

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA INTEGRADA

MARCELI DIAS FERREIRA

LESÕES BUCAIS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19:
ESTUDO CASO-CONTROLE

PONTA GROSSA

2022

MARCELI DIAS FERREIRA

LESÕES BUCAIS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19:
ESTUDO CASO-CONTROLE

Dissertação apresentada como pré-requisito parcial para obtenção do título de mestre em Odontologia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa, no curso de Mestrado em Odontologia – Área de concentração: Clínica Integrada. Linha de pesquisa: Etiologia, Diagnóstico e Tratamento das Doenças Bucais.

Orientador: Prof. Dr. Fábio André dos Santos.

PONTA GROSSA

2022

F383 Ferreira, Marcei Dias
Lesões bucais em pacientes hospitalizados por COVID-19: estudo caso-controle /
Marcei Dias Ferreira. Ponta Grossa, 2022.
49 f.

Dissertação (Mestrado em Odontologia - Área de Concentração: Clínica Integrada),
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Fábio André dos Santos.

1. COVID-19. 2. Manifestações bucais. 3. Equipe hospitalar de odontologia.
4. Estado Crítico. I. Santos, Fábio André dos. II. Universidade Estadual de PontaGrossa.
Clínica Integrada. III.T.

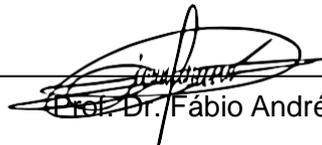
CDD: 617.6

Marceli Dias Ferreira

Lesões bucais em Pacientes Hospitalizados por COVID-19: Estudo caso-controle,

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto sensu em Odontologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Clínica Integrada linha de pesquisa de Etiologia, Diagnóstico e Tratamento de Doenças Bucais.

Ponta Grossa, 18 de fevereiro de 2022.



Prof. Dr. Fábio André dos Santos

Universidade Estadual de Ponta Grossa



Prof. Dr. Marcelo Carlos Bortoluzzi

Universidade Estadual de Ponta Grossa

Documento assinado digitalmente

gov.br

JOAO PAULO STEFFENS
Data: 25/04/2022 21:24:22-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. João Paulo Steffens

Universidade Federal do Paraná

Dedico este trabalho aos meus pais Claudio Marcelo e
Suzi Valéria pelo amor incondicional e por todo esforço que
fizeram para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por conduzir o meu caminho até aqui.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** como também ao programa de **Pós-graduação em Odontologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa** pela oportunidade concedida de cursar o Mestrado.

Ao Professor Doutor **Fábio André dos Santos**, meu orientador, por me ensinar, por confiar no meu trabalho, por me permitir participar de diversas atividades acadêmicas que agregaram com meu crescimento profissional, por toda fundamentação teórica, embasamento científico, e por sempre me orientar com paciência e humanidade, prontamente me auxiliando todas as vezes em que precisei.

As minhas companheiras de pesquisa, **Lourdes Zeballos López, Fernanda Couto Miléo e Fernanda Pereira**, pela amizade e por todo auxílio que me concederam para que este trabalho fosse possível de ser realizado.

A professora Dra **Márcia Thais Pochapski**, por me ensinar, por me compreender, e pelos sábios conselhos que me deu sempre que a procurei para conversar.

As autoridades e todos os funcionários do **Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais - Wallace Thadeu de Mello e Silva de Ponta Grossa (HURCG)** que colaboraram com o desenvolvimento da pesquisa.

Aos professores **Marcelo Bortoluzzi, Eduardo Campagnoli, Marcela Claudino, Gilson Franco, Marcos Pilegi e Bruno Cruz** que sempre estiveram disponíveis para me conceder orientação e sanar dúvidas que foram essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa e para meu crescimento profissional.

A todos os **professores do programa de pós-graduação** em odontologia que de alguma maneira contribuíram com meu desenvolvimento profissional.

À **minha família, meus pais, irmão e esposo**, por segurarem em minha mão quando as coisas ficaram difíceis e me apoiarem até o final. Vocês sempre foram a minha fonte de energia pra chegar até aqui. Obrigada.

RESUMO

Pacientes hospitalizados com COVID-19 são susceptíveis a diversas complicações associadas a gravidade da doença e dentre elas estão as alterações bucais. As hipóteses sugerem que as manifestações bucais nestes pacientes podem estar associadas a complicações sistêmicas da doença ou fatores locais de replicação viral. A partir desta perspectiva, considerando a hipótese de que pacientes com COVID-19 manifestam lesões bucais associadas a condição sistêmica, o objetivo deste estudo é investigar a associação entre lesões bucais de pacientes hospitalizados e a COVID-19; bem como analisar se estas lesões bucais podem ser consideradas preditoras de evolução para óbito em pacientes hospitalizados com COVID-19. Trata-se de um estudo caso-controle, em que os pacientes foram avaliados no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG), em Ponta Grossa, PR, Brasil, sendo incluídos pacientes com teste RT-PCR positivo para COVID-19 ou pacientes com sintomas gripais, porém com teste RT-PCR negativo (grupo controle). Os indivíduos receberam exame físico bucal voltado para identificação de lesões bucais com registro fotográfico, coleta de conteúdo salivar para investigar Cálcio e Fosfatase salivar. Através de prontuário eletrônico foram avaliados dados referentes aos dados sociodemográficos e exames hematológicos. A amostra final incluiu 112 pacientes sendo 69 pacientes com teste positivo e 43 pacientes com teste negativo para COVID-19. Os resultados evidenciaram associações entre a presença de lesões bucais e a hospitalização por COVID-19, sendo que as lesões associadas a doença foram “úlceras hemorrágicas”, “úlceras traumáticas” e “queilite angular”. Concluímos que as lesões bucais em pacientes hospitalizados foram associadas à COVID-19, e estas indicam um risco 13 vezes maior do indivíduo evoluir ao óbito.

Palavras Chave: COVID-19; Manifestações bucais; Equipe hospitalar de Odontologia; Estado Crítico.

ABSTRACT

Patients hospitalized with COVID-19 are susceptible to several complications associated with disease severity, including oral changes. The hypotheses suggest that oral manifestations in these patients may be associated with systemic complications of the disease or local viral replication factors. We consider the hypothesis that patients with COVID-19 manifest oral lesions related to the systemic condition. This study aims to investigate the association between oral lesions of hospitalized patients and COVID-19 and analyze whether these may be considered predictors of evolution to death in patients with COVID-19. We carried out a case-control study in which patients were evaluated at Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG) in Ponta Grossa, PR, Brazil. We included patients with positive RT-PCR test for COVID-19 or patients with influenza symptoms but with negative RT-PCR test (control group). The subjects received an oral physical examination to identify oral lesions with a photographic record collection of salivary content to investigate calcium and salivary phosphatase. Data regarding sociodemographic data and hematological exams were evaluated through electronic medical records. The final sample included 112 patients, with 69 patients testing positive and 43 testing negative for COVID-19. The results showed an association between the presence of oral lesions and hospitalization for COVID-19, and the lesions associated with the disease were "hemorrhagic ulcers", "traumatic ulcers", and "angular cheilitis". We conclude that oral lesions in hospitalized patients are associated with COVID-19, and these indicate a 13 times greater risk of the individual evolving to death.

Key Words: COVID-19; Oral Manifestations; Dental Staff; Critical Illness.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Prevalência de lesões bucais de acordo com o diagnóstico de COVID-19....	33
FIGURA 2. Lesões Bucais	34

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Caracterização da amostra de pacientes de acordo com o diagnóstico de COVID-19.....	32
TABELA 2. Parâmetros laboratoriais de acordo com o diagnóstico de COVID-19. Hemograma, leucograma e contagem de plaquetas.....	35
TABELA 3. Parâmetros laboratoriais de acordo com o diagnóstico de COVID-19.....	36
TABELA 4. Dados referentes à internação e condição salivar.....	37
TABELA 5. Efeito da variável explicativa risco de óbito em pacientes COVID positivo obtida por regressão logística binária.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COEP-	Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humano
DP-	Desvio Padrão
ECA-	Enzima conversora de Angiotensina 2
EUA-	Estados Unidos da América
EP-	Embolia Pulmonar
HURCG-	Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais
IL-	Interleucina
OMS-	Organização Mundial de Saúde
OR-	Odds ratio
PCR-	Proteína C-Reativa
RNI-	Relação Normatizada Internacional
RT-PCR-	Reverse-transcriptase polymerase chain reaction
SARS-CoV-2	- Vírus da família dos coronavírus (causador da COVID-19)
SDRA-	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TCLE-	Termo de consentimento livre e esclarecido
TVP-	Trombose Venosa Profunda
TP-	Tempo de Protrombina
TTPA-	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UTI-	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

= Igual

β Beta

N^o Número

+ Positivo

- Negativo

< Menor que

χ^2 Teste qui quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 COVID-19.....	15
2.1.1 COVID-19 e Fatores de Risco.....	16
2.1.2 COVID-19 e Alterações hematológicas	16
2.1.3 COVID-19 e “Tempestade de Citocinas”	19
2.1.4 COVID-19 e Alterações bucais	19
2.1.5 COVID-19 e Glândulas salivares	20
2.2 CONDIÇÃO SALIVAR DE PACIENTES HOSPITALIZADOS	20
2.2.1 Alterações sialoquímicas de pacientes hospitalizados	21
3 OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVOS GERAIS	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
4 MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1 UNIVERSO POPULACIONAL	24
4.2 CÁLCULO AMOSTRAL	24
4.2.1 Critérios de inclusão	24
4.2.2 Critérios de exclusão.....	25
4.3 ABORDAGEM DOS PARTICIPANTES.....	25
4.4 TREINAMENTO DO EXAMINADOR	26
4.5 COLETA DE DADOS	26
4.5.1 Exame estomatológico.....	26
4.5.2 Exame físico extrabucal	27
4.5.3 Exame físico intrabucal.....	27
4.5.4 Exame salivar.....	27

4.5.5 pH salivar.....	28
4.5.6 Exame laboratoriais.....	28
4.6 ANÁLISE DE AMOSTRA SALIVAR.....	29
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5 RESULTADOS	31
5.1 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	31
5.2 DADOS GERAIS (CONDIÇÕES NO INTERNAMENTO).....	31
5.3 PRESENÇA DE LESÕES BUCAIS	31
5.4 ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS LABORATORIAIS	32
5.5 ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS REFERENTES AO PERÍODO DE INTERNAMENTO.	32
5.6 LESÕES BUCAIS COMO PREDITORAS DE ÓBITO EM PACIENTES COM COVID-19.....	32
6 DISCUSSÃO.....	39
7 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS	43
APENDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	46
ANEXO A- TERMO DE ACEITE.....	48
ANEXO B – FICHA DE EXAME CLÍNICO	49

1 INTRODUÇÃO

COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2 que foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, na China (1). A doença apresentou um surto e se espalhou rapidamente por diversos países, sendo que em 11 de março de 2020 foi considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia (2). No que se diz respeito aos dados epidemiológicos, até dezembro de 2021, no mundo foram confirmados pouco mais de 250 milhões de pacientes diagnosticados com a doença sendo que destes em torno de 5 milhões foram à óbito (3).

