento de oxigênio. Na primeira avaliação o paciente estava consciente, contactuante e durante avaliação da cavidade oral foi observado quadro de candidíase oral pseudomembranosa caracterizada pela presença de placas brancas removíveis à raspagem em mucosa oral. Paciente não apresentava queixas orais. Foi utilizado tratamento antifúngico sistêmico, 150mg de Fluconazol, dose única, com regressão do quadro. No entanto 7 dias após, na quarta avaliação, paciente relatou disfagia, dor e queimação na cavidade oral. Durante exame oral observou-se novamente quadro de candidíase oral pseudomembranosa além da presença de múltiplas lesões vesicobolhosas e úlceras em

região de palato duro, palato mole, mucosa jugal, rebordo alveolar, fundo de sulco, mucosa labial além de lesão extraoral em crosta em região do ápice nasal. Foram coletadas amostras com swab das lesões para exame de citologia esfoliativa, que apresentou efeito citopático compatível com infecção por HSV-1 mostrando células gigantes multinucleadas sinciais com um citoplasma "balonizado"(Papanicolaou x 400). O diagnóstico citopatológico de infecção por HSV-1 foi confirmado por PCR. Durante as avaliações seguintes as lesões evoluíram para múltiplas úlceras superficiais recobertas por exsudato fibrinopurulento circundadas por halo eritematoso. Outro fato importante é que os resultados laboratoriais realizados na noite anterior ao aparecimento das lesões orais revelaram que a contagem de linfócitos T CD4+ caiu de 460 para 64. O paciente iniciou novamente tratamento com fluconazol para resolução do quadro de candidíase oral pseudomembranosa e fez uso de valaciclovor 500mg, com total regressão das lesões em um período de 10 dias. Quando recebeu alta hospitalar o paciente já não apresentava lesões orais e se alimentava normalmente. ( Figuras 2,3,4,5 )

Figura 2 Quarta avaliação do paciente realizada no dia 06/04/2021. Na imagem observa-se presença de candidíase oral pseudomembranosa e múltiplas lesões intraorais vesicobolhosas no palato duro, palato mole, mucosa labial, fundo de sulco, rebordo alveolar e lesão extraoral em crosta no ápice nasal. Diagnóstico clínico indicou herpes simples recorrente e amostras das lesões foram coletadas com swab para avaliação citológica.



Fonte: (Schwab et al., 2022)



Figura 3 Quinta avaliação do paciente realizada no dia 09/04/2021. Evolução das lesões para múltiplas úlceras superficiais recobertas por exsudato fibrinopurulento circundadas por halo eritematoso. Paciente ainda com queixa de muita dor e dificuldade para se alimentar.



Fonte: (Schwab et al., 2022)

Figura 4 Sexta avaliação do paciente realizada no dia 13/04/2021. Acompanhamento do quadro do paciente



Fonte: (Schwab et al., 2022)

Figura 5 Sétima avaliação do paciente realizada no dia 16/04/2021. Regressão das lesões orais. Paciente já não apresentava dor e conseguia se alimentar normalmente



Fonte: (Schwab et al., 2022)

Pacientes idosos ou imunocomprometidos que por vezes estavam associados a quadros mais graves da doença, se mostraram mais propensos a desenvolverem lesões orais mais extensas com presença de necrose, e com associação a infecções por outros patógenos.(Dhouib et al., 2021; Y. H. Wu et al., 2021).

O estudo de Zarpellon., et al vai ao encontro desses dados. As manifestações bucais observadas em um período post mortem de pacientes com a doença se mostraram, através de biópsias, lesões secundárias relacionadas a eventos traumáticos e co-infecções. Por se tratarem de óbitos relacionados diretamente à doença e suas complicações, deve-se considerar imunossupressão decorrente da própria doença assim como reações adversas a medicamentos e decorrentes de intervenções terapêuticas.(Zarpellon et al., 2021)

Quando realizadas, as biópsias das lesões orais encontradas nestes pacientes não apresentaram achados patognomônicos histológicos, mas indicaram presença de tecido de granulação com infiltração difusa de células inflamatórias crônicas e epitélio residual de superfície com alteração edematosa e exocitose neutrofílica. Em alguns casos foi observado, áreas focais de necrose e hemorragia. A análise histopatológica de algumas lesões também permitiu observar áreas de trombose(Dhouib et al., 2021)

