

HRJ

v.2 n.14 (2021)

Recebido: 17/09/2021

Aceito: 07/12/2021

Manifestações orais em pacientes com COVID-19 internados em Unidade de Terapia Intensiva

**Jamile Godoy Antonio¹
Gláucia de Ávila Oliveira²**

¹ Residente Multidisciplinar em Terapia Intensiva da Escola Superior de Ciências da Saúde ESCS/Fepecs. SQS 209 bl F apt 602 CEP: 70272-060 Brasília-DF; Telefone: (61)98188-3075 jamillegodoya@gmail.com

² Preceptora do Programa de Residência Multidisciplinar em Terapia Intensiva da Escola Superior de Ciências da Saúde ESCS/Fepecs. glauciadeavila@gmail.com

RESUMO

Objetivo: apontar a relação entre a Sars-CoV-2 (COVID-19) e as manifestações orais prevalentes associadas à doença, cujos números computados apresentam tendência crescente, embora essas manifestações permaneçam com a sua etiopatologia imprecisa. **Métodos:** utilizou-se como ambiente de pesquisa uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital público de Brasília, Distrito Federal, mediante a análise retrospectiva de dados de pacientes ali internados no período de março de 2019 a março de 2021, verificando-se a prevalência de lesões orais entre dois grupos de pacientes internados sob ventilação mecânica invasiva: pacientes diagnosticados com COVID-19 e pacientes com outras comorbidades. **Resultados:** após a análise estatística através dos testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher, dos 294 prontuários avaliados, 147 era de pacientes com COVID-19, e desse grupo, 56,6% desenvolveram alguma manifestação oral. Dentre elas, houve uma maior prevalência de lesões herpéticas (14,3%) aliada a um quadro de sialorréia (11,6%) em pacientes com COVID-19 comparado ao outro grupo de estudo. **Conclusão:** pondera-se que há a necessidade de realização de mais estudos científicos sobre o tema com intuito de elucidar o real impacto intraoral da COVID-19 em pacientes críticos.

Palavras-chave: COVID-19, Úlceras orais, Manifestações Orais, Unidade de Terapia Intensiva, Ventilação Mecânica.

Oral manifestation in patients with COVID-19 hospitalized in Intensive Care Unit

ABSTRACT

Objective: to point out the relationship between Sars-CoV-2 (COVID-19) and the prevalent oral manifestations associated with the disease, whose computed numbers show an increasing trend, although these manifestations remain with their etiopathology imprecise. **Methods:** an Intensive Care Unit of a public hospital in Brasília, Federal District, was used as a research environment, through a retrospective analysis of data from patients hospitalized there from March 2019 to March 2021, verifying the prevalence of oral lesions between two groups of patients hospitalized under invasive mechanical ventilation: patients diagnosed with COVID-19 and patients with other comorbidities. **Results:** after statistical analysis using Chi-Square or Fisher's exact tests, of the 294 medical records evaluated, 147 were from patients with COVID-19, and from this group, 56.6% developed some oral manifestation. Among them,

there was a higher prevalence of herpetic lesions (14.3%) combined with sialorrhea (11.6%) in patients with COVID-19 compared to the other study group. **Conclusion:** it is considered that there is a need to carry out more scientific studies on the subject in order to elucidate the real intraoral impact of COVID-19 in critically ill patients.

Keywords: COVID-19, Oral Ulcer, Oral Manifestations, Intensive Care Units, Sars-Cov-2, Mechanical Ventilation

INTRODUÇÃO

A doença causada pelo vírus Sars-Cov-2, denominada COVID-19, apresenta o mecanismo de ação de invasão celular através do receptor da enzima conversora de angiotensina II (ACE2) e da transmembrana proteinase serina 2 (TMPRSS2), podendo afetar variados órgão humanos, como o esôfago e o trato respiratório, por exemplo^{1,2}. Além desses, vários autores sugerem manifestações orais associadas à doença, como ulcerações na língua, dor muscular durante a mastigação, xerostomia, lesões herpéticas e candidíase, e o número de estudos reportando essas comorbidades associadas à doença viral pandêmica vem crescendo desde julho de 2020^{3,4}.

