

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

JULIANA MARA OLIVEIRA SANTOS

EFEITO TERAPÊUTICO DA FOTOBIMODULAÇÃO NAS LESÕES BUCAIS
DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19

FORTALEZA

2023

JULIANA MARA OLIVEIRA SANTOS

EFEITO TERAPÊUTICO DA FOTOBIMODULAÇÃO NAS LESÕES BUCAIS DE
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19.

Dissertação de mestrado submetida à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Odontologia, da
Universidade Federal do Ceará, como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Mestre em Odontologia. Área de
Concentração: Clínica Odontológica;
Área temática: Estomatopatologia.

Orientador: Profa. Dra. Ana Paula
Nogueira Nunes Alves

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S235e Santos, Juliana Mara Oliveira.
Efeito terapêutico da fotobiomodulação nas lesões bucais de pacientes hospitalizados com COVID-19 /
Juliana Mara Oliveira Santos. – 2023.
90 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, 1, Fortaleza, 2023.

Orientação: Profa. Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves.

1. COVID-19. 2. Úlceras orais. 3. Terapia com Luz de Baixa Intensidade. I. Título.

CDD

JULIANA MARA OLIVEIRA SANTOS

EFEITO TERAPÊUTICO DA FOTOBIMODULAÇÃO NAS LESÕES BUCAIS DE
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19.

Dissertação de mestrado submetida à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Odontologia, da
Universidade Federal do Ceará, como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Mestre em Odontologia. Área de
Concentração: Clínica Odontológica;
Área temática: Estomatopatologia.

Aprovada em 25/10/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Ana Paula Negreiros Nunes Alves (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª Dr^ª Andrea Silvia Walter de Aguiar

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª Dr^ª Clarissa Pessoa Fernandes Forte

Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

RESUMO

Introdução: As manifestações orais em pacientes positivos para COVID-19 são amplamente relatadas na literatura, sendo as úlceras orais as lesões bucais mais encontradas. A laserterapia se apresenta como um tratamento para tais lesões por seus efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e cicatrizantes. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi o de comparar dois diferentes protocolos de terapia de fotobiomodulação nas lesões bucais de pacientes hospitalizados com COVID-19. **Materiais e métodos:** Um estudo observacional dividido em duas fases, uma transversal retrospectiva e descritiva (avaliação da prevalência de lesões bucais em tecido mole) e uma intervencionista (avaliação da influência da fotobiomodulação no reparo das lesões orais em tecido mole) foi realizado, que incluiu pacientes diagnosticados com COVID-19 e acima de 18 anos em tratamento no Hospital Geral de Fortaleza (HGF). Os pacientes selecionados foram submetidos à laserterapia, após randomização para aplicação do protocolo A (1J, V, ponto a ponto, sem espaçamento) ou protocolo B (2J, V, com espaçamento de 1 cm). Dados clínico-patológicos como idade, tempo de internação, estadiamento de gravidade da doença, comorbidades, terapêutica medicamentosa em uso, utilização ou não de ventilação mecânica, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, proteína C reativa, D-dímero, tipo de lesão oral e conduta foram coletados. A avaliação da cicatrização das lesões bucais com a fotobiomodulação foi realizada diariamente, à beira-leito, por meio dos seguintes parâmetros: pontos aplicados, melhora ou piora em relação ao dia anterior e escore de severidade da lesão. Os dados foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual ou média e desvio-padrão e comparados por meio dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson e t de Student e ANOVA/Bonferroni, respectivamente. **Resultados:** Cento e noventa dois pacientes foram incluídos na pesquisa, sendo a maioria das lesões bucais encontradas em pacientes do estado crítico e grave ($p=0,009$). Antibioticoterapia também esteve relacionada a maior frequência de manifestações ($p=0,020$), bem como a ventilação mecânica ($p=0,009$). Das lesões avaliadas, as úlceras foram as mais prevalentes (30,2%). Ambos os protocolos de fotobiomodulação se mostraram eficazes na cicatrização dessas lesões, tendo o protocolo A apresentado superioridade em relação ao protocolo B.