Nós não realizamos biópsia das úlceras orais encontradas nos pacientes no decorrer da internação hospitalar devido às características locais como posicionamento do tubo na região, friabilidade da mucosa, etc que nos levaram a entendê-las como úlceras traumáticas. Não se restringindo a isso, muitos destes pacientes eram graves, dificultando a realização do procedimento no momento. Testes de reação em cadeia da polimerase das lesões orais dos pacientes com COVID-19 foram pouco realizados, mas o resultado se mostrou negativo para SARS-CoV2 (Amorim dos Santos et al., 2021)

A higiene oral também é considerada um fator crítico no desenvolvimento de alterações da cavidade oral, em especial de infecções oportunistas nos pacientes hospitalizados. Durante a internação, alguns pacientes podem se tornar dependentes de outras pessoas para realização da higiene oral, ou podem ter sua motricidade reduzida, comprometendo o cuidado oral ativo. Profissionais da área da saúde podem inclusive apresentar dificuldade para realizar a higiene de indivíduos com necessidade de suporte ventilatório invasivo, como o tubo orotraqueal, que dificulta o acesso, visualização e

higienização adequada da cavidade oral, sendo esta última um dos fatores de risco para desenvolvimento da pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) (Ranjbar et al., 2010)

Foi observado por Tuter et al.,(Tuter et al., 2022) que 11,3% dos participantes com COVID-19 relataram redução na frequência de escovação, assim como redução do uso regular de fio dental (7,4%). No nosso estudo não foi possível avaliar a frequência de escovação dos pacientes, já que muitos apresentavam limitações, como por exemplo, estavam inconscientes ou não apresentavam condições físicas para realizar a escovação, encontrando-se dependentes dos profissionais da enfermagem e da dinâmica de um hospital sobrecarregado em plena pandemia. No entanto é possível supor que a taxa de escovação dos pacientes do nosso estudo também diminuiu. A percepção dos pacientes com relação a sua saúde oral durante covid-19 em nosso trabalho não foi avaliada através de questionários ou perguntas diretas sobre a questão, mas sim através de procura ativa por alterações orais de qualquer natureza. No estudo de Tuter et al, não foi possível realizar exame clínico nos paciente pois o contato foi realizado por telefone, o que se caracteriza como uma limitação do estudo, como o próprio autor cita em seu trabalho. No nosso estudo as alterações orais foram observadas durante acompanhamento hospitalar por cirurgiões dentistas e a queixa dos pacientes serviu para complementar e guiar nosso diagnóstico. Poderíamos pensar que se considerarmos apenas o relato de pacientes podemos perder algumas informações preciosas já que muitos podem não ter percebido ou não se incomodado com alguma alteração na cavidade oral à ponto de relatar algum tempo depois através de um questionário. No entanto, o questionário utilizado no estudo que utilizamos como comparação apresenta uma quantidade maior de fatores locais e variáveis que foram analisadas, como o questionamento da condição periodontal, tratamento odontológico prévio e percepção da saúde oral antes e após infecção por SARS-CoV2

Também não foi observado perda de elementos dentários durante o período de hospitalização, como foi observado em 2,9% dos pacientes do estudo de Tuter.et al.(Tuter et al., 2022) . Acreditamos que mesmo com condições insuficientes de cuidado oral/higiene oral observada nesses pacientes, não houve tempo suficiente para tal acontecimento, já que a doença periodontal é uma condição crônica com longo período de progressão, não sendo possível inferir causalidade com os dados coletados.