A rápida taxa de propagação da doença e o grande número de pessoas infectadas em todo o mundo, aumentou o número de pacientes que necessitavam de hospitalização e sobrecarregou os sistemas de saúde(4). Considerando o ano de 2021, as evidências epidemiológicas mostram que um quarto dos pacientes hospitalizados necessitavam de assistência em unidade de terapia intensiva (UTI) o que tornou estes mais susceptíveis a complicações(5, 6).

Inicialmente, a infecção pelo SARS-CoV-2 inclui sintomas como febre, tosse, dores no corpo e falta de ar, sendo que estes sintomas podem variar de leve a grave (2). Para o diagnóstico da doença, a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (teste RT-PCR) é considerado método padrão ouro pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para confirmação da infecção (7).

Os pacientes afetados pelo SARS-CoV-2, para além dos sintomas gripais típicos da doença, tem apresentado ainda manifestações em cavidade bucal, sendo que as mais citadas incluem: lesões ulceradas ou vesicobolhosas, reações liquenóides, alterações na produção e qualidade da saliva, anosmia, petéquias, candidose, úlceras traumáticas, infecção pelo vírus herpes simples e herpes zoster, estomatite inespecífica e placas brancas ou eritematosas (5, 8).

Ainda não existe consenso a respeito da origem das alterações bucais em pacientes com COVID-19, mas hipóteses sugerem que estas estejam associadas à: complicações sistêmicas relacionadas a “tempestade de citocinas”, infecção viral direta, coinfeção, manifestações associadas a terapia medicamentosa ou iatrogênicas (5, 8, 9). Isso ressalta a importância do cirurgião dentista atuando no enfrentamento à pandemia envolvido nas assistências da linha de frente, visto que este é o profissional mais capacitado a realizar a detecção das alterações em boca, diagnóstico diferencial e assim proporcionar um tratamento adequado para estas manifestações da cavidade bucal (10).

O cirurgião dentista vem ocupando cada vez mais espaço atuando em ambiente hospitalar especialmente nas UTI's com prevenção e tratamento de problemas bucais que interferem na saúde geral, garantindo assim a diminuição das infecções hospitalares, tempo de internação e proporcionando conforto e bem estar aos pacientes (10). Visto isso, os pacientes de COVID-19 que necessitam de internação hospitalar, também carecem da assistência odontológica durante internamento, especialmente considerando que estes pela gravidade da doença podem apresentar ainda mais alterações bucais (5, 8, 10).

Considerando que pacientes severamente doentes que necessitam de hospitalização e podem apresentar uma deterioração da saúde bucal e manifestações em boca, faltam estudos que verifiquem se existe associação entre as lesões bucais de pacientes hospitalizados e a COVID-19. Além disso, considerando que existem altos índices de óbitos de pacientes hospitalizados com a doença, se faz necessário identificar se as lesões bucais podem auxiliar a equipe hospitalar a predizer um óbito.

Sendo assim, partindo da hipótese que pacientes com COVID-19 podem manifestar lesões bucais associadas às alterações sistêmicas decorrentes da doença, este estudo tem por objetivo investigar a associação entre lesões bucais em pacientes hospitalizados e a COVID-19; bem como analisar se as lesões bucais manifestadas em pacientes hospitalizados com COVID-19 podem ser consideradas preditoras de evolução para óbito.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 COVID-19

COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), um vírus que pode acarretar a síndrome respiratória aguda grave (SARS) (1). De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), este vírus se espalha facilmente e entre as diversas formas de transmissão, se destacam as pequenas gotículas e contato próximo entre indivíduos (11). Acredita-se ainda, que a transmissão se dê por um indivíduo infectado especialmente nos primeiros dias após o início dos sintomas, mas a propagação pode iniciar antes mesmo do aparecimento dos sintomas ou posteriormente (2, 12).

O tempo de incubação considerando o início de manifestação dos sintomas da doença é de torno de 5 dias, mas pode variar entre 2 a 14 dias (12). Durante a manifestação dos sintomas alguns pacientes podem ter uma condição agravada e necessitar de hospitalização sendo que estes desenvolvem especialmente pneumonias ou insuficiência respiratória grave (1, 9).

O teste recomendado pela OMS e considerado “padrão ouro” para diagnóstico da doença é o teste RT-PCR devido sua maior acurácia (7). Este teste é feito por meio de uma coleta de secreção de nasofaringe ou orofaringe usando um swab que detecta a presença de material genético do vírus no organismo no momento da coleta. É um teste realizado com grande frequência nos pacientes sintomáticos e prevê resultados entre algumas horas ou dias (1, 7, 11). No Brasil, a primeira notificação de caso confirmado para COVID-19 segundo o Ministério da Saúde aconteceu em 26 de fevereiro de 2020(13), e até dezembro de 2021 os dados epidemiológicos mostram que no Brasil, foram confirmados 22 milhões de casos de COVID-19, e pouco mais de 619 mil mortes pela doença (3).

Desde o início da pandemia, iniciou-se uma corrida pela busca do desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19, o que representaria um importante avanço da ciência e da saúde pública visto que a capacidade dos vírus se propagar poderia ser diminuído pelo estabelecimento de níveis mais altos de imunidade. No final de 2020, vacinas começaram a ser aprovadas pela OMS, que para tal liberação levou em consideração padrões internacionais de segurança, eficácia e de fabricação das mesmas, e assim a população mundial deu início ao processo de compra e administração das vacinas recomendadas pela OMS como forma de prevenção de COVID-19 (14). Desde então, até dezembro de 2021, já foram mais de 7 bilhões de pessoas vacinadas pelo mundo, e é visto que o número de mortos e infectados espalhados pelo globo tem diminuído devido níveis mais altos de imunidade na população (3, 15). No Brasil, a primeira vacina administrada foi em um profissional de saúde no dia 17 de janeiro de 2021, e foi então que o ministério da

saúde deu início ao plano de imunização, iniciando esta pelos grupos de risco para a doença (13). Até dezembro de 2021, o país alcançou a marca de 80% da população alvovacinada com duas doses de vacina contra a Covid-19 (16).

2.1.1 COVID-19 e Fatores de Risco

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode expressar diferentes níveis de gravidade. Os pacientes afetados pela doença podem ser assintomáticos ou no caso de apresentarem sintomatologias estas podem ser: leve (resfriado, síndrome gripal ou pneumonia leve, sem necessidade de internamento); grave (febre, infecção respiratória, aumento da frequência respiratória, dispneia, dessaturação); ou crítica (choque séptico ou insuficiência respiratória grave por hipoxemia que necessitam de ventilação) (1, 17).

Indivíduos de qualquer idade ou sexo podem desenvolver o quadro grave da COVID-19, porém alguns grupos são mais propensos a serem os mais afetados. Dentre os grupos classificados como grupos de risco para infecção pelo SARS-CoV-2 se incluem os idosos, pacientes com comorbidades médicas subjacentes, obesos, imunocomprometidos, pacientes com doenças crônicas e gestantes (18).

2.1.2 COVID-19 e Alterações hematológicas

Da perspectiva laboratorial, a COVID-19 causa alterações hematológicas que são frequentes especialmente em pacientes com a forma grave da doença. Dentre as principais modificações relatadas especialmente em pacientes hospitalizados inclui-se: alteração na contagem plaquetária, leucocitária e eritrocitária, e estado de hipercoagulabilidade (19). Estas alterações podem servir como um biomarcador do prognóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 (20). Visto isso, vejamos abaixo os parâmetros que comumente são alterados nos pacientes com COVID-19.

Hemograma – A anemia é uma alteração eritrocitária comum em pacientes com COVID-19 que necessitam de hospitalização. Em suma, ainda há divergências entre quanto à prevalência de anemia, seu impacto no quadro dos pacientes com COVID-19, ou o seu valor preditivo de mortalidade. Porém, sabe-se que quando presente, a anemia pode afetar significativamente a qualidade de vida de pacientes idosos ou mais debilitados, e o seu valor diagnóstico não pode ser subestimado(21). Considerando a cavidade bucal, pacientes anêmicos podem ainda apresentar alterações em tecido mole como língua atrófica, descorada e

despapelada (5).

Leucograma – As células da séria branca que são mais relatadas como alteradas em pacientes comprometidos com COVID-19 são: leucócitos, neutrófilos, linfócitos e monócitos, e alteração destas células parece contribuir para o desfecho clínico da COVID-19 (21). É comum que pacientes com COVID-19 apresentem uma inflamação associada a um dano oxidativo e isto pode comprometer a fisiologia leucocitária. Quando ocorre uma leucopenia, esta predispõe o paciente a uma imunodeficiência e isto ainda pode acarretar uma neutrofilia, sendo estes, fatores associados a possíveis infecções secundárias(22). A presença da leucocitose por sua vez, pode estar associada à maior mortalidade, haja vista que se observa aumento discreto em pessoas com COVID-19 grave e aumento significativo em indivíduos não sobreviventes(19).

Se tratando dos linfócitos, é visto que esta célula se relaciona de forma inversamente proporcional à carga de RNA do SARS-CoV-2, de forma que a linfopenia é mais acentuada em formas graves da doença(20). Ademais, a linfopenia aumenta risco de morte durante internação(20).

Quanto aos monócitos, o fato destas células se apresentarem biomarcadores prognósticos se mantém controverso. Percebe-se aumento do número de monócitos na COVID-19 quando comparado às infecções por Influenza, e hipotetiza-se que este fator possa estar associado à tempestade de citocinas, tendo assim também relação direta com a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)(9).

Contagem de Plaquetas - Em pacientes com COVID-19, a alteração plaquetária mais comum é a trombocitopenia(19). Estudos demonstraram uma associação entre trombocitopenia e gravidade de infecção pelo SARS-CoV-2, além de uma associação à um maior nível de mortalidade(19). Além disso, a diminuição de plaquetas pode afetar a cavidade bucal provocando sangramentos aumentados em tecido gengival, petéquias ou úlceras bucais(8).

Coagulograma - Com relação aos parâmetros de coagulação as complicações que vem sendo mais apresentadas em pacientes com a COVID-19 são a coagulação intravascular disseminada (CIVD), associada a acidentes tromboembólicos(19). O coagulograma alterado pode levar a um sangramento aumentado e este sangramento também pode ser observado na cavidade bucal(5).

Ureia-Creatinina - Os pacientes com acometimento grave pela COVID-19 sofrem alterações bioquímicas e de biomarcadores como os de creatinina e ureia, que sofrem alteração especialmente pela condição renal que é afetada(22). Além disso, a disfunção renal pode exibir como manifestação secundária, alterações em cavidade bucal relacionadas a terapia medicamentosa, imunossupressão, ou comprometimento sistêmico propriamente dito(8).

Proteína C Reativa - O exame de proteína C reativa é utilizado para auxílio no diagnóstico de doenças inflamatórias/infecciosas e para o acompanhamento da eficácia do tratamento da COVID-19(20). O aumento dos níveis desse fator em pacientes com a doença está associado com pior evolução clínica(20). Esse exame auxilia na análise da gravidade do quadro da COVID-19 e as alterações apresentadas mostram indícios de associação do comprometimento sistêmico, que pode ainda estar associado com as manifestações em cavidade bucal (22).