Palavras-chave (DeCS): COVID-19; Úlceras orais; Terapia com Luz de Baixa Intensidade

ABSTRACT

Introduction: Oral manifestations COVID-19 patients are widely reported in the literature, with oral ulcers being the most common oral lesions. Laser therapy is a treatment for such injuries due to its analgesic, anti-inflammatory and healing effects. Therefore, the aim of the present study was to compare two different photobiomodulation protocols in the treatment of oral lesions of patients hospitalized with COVID-19.

Materials and methods: An observational study divided into two phases, a retrospective and descriptive cross-sectional (evaluation of the prevalence of oral soft tissue lesions) and an interventional one (evaluation of the influence of photobiomodulation on the repair of oral soft tissue lesions) was carried out, which patients diagnosed with COVID-19, over 18 years of age, undergoing treatment at the Hospital Geral de Fortaleza (HGF) were included. The selected patients underwent laser therapy, after randomization to the application of protocol A (1J, R, point to point, without spacing) or protocol B (2J, R, with a spacing of 1 cm). Clinicopathological data such as age, length of stay, disease severity, comorbidities, therapeutic medications in use, use or not of mechanical ventilation, hemoglobin, leukocytes, platelets, C-reactive protein, D-dimer, type of oral lesion and conduct were collected. The assessment of the healing of oral lesions with photobiomodulation was carried out daily, at the bedside, using the following parameters: applied points, improvement or worsening in relation to the previous day and injury severity score. Data were expressed as absolute frequency and percentage or mean and standard deviation and compared using Fisher's exact test or Pearson's chi-square and Student's t and ANOVA/Bonferroni, respectively. Results: One hundred and ninety-two patients were included in the research, with the vast majority of oral lesions found in critical and severe patients ($p=0.009$). Antibiotic therapy was also related to a higher frequency of manifestations ($p=0.020$), as well as mechanical ventilation ($p=0.009$). Of the injuries evaluated, ulcers were the most prevalent (30.2%). Both photobiomodulation protocols proved to be effective in healing these injuries, with protocol A showing superiority in relation to protocol B.

Keywords (DeCS): COVID-19; Oral ulcers; Low-Level Laser Therapies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Representação da aplicação do laser de baixa intensidade segundo os protocolos A e B. O protocolo A consiste na aplicação de 1J de energia, comprimento de onda de 660 nm, por 10 segundos, aplicados ponto-a-ponto ao longo das lesões. O protocolo B consiste na aplicação de 2J, comprimento de onda de 660 nm, por 20 segundos, aplicados com um espaçamento de 1cm ao longo das lesões. 70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Associação entre manifestações bucais e o perfil dos pacientes avaliados.	49
Tabela 2 -	Associação das manifestações bucais exames complementares	50
Tabela 3 -	Associação entre manifestações bucais e condições sistêmicas	51
Tabela 4 -	Associação entre manifestações bucais e medicações utilizadas durante a internação hospitalar.	52
Tabela 5 -	Associação entre manifestações bucais e ventilação mecânica	53
Tabela 6 -	Análise multivariada e manifestações bucais	54
Tabela 7 -	Caracterização das manifestações bucais, localização, quantidade de sítios e conduta	55
Tabela 8 -	Caracterização dos parâmetros avaliados comparados aos protocolos de laserterapia aplicados	56
Tabela 9 -	Tipos de lesão, localização, desfecho e tempos de internamento e tratamento comparados aos protocolos de laserterapia aplicados	57
Tabela 10 -	Avaliação da cicatrização quanto aos fatores de mucosite, melhora ou piora da lesão, uso de agente local e número de pontos aplicados comparados aos protocolos de laserterapia	58
Tabela 11 -	Parâmetros de avaliação das lesões orais pelos dias avaliados	59
Tabela 12 -	Análise intragrupo dos principais fatores de associação com os protocolos de laserterapia.	65
Tabela 13 -	Revisão da literatura dos protocolos de aplicação de laserterapia em lesões bucais em pacientes diagnosticados com COVID-19.	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
aPDT	Antimicrobial Photodynamic Therapy
AST	Aspartato Aminotransferase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CMV	Citomegalovírus
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
EBV	Esptein-Barr vírus
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HSV	Herpesvírus Humano
LDH	Lactato Desidrogenase
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institute of Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBMT	Photobiomofulation Therapy
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TMPRSS2	Protease Transmembrana Serina 2
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	11
1.1 A pandemia da COVID-19	11
1.1.1 Epidemiologia, análise estrutural e patogenicidade	11
1.1.2 Transmissão e manifestações clínicas	13
1.1.3 Diagnóstico e tratamento	17
1.2 Manifestações orais	18
1.3 Laserterapia de baixa potência	20
2 JUSTIFICATIVA	23
3 HIPÓTESES	24
3.1 Hipótese Nula	24
3.2 Hipótese Alternativa	24
4 OBJETIVOS	25
4.1 Objetivo geral	25
4.2 Objetivos específicos	25
5 CAPÍTULO	26
TABELAS	49
FIGURAS	70
6 CONCLUSÃO GERAL	71
7 REFERÊNCIAS	72
APÊNDICE	78
ANEXO	84