Pacientes que receberam tratamento periodontal previamente à infecção por SARS-CoV2 relataram menor desconforto oral e menor aparecimento de lesões orais quando comparados aos pacientes que não relataram realização de tratamento periodontal (Tuter et al., 2022). Isso nos leva ao questionamento se esses pacientes que relataram tratamento odontológico prévio e consequente redução de queixas orais não estavam mais atentos a saúde oral ou se a adequação da cavidade oral prévia à infecção apresenta alguma interferência no microbioma oral e infecção por SARS-CoV2. As bolsas periodontais servem como reservatórios para vários patógenos que ficam aderidos ao biofilme subgingival e consequentemente, interagem com a cavidade oral. (Badran et al., 2020; Dhouib et al., 2021) A falta de higiene oral e presença de doença periodontal podem contribuir para aumento da probabilidade de aparecimento de alterações orais, e complicações virais especialmente em pacientes com doenças crônicas (Tuter et al., 2022). 15, 6% dos pacientes acompanhados em nosso estudo apresentavam foco infeccioso oral na primeira avaliação odontológica, seja este representado pela doença periodontal em si, agudização de alguma bolsa periodontal com abscesso dentário, ou até mesmo raízes residuais. Um agravante seria o tempo de internação destes pacientes, com condições insuficientes de higienização da cavidade oral. O período médio de internação da nossa coorte foi de  $7.52 \pm 12.53$ , variando de 1 a 95 dias de internação, somando a isso outros fatores que poderiam favorecer o aparecimento ou agravamento de uma condição oral. O período médio de incubação do SARS-CoV2 em vários estudos foi de 6,2 dias e o período máximo de 8 dias. (Dhouib et al., 2021), o que difere dos nossos resultados com as amostras de saliva em que nós observamos maior tempo de infecção pelo vírus, especialmente nos casos mais graves (pacientes de UTI). Foi observada em nosso estudo uma maior prevalência de alterações orais nos pacientes intubados ( $P < 0,001$ ), assim como uma associação positiva entre a presença de alterações orais e o tempo de internação hospitalar, o que vai de acordo com os dados apresentados na literatura.

## 7 CONCLUSÕES

Não há até o momento evidências de que as lesões orais encontradas nos pacientes com COVID-19 sejam causadas diretamente pelo SARS-CoV2, mas que estejam sim relacionadas a quadros de comprometimento sistêmico do indivíduo enfermo, com estabelecimento de infecções oportunistas, sejam elas virais, fúngicas ou bacterianas.

Tendo em vista a ausência de lesões ulceradas na avaliação inicial de nossa coorte de pacientes hospitalizados com COVID-19 e considerando as alterações orais observadas durante todo o acompanhamento destes pacientes, somados a fatores como suporte ventilatório mecânico invasivo, hospitalização prolongada e quadros de infecções oportunistas é improvável que essas lesões orais sejam originadas diretamente pelo SARS-CoV-2 ou representem um marcador de progressão da COVID-19. No entanto, as alterações orais encontradas neste estudo destacam a importância da multidisciplinariedade nas equipes que prestam cuidados a pacientes com COVID-19, em especial o acompanhamento de cirurgiões dentistas durante o período de infecção ativa e na recuperação destes pacientes. Tal abordagem é fundamental quando pensamos em ações efetivas para a redução da morbidade, do tempo de internação, do uso de antimicrobianos e do impacto econômico associado à pandemia.

## REFERÊNCIAS

AbuBakr N, Salem Z, Kamel A. Oral manifestations in mild-to-moderate cases of COVID-19 viral infection in the adult population. *Dent Med Probl* 2012;58:7–15. <https://doi.org/10.17219/dmp/130814>.

Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, de Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A 6-Month Update. *J Dent Res* 2021;100:1321–9. <https://doi.org/10.1177/00220345211029637>.

Ansari R, Gheitani M, Heidari Farrokh, Heidari Firouzeh. Oral cavity lesions as a manifestation of the novel virus (COVID-19). *Oral Dis* 2021;27:771–2. <https://doi.org/10.1111/odi.13465>.

Aragoneses J, Suárez A, Algar J, Rodríguez C, López-Valverde N, Aragoneses JM. Oral Manifestations of COVID-19: Updated Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:1–12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.726753>.

Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses* 2020;143:109907. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907>.

Brand B. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information 2020.

Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, Schaller S, Rahat R, Naqvi AR. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? *Rev Med Virol* 2021;31. <https://doi.org/10.1002/rmv.2226>.

Braz-Silva PH, Magalhães MHCG, Hofman V, Ortega KL, Ilie MI, Odin G, et al. Usefulness of oral cytopathology in the diagnosis of infectious diseases. *Cytopathology* 2010;21:285–99. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2303.2010.00779.x>.