No estudo realizado por V. Fidan, H. Koyuncu e O. Akin, encontrou-se uma frequência de 78,4% de lesões orais em pacientes com COVID-19⁵. Entretanto, essas manifestações permanecem não específicas e a etiopatologia desses sinais e sintomas clínicos ainda geram dúvidas se sua ocorrência é causada exclusivamente pelo Sars-CoV-2, por um processo de imunossupressão, por uma resposta inflamatória vascular ou, ainda, por sobreposição de fatores^{3,6,7}.

É importante observar que até 25% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 requerem internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)⁸. Devido à complexidade sistêmica desses pacientes hospitalizados, essas lesões podem incorrer em maior prevalência⁹. Além disso, o escasso conhecimento científico a respeito do tema nesse perfil de pacientes dificulta o estabelecimento de condutas preventivas e terapêuticas multidisciplinares no setor terciário de atenção à saúde. Assim, há a necessidade de se obter maiores informações a

respeito da correlação da COVID-19 e seus possíveis sinais orais, bem como identificar quais seriam as mais prevalentes nesse perfil de pacientes.

OBJETIVOS

GERAL

Apresentar a prevalência de manifestações patológicas orais entre pacientes diagnosticados com COVID-19 que necessitaram de cuidados de terapia intensiva.

ESPECÍFICOS

Identificar a prevalência de lesões e/ou manifestações patológicas orais em pacientes com diagnóstico de COVID-19, em comparação aos pacientes que apresentaram outras doenças de base; indicar quais são os principais tipos de manifestações orais presentes no grupo de interesse que está submetido à UTI.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado na UTI de um hospital público de Brasília, Distrito Federal, e contou com a análise retrospectiva de dados de pacientes ali internados no período de março de 2019 a março de 2021. Foram excluídos da amostra os pacientes não submetidos à avaliação do cirurgião-dentista atuante no setor, os pacientes menores de 18 anos e os pacientes que não tiveram necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) durante a internação na UTI. Os dados foram extraídos do prontuário eletrônico (TrakCare®) e correspondem a sinais clínicos de manifestações orais obtidos através de exame físico realizado por cirurgião-dentista, com uso de espátulas de madeira e gaze estéril. Todos os pacientes participantes na pesquisa receberam tratamentos odontológicos rotineiros oferecidos nesse setor, de acordo com suas necessidades individuais, e protocolo de higiene oral com digluconato de clorexidina 0,12%, diariamente, ao longo do período de internação. Este

trabalho foi submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde (ESCS/FEPECS) e aprovado sob o número CAAE: 40766320.6.0000.5553.

RESULTADOS

Foi incorporado ao estudo um total de 294 (duzentos e noventa e quatro) prontuários, incluídos por ordem cronológica de internação, sendo 147 (cento e quarenta e sete) de pacientes que apresentaram diagnóstico de COVID-19 confirmado através do exame de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) e 147 (cento e quarenta e sete) de pacientes com outros tipos de comorbidades, ambos os grupos necessitando de cuidados intensivos, em períodos temporais diferentes. As variáveis obtidas, por serem categóricas, foram descritas por frequência e porcentagem e analisadas pelos testes de Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Todas as análises foram realizadas no programa R, com nível de significância de 5%.

A Tabela 1 mostra quais manifestações orais foram observadas em ambos os grupos e suas prevalências, correspondendo a 56,5% em paciente COVID-19 e 60,5% em pacientes com outras comorbidades. Entende-se “lesão não especificada” como qualquer sinal clínico expresso em prontuário o qual não foi estabelecido um diagnóstico específico (i.e sangramento intraoral).

Tabela 1. Distribuição da prevalência de manifestações orais em pacientes internados em UTI no período de março de 2019 a março de 2021 de um hospital público de Brasília-DF.