Dímero-D - O Dímero-D é uma proteína, produto da degradação da fibrina, envolvida com formação de coágulo. Assim, alterações de coagulação, evidenciam maiores valores de dímero D, situação principalmente relacionada com o risco aumentado de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP)(19, 20). O SARS- CoV-2 quando manifestado no organismo, pode levar a indução de estados pró trombóticos, e para avaliação diária especialmente de pacientes graves hospitalizados em UTI, o exame de Dímero-D pode auxiliar no diagnóstico de possíveis complicações tromboembólicas(19).

De acordo com a literatura, os níveis de Dímero-D em pacientes hospitalizados com COVID-19 são diretamente proporcionais à mortalidade pela infecção, e o risco já se torna significativamente maior quando os níveis de d-dímero estão acima de 1,0 mg/L, sendo assim, esta proteína aumentada está sendo considerada como um fator preditor da mortalidade especialmente nos pacientes hospitalizados(20).

Sódio e Potássio- O sódio é um cátion predominante no tecido extracelular, enquanto o potássio é um cátion com maior concentração intracelular, sendo estes responsáveis pela osmolaridade do plasma. A perda ou anho excessivos destas substâncias promovem desordem na homeostase, e portanto os exames de sódio e potássio são utilizados nas rotinas hospitalares para acompanhamento destes eletrólitos(19, 20). Nos pacientes com COVID-19 a monitorização destes elementos também auxilia no acompanhamento da evolução ou melhora do quadro clínico dos paciente (19).

2.1.3 COVID-19 e “Tempestade de Citocinas”

O termo “tempestade de citocinas” é utilizado para definir uma resposta descontrolada do sistema imune decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 que provoca manifestações severas no paciente afetado pelo vírus(20). Trabalhos indicam que o aumento de citocinas pró inflamatórias como interferon gama, interleucinas IL-1- β , IL-6, IL-12 estão associadas com o processo de inflamação pulmonar, e assim a maior expressão das citocinas estaria também associada com a gravidade do quadro(9).

2.1.4 COVID-19 e Alterações bucais

As manifestações bucais em pacientes com COVID-19 têm provocado discussões acerca da fisiopatologia e o significado epidemiológico das mesmas, e para desvendar as possíveis associações a literatura tem proposto diversas causas a partir do que se sabe até o presente momento(8).

O SARS-CoV-2 utiliza como receptor para entrada nas células a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)(9). Na cavidade bucal, as glândulas salivares e o epitélio bucal são estruturas que por sua vez apresentam esta enzima, e assim postula-se que as glândulas salivares sirvam de reservatórios para o vírus(23). Este fato, justifica uma hipótese das manifestações patológicas em cavidade bucal, pois, visto que o vírus possui a enzima ligante presente no tecido em boca, este poderia então causar uma infecção direta no tecido e promover alteração no epitélio bucal(5).

No caso das ulcerações bucais, as hipóteses indicam que estas poderiam estar associadas a: desregulação imunológica que ocorre pela “tempestade de citocinas” manifestada em pacientes gravemente enfermos; infecção viral direta pelo SARS-CoV-2 devido ligação com ECA-2; infecções pelo vírus herpes simples sugerindo associação das lesões com infecções oportunistas; ou ainda à coinfeção visto a gama de pacientes que apresentam infecções associadas à COVID-19(5, 8, 9).

Considerando os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que necessitam de hospitalização, as alterações em boca podem ainda estar associadas a outros fatores etiológicos os quais os pacientes internados estão sujeitos como: iatrogenias (lesões por pressão); infecções oportunistas; gravidade da condição sistêmica; ou reação das inúmeras medicações administradas na internação(10, 24).

2.1.5 COVID-19 e Glândulas salivares

Testes para COVID-19 têm indicado que SARS-CoV-2 pode ser detectado na saliva de forma consistente, com sensibilidade semelhante à observada em testes de swabs nasofaríngeos para o diagnóstico da doença, e assim, através de pesquisas com biópsias de tecidos salivares, postulou-se que as glândulas salivares são um reservatório para o vírus SARS-CoV-2, o que destaca o papel desse fluido biológico na disseminação da doença(23).

Além disso, a expressão imuno-histoquímica de ECA-2 foi avaliada em glândulas salivares menores em pacientes que apresentavam COVID-19 e manifestavam lesões bucais, e assim foi visto, que doentes infectados com SARS-CoV-2 apresentavam o receptor ECA-2 de maneira expressivamente mais elevada e difusa nos vasos sanguíneos, células acinares e condutos salivares, fator que poderia justificar o aparecimento de manifestações bucais em doentes com COVID-19(25).

2.2 CONDIÇÃO SALIVAR DE PACIENTES HOSPITALIZADOS

A hipossalivação é uma alteração salivar comumente encontrada em pacientes hospitalizados especialmente os que necessitam de leito de UTI(10). A principal justificativa encontrada para esta condição é a grande quantidade de medicamentos administrados em ambiente hospitalar, que causam como alteração secundária a xerostomia e hipossalivação. Dentre os medicamentos mais relatados como causadores desta condição encontram-se os anti-hipertensivos, antidepressivos, antiepiléticos e diuréticos(26). Além disso fatores como estresse e diabetes não controlada, ou as próprias condições de internamento como constante abertura bucal de pacientes sedados, também pode afetar essa condição(27).

A hipossalivação pode predispor aos pacientes apresentarem alterações bucais como lesões cariosas, alterações traumáticas pelo ressecamento dos tecidos, infecções oportunistas, disfagia e disgeusia, Síndrome da Ardência Bucal(28). Os pacientes hospitalizados devem portanto, ser assistidos diariamente para terem essa condição avaliada. Além disso é necessário hidratação dos tecidos bucais para que se previna o ressecamento e lesões melhorando assim a qualidade de vida no internamento(27, 28).

Para se realizar um diagnóstico quantitativo da saliva produzida por um paciente, o método da sialometria é o mais utilizado(26). Este teste consiste em coleta de saliva em estímulo ou em repouso durante aproximadamente 5 minutos. Porém, em pacientes hospitalizados em UTI considerando condições como sedação geral, intubação orotraqueal, gravidade do quadro,

indisposição dos pacientes, este método não se torna aplicável e outros métodos para investigação de hipossalivação podem ser utilizados(28). Considerando estas situações aonde a sialometria se torna inviável, surgiram outras técnicas para substituí-la. Dentre elas, uma das formas mais acessíveis para avaliar pacientes em UTI, é a técnica que utiliza um rolete de algodão que é posicionado próximo aos orifícios dos ductos excretores das glândulas submandibulares e sublinguais para absorver saliva, e ao final da coleta, a saliva é extraída dos algodões permitindo uma aferição da quantidade de saliva produzida pelo paciente em determinado intervalo de tempo(29).

2.2.1 Alterações sialoquímicas de pacientes hospitalizados

A coleta de conteúdo salivar pode ser um meio de diagnóstico não invasivo, simples e promissor para o diagnóstico e monitoramento de patologias bucais como as doenças periodontais(30). As pesquisas sobre a saliva e suas aplicações para o diagnóstico de doenças ainda estão em progresso, mas estudos indicam que um quadro inflamatório sistêmico reflete na composição salivar, o que sugere que a coleta de saliva em pacientes com desregulação sistêmica e/ou hospitalizados pode ser utilizado como um método auxiliar no diagnóstico de patologias bucais e ou sistêmicas (30).

Em condições de saúde, a saliva é supersaturada de íons cálcio e fósforo, já em pacientes com alterações sistêmicas como os doentes renais, ocorre uma alteração no equilíbrio cálcio e fosforo do organismo e a concentração de cálcio salivar é diminuída (31). Sendo assim, considerando que a doença renal é prevalente em pacientes graves com COVID-19, é importante avaliar se o cálcio salivar é alterado devido as alterações sistêmicas provocadas pelo SARS-CoV-2, uma vez que alterações de cálcio salivar podem causar alterações de saúde bucal (22, 30). Além disso a presença de cálcio salivar é dependente do fluxo de saliva apresentado pelos pacientes, sendo assim partimos da hipótese que uma alteração no volume salivar em pacientes hospitalizados poderia estar associada com a alterações de cálcio salivar.

A fosfatase alcalina por sua vez é uma proteína de ligação de cálcio e fosfato, sendo considerado um indicador de formação óssea e marcador fenotípico de células osteoblásticas (32). Em algumas condições patológicas como hiperparatireoidismo, doenças ósseas, icterícia

obstrutiva, hepatopatia, infarte pulmonar, e doença renal esse marcador sialoquímico pode se apresentar aumentado (30, 33).

Patel et al. (2016) ainda evidenciam que pacientes com gengivite apresentam níveis aumentados de cálcio e fosfato salivar quando estes são comparados à um grupo controle(34). Dentre este, outros relatos evidenciam também correlação positiva entre o alto teor de cálcio salivar e a periodontite(34, 35). Em virtude do interesse de se estabelecer uma relação entre saúde oral e saúde geral, os estudos têm apontando cada vez mais no sentido de se utilizar análises salivares quantitativas e/ou qualitativas no diagnóstico de doenças sistêmicas e na monitoração da saúde geral, visto que alterações como os parâmetros de cálcio e fosfatase alcalina podem predispor pacientes à doença cárie ou doença periodontal (36).

Sendo assim, considerando que as alterações sistêmicas podem gerar alterações no parâmetro de cálcio e fosfatase alcalina e que ainda não existem estudos que mostrem se a COVID-19 também pode gerar alterações sialoquímicas. Nosso estudo investigou esses parâmetros para buscando encontrar possíveis associações de alterações de compostos salivares com COVID-19 nos pacientes internados.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS:

Avaliar se existe associação entre lesões bucais de pacientes hospitalizados e a COVID-19.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Verificar ...

- ... se a presença de lesões bucais é um fator preditor do risco de um paciente hospitalizado com COVID-19 evoluir a óbito.
- ... quais as lesões bucais associadas à COVID-19 em pacientes hospitalizados.
- ... se alterações de parâmetros de exames hematológicos de hemograma e leucograma considerando: quantidade de hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos e contagem de plaquetas estão associados à pacientes hospitalizados com COVID-19.
- ... se alterações de parâmetros de exames laboratoriais considerando: tempo de protrombina, RNI, tempo de tromboplastina parcial ativada, creatinina, uréia, sódio, potássio, dímero D e Proteína C reativa, estão associados à pacientes hospitalizados com COVID-19;
- ... se alterações no volume, pH, cálcio e fosfatase alcalina salivar estão associadas à pacientes hospitalizados com COVID-19.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 UNIVERSO POPULACIONAL

Trata-se de um estudo caso-controle, classificado como clínico observacional e exploratório com base clínica e laboratorial, com análise das lesões bucais em pacientes internados no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais - Wallace Tadeu de Mello e Silva (HURCG), com foco na avaliação de pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19 a partir do teste PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*). O estudo foi realizado de acordo com a ferramenta STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)(37).