Castro T, Sabalza M, Barber C, Abrams W, da Costa AC, de Pádua Milagres FA, et al. Rapid diagnosis of Zika virus through saliva and urine by Loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *J Oral Microbiol* 2018;10. <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1510712>.

Chi Y, Ge Y, Wu B, Zhang W, Wu T, Wen T, et al. Serum cytokine and chemokine profile in relation to the severity of coronavirus disease 2019 in China. *Journal of Infectious Diseases* 2020;222:746–54. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa363>.

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? *Special Care in Dentistry* 2020;40:555–60. <https://doi.org/10.1111/scd.12520>.

de Santana Sarmiento DJ, Tozetto-Mendoza TR, Masami Sumita L, Pierroti LC, Pallos D, Caliento R, et al. Oral shedding of human herpesviruses in renal transplant recipients. *Clin Oral Investig* 2018;22:885–91. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2166-3>.

Dhouib W, Maatoug J, Ayouni I, Zammit N, Ghammem R, Fredj S ben, et al. The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2021;10:101. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01648-y>.

Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Suarez-Valle A. Minor aphthae associated with SARS-CoV-2 infection. *Int J Dermatol* 2020;59:1022–3. <https://doi.org/10.1111/ijd.15004>.

Donoso-Hofer F. Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica. *Revista Chilena de Infectología* 2016;33:27–35. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000700004>.

Fatahzadeh M. Oral Manifestations of Viral Infections. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics* 2017;25:163–70. <https://doi.org/10.1016/j.cxom.2017.04.008>.

Favia G, Tempesta A, Barile G, Brienza N, Capodiferro S, Vestito MC, et al. COVID-19 symptomatic patients with oral lesions: Clinical and histopathological study on 123 cases of the university hospital policlinic of bari with a purpose of a new classification. *J Clin Med* 2021;10:1–10. <https://doi.org/10.3390/jcm10040757>.

Feider LL, Mitchell P, Bridges E. Oral care practices for orally intubated critically ill adults. *American Journal of Critical Care* 2010;19:175–83. <https://doi.org/10.4037/ajcc2010816>.

Fernandes Matuck B, Dolhnikoff M, Maia GVA, Isaac Sendyk D, Zarpellon A, Costa Gomes S, et al. Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *J Oral Microbiol* 2021;13. <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1848135>.

Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol* 2020;92:1793–4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25903>.

Gasmi A, Peana M, Pivina L, Srinath S. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information 2020.

Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536–44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.

Governo do Estado do Espírito Santo, 2020. Plano de Contingência do Estado do Espírito Santo para a Infecção Humana (COVID-19) pelo novo Coronavírus - SARS CoV2. Vitória, Espírito Santo. Disponível em: <https://coronavirus.es.gov.br/plano-de-contingencia>

Halboub E, Al-Maweri SA, Alanazi RH, Qaid NM, Abdulrab S. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz Oral Res* 2020;34. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0124>.

Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology* 2004;203:631–7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.

Hathway RW. COVID tongue. *Br Dent J* 2021;230:114–114. <https://doi.org/10.1038/s41415-021-2666-z>.

Henrique Braz-Silva P, Pallos D, Giannecchini S, To KKW. SARS-CoV-2: What can saliva tell us? *Oral Dis* 2021;27:746–7. <https://doi.org/10.1111/odi.13365>.

Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2021;58:297–310. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020;8:1233–44. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5).

Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science* (1979) 2020;368:489–93. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>.

Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, Sarmati L, Cesta N, Iannetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun* 2020;88:11–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.037>.

Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200239>.

Liu L, Wei Q, Alvarez X, Wang H, Du Y, Zhu H, et al. Epithelial Cells Lining Salivary Gland Ducts Are Early Target Cells of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the Upper Respiratory Tracts of Rhesus Macaques. *J Virol* 2011;85:4025–30. <https://doi.org/10.1128/JVI.02292-10>.

Malamud D. Saliva as a Diagnostic Fluid. *Dent Clin North Am* 2011;55:159–78. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.08.004>.