Lesões ou manifestações orais	Categorias	Grupo		p-valor
		Outra Comorbidade	Com COVID-19	
		Frequência (%)	Frequência (%)	
Presença de alguma manifestação ou lesão oral	Não	58 (39,5%)	64 (43,5%)	¹ 0,4776
	Sim	89 (60,5%)	83 (56,5%)	
Lesões herpéticas	Não	140 (95,2%)	126 (85,7%)	¹ 0,0054
	Sim	7 (4,8%)	21 (14,3%)	
Lesões traumáticas	Não	110 (74,8%)	131 (89,1%)	¹ 0,0014
	Sim	37 (25,2%)	16 (10,9%)	
Hipossalivação	Não	124 (84,4%)	135 (91,8%)	¹ 0,0476
	Sim	23 (15,6%)	12 (8,2%)	
Sialorréia	Não	140 (95,2%)	130 (88,4%)	¹ 0,0332
	Sim	7 (4,8%)	17 (11,6%)	
Língua pilosa	Não	134 (91,2%)	135 (91,8%)	¹ 0,8344
	Sim	13 (8,8%)	12 (8,2%)	
Lesão não especificada	Não	128 (87,1%)	131 (89,1%)	¹ 0,5890
	Sim	19 (12,9%)	16 (10,9%)	
Eritema multiforme	Não	143 (97,3%)	142 (96,6%)	² 1,0000
	Sim	4 (2,7%)	5 (3,4%)	
Gengivite	Não	141 (95,9%)	142 (96,6%)	¹ 0,7589
	Sim	6 (4,1%)	5 (3,4%)	
Candidíase	Não	145 (98,6%)	146 (99,3%)	² 1,0000
	Sim	2 (1,4%)	1 (0,7%)	
Estomatite urêmica	Não	146 (99,3%)	147 (100,0%)	² 1,0000
	Sim	1 (0,7%)	0 (0,0%)	
Lesão leucoplásica	Não	145 (98,6%)	147 (100,0%)	¹ 0,1559
	Sim	2 (1,4%)	0 (0,0%)	

¹Teste de Qui-quadrado; ²Teste Exato de Fisher.

As prevalências de lesões herpéticas e sialorréia no grupo de estudo (COVID-19) foram de 14,3% e 11,6%, respectivamente. Para pacientes não diagnosticados com COVID-19 esses resultados corresponderam à 4,8% em ambas manifestações (Figuras 1 e 2).

Figura 1. Distribuição da prevalência de lesões herpéticas em pacientes internados em UTI no período de março de 2019 a março de 2021 de um hospital público terciário de Brasília-DF.