4.2 CÁLCULO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi calculado considerando a diferença entre as duas proporções da presença de alterações bucais em pacientes internados na UTI/COVID e UTI/Regular com diagnóstico positivo e negativo para COVID-19 de maneira independente. Assim, para um erro $\alpha=5\%$ e um poder $(1-\beta)=80\%$ considerou-se as proporções de alterações bucais observadas de 57% e 25% para pacientes positivos e negativos para COVID-19 respectivamente. Desta forma, considerando a diferença entre as duas proporções independentes para um modelo bicaudal obteve-se um valor crítico $Z=-0,227$, portanto, o tamanho da amostra balanceada ($N2/N1=1$), foi obtido uma amostra de no mínimo 42 pacientes por grupo de observação. O cálculo amostral foi realizado pelo site <http://estatistica.bauru.usp.br/calculoamostral/calculos.php>.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Ambos os gêneros e maiores de 18 anos.
- Paciente com teste RT-PCR para COVID-19 positivo (grupo caso).
- Pacientes com teste RT-PCR para COVID-19 negativo, porém que apresentassem sintomas gripais (grupo controle)
- Internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI)- COVID ou leito clínico do HURCG.
- Pacientes com cavidade bucal acessível e com condições de visualização que permitissem um exame físico adequado
- Pacientes com condições clínicas sistêmicas que permitissem avaliação odontológica sem exposição à um risco de alterações significativas nos sinais vitais.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Indivíduos que não concordaram em participar do estudo.
- Gestantes ou lactantes.
- Pacientes ou familiares que se recusaram em participar ou assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).
- Pacientes com informações incompletas na revisão de prontuário.
- Pacientes com dados de exames hematológicos incompletos.

4.3 ABORDAGEM DOS PARTICIPANTES

Os participantes foram avaliados entre os meses de março e outubro de 2021. Para abordagem dos pacientes foi considerado o nível Glasgow que é o método utilizado para definir o estado neurológico a partir de abertura ocular, resposta motora e resposta verbal. Os pacientes com nível Glasgow 15 foram abordados pelos pesquisadores à beira leito e convidados a participar do estudo com conversa explicativa a respeito dos objetivos, riscos e benefícios do projeto. Quando os pacientes apresentavam nível Glasgow menor que 15 e eventualmente estavam sedados e/ou em uso de ventilação mecânica, o contato para convite à inclusão do indivíduo no estudo foi realizado com o familiar responsável pelo paciente no internamento. O pesquisador adquiria o contato telefônico do responsável através de prontuário médico e então realizava contato via telefone para explicação dos objetivos, riscos e benefícios do projeto. O pesquisador então encaminhava via WhatsApp um questionário realizado no Google Forms que incluía o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e aguardava a autorização do familiar responsável. Todos os participantes só foram incluídos no estudo após lido e aceito o termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (COEP) da Universidade Estadual de Ponta Grossa com o parecer N° 4.483.614 além de ser autorizado seu desenvolvimento pela diretoria acadêmica e o centro de estudos, pesquisa e desenvolvimento humano do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais–Wallace Thadeu de Mello e Silva de Ponta Grossa (HURCG) parecer N° 112.

4.4 TREINAMENTO DO EXAMINADOR

A avaliação estomatológica foi realizada por um único cirurgião dentista capacitado para assistência hospitalar. Para o treinamento dos critérios adotados para a identificação das alterações bucais, o dentista realizou durante 4 semanas previamente ao início do estudo, 5 avaliações semanais (média de 10 pacientes/dia), assistindo pacientes internalizados com COVID-19 em leito de UTI e/ou leito clínico. Além da avaliação bucal, o cirurgião dentista realizava a descrição e classificação de lesões de acordo com a possível causa, realizando evoluções em prontuário eletrônico. As alterações bucais foram identificadas, fotografadas, sendo as características de cada alteração discutidas com os demais membros da equipe para a padronização dos critérios de descrição.

4.5 COLETA DOS DADOS

A avaliação clínica dos pacientes foi realizada beira leito nos pacientes que estavam hospitalizados tanto em leito de UTI quanto em leito clínico no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais - Wallace Thadeu de Mello e Silva de Ponta Grossa (HURCG). Para a realização do exame físico foram seguidos todos os protocolos de biossegurança estabelecidos pelo HURCG para atendimento de pacientes com COVID-19.

Os participantes foram submetidos primeiramente à avaliação estomatológica, e na sequência obtidas fotos da cavidade bucal e coleta de saliva. Após avaliação clínica, via prontuário eletrônico, foram coletados os dados sociodemográficos, resultados de exames hematológicos, e dados referentes ao internamento.

4.5.1 Exame estomatológico

O exame físico foi realizado por um único cirurgião dentista após o treinamento para avaliação e descrição das lesões. Foi realizado exame físico extrabucal e intrabucal através da avaliação visual, e palpação digital dos aspectos intra e extrabucais, com auxílio de luz indireta e espátula de madeira para afastamento de tecidos. Considerando pacientes hospitalizados, é importante ressaltar que, por vezes, o exame físico minucioso foi dificultado pela intubação orotraqueal.

4.5.2 Exame físico extrabucal

Incluiu-se através do método de inspeção e palpação a observação dos seguintes parâmetros: tecido peribucal (coloração, lesões, desidratação), assimetria facial (presente ou ausente), condição labial (hidratação, coloração e lesões).

4.5.3 Exame físico intrabucal

Foi realizado avaliação de tecidos moles, que seguiu uma sistemática sequência para o exame físico com objetivo de detectar alterações de cor, textura, superfície, contorno e tamanho seguindo a sequência de avaliação: lábio superior e inferior, mucosa labial superior e inferior, mucosa jugal lado direito e esquerdo, palato duro, palato mole, orofaringe visível, dorso de língua, ventre de língua, assoalho de língua. Além disso, foi avaliado a dentição classificando a quantidade de elementos dentais presentes, e o uso de prótese no momento do exame físico.

Após a avaliação odontológica, o avaliador contou com um auxiliar para obtenção das imagens fotográficas da cavidade bucal, sendo que para isso foi utilizado uma câmera digital (Sony Cyber-shot Corporation- DSC-TX1, Tóquio, Japão) com resolução 10.2 megapixels (13:19”), com iluminação realizada com flash pontual automático com ISO 100, sendo as imagens realizadas à uma distância de aproximadamente 30cm do paciente (função macro). As imagens incluíram todos os sítios intra e extra bucais. Todos os critérios observados foram então repassados em ficha clínica específica e na sequência computados.

4.5.4 Exame salivar

A coleta de conteúdo salivar para análise quantitativa foi realizada com auxílio de rolete de algodão esterilizado que foi inserido na cavidade bucal preso a um fio dental. O rolete de algodão foi posicionado em assoalho lingual na região anterior, região lateral direita e região lateral esquerda (saída dos ductos salivares submandibular e sublingual) por 1 minuto em cada um dos 3 sítios totalizando assim 3 minutos para absorção do conteúdo salivar. No caso de pacientes em uso de ventilação mecânica, a cavidade bucal foi previamente aspirada para que fosse removido o excesso de secreções advindas de orofaringe. Após concluído o tempo da coleta, o algodão foi levado para dentro de uma seringa estéril (5ml), e o embolo pressionado comprimindo o algodão até retirada total do conteúdo salivar de dentro da seringa. O conteúdo salivar foi então transportado da seringa para um microtubo de 2mL livre de* DNase e RNase (Axygen®). A saliva foi coletada e na sequência foi registrado em ficha clínica a quantidade

coletada, sendo considerado valores alterados de volume salivar pacientes com amostra <0,5ml.

4.5.5 pH salivar

A avaliação do pH salivar foi realizada imediatamente após a coleta de saliva e o armazenamento do conteúdo salivar em microtubo. A análise foi realizada com fitas indicadoras de pH que foram previamente calibradas através de análise de diferentes amostras com pH básico e ácido. O processo de calibração tinha objetivo de garantir a fidedignidade da avaliação através das fitas. A fita indicadora de pH foi imersa na solução de saliva por 1 minuto e então foi comparado a cor da tira com as cores da tabela presente na caixa das fitas. Foi anotado o resultado de acordo com a cor que mais se aproximava da cor da tira. O processo de coleta e avaliação da coloração foi realizado sempre pelo mesmo avaliador.

Na sequência, os pacientes que tiveram mais que 0,5ml de saliva coletada tinham amostras identificadas com nome e prontuário. Os microtubos foram então armazenados em caixa isolante térmica de isopor específica para o transporte da amostra contaminada, e as amostras foram encaminhadas com os cuidados de biossegurança adequados à um freezer com -80° aonde foram armazenadas até o momento das análises seguintes (cálcio e fosfatase).

4.5.6 Exame laboratoriais

Os dados referentes aos exames hematológicos foram coletados através do prontuário eletrônico e os exames incluídos foram preferencialmente valores do dia da avaliação bucal. Pacientes que não haviam realizado exames hematológicos no dia da avaliação bucal tiveram dados do dia posterior coletados.

Os exames hematológicos incluídos no estudo que foram realizados a todos os pacientes foram: hemograma (hemáceas, hemoglobina e hematócrito), leucograma (leucócito, neutrófilo, linfócito e monócito), contagem de plaquetas, creatinina, uréia, sódio, potássio e proteína C reativa. Ainda foram coletados dados referentes ao coagulograma considerando o exame de tempo de protrombina (TP), relação normatizada internacional (RNI), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e ainda o exame de Dímero-D, sendo estes realizados apenas em pacientes que necessitavam de acompanhamento do nível de anticoagulação.

Os dados referentes aos exames laboratoriais foram coletados e os valores registrados em planilha Excel (Microsoft Excel® for Mac, Version 16.53, 2021), sendo dicotomizados em normal ou alterado de acordo com os valores de referência.

4.6 ANÁLISE DE AMOSTRA SALIVAR

Para a análise foram seguidos protocolos de biossegurança específicos para COVID-19. Os materiais não contaminados utilizados foram desinfetados antes e após o uso com álcool 70%.

Foram realizadas avaliação de cálcio (Cálcio Arsenazo®, LaborLab Laboratórios Ltda, São Paulo, SP, Brasil) e fosfatase alcalina (Alkaline Phosphatase®, LaborLab Laboratórios Ltda, São Paulo, SP, Brasil) nas amostras de saliva, sendo que estas foram testadas somente após a coleta de dados de todos os pacientes incluídos no estudo. Cada teste foi realizado em um único dia para todas as amostras incluídas. Vale ressaltar que nem todos os pacientes foram incluídos para os testes das duas análises de cálcio e fosfatase devido a quantidade de saliva suficiente para inclusão.

As amostras foram descongeladas em ar ambiente e para realização dos testes foram seguidas as recomendações descritas pelo fabricante. Após realizado a parte clínica para testagem das amostras, estas eram levadas para leitura de absorvância em espectrofotômetro (Biotech®- EL800 Biotek Instruments Inc; EUA) sendo utilizado os comprimentos de onda de 650nm e 405nm respectivamente para cálcio e fosfatase alcalina.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados que caracterizavam a amostra de pacientes COVID positivo e negativo foram apresentados por meio dos parâmetros descritivos. Variáveis quantitativas contínuas e discretas (idade, número de pronações, antibióticos e corticoides) foram avaliadas com o teste t de *student* para amostras não pareadas. As variáveis que não apresentaram distribuição normal (teste de Shapiro-Wilks e diagrama Q-Q), foram submetidos à transformação logarítmica, se mesmo assim, uma distribuição aproximadamente normal não fosse obtida, os dados seriam analisados com o modelo não paramétrico de Mann-Whitney. As variáveis qualitativas nominais referentes as condições clínicas e exames laboratoriais foram avaliadas por meio do teste qui-quadrado (χ^2).