1 INTRODUÇÃO GERAL

.1 A pandemia da COVID-19

1.1.1 Epidemiologia, análise estrutural e patogenicidade

Em dezembro de 2019, um coronavírus até então desconhecido foi descoberto na cidade de Wuhan, na China, inicialmente resultando em um conjunto de casos de pneumonia viral (Wu et al., 2020; Lu et al., 2020). A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a doença CoV (COVID-19) como uma pandemia em 11 de março de 2020, causada pelo vírus SARS-CoV-2. Desde então, os casos reportados totalizam 769.369.823 no mundo inteiro, resultando em mais de 6 milhões de óbitos (WHO, 2020).

O coronavírus foi descoberto na década de 1960. O tipo mais grave conhecido até então, que resultou em pandemias em larga escala no passado, é a SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), no período de 2002 a 2003, e a Middle East Respiratory Syndrome (MERS), em 2012. A SARS, Síndrome Respiratória Aguda Grave em português, foi identificada pela primeira vez em Guangdong, na China, e teve cerca de 8 mil pessoas infectadas em 30 países. Já o vírus da MERS foi detectado pela primeira vez em Jeddah, Arábia Saudita, totalizando cerca de 2.500 casos registrados (Rabaan et al., 2020).

Na atual pandemia do novo coronavírus, o primeiro paciente notificado foi um homem de 41 anos de idade que era trabalhador de um mercado de frutos do mar, localizado na cidade de Wuhan, lugar que se acredita ter sido o epicentro da pandemia. O paciente relatou febre, aperto no peito, tosse improdutiva, dor e fraqueza por 1 (uma) semana, e foi admitido em 26 de dezembro de 2019 no Hospital Central de Wuhan com um quadro grave de síndrome respiratória que incluía febre, tontura e tosse. A análise filogenética do genoma viral completo, obtido a partir de lavado broncoalveolar do paciente infectado, revelou que o vírus estava mais intimamente relacionado (89,1% de semelhança de nucleotídeos) a um grupo de coronavírus do tipo SARS (gênero Betacoronavirus), que já havia sido encontrado em morcegos na China (Wu et al., 2020; Zhou et al., 2020). Os resultados revelaram que este vírus era idêntico (79,6%) à sequência genética do SARSCoVBJ01, levando a OMS a chamá-lo de novo CoV-2019 (Umakanthan et al., 2020).

Os coronavírus são um grupo diverso de vírus envelopados, compostos por

fita única de RNA encapsulada por uma membrana, que possuem um amplo tropismo, dando-lhes a capacidade de causar doenças devastadoras (Liu, 2021). Pertencem à família Coronaviridae e a ordem Nidovirales. Seus traços característicos incluem: (1) contêm genomas para vírus de RNA, (2) são altamente replicativos devido à organização genômica conservada, (3) exibem várias atividades enzimáticas únicas e (4) têm extensa alteração do quadro ribossomal devido à expressão de numerosos genes não estruturais (Umakanthan et al., 2020).

Embora o SARS-CoV-2 codifique os quatro elementos conservadores principais, é significativamente diferente das cepas patológicas anteriores de coronavírus porque, também, expressam 8 proteínas acessórias que não são todos conservadores entre SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 e MERS-CoV (Lu et al., 2020).