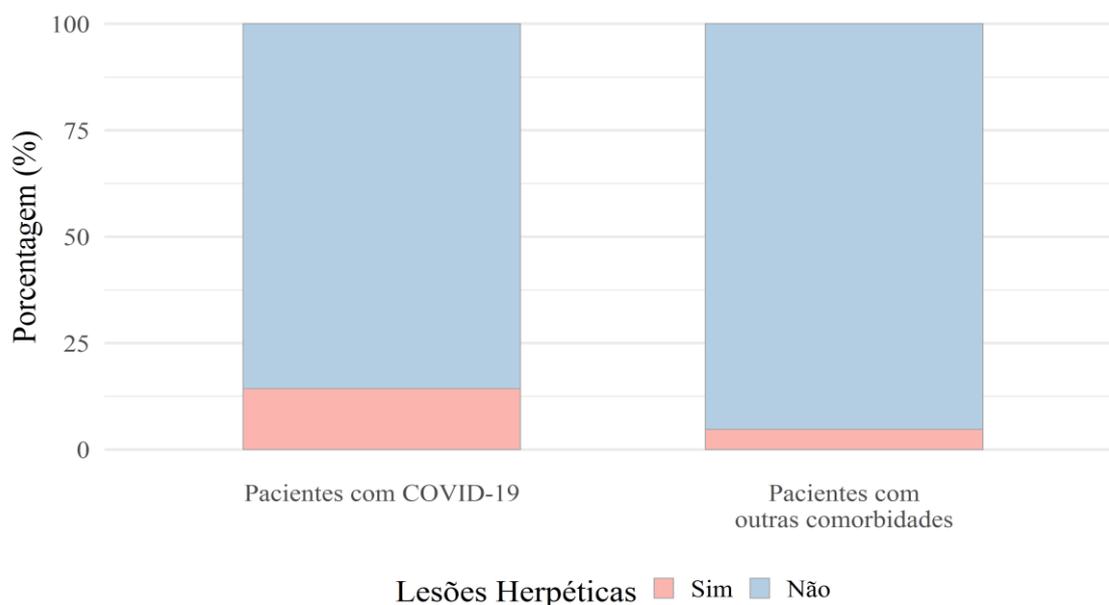
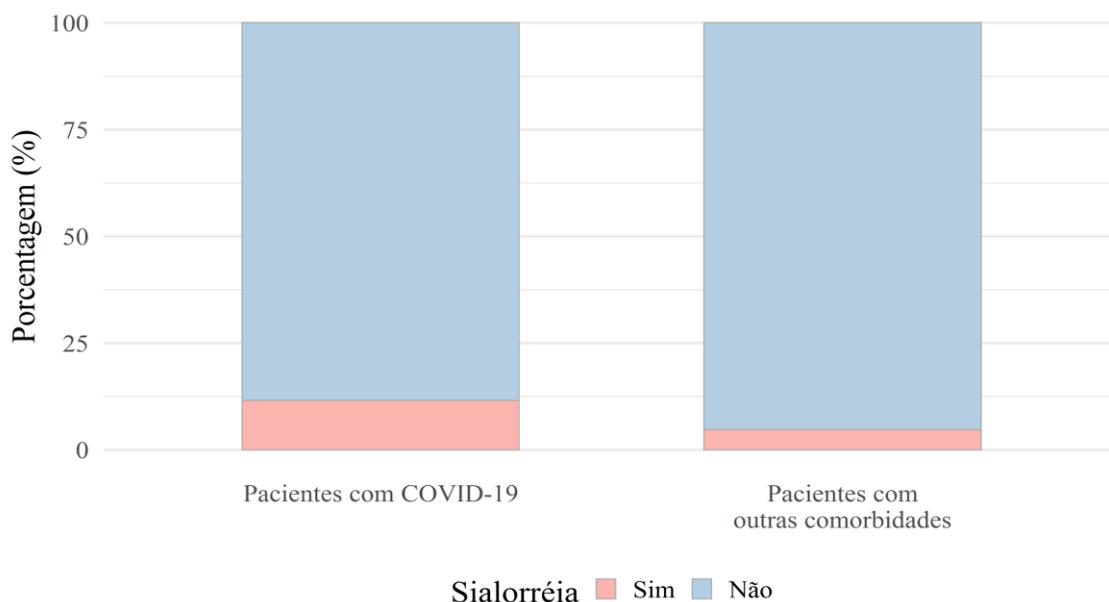


Figura 2. Distribuição da prevalência de sialorréia em pacientes internados em UTI no período de março de 2019 a março de 2021 de um hospital público terciário de Brasília-DF.



As prevalências de lesões traumáticas e de hipossalivação para pacientes com COVID-19 foram, respectivamente, 10,9% e 8,2%. Já para pacientes sem o diagnóstico de COVID-19, foram de 25,2% e 15,6% (Figuras 3 e 4).

Figura 3. Distribuição da prevalência de lesões traumáticas em pacientes internados em UTI no período de março de 2019 a março de 2021 de um hospital público terciário de Brasília-DF.