Para verificar se as lesões bucais poderiam prever o risco de óbito em pacientes hospitalizados com COVID-19, nós utilizamos a regressão logística binária com os valores da razão de chances (*odds ratio* -OR) com IC de 95%. O tamanho amostral foi de 69 pacientes COVID positivo, assim poderiam ser incluídas no modelo no máximo 4 variáveis explicativas de acordo com a fórmula $n \geq (8/f^2) + (m-1)$, onde $f^2 = 0,13$ (efeito médio), $m =$ número de variáveis preditoras(38). Desta forma, incluímos 4 variáveis que apresentaram relação

significativa com o óbito em pacientes COVID positivo e que não apresentassem colinearidade (Tolerância $>0,1$ e VIF <10), sendo elas: tipo de ventilação, lesões bucais, creatinina e uréia. O nível de significância adotado foi de 5%. Todos os cálculos foram realizados com o programa Jamovi version 2.0.0.0 (Jamovi Project 2021, Sydney, Australia; <https://www.jamovi.org>).

5 RESULTADOS

5.1 DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Avaliamos um total de 114 pacientes sendo dois excluídos devido dados incompletos em revisão de prontuário. Assim, foram incluídos na amostra final 112 pacientes internados no HURCG assistidos tanto em UTI quanto em leito clínico, que tiveram teste RT-PCR para COVID-19 positivo, ou pacientes com teste RT-PCR negativo que apresentavam sintomas gripais e respiratórios.

A amostra total foi composta por 69 pacientes positivos para COVID-19 (grupo caso), e 43 pacientes negativos (grupo controle). A idade apresentou diferença significativa entre os grupos, sendo a média de idade menor (59,35 anos) nos pacientes COVID positivo. A distribuição dos gêneros (feminino e masculino) foi semelhante (Tabela 1).

5.2 DADOS GERAIS (CONDIÇÕES NO INTERNAMENTO)

Os dados referentes a condição de saúde e internamento dos pacientes (local de internamento, comorbidades, imunização para COVID-19, dentição, ventilação, bactérias multirresistentes, desfecho clínico), indicou uma associação significativa entre imunização para COVID-19, dentição e ventilação, sendo que os pacientes COVID positivo apresentavam maior percentual de indivíduos não imunizados (91%) e maior número de dentes (83%) e estavam em uso de ventilação mecânica (51%) (Tabela 1).

5.3 PRESENÇA DE LESÕES BUCAIS

Houve associação significativa entre as lesões bucais e pacientes COVID-19 positivos, sendo que 68% destes apresentaram algum tipo de lesão bucal (Figura 1^a). As lesões bucais mais observadas foram úlceras traumáticas (26%), crostas por ressecamento (21%), úlceras hemorrágicas (13%), crosta hemática (13%), queilite angular (10%), candidose pseudomembranosa (8%) e úlceras inespecíficas (6%). Úlceras hemorrágicas, traumáticas e

queilite angular tiveram uma associação significativa com pacientes COVID positivo (Figuras 1B, 1D, 1F e Figura 2).

5.4 ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS LABORATORIAIS

Foram observadas associações entre a alteração na contagem de monócitos, tempo de protrombina (TP), relação normatizada internacional (RNI), sendo estas alterações mais observadas nos pacientes COVID negativo (Tabelas 2 e 3).

5.5 ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS REFERENTES AO PERÍODO DE INTERNAMENTO

Foram observadas diferenças significativas entre o número de pronações e quantidade de corticoides utilizada por pacientes COVID positivos (Tabela 4).

5.6 LESÕES BUCAIS COMO PREDITORAS DE ÓBITO EM PACIENTES COM COVID-19

O modelo contendo as variáveis preditoras (tipo de ventilação, lesões bucais, creatinina e uréia) foi significativo [$\chi^2(4) = 43,6$; $p < 0,001$], explicando 65% da variação (R^2 de Nagelkerke). As variáveis tipo de ventilação (*Odds ratio* = 36,16; IC 95% = 4,0 – 324,4) e lesões bucais (*Odds ratio* = 13,34; IC 95% = 1,24 – 141,4) foram preditoras significativas para o óbito em pacientes hospitalizados com COVID-19. Creatinina e uréia não foram preditores significativos (Tabela 5).

Tabela 1. Caracterização da amostra de pacientes de acordo com o diagnóstico de COVID-19.

Variáveis	Grupos de pacientes		Valor de P
	COVID + (n=69)	COVID – (n=43)	
Idade em anos (média±DP) [†]	56,35±11,57	65,53±14,96	<0,001 ^(s)
Gênero (%) [*]			0,495 ^(ns)
Feminino	26 (38)	19 (44)	
Masculino	43 (62)	24 (56)	
Total	69 (100)	43 (100)	
Internamento (%) [†]			0,080 ^(ns)
UTI	39 (57)	17 (40)	
Clínica Médica	30 (43)	26 (60)	
Total	69 (100)	43 (100)	
Comorbidades (%) [†]			0,597 ^(ns)
Ausente	14 (20)	7 (16)	
Presente	55 (80)	36 (84)	
Total	69 (100)	43 (100)	
Imunização COVID-19 (%) [*]			<0,001 ^(s)
Não vacinados	63 (91)	21 (49)	
Vacinados	6 (9)	22 (51)	
Total	69 (100)	43 (100)	
Dentição (%) [*]			0,002 ^(s)
Ausente	12 (17)	19 (44)	
Presente	57 (83)	24 (56)	
Total	69 (100)	43 (100)	
Ventilação (%) [*]			0,002 ^(s)
Espontânea	34 (49)	34 (79)	
Mecânica	35 (51)	9 (21)	
Total	69 (100)	43 (100)	
Bactéria Multirresistente (%) [*]			0,088 ^(ns)
Não	54 (78)	39 (91)	
Sim	15 (22)	4 (9)	
Total	69 (100)	43 (100)	
Desfecho (%) [*]			0,809 ^(ns)
Alta	45 (65)	29 (67)	
Óbito	24 (35)	14 (33)	
Total	69 (100)	43 (100)	

[†]Teste t *student* não pareado

^{*} χ^2

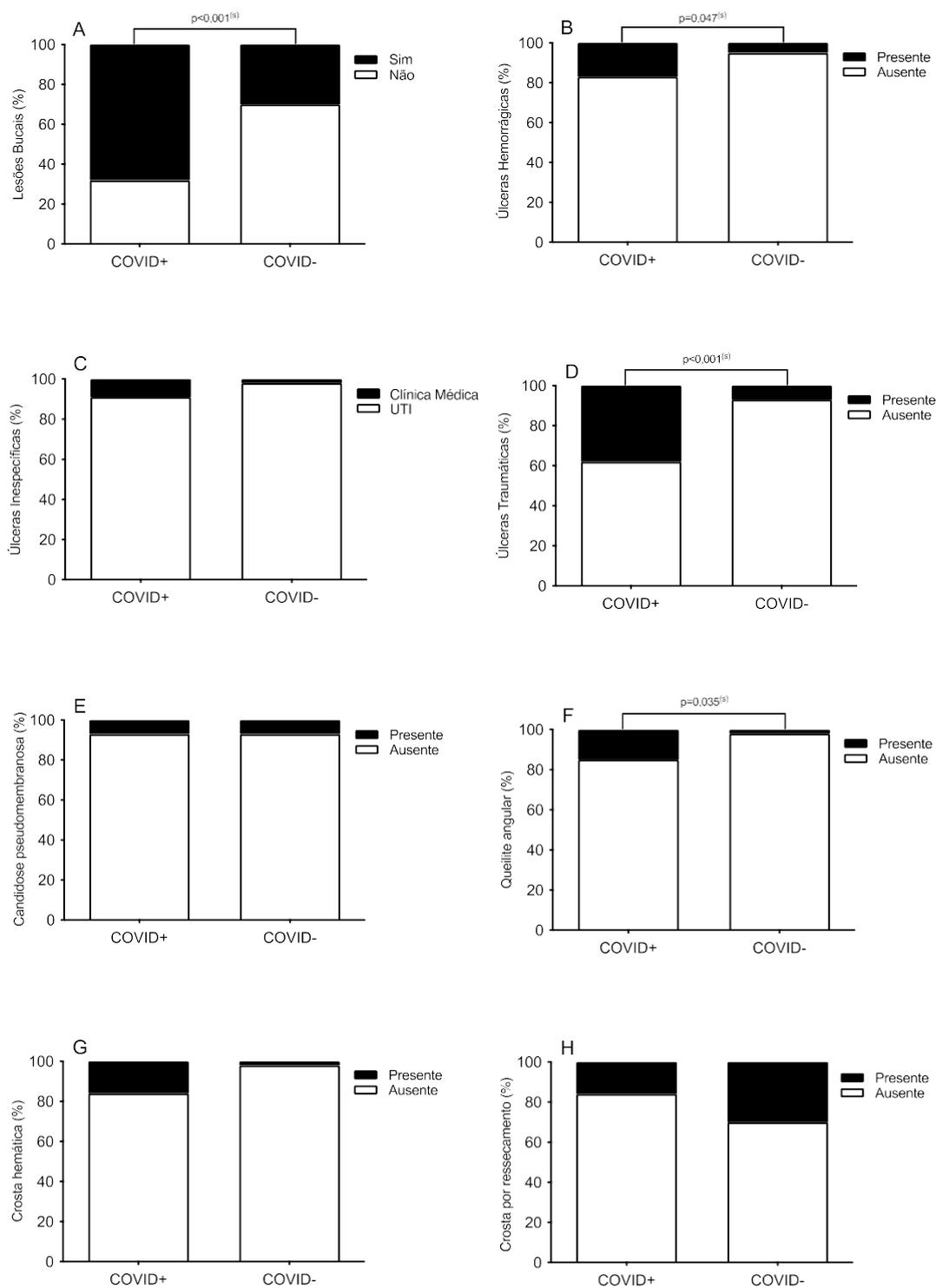
^(s)diferença significativa; ^(ns)diferença não significativa