Alguns estudos começaram a levantar a hipótese que o SARS-CoV-2 se liga a receptores como o da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente em diversos órgãos humanos. Alta expressão de ECA2 foi identificada nos pulmões, esôfago, íleo, cólon, rim, miocárdio, bexiga, e, mais recentemente, na mucosa oral. (Lu et al., 2020; Umakanthan et al., 2020). A entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras depende de dois fatores: (1) ligação das proteínas de pico viral ao receptor celular ECA2 do hospedeiro; e (2) iniciação da proteína S pela protease da célula hospedeira, protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) de SARS-CoV-2 (Forchette et al., 2021). Esses fatores, associados à interação do receptor ECA2, à regulação negativa da proteína ECA 2 e à clivagem da proteína spike pela TMPRSS2, que permite a fusão da membrana celular, são os principais fatores envolvidos na patogênese do SARS-CoV-2. A furina da protease hospedeira cliva o precursor de pico completo em peptídeos S1 e S2. S1 se liga diretamente à neuropilina-1 na superfície celular e pode facilitar a invasão celular e a infectividade do vírus. A partir daí os mecanismos de tradução e replicação, nos quais o RNA viral é traduzido em proteínas virais pelas maquinarias da célula hospedeira e então produz cópias adicionais do genoma viral, e de montagem, na qual novas partículas virais são montadas a partir das proteínas e genoma viral replicados, irão ocorrer para que essas novas partículas virais sejam liberadas da célula hospedeira e possam infectar outras células (Forchette et al., 2021; Zhang et al., 2023). Esses fatores contribuem para atrofia, fibrose, inflamação e vasoconstrição, resultando em lesão tecidual do hospedeiro (Umakanthan et al., 2020; Zhang et al., 2023).

1.1.2 Transmissão e manifestações clínicas

Após a infecção bem-sucedida de um hospedeiro humano, a transmissão horizontal adicional do SARS-CoV-2 ocorre principalmente por contato humano a humano, diretamente por gotículas respiratórias e fluidos corporais, especialmente a saliva, ou indiretamente por contato com superfícies contaminadas. Além disso, também foi descoberto que o SARSCoV-2 pode permanecer no ar por até 3 horas, aumentando o risco de contaminação pelo vírus (Stratton, et al., 2021; Ochani et al., 2021). O SARS-CoV-2 entra no corpo do hospedeiro através das membranas mucosas da boca, nariz e olhos (Chmielewski et al., 2021).

A transmissão de portadores assintomáticos é agora reconhecida como um fator importante na rápida disseminação do SARS-CoV-2 (Stratton et al., 2020). Em relação à transmissão vertical, a COVID-19 materna tem baixa probabilidade de transmissão ao recém-nascido. A presença de RNA do SARS-CoV-2 foi detectada na urina e nas fezes levando à implicação da via fecal-oral também na sua transmissão; no entanto, esta via é considerada como tendo um papel menor porque os níveis do material genético viral encontrado na urina e nas fezes são muito mais baixos do que nos fluidos nasofaríngeos (Ochani et al., 2021).

Com a evolução da pandemia, mutações genéticas na estrutura base do vírus foram acontecendo. Essas mutações podem resultar em alterações à ligação do receptor, eficácia reduzida dos tratamentos, neutralização diminuída por anticorpos e um potencial aumento da gravidade e/ou transmissibilidade da doença. Pode, ainda, haver fortes evidências de um aumento na transmissibilidade, maior gravidade da doença, redução notável na neutralização por anticorpos gerados e, assim, diminuição da resposta a tratamentos e vacinas (Fernandes et al., 2022).

A infecção por COVID-19 é geralmente dividida em sintomática e assintomática, em casos sintomáticos são ainda categorizados como críticos (insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção/falha de múltiplos órgãos), graves (dispneia, frequência respiratória superior a 30/min, saturação de oxigênio inferior a 93% e/ou comprometimento acima de 50% do campo pulmonar em exames de imagem) e não graves (Umakanthan et al., 2020; Long et al., 2022). O período de incubação assintomático do SARS-CoV-2 foi estimado entre 2,2 e 12,5 dias (Nijakowski et al., 2022).