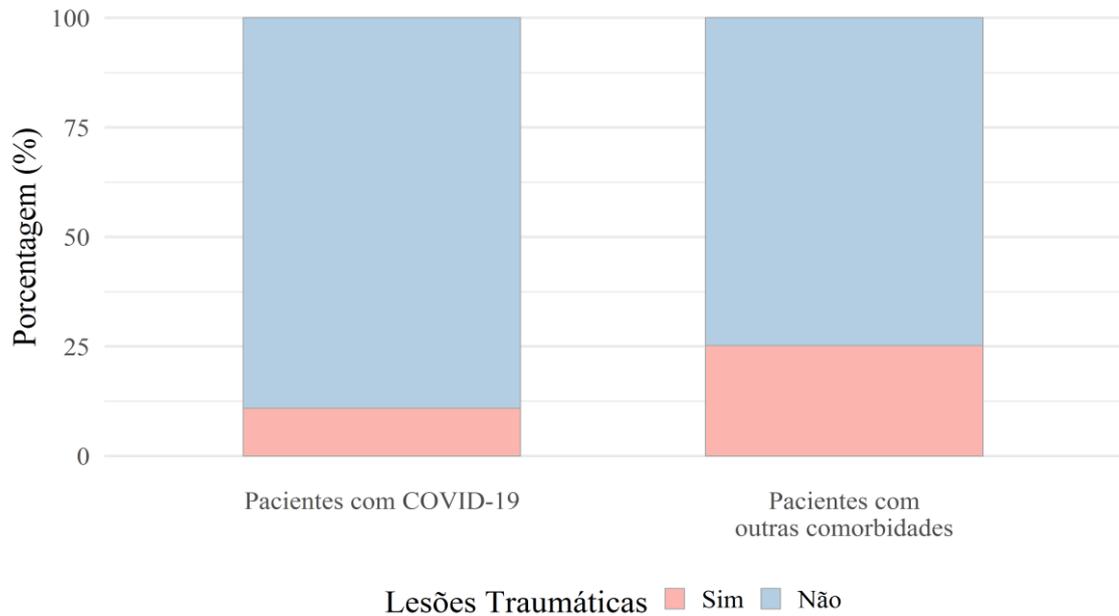
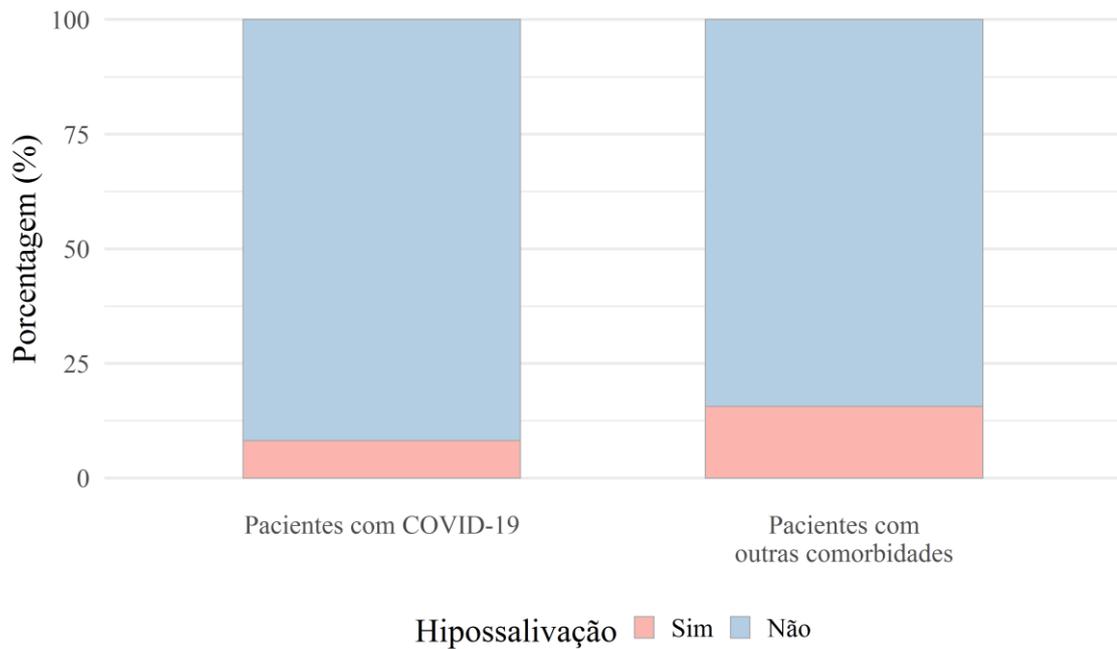


Figura 4. Distribuição da prevalência de hipossalivação em pacientes internados em UTI no período de março de 2019 a março de 2021 de um hospital público terciário de Brasília-DF.