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* 2021;27:710–2. <https://doi.org/10.1111/odi.13382>.
- Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* 2020;12:9. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>.
- Prado MF do, Antunes BB de P, Bastos L dos SL, Peres IT, Silva A de AB da, Dantas LF, et al. Analysis of COVID-19 under-reporting in Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva* 2020;32. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200030>.
- Ranjbar H, Jafari S, Kamrani F, Majd HA, Yaghmaei F, Asgari A, et al. Effect of Chlorhexidine gluconate oral rinse on late onset ventilator associated pneumonia prevention and its interaction with severity of the illness. *Journal of Critical Care Nursing* 2010;3.
- Ren Y, Feng C, Rasubala L, Malmstrom H, Eliav E. Risk for dental healthcare professionals during the COVID-19 global pandemic: An evidence-based assessment. *J Dent* 2020;101:103434. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103434>.
- Riad A, Kassem I, Stanek J, Badrah M, Klugarova J, Klugar M. Aphthous stomatitis in COVID-19 patients: Case-series and literature review. *Dermatol Ther* 2021;34:1–4. <https://doi.org/10.1111/dth.14735>.
- Sakaguchi W, Kubota N, Shimizu T, Saruta J, Fuchida S, Kawata A, et al. Existence of SARS-CoV-2 Entry Molecules in the Oral Cavity. *Int J Mol Sci* 2020;21:6000. <https://doi.org/10.3390/ijms21176000>.
- Sapkota D, Sølrand TM, Galtung HK, Sand LP, Giannecchini S, To KKW, et al. COVID-19 salivary signature: diagnostic and research opportunities. *J Clin Pathol* 2021;74:344–9. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206834>.
- Schwab G, Palmieri M, Zerbinati RM, Sarmiento DJS, Reis T, Ortega KL, et al. Lack of direct association between oral mucosal lesions and SARS-CoV-2 in a cohort of patients hospitalised with COVID-19. *J Oral Microbiol* 2022;14. <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2047491>.
- Sinjari B, D'Ardes D, Santilli M, Rexhepi I, D'Addazio G, di Carlo P, et al. SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study. *J Clin Med* 2020;9:3218. <https://doi.org/10.3390/jcm9103218>.
- Soares CD, de Carvalho RA, de Carvalho KA, de Carvalho MGF, de Almeida OP. Letter to editor: Oral lesions in a patient with COVID-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25:e563–4. <https://doi.org/10.4317/medoral.24044>.
- Song J, Li Yamei, Huang X, Chen Zhihong, Li Yongdi, Liu C, et al. Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020;92:2556–66. <https://doi.org/10.1002/jmv.26045>.
- To KKW, Tsang OTY, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases* 2020;71:841–3.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>.

To KKW, Yip CCY, Lai CYW, Wong CKH, Ho DTY, Pang PKP, et al. Saliva as a diagnostic specimen for testing respiratory virus by a point-of-care molecular assay: a diagnostic validity study. *Clinical Microbiology and Infection* 2019;25:372–8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.06.009>.

Tsuchiya H. Oral Symptoms Associated with COVID-19 and Their Pathogenic Mechanisms: A Literature Review. *Dent J (Basel)* 2021;9:32. <https://doi.org/10.3390/dj9030032>.

Tuter G, Yerebakan M, Celik B, Kara G. Oral manifestations in SARS-CoV-2 infection. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2022;27:e330–9. <https://doi.org/10.4317/medoral.25259>.

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;10:1103–4. <https://doi.org/10.1002/alr.22593>.

Wu Y, Cheng X, Jiang G, Tang H, Ming S, Tang L, et al. Author Correction: Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization (*npj Biofilms and Microbiomes*, (2021), 7, 1, (61), 10.1038/s41522-021-00232-5). *NPJ Biofilms Microbiomes* 2021;7:2021. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00262-z>.

Wu YH, Wu YC, Lang MJ, Lee YP, Jin YT, Chiang CP. Review of oral ulcerative lesions in COVID-19 patients: A comprehensive study of 51 cases. *J Dent Sci* 2021;16:1066–73. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.07.001>.

Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine* 2020;383:1283–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2016359>.

Xu J, Li Y, Gan F, Du Y, Yao Y. Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. *J Dent Res* 2020;99:989–989. <https://doi.org/10.1177/0022034520918518>.

Zarpellon A, Matuck BF, Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Maia G, Gomes SC, et al. Oral lesions and SARS-CoV-2: A postmortem study. *Oral Dis* 2021:1–5. <https://doi.org/10.1111/odi.14047>.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 2020;382:727–33. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>.