Dentição: ausente: <6 dentes; presente ≥6 dentes

Imunização COVID-19: pelo menos uma dose

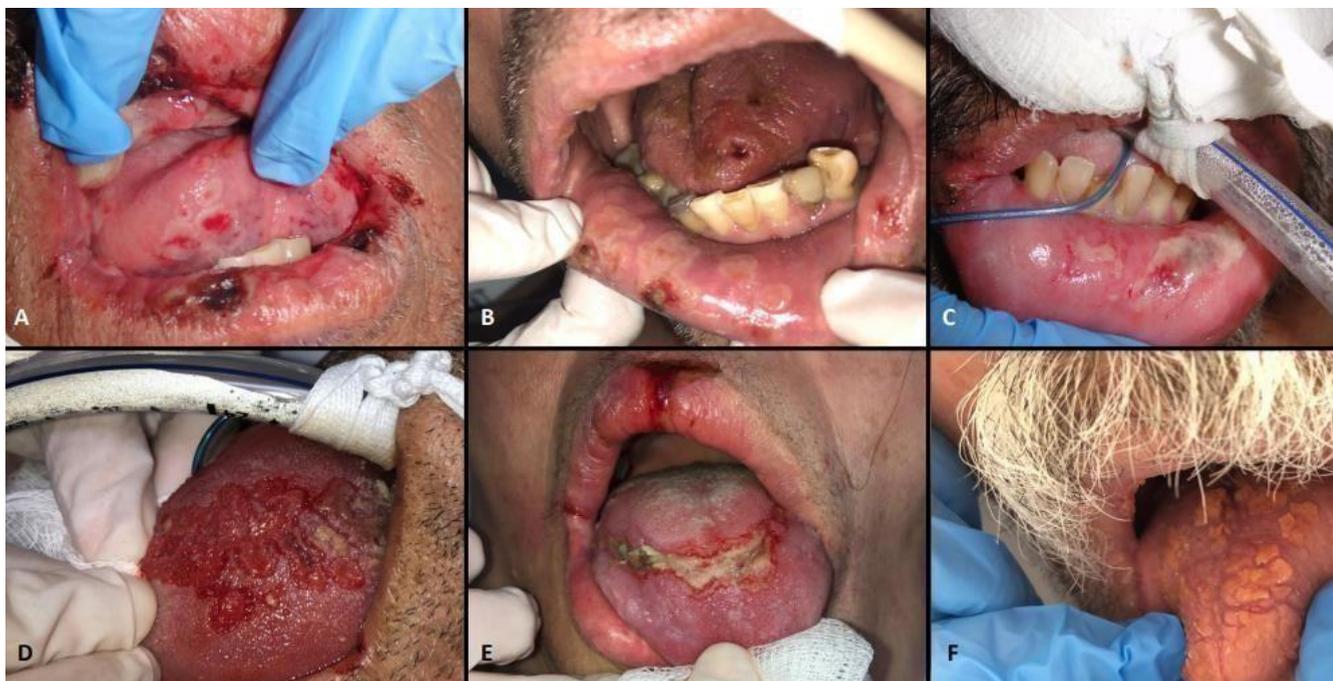
Figura 1. Prevalência de lesões bucais de acordo com o diagnóstico de COVID-19 (χ^2 ,

(S)significativo)



Fonte: O autor.

Figura 2. Lesões bucais



(A) Múltiplas lesões ulceradas inespecíficas em ventre de língua e rebordo alveolar superior de formato circulares e ovaladas de aproximadamente 5mm por lesão. Úlceras cobertas por pseudomembrana com porções eritematosas; Crosta hemática em lábio superior e inferior; Queilite angular em comissura labial lado esquerdo.

(B) Lesões ulceradas inespecíficas aspectos circular e ovalado, cobertas por pseudomembrana e com pontos eritematosos localizadas em lábio inferior, mucosa labial inferior e dorso de língua. (C) Lesão ulcerada ocasionada por trauma do tubo orotraqueal com aproximadamente 2cm na maior extensão, coberta por fibrina com porção de hematoma. (D) Úlceras hemorrágicas de fundo eritematoso com sangramento espontâneo em dorso de língua. (E) Lesão ulcerada traumática de fundo amarelo fibrinóide, com zonas necróticas e halo eritematoso, localizada em dorso de língua aprox. 5cm extensão (trauma mordiscamento). Crosta hemática em lábio superior localizado em linha média. Queilite angular em comissura labial lado direito. (F) Crostas por ressecamento aderidas em dorso de língua devido à hipossalivação. Fonte: O Autor.

Tabela 2. Parâmetros laboratoriais de acordo com o diagnóstico de COVID-19. Hemograma, leucograma e contagem de plaquetas.

Exames Laboratoriais*		Grupos de pacientes		Valor de P
		COVID + (n=69)	COVID – (n=43)	
Hemáceas (%)	Normal	26 (38)	11 (26)	0,185 ^(ns)
	Alterado	43 (62)	32 (74)	
	Total	69 (100)	43 (100)	
Hemoglobina (%)	Normal	16 (23)	11 (26)	0,773 ^(ns)
	Alterado	53 (77)	32 (74)	
	Total	69 (100)	43 (100)	
Hematócrito (%)	Normal	19 (28)	11 (26)	0,820 ^(ns)
	Alterado	50 (72)	32 (74)	
	Total	69 (100)	43 (100)	
Leucócitos (%)	Normal	31 (45)	24 (56)	0,262 ^(ns)
	Alterado	38 (55)	19 (44)	
	Total	69 (100)	43 (100)	
Neutrófilos (%)	Normal	33 (48)	26 (60)	0,193 ^(ns)
	Alterado	36 (52)	17 (40)	
	Total	69 (100)	43 (100)	
Linfócitos (%)	Normal	36 (52)	29 (67)	0,111 ^(ns)
	Alterado	33 (48)	14 (33)	
	Total	69 (100)	43 (100)	
Monócitos (%)	Normal	54 (78)	23 (53)	0,006 ^(s)
	Alterado	15 (22)	20 (47)	
	Total	69 (100)	43 (100)	
Plaquetas (%)	Normal	54 (78)	30 (70)	0,313 ^(ns)
	Alterado	15 (22)	13 (30)	
	Total	69 (100)	43 (100)	

* χ^2
^(s)diferença significativa; ^(ns)diferença não significativa

Tabela 3. Parâmetros laboratoriais de acordo com o diagnóstico de COVID-19.

Exames Laboratoriais*	Grupos de pacientes		Valor de P
	COVID + (n=69)	COVID – (n=43)	
TP (%)			0,007 ^(s)
Normal	40 (65)	14 (37)	
Alterado	22 (35)	24 (63)	
Total	62 (100)	38 (100)	
RNI (%)			0,003 ^(s)
Normal	40 (65)	13 (34)	
Alterado	22 (35)	25 (66)	
Total	62 (100)	38 (100)	
TTPA (%)			0,649 ^(ns)
Normal	33 (53)	22 (58)	
Alterado	29 (47)	16 (42)	
Total	62 (100)	38 (100)	
Creatinina (%)			0,966 ^(ns)
Normal	27 (39)	17 (40)	
Alterado	42 (61)	26 (60)	
Total	69 (100)	43 (100)	
Uréia (%)			0,964 ^(ns)
Normal	35 (51)	22 (51)	
Alterado	34 (49)	21 (49)	
Total	69 (100)	43 (100)	
Sódio (%)			0,182 ^(ns)
Normal	41 (59)	20 (46)	
Alterado	28 (41)	23 (54)	
Total	69 (100)	43 (100)	
Potássio (%)			0,419 ^(ns)
Normal	10 (15)	4 (9)	
Alterado	59 (85)	39 (91)	
Total	69 (100)	43 (100)	
Dímero-D (%)*			0,155 ^(ns)
Normal	1 (2)	2 (9)	
Alterado	53 (98)	21 (91)	
Total	54 (100)	23 (100)	
Proteína C reativa			0,313 ^(ns)
Normal	9 (13)	3 (7)	
Alterado	60 (87)	40 (93)	
Total	69 (100)	43 (100)	

* χ^2 ^(s)diferença significativa; ^(ns)diferença não significativa

TP (tempo de protrombina), RNI (relação normatizada internacional), TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) e Dímero-D tiveram pacientes não incluídos visto que estes não necessitavam de monitorização da coagulação.

Tabela 4. Dados referentes à internação e condição salivar.

Variáveis	Grupos de pacientes		
	COVID + (n=69)	COVID – (n=43)	Valor de P
Nº Pronações (média±DP)*	0,59 ± 1,23	0 ± 0	<0,001 ^(s)
Nº Antibióticos (média±DP)*	2,84 ± 2,00	2,37 ± 2,00	0,554 ^(ns)
Nº Corticóides (média±DP)*	1,42 ± 0,67	0,65 ± 0,61	<0,001 ^(s)
Volume salivar (%) [†]			0,379 ^(ns)
	<0,5mL	53 (77)	36 (84)
	≥0,5mL	16 (23)	7 (16)
	Total	69 (100)	43 (100)
pH salivar (%)			0,516 ^(ns)
	Normal	15 (50)	9 (41)
	Alterado	15 (50)	13 (59)
	Total	30 (100)	22 (100)
Cálcio salivar (%)			0,950 ^(ns)
	Normal	23 (74)	11 (73)
	Alterado	8 (26)	4 (27)
	Total	31 (100)	15 (100)
Fosfatase alcalina salivar (%)			0,072 ^(ns)
	Normal	6 (20)	0 (0)
	Alterado	24 (80)	14 (100)
	Total	30 (100)	14 (100)

† χ^2

*Teste Mann–Whitney

^(s)diferença significativa; ^(ns)diferença não significativa

Pronações: contabilizado a quantidade de pronações durante internamento considerando cada prona um período de 12-24 horas.

Antibióticos e Corticóides: quantidade das medicações administradas durante internamento.

pH, Cálcio e Fosfatase alcalina salivar: alguns pacientes não foram incluídos em todas as análises devido quantidade amostral de saliva coletada insuficiente.

Tabela 5. Efeito da variável explicativa risco de óbito em pacientes COVID positivo obtida por regressão logística binária.

Variável	β	SE	Z	P	Odds Ratio	IC 95%	
						Inferior	Superior
Constante	-1,50	0,57	-2,64	0,008	---	---	---
Ventilação	3,59	1,12	3,21	0,001 ^(s)	36,16	4,0	324,4
Lesões bucais	2,58	1,21	2,14	0,033 ^(s)	13,24	1,24	141,4
Creatinina	0,61	0,85	0,72	0,475 ^(ns)	1,83	0,35	9,66
Uréia	0,95	0,78	1,22	0,222 ^(ns)	2,58	0,56	11,77

^(s)diferença significativa; ^(ns)diferença não significativa

6 DISCUSSÃO

Nossos resultados indicaram que as lesões bucais investigadas aumentam em 13 vezes o risco de um paciente hospitalizado por COVID-19 evoluir ao óbito, o que não foi explorado em estudos anteriores, visto que a maioria dos trabalhos são voltados para o relato das lesões bucais(5, 39, 40). Estudos indicam que a gravidade e extensão das lesões bucais podem estar associadas a severidade da COVID-19, aonde quanto mais grave a condição sistêmica, e maior desregulação imunológica, piores serão as lesões bucais(8, 41). Esta hipótese, pode justificar o fato de que as lesões bucais aumentam a predição do risco de óbito, visto que, estas se manifestam em pacientes hospitalizados em casos de comprometimento sistêmico grave que pode levar a morte(8, 42). Este achado traz importantes subsídios em meio a pandemia, uma vez que pode auxiliar a equipe multiprofissional na tomada de decisões clínicas, visto que as lesões bucais se mostram como um fator que deve ser incluído na análise de prognóstico(42, 43).

As lesões bucais se mostraram ainda associadas com a hospitalização por COVID-19, sendo que as alterações que apresentaram associação com a doença foram as úlceras hemorrágicas, úlceras traumáticas e queilite angular. Outros estudos mostram resultados similares, aonde as úlceras hemorrágicas e úlceras traumáticas se mostram prevalentes em pacientes com COVID-19 em UTI(5, 8). Hipóteses indicam que úlceras hemorrágicas apresentam etiopatogenia associada a coinfeção, relação direta com SARS-CoV-2 pela expressão de ECA2 no tecido bucal, ou ainda imunossupressão(8, 9). Com relação as úlceras traumáticas, os principais fatores associados à sua origem tem sido o uso prolongado de ventilação mecânica, a posição de pronação que favorece o aparecimento de lesões por pressão, e também a imunossupressão(5). Estes pressupostos vão de encontro aos nossos dados, uma vez que tanto as lesões bucais, quanto o número de pronações, o uso de ventilação mecânica e o uso de corticoides foram variáveis associadas com pacientes COVID-19 positivos. Nossos resultados contribuem com a literatura, visto que avaliamos pacientes COVID-19 positivos e negativos (estudo caso controle) com análise fotográfica das lesões bucais, mostrando resultados acerca da associação das lesões bucais com a COVID-19 e sua predição de risco de óbito, dados não analisados em outros estudos.