DISCUSSÃO

Este estudo buscou evidenciar as principais manifestações orais presentes em pacientes com COVID-19 internados em UTI, comparativamente a pacientes sem essa comorbidade, mas que também necessitaram de cuidados intensivos. Dentre os acometimentos orais observados, não houve associação significativa entre os grupos e a presença de língua pilosa, lesão não especificada, eritema multiforme, gengivite, candidíase, estomatite urêmica e lesão leucoplásica ($p > 0,05$).

Bellissimo-Rodrigues *et.al*¹⁰ relataram em seu estudo clínico randomizado que sinais como cárie, edentulismo, restos radiculares e gengivite- com maiores prevalências- e abscessos intraorais, mucosite e candidíase em menores prevalência- são achados comuns em pacientes sob cuidados intensivos. Todavia, no estudo de Amorim dos Santos *et. al.*⁴, a candidíase oral foi um dos achados clínicos comuns em pacientes com COVID-19 hospitalizados e não hospitalizados, contrastando com a descoberta de 0,7% (apenas um caso) de prevalência na população estudada. Assim como a doença fúngica, os sinais clínicos de

eritema multiforme, estomatite urêmica e lesão leucoplásica também surgiram de forma isolada em nossa pesquisa.

Entretanto, as prevalências de lesões herpéticas e sialorréia foram significativamente maiores nos pacientes com COVID-19 ($p < 0,05$). Dentre as lesões comumente relatadas, as ulcerações orais são as mais prevalentes, com apresentações clínicas diversas, além de serem os possíveis primeiros sinais da infecção viral estudada². Chaux-Bodard *et.al.*¹¹ foram os primeiros autores a relatarem lesões ulceradas precedidas de máculas em cavidade oral associadas ao COVID-19. Outros autores como Martín Carreras-Presas *et. al.*, Amorim Dos Santos *et. al.* e Soares *et. al.* também demonstram em seus estudos a possível correlação das lesões ulceradas com a patologia sistêmica^{12,13,14}.

Dentre as hipóteses diagnósticas para essas lesões, inclui-se a Herpes simples (HSV). Em seu estudo sobre pacientes críticos com COVID-19, Hocková *et.al.* relataram que as lesões orais herpéticas são prevalentes nessa população¹⁵. A patofisiologia dessa infecção viral inclui a infecção de tecidos epiteliais através da migração viral por tecidos nervosos sensoriais quando reativado. Essa reativação é comum em pacientes já infectados num primeiro momento, quando em situações de imunossupressão. Portanto, o imunocomprometimento induzido pelo Sars-Cov-2 pode desencadear uma infecção sobreposta da HSV, porém, pacientes não imunocomprometidos, mas submetidos a internações prolongadas em UTI podem também desenvolver a doença². Ademais, células epiteliais da cavidade oral demonstram expressar ACE2, podendo ocorrer em ruptura à infecção do Sars-Cov-2, o que explicaria a ocorrência das lesões ulceradas¹⁶. Além disso, dentre os estudos relatados, a diversidade clínica de manifestações ulceradas, bem como sua severidade, podem estar correlacionadas positivamente com os níveis de ACE2 e TMPRSS2 presente nos tecidos e a idade do paciente, podendo elucidar o fato dos idosos apresentarem lesões mais graves².

Com relação à sialorréia e pacientes internados em UTI, poucos estudos abordam o tema. É uma condição de difícil diagnóstico, pois pode confundir-se com a capacidade de controle de deglutição, podendo a produção salivar estar normal ou até mesmo diminuta¹⁷. Uma revisão sistemática realizada por Ceravolo *et. al.* mostraram que o quadro de disfagia é uma complicação frequente após intubação orotraqueal em pacientes com COVID-19¹⁸, podendo ser a real causa para esse sinal clínico.