A primeira fase do curso da doença é a infecção do trato respiratório

superior, que dura aproximadamente 5-7 dias. Os sintomas da doença não grave são os mesmos do resfriado comum. As queixas mais comuns são febre, tosse, e desconforto respiratório e, menos frequentemente, distúrbios gastrointestinais. Além disso, há relatos de alterações do paladar e distúrbios olfativos documentados nesse período (Stratton et al., 2020; Ochani et al., 2021). A segunda fase ocorre na segunda semana de doença e envolve infecção dos pulmões. Em casos críticos a graves, pneumonia viral, insuficiência respiratória hipoxêmica e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) estão presentes, sendo a insuficiência respiratória hipoxêmica o motivo mais comum de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) (Stratton et al., 2021; Long et al., 2022).

À medida que a doença avança, manifestações de outros órgãos podem estar presentes, como inflamação do miocárdio, podendo progredir posteriormente para inflamação sistêmica com risco de vida, devido à reação imunológica fisiológica do sistema imune inato que pode causar uma liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas. A liberação excessiva de citocinas e interleucinas pode levar a um enorme processo inflamatório no corpo que induz falência de múltiplos órgãos. (Harrison et al., 2020; Elrobaa et al., 2021; Stratton et al., 2021).

A ECA2 pode aumentar o fluxo sanguíneo na célula alveolar, o que melhora a função da célula que produz o surfactante pulmonar, como o pneumócito tipo 2. Assim, quando o SARS-CoV-2 se liga aos receptores ECA2, leva à destruição e danos nas células alveolares e diminui o surfactante o que resulta no aumento na tensão superficial do pulmão e predisposição para SDRA (Elrobaa et al., 2021). A invasão do tecido por SARS-CoV-2 causa mais downregulation de ECA2, o que facilita a progressão de processos inflamatórios e de hipercoagulação. Especificamente, a downregulation de ECA2 indiretamente resulta na ativação da via calicreína-bradicinina, que aumenta a permeabilidade vascular, contribuindo para o edema pulmonar (Stratton et al., 2021).

O SARS-CoV-2 infecta macrófagos pulmonares e pneumócitos tipo 2 mas também infecta outros tecidos, como coração e rins, que expressam receptores ECA2 (Stratton et al., 2021). A infecção de células endoteliais é um importante mecanismo patogênico observado na COVID 19, resultando em trombose e sangramentos. Muitas manifestações cardíacas foram relatadas em casos de COVID-19, como arritmias, hipertensão, palpitações, miocardite, cardiomiopatias e insuficiência cardíaca. Estudos histopatológicos forneceram evidências microscópicas de endotelite caracterizada por

neutrófilos e macrófagos ativados em vários órgãos, incluindo pulmão, intestino e coração. Fator de Von Willebrand, uma glicoproteína de coagulação do sangue circulante associada com disfunção endotelial, é significativamente elevada em pacientes com COVID-19 em comparação com indivíduos sem a doença, justificando a agregação plaquetária e coagulação sanguínea presente nesses pacientes (Dou et al., 2020).

As alterações neurológicas associadas à doença variam desde dores de cabeça a acidente vascular cerebral (AVC) em casos graves. Alterações no olfato e no paladar são comuns. Esses podem ser os primeiros sintomas em, aproximadamente, um terço dos pacientes (Long et al., 2022). A literatura sugere complicações neurológicas graves que ocorrem em um número significativo de pacientes com COVID-19, incluindo convulsão, encefalopatia e isquemia cerebral, possivelmente devido à invasão viral direta do sistema nervoso central ou à inflamação sistêmica devido a COVID-19 (Long et al., 2022). Alguns estudos de autópsia mostraram edema cerebral e degeneração na terminação nervosa. O SARS-CoV 2 tem um efeito de hipercoagulopatia, que resulta em tromboembolismo venoso, o que pode explicar o incidente de AVC isquêmico em pacientes com COVID-19, além da tempestade de interleucinas (Elrobaa et al., 2021; Long et al., 2022).