Com relação aos exames laboratoriais, encontramos associações entre pacientes COVID-19 negativos e alterações de monócitos, TP e RNI. Ainda foram analisadas as variáveis creatinina e ureia, sendo preditores fracos para o risco de óbito. Outras pesquisas evidenciaram que as maiores associações de COVID-19 com exames laboratoriais, provém da relação com a

baixa contagem de leucócitos e linfócitos, especialmente em pacientes críticos em UTI (21, 22, 44). Todavia, neste estudo não foi encontrada tal associação, o que se pode justificar pelo fato de nossos casos controles serem preenchidos com pacientes com sintomas de influenza ou pneumonias, que são comorbidades que frequentemente apresentam essas alterações hematológicas em comum(45). Ademais, o exame de Dímero-D tem se mostrado importante para estratificação de risco da COVID-19, visto que a etiopatogenia da doença envolve alterações do processo de coagulação, e níveis elevados do biomarcador tem sido encontrados em pacientes graves com a doença em UTI e não sobreviventes(19, 20, 44). Além disso, o Dímero-D é um biomarcador que pode se mostrar alterado em casos de Trombose Venosa Profunda (TVP), Embolia Pulmonar (EP), ou em casos de traumas ou infecções recentes(44). Este marcador foi observado em nosso estudo e 98% dos pacientes com COVID-19 incluídos na análise apresentaram esse parâmetro alterado, porém, os valores foram semelhantes entre os grupos.

Os dados relacionados a internação evidenciaram associações entre uso de ventilação mecânica, quantidade de corticoides administrados e o número de pronações com os hospitalizados por COVID-19. Esses achados são condizentes com o de outros estudos que mostram que em consequência do comprometimento grave pelo SARS-CoV-2, os pacientes podem apresentar síndrome do desconforto respiratório agudo, e nesses casos a ventilação mecânica é altamente indicada(1, 12). Além disso, existem evidências de que a posição de prona é efetiva para o tratamento de síndrome do desconforto respiratório agudo, e portanto a indicação da posição é válida em pacientes hospitalizados com a forma grave da doença, com objetivo de melhorar as trocas gasosas (46). Quanto ao uso de corticoides, esta foi a medicação que se mostrou eficaz para controle da resposta imuno-inflamatória ocasionada pelo SARS-CoV-2, especialmente nos pacientes que necessitam de oxigenioterapia(9, 19). Estes fatores, justificam o fato dessas variáveis se apresentarem associadas à COVID-19 em nosso estudo. Os parâmetros salivares avaliados tiveram resultados similares entre os grupos.

A respeito das características sociodemográficas da amostra, os pacientes COVID-19 tiveram média de idade menor comparados ao grupo controle, enquanto em relação ao gênero os resultados foram similares entre os grupos. Visto que os dados do ministério da saúde indicam que em janeiro de 2021 o Brasil deu início ao plano de imunização para COVID-19 começando com a vacinação de profissionais da saúde e idosos, é condizente que a média de idade dos pacientes de nosso estudo seja menor que 60 anos no grupo COVID-19 visto o

período de coleta dos dados(47). Além disso, os resultados mostraram associação entre a não imunização e os pacientes positivos, o que indica que indivíduos vacinados tiveram menor índice de hospitalização por COVID-19; resultados similares a outros estudos(15, 43, 48). A presença de dentição também foi associada aos pacientes COVID-19 e se sugere que tal associação esteja relacionada com a média de idade dos pacientes estar abaixo dos 60 anos.

Algumas limitações foram encontradas em nosso estudo, como a amostra coletada por conveniência, que foi o método utilizado devido à dificuldade em selecionar e avaliar os pacientes hospitalizados. Ainda devemos levar em consideração que estudos de caso controle podem apresentar viés, como viés de amostra que pode ser tendenciosa no grupo caso excluindo pacientes com forma leve da doença investigada e em contrapartida com investigação pouco minuciosa de pacientes do grupo controle ou inclusão de indivíduos com pouca probabilidade de apresentarem alterações (49). Ainda deve-se ponderar o viés de observação no momento da análise retrospectiva de variáveis preditoras, pois a análise tem grande potencial de ser tendenciosa (41). Nossos grupos de estudo e grupo controle tiveram ainda uma distribuição não equivalente, e tal fato ocorreu devido ao período de coleta de dados, aonde a maior parte dos pacientes internalizados eram COVID-19 positivos, sendo dificultada a coleta de amostra de pacientes para o grupo controle.

Nossos resultados mostram que a presença de lesões bucais aumenta em 13 vezes o risco de óbito de um paciente hospitalizado com COVID-19, sendo assim, o diagnóstico precoce destas lesões feita por um profissional capacitado pode auxiliar nas tomadas de decisões clínicas (10). O cirurgião dentista é o profissional mais capacitado para realizar a avaliação da cavidade bucal e possui a maior competência para o diagnóstico de alterações em boca, portanto, a presença deste profissional na equipe multiprofissional em ambiente hospitalar assistindo pacientes com COVID-19 é fundamental para correto diagnóstico das manifestações bucais. Além disso, as lesões bucais estiveram associadas aos pacientes hospitalizados com COVID-19, o que mostra que a presença do dentista também é fundamental para prevenção e tratamento destas manifestações bucais que podem causar infecções secundárias, sintomatologia dolorosa e piorar a qualidade de vida durante internamento (5, 10).

7 CONCLUSÃO

As lesões bucais em pacientes hospitalizados estão mais presentes nos indivíduos com COVID-19, se mostrando associadas com a doença. Existe ainda, associação entre a COVID-19 em pacientes hospitalizados e a manifestação de úlceras traumáticas, úlceras hemorrágicas e queilite angular. Lesões bucais em pacientes hospitalizados com COVID-19 indicam um risco 13 vezes maior do paciente evoluir ao óbito.

Os parâmetros laboratoriais foram semelhantes entre os grupos; com exceção para a contagem de monócitos e coagulograma (TP e RNI) que foram mais associados aos pacientes COVID negativo.

REFERÊNCIAS

1. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clinical microbiology and infection*. 2020;26(6):767-72.
2. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. *Journal of dental research*. 2020;99(5):481-7.
3. Ritchie H. Coronavirus Pandemic (COVID-19) 2020. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations#citation>.
4. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Fernández-Camargo DA, Méndez-Pérez RA, Morales-Buenrostro LE, Hernández-Gilsoul T. A risk score to predict admission to the intensive care unit in patients with Covid-19: the ABC-GOALS score. *salud pública de méxico*. 2021;63(1, ene-feb):1-11.
5. Hocková B, Riad A, Valky J, Šulajová Z, Stebel A, Slávik R, et al. Oral complications of ICU patients with COVID-19: case-series and review of two hundred ten cases. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(4):581.
6. Anesi GL, Bloom A. COVID-19: Epidemiology, clinical features, and prognosis of the critically ill adult.
7. OMS. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. 2020 [cited 2021 15/11/21]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
8. Amorim dos Santos J, Normando A, Carvalho da Silva R, Acevedo A, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral manifestations in patients with COVID-19: a living systematic review. *Journal of dental research*. 2021;100(2):141-54.
9. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *Journal of medical virology*. 2021;93(1):250-6.
10. Gomes AVSF, de Arruda AB, Sousa ACA, de Jesus Bastos CE, Rebouças CC, Lindoso ETC, et al. A importância do Cirurgião-Dentista na UTI de COVID-19. *Research, Society and Development*. 2021;10(10):e431101018786-e.
11. Tesini BL. Coronavírus e síndromes respiratórias agudas (Covid-19, Mers e Sars). *Manual MSD para profissionais da saúde*. 2020.
12. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020;109:102433.
13. Saúde Md. Boletim epidemiológico Especial - Doença pelo Coronavírus COVID-19 2021 [cited 2022 13/03/2022]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_59.pdf.
14. OMS. Pré qualificação de produtos médicos. 2021.
15. Moghadas SM, Vilches TN, Zhang K, Wells CR, Shoukat A, Singer BH, et al. The impact of vaccination on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreaks in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(12):2257-64.
16. Saúde Md. Pátria Vacinada- Governo do Brasil 2021 [cited 2022 13/03/2022]. Available from: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/12/brasil-tem-80-da-populacao-alvo-com-duas-doses-de-vacina-contr-a-covid-19>.
17. Dias V, Carneiro M, Vidal C, Corradi M, Brandão D, Cunha C, et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. *J Infect Control*. 2020;9(2):56-75.
18. Stein RA. COVID-19: Risk groups, mechanistic insights and challenges. *International journal of clinical practice*. 2020.
19. Violetis OA, Chasouraki AM, Giannou AM, Baraboutis IG. COVID-19 infection and haematological involvement: a review of epidemiology, pathophysiology and prognosis of full blood count findings. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020:1-5.

20. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):89-100.
21. Bergamaschi G, de Andreis FB, Aronico N, Lenti MV, Barteselli C, Merli S, et al. Anemia in patients with COVID-19: pathogenesis and clinical significance. *Clinical and Experimental Medicine*. 2021;21(2):239-46.
22. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1063-9.
23. Matuck BF, Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Maia G, Gomes SC, Sendyk DI, et al. Salivary glands are a target for SARS-CoV-2: a source for saliva contamination. *The Journal of Pathology*. 2021.
24. Eghbali Zarch R, Hosseinzadeh P. COVID-19 from the perspective of dentists: a case report and brief review of more than 170 cases. *Dermatologic Therapy*. 2021;34(1):e14717.
25. Soares CD, Mosqueda-Taylor A, Hernandez-Guerrero JC, de Carvalho MGF, de Almeida OP. Immunohistochemical expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in minor salivary glands during SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*. 2020.
26. Pedersen A, Sørensen C, Proctor G, Carpenter G, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *Journal of oral rehabilitation*. 2018;45(9):730-46.
27. Marques JG, Rozan C, Proença L, Peixoto A, Manso C, editors. Assessment of hyposalivation, xerostomia, and oral health-related quality of life in polymedicated patients. *Medical Sciences Forum*; 2021: Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
28. Berti-Couto SdA, Couto-Souza PH, Jacobs R, Nackaerts O, Rubira-Bullen IRF, Westphalen FH, et al. Clinical diagnosis of hyposalivation in hospitalized patients. *Journal of Applied Oral Science*. 2012;20(2):157-61.
29. de Andrade SANTOS PP, Iglesias DPP, de SOUZA EL, de Almeida FREITAS R, Galvão HC. Saliva: métodos atuais para coleta e obtenção da amostra. *Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre*. 2007;48(1/3).
30. Pessoa MB. Avaliação sialométrica e sialoquímica em pacientes portadores de doenças renais submetidos à hemodiálise. 2012.
31. Seraj B, Ahmadi R, Ramezani N, Mashayekhi A, Ahmadi M. Oro-dental health status and salivary characteristics in children with chronic renal failure. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*. 2011;8(3):146.
32. Bezerra Júnior AA, Pallos D, Cortelli JR, Saraceni CHC, Queiroz CS. Evaluation of organic and inorganic compounds in the saliva of patients with chronic periodontal disease. *Revista odontológica*. 2010;25:234-8.
33. Motta VT. *Bioquímica clínica: princípios e interpretações*. Editora: Médica Massau. 2000;9.
34. Patel RM, Varma S, SuRaGiMath G, ZoPe S. Estimation and comparison of salivary calcium, phosphorous, alkaline phosphatase and pH levels in periodontal health and disease: A cross-sectional biochemical study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(7):ZC58.
35. Moreno Correa S, Contreras Rengifo A. Mecanismos moleculares implicados en la destrucción ósea en la periodontitis: Revisión de la literatura. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*. 2013;6(3):142-7.
36. de Aquino JM, Neto S, da Silva Farias DN, de Souza JBR, Batista ARC, dos Santos JKB, et al. A saliva como sendo um meio de diagnósticos: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2020 (41):e2506-e.
37. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85:867-72.
38. Green SB. How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate behavioral research*. 1991;26(3):499-510.
39. Fidan V, Koyuncu H, Akin O. Oral lesions in Covid 19 positive patients. *American Journal of Otolaryngology*. 2021;42(3):102905.

40. Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19-A literature review. *Reviews in medical virology*. 2022;32(1):e2248.
41. dos Santos Júnior JCC, de Souza MS, dos Santos VS, Carvalho JMS, Pires ALPV, Almeida CBS. Lesões orais em pacientes com COVID-19: uma síntese de evidências atuais. *Journal of Dentistry & Public Health (inactive/archive only)*. 2020;11(2):224-32.
42. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *bmj*. 2020;369.
43. Wu Y, Li H, Zhang Z, Liang W, Zhang T, Tong Z, et al. Risk factors for mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients during the early outbreak of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021:5069-83.
44. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
45. Salvador JCN, Garduño LMB, Molina HL, Serrano AT, Macías MER, Murrieta FJF. Prognostic predictors of pneumonia mortality, due to influenza A H1N1 infection. *Medicina Interna de México*. 2011;27(5):421-8.
46. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(23):2159-68.
47. Saúde OP-Ad. Brasil receberá as primeiras vacinas contra COVID-19 por meio do Mecanismo COVAX Março 2021 [07 de Fevereiro 2022].
48. Sadarangani M, Raya BA, Conway JM, Iyaniwura SA, Falcao RC, Colijn C, et al. Importance of COVID-19 vaccine efficacy in older age groups. *Vaccine*. 2021;39(15):2020-3.
49. Mann C. Observational research methods. *Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies*. *Emergency medicine journal*. 2003;20(1):54-60.

APENDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Pesquisador Responsável: Fábio André Do Santos.

Pesquisadores Participantes: Marcelo Carlos Bortoluzzi, Gilson Cesar Nobre Franco, Lourdes Zeballos López, Marcell Dias Ferreira, Fernanda Couto Miléo, Fernanda Pereira Da Silva.

Prezado senhor (a), você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “**Condição Bucal de Pacientes Hospitalizados com COVID-19**” parecer de aprovação número 4.483.614 CEP-UEPG que tem por objetivo: Conhecer os efeitos da COVID-19 sobre sua boca, analisar bactérias da boca, saliva e observar se há alguma alteração devido à COVID-19.

Os dados pessoais de cada paciente serão obtidos via prontuário médico. Você receberá um exame físico extrabucal por meio de inspeção visual. Também será realizada fotografias de qualquer alteração na boca sem expor a identidade pessoal. Também faremos um exame de sua gengiva, de seus dentes e coleta de saliva, biofilme, swab nasal para exame de PCR-RT.

Toda a pesquisa será realizada na Unidade de Terapia Intensiva e ala COVID do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais – Wallace Thadeu de Mello e Silva (HURCG). Durante este período você ou familiares serão acompanhados pelos pesquisadores para o esclarecimento de qualquer dúvida acerca dos procedimentos e outros assuntos relacionados como a pesquisa.

Com essa pesquisa pretendemos entender quais os possíveis impactos da COVID-19 na condição bucal.

Serão utilizados todos os equipamentos de proteção individual, seguindo todos os critérios de biossegurança. Você terá a garantia de que receberá esclarecimento a qualquer dúvida, sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Os pesquisadores responsáveis assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a sua vontade de continuar participando dele.

Você terá a liberdade de se recusar a participar da pesquisa ou de retirar seu consentimento a qualquer momento, sem sofrer qualquer tipo de prejuízo. Os pesquisadores se comprometem a resguardar todas as informações individuais, tratando-as com impessoalidade e não revelando a sua identidade.

Assinatura do(a) voluntário(a)

Você não deverá ter efetivamente qualquer despesa, pois o estudo será realizado nos períodos normais durante o tratamento médico.

Qualquer informação relacionada à autorização da realização da pesquisa poderá ser esclarecida na **Comissão de ética em Pesquisa da UEPG**: Universidade Estadual de Ponta Grossa - Av. Carlos Cavalcanti, 4748 – Uvaranas, Bloco M - Sala 100 - Campus Universitário. CEP: 84030-900 - Ponta Grossa – PR. Página internet: www.uepg.br/coep. E- mails: coep@uepg.br (Coordenação) ou seccoep@uepg.br (Secretaria) . Telefones para contato: **Fone: (42) 3220-3108 ou FAX: (42) 3220-3102**

Consentimento pós-informação

Eu, _____, Rg: _____ Endereço _____,

(idade em anos) , regularmente cadastrado no Hospital Universitário Regional Dos Campos Gerais em Ponta Grossa/PR, certifico que tendo lido as informações acima e suficientemente esclarecido de todos os itens, pelos pesquisadores clínicos responsáveis: Fábio André dos Santos; Lourdes Zeballos López, Marcell Dias Ferreira e Fernanda Couto Miléo estou consciente de meus direitos, responsabilidades, dos riscos e benefícios em participar da pesquisa; concordo plenamente com a realização do experimento. Assim, eu concordo com os termos do trabalho de pesquisa, exposto acima e autorizo a realização de todos os procedimentos necessários para o estudo.

Certifico também ter recebido uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Ponta Grossa, _____ de _____ de _____.

Nome: _____

Assinatura: _____

Pesquisador Responsável:

1ª via da instituição, 2ª via do sujeito da pesquisa. Em caso de qualquer dúvida:

Entrarem contato com os pesquisadores:

Fábio André dos Santos (42) 9800-7454

Lourdes Zeballos López (42) 99946-3198

Marcell Dias Ferreira (42) 9917-4254

Fernanda Couto Miléo (42) 9982-9932

ANEXO A**TERMO DE ACEITE****TERMO DE ACEITE**

A Diretoria Acadêmica e o Centro de Estudos, Pesquisa e Desenvolvimento Humano do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais - Wallace Thadeu de Mello e Silva autorizam o desenvolvimento do Projeto de Pesquisa intitulado "**CONDIÇÃO BUCAL DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19**", do(a) pesquisador(a) **FABIO ANDRE DOS SANTOS** e colaboradores *MARCELO CARLOS BORTOLUZZI GILSON CESAR NOBRE FRANCO LOURDES ZEBALLOS LÓPEZ MARCELI DIAS FERREIRA FERNANDA COUTO MILÉO FERNANDA PEREIRA DA SILVA*, com pretensão de ser executado entre os dias 30/11/2020 e 10/01/2022 no(s) setor(es) **VÁRIOS (ESPECIFICAR NA DESCRIÇÃO)** para a finalidade de DOUTORADO.

Este projeto, nº 112, foi autorizado em 15/12/2020 pela administração após a realização de todos os trâmites necessários.



Documento gerado em 15/12/2020 às 14:23 pelo usuário fasantos. Para validar suas informações acesse <https://hu-pesquisadac.appos.uepg.br/validacao> e insira o código de verificação **5fb271a5ab306** ou escaneie o código QR acima.

ANEXO B

FICHA DE EXAME CLÍNICO

Pront: _____ Nome: _____ Cidade: _____	
Idade: _____ Gênero: F () M () Leito de internação () UTI COVID () Clínica médica COVID N leito _____	
Data internamento: _____ Data exame clínico: _____	
Bactéria MR () Sim () Não () Qual: _____ Tomou vacina contra Covid-19? () Sim () Não	
EXAME CLÍNICO	
EXAME EXTRAORAL	
Assimetria facial: (1) ausente (2) presente (3) Edemaciada Localização: _____	
Ventilação: (1) AA (2) CN (3) MR (4) TQT-AA (5) TQT-VM (6) TQT-NV (7) TOT	
EXAME INTRAORAL	
Número dentes	
Superior:	(1) Prótese (2) PT (3) PPR (4) PT SOB IMPLANTE
Inferior:	(1) Prótese (2) PT (3) PPR (4) PT SOB IMPLANTE
IHOPC () Biofilme () Gengivite () Saburra () Halitose () Secreção ou crosta () Sangue () Resíduo alimentar	
Fatores de retenção: () Tubo orotraqueal () Cânula de Guedel () Aparelho ortodôntico () Cáries extensas () Cálculo dentário () Prótese	
Satisfatória 0-1 Deficiente 2-3 Precária: 4-7 Classificação: _____	
<p>LESÕES BUCAIS () Sem lesão () Com lesão</p> <p>FOTOGRAFIA () Realizada- nº: _____ () Não Realizada – motivo: _____</p> <p>LESÕES BUCAIS (lesão fundamental, consistência, colocação, superfície, delimitação):</p> <p>Localização: (1) Lábio superior (2) Lábio inferior (3) Mucosa jugal D (4) Mucosa jugal E (5) Mucosa labial Sup (6) Mucosa labial Inf (7) fundo de vestibulo superior (8) fundo de vestibulo inferior (9) palato duro (10) Palato mole (11) rebordo alveolar superior (12) rebordo alveolar inferior (13) dorso de língua (14) Borda lateral de língua (15) ventre de língua (16) assoalho bucal (17) tecido gengival (18) Pele</p> <p>Tipo de alterações/ lesões bucais:</p> <p>(1) Lesão traumática: _____</p> <p>(2) Lesão/ Alteração associado à prona// Data última prona: _____ Frequência de prona: _____</p> <p>(3) Lesão inespecífica: _____</p> <p>(4) Alterações da normalidade</p> <p>(1) Língua despapilada (2) Língua fissurada (3) Língua saburrosa (4) Hiperqueratose (5) Manchas melanóticas (6) Petéquias (7) Varicosidades (8) Outros: _____</p> <p>(5) Outras Doenças bucais</p> <p>(1) Candidíase (2) Quelite angular (3) Líquen plano (4) Eritema multiforme (5) Hiperplasia fibrosa (6) Língua geográfica (7) Herpes (8) Outros: _____</p>	
<p>Ressecamento bucal aparente: (1) Sim (2) Não</p> <p>Crostas secretivas aderidas: (1) Lábios (2) Mucosas (3) Língua (4) Palato (5) Não Aparente</p> <p>Acumulo saliva e ou secreção em cav bucal: (1) Acumulada (2) Sem acumulo</p> <p>Sedativo: Medicamento _____ Dose- Frequência: _____ Tempo de tratamento: _____</p>	