Outra constatação da nossa pesquisa foi que para os sinais clínicos de hipossalivação e lesões traumáticas, observou-se uma significância menor em pacientes com COVID-19 comparado com pacientes com outras comorbidades ($p < 0,05$). Constatando com os resultados do primeiro achado, a ocorrência de xerostomia em pacientes com COVID-19, que tem como principal etiologia o advento da hipossalivação, tem sido observada como um sintoma comum dessa doença viral^{2,4}. Isso ocorreria pela destruição das células das glândulas salivares, incorrendo em menor produção salivar e, conseqüentemente, maiores riscos a fissuras teciduais¹⁹. Já com relação às lesões traumáticas, pode-se estabelecer uma correlação com o uso de bloqueadores neuromusculares e maiores índices daquelas. A ampla escolha de bloqueadores neuromusculares para pacientes com COVID-19 objetiva-se em diminuir assincronias respiratórias com relação à VMI, promover uma posição de pronação com menores índices de extubação acidental, evitar movimentos físicos e tosse durante procedimentos como aspiração endotraqueal e broncoscopias, dentre outras²⁰. Em observância da última indicação citada, nós acreditamos que a falta de mobilidade proporcionada por esse fármaco corrobora para a diminuição de ocorrência desse tipo de lesão, que é causada, principalmente, por atos de mordedura, comumente verificados no setor estudado.

Devido aos múltiplos fatores apresentados, um exame clínico oral cuidadoso deve ser realizado em pacientes com COVID-19, principalmente naqueles internados em UTI,

implicando para o fato de ser necessário a presença do cirurgião-dentista como parte da equipe desse setor hospitalar, a fim de melhorar a condição oral dos pacientes através de procedimentos orais específicos, com ganhos adicionais aos já estabelecidos com o uso da clorexidina 0,12% para prevenção de pneumonias nosocomiais^{3,9,10,21}. Deve-se salientar, também, a necessidade de mais estudos científicos a respeito da condição oral de pacientes hospitalizados, pois através dos dados apresentados, verifica-se uma tendência de que lesões orais são prevalentes nesses pacientes, independentemente da doença de base.

Dentre as limitações encontradas na nossa pesquisa, podemos sublimar o fato de que o diagnóstico realizado dos sinais orais foi exclusivamente feito através do exame físico, a depender da interpretação clínica do profissional cirurgião-dentista que o realizou, e os dados adquiridos foram através de prontuários, podendo carecer de informações temporais e biológicas.

CONCLUSÃO

Dentro das perspectivas abordadas, nosso estudo constatou uma maior prevalência de lesões herpéticas juntamente com o quadro de sialorréia em pacientes com COVID-19 internados em UTI sob o uso de VMI. Não obstante, deve-se salientar a necessidade de realização de mais estudos científicos sobre o tema com intuito de elucidar o real impacto intraoral da COVID-19 em pacientes críticos.

REFERÊNCIAS

1. Xin Zou1,* , Ke Chen1,* , Jiawei Zou1,* , Peiyi Han2 , Jie Hao (✉) 1 , Zeguang Han (✉) 1. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020, 14(2): 185–192 <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