Náuseas e vômitos podem estar presentes em até dois terços dos pacientes e aproximadamente 40% dos pacientes com COVID-19 terá perda de apetite e até 50% terá diarreia. Níveis elevados de enzimas hepáticas, incluindo aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina, foram relatados. Três mecanismos são descritos para as alterações do trato gastrointestinal: sobrecarga viral e o efeito direto do SARS-CoV-2 nos receptores ECA2 no epitélio do esôfago ou na camada de muco no estômago e no intestino delgado. A ECA2 também é expressa no tecido hepático. A tempestade de citocinas é considerada o terceiro fator que determina os sintomas, podendo induzir sintomas de gastroenterite, lesão hepática e lesão pancreática (Elrobaa et al., 2021; Long et al., 2022).

A lesão renal aguda é vista em pacientes mais graves. Alguns estudos mostraram um risco aumentado de mortalidade em pacientes com COVID-19 que apresentem lesão renal aguda em maior extensão do que outros pacientes com função renal normal. Hematúria e proteinúria foram relatadas como complicações renais da COVID-19. Alguns autores sugeriram o efeito direto do SARS-CoV-2 no rim porque a ECA2 é expressa no tecido renal (Elrobaa et al., 2021; Long et al., 2022).

Ainda, os efeitos diretos nas células endoteliais podem resultar em tromboembolismo venoso, que pode causar trombose venosa profunda e embolia pulmonar. O sistema fibrinolítico quebra a malha de fibrina após a formação do coágulo. O D-dímero, que compreende dois D fragmentos da fibrina, é formado pela ativação da enzima plasmina. Isso indica a presença de fibrina desmembrada na corrente sanguínea, sendo este um importante marcador para eventos trombóticos. Estudos relataram um aumento nas concentrações de dímero D e fibrinogênio nos estágios iniciais da doença COVID-19. Um aumento de 3 a 4 vezes nos níveis de dímero D está associado a um mau prognóstico (Rostami et al., 2020). Coagulopatia intermitente disseminada é relatada em muitos casos de pacientes hospitalizados com COVID-19. Plaquetopenia também pode ser encontrada. Um estudo sugeriu que os receptores ECA2 nas plaquetas indicam o efeito direto do SARSCoV-2, levando à hiperatividade plaquetária e aumento da formação de trombo, além da inflamação sistêmica corroborar para os achados hematológicos (Elrobaa et al., 2021; Long et al., 2022).

Tem sido sugerido que lesões orais em pacientes com COVID-19 podem ser causadas por danos vasculares e mucosos virais diretos ou devido à desregulação imunológica, disfunção endotelial e alterações da coagulação (Batista et al., 2022) O receptor ECA2 foi encontrado na mucosa bucal, especialmente com maior densidade no dorso da língua e nas glândulas salivares em relação à mucosa bucal ou palato (Iranmanesh et al., 2021). A interação entre SARS-CoV-2 e ECA2 pode interromper a função dos queratinócitos orais e do revestimento epitelial dos ductos das glândulas salivares, resultando em úlceras orais dolorosas (Chmielewski et al., 2021). Algumas dessas lesões podem claramente ser atribuídas a outras causas além dos efeitos diretos do SARSCoV-2. Reações a fármacos e lesões causadas por intubação estão neste grupo. Apesar disso, há evidências crescentes de que um número substancial de lesões na COVID-19 está diretamente relacionado com o quadro patológico do curso da doença (Aragoneses et al., 2021).

1.1.3 Diagnóstico e tratamento

As tecnologias de detecção de SARS-CoV-2 visam principalmente ácidos nucleicos virais específicos (teste molecular), proteínas (teste de antígeno) ou anticorpos anti-SARS-CoV-2 (testes sorológicos). A detecção da COVID-19 é baseada na detecção virológica por RT-PCR usando swabs (nasofaringe, orofaringe), escarro e fezes,

radiografia de tórax e monitoramento dinâmico de mediadores inflamatórios (por exemplo, citocinas) (Umakanthan et al., 2020; Long et al., 2022). O momento do exame pode ter impacto significativo nas características do teste RT-PCR, com a mais alta sensibilidade acontecendo em 2–3 dias após o início dos sintomas e o menor valor de sensibilidade ocorrendo logo imediatamente após a exposição (Long et al., 2022).