2. Y.-H. Wu, Y.-C. Wu, M.-J. Lang et al., Review of oral ulcerative lesions in COVID-19 patients: A comprehensive study of 51 cases, *Journal of Dental Sciences*, <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.07.001>
3. Reyhaneh Eghbali Zarch¹ | Pegah Hosseinzadeh². COVID-19 from the perspective of dentists: A case report and brief review of more than 170 cases, *Dermatologic Therapy*. 2021;34:e14717.<https://doi.org/10.1111/dth.14717>
4. J. Amorim dos Santos¹, A.G.C. Normando^{1,2}, R.L. Carvalho da Silva¹, A.C. Acevedo¹, G. De Luca Canto³, N. Sugaya⁴, A.R. Santos-Silva², and E.N.S. Guerra. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A 6-Month Update. *Journal of Dental Research* 2021 DOI: 10.1177/00220345211029637
5. V. Fidan, H. Koyuncu, O. Akin, Oral lesions in Covid 19 positive patients, *Am. J. Otolaryngol.* 42 (2021), 102905, <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.102905>.
6. Paradowska-Stolarz AM. Oral manifestations of COVID-19: Brief review. *Dent Med Probl* Jan-Mar 2021;58(1):123-126. doi: 10.17219/dmp/131989.
7. Meircurius D. SURBOYO, Diah S. ERNAWATI, Hendrik S. BUDI. Oral mucosal lesions and oral symptoms of the SARS-CoV-2 infection. *Minerva Dental and Oral Science* 2021 August;70(4):161-8.DOI: [10.23736/S2724-6329.21.04493-9](https://doi.org/10.23736/S2724-6329.21.04493-9)
8. UpToDate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Critical Care and Airway Management Issues. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issues> (accessed on 8 August 2021).
9. Karina Gemaque, Gustavo Giacomelli Nascimento, José Luiz Cintra Junqueira, Vera Cavalcanti de Araújo and Cristiane Furuse. Prevalence of Oral Lesions in Hospitalized Patients with Infectious Diseases in Northern Brazil. 2014; *Scientific World Journal* Volume 2014, Article ID 586075, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/586075>

10. Wanessa Teixeira Bellissimo-Rodrigues, Mayra Goncalves Meneguetti, Gilberto Gambero Gaspar, Hayala Cristina Cavenague de Souza, Maria Auxiliadora-Martins, Anibal Basile-Filho, Roberto Martinez and Fernando Bellissimo-Rodrigues. Is it necessary to have a dentist within an intensive care unit team? Report of a randomised clinical trial.2018; International Dental Journal doi: 10.1111/idj.12397
11. Chaux-Bodard AG, Deneuve S, Desoutter A. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? J Oral Med Oral Surg. 2020;26(2):18. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2020011>. 1.
12. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Oral Dis. 2020. <https://doi.org/10.1111/odi.13382>.
13. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: new signs or secondary manifestations? Int J Infect Dis. 2020;97:326-328. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.012>.
14. Soares CD, Carvalho RA, Carvalho KA, et al. Oral lesions in a patient with COVID-19. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020;25(4):e563-e564. <https://doi.org/10.4317/medoral.24044>.
15. Hocková, B.; Riad, A.; Valky, J.; Šulajová, Z.; Stebel, A.; Slávik, R.; Bečková, Z.; Pokorná, A.; Klugarová, J.; Klugar, M. Oral Complications of ICU Patients with COVID-19: Case-Series and Review of Two Hundred Ten Cases. J. Clin. Med. 2021, 10, 581. <https://doi.org/10.3390/jcm10040581>
16. Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, et al. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2021; 131: e45e51.
17. Sakaguchi W, Kubota N, Shimizu T, et al. Existence of SARSCoV-2 entry molecules in the oral cavity. Int J Mol Sci 2020; 21:6000.

18. Ceravolo MG, Arienti C, de Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Lazzarini SG, et al.; The International Multiprofessional Steering Committee of Cochrane Rehabilitation REH-COVER action. Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020;56:642-51. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06501-6
19. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14578. doi: 10.1111/dth.14578. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33236823; PMCID: PMC7744903.
20. Chaves-Cardona H, Hernandez-Torres V, Kiley S, Renew J. Neuromuscular blockade management in patients with COVID-19. *Korean J Anesthesiol*. 2021 Aug;74(4):285-292. doi: 10.4097/kja.21106. Epub 2021 May 3. PMID: 33934595; PMCID: PMC8342831.
21. Giuliano KK, Penoyer D, Middleton A, Baker D. Original Research: Oral Care as Prevention for Nonventilator Hospital-Acquired Pneumonia: A Four-Unit Cluster Randomized Study. *Am J Nurs*. 2021 Jun 1;121(6):24-33. doi: 10.1097/01.NAJ.0000753468.99321.93. PMID: 33993136.