A radiografia de tórax é geralmente utilizada para avaliação inicial de pacientes com COVID-19 com sintomas respiratórios. De acordo com as diretrizes do National Institute of Health (NIH), baseado em Wu e McGoogan (2020), são considerados pacientes com sintomas leves aqueles que apresentam sintomas gástricos, sem dispneia, com frequência respiratória normal, saturação de oxigênio maior e/ou igual a 96%, sem alterações nas imagens de raio X torácico ou na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) pulmonar. Já os com sintomas moderados são aqueles que apresentam tosse, dispneia a esforços físicos, frequência respiratória entre 20 e 30, saturação de oxigênio entre 94 e 95% e imagem radiográfica ou tomográfica apresentando comprometimento pulmonar menor que 50%. Os pacientes graves são aqueles com dispneia sem esforços físicos, frequência respiratória maior ou igual a 30, saturação de oxigênio menor que 94% e imagem radiográfica ou tomográfica apresentando comprometimento pulmonar maior que 50%. Por fim, o paciente considerado como crítico é o que evolui para uma insuficiência respiratória grave, choque circulatório e/ou disfunção múltipla de órgãos (Wu et al., 2020).

Vários fatores estão associados ao pior prognóstico em pacientes com COVID-19. Os fatores de risco para doença grave incluem idade maior do que 75 anos, diabetes, câncer, história de transplante, hipertensão e cardiopatia prévia. A obesidade está associada ao aumento de mortalidade e necessidade de intubação. Um estudo sugeriu que a mortalidade foi quatro vezes maior em pacientes com índice de massa corporal >45. Outros fatores prognósticos ruins incluem saturação inicial de oxigênio <88%, linfopenia, trombose, lesão renal aguda, desidrogenase láctica elevada, proteína C reativa (PCR) > 200 mg / L, D-dímero > 2500 ng / mL, troponina e ferritina >2500ng/ml (OCHANI et al., 2021).

Os cuidados de suporte continuam sendo a base do tratamento da COVID-19. A oxigenoterapia compreende a intervenção de tratamento primário para pacientes com infecção grave. A ventilação mecânica é essencial nos casos de insuficiência respiratória refratária à oxigenoterapia, enquanto o suporte hemodinâmico é necessário para o manejo do choque séptico. Outras medidas de suporte incluem a gestão de fluidos

e a administração de antimicrobianos para tratar infecções secundárias. Muitos medicamentos antivirais diretos para controlar a replicação do SARS-CoV-2 e agentes imunomoduladores para controlar a tempestade de citocinas e a inflamação resultante também são utilizados. Foi sugerido que o uso oportuno e apropriado de corticosteróides juntamente com suporte ventilatório deve ser considerado para os pacientes graves para prevenir SDRA com base nos achados patológicos de edema pulmonar e formação de membrana hialina (Ochani et al., 2021).

1.2 Manifestações orais

Os primeiros relatos publicados acerca da relação de lesões orais e COVID-19 começaram em 2020. Em abril de 2020, Chauv-Bodard et al. (2020) relataram um caso positivo para COVID-19 com inflamação dolorosa de papila lingual associada a lesões de pele. Casos de lesões orais avermelhadas e ulcerações em pacientes COVID-19 positivo para SARS-CoV-2 passaram a ser descritos. Biópsias dessas lesões evidenciaram epitélio com vacuolização e exocitose ocasional, além de eventos trombóticos (Soares et al., 2022; Subramaniam et al., 2021).

Diversas revisões sistemáticas categorizaram essas manifestações. As principais manifestações orais relatadas são xerostomia, lesões semelhantes a úlceras aftosas, úlceras, despilação da língua, gengivite necrosante, alteração de paladar e infecções das glândulas salivares (Aragoneses et al., 2021; Bhujel et al., 2021; Cuevas-Gonzalez et al., 2021; Orilisi et al., 2021; Tuter et al., 2022; Di Spirito et al., 2022; Erbas et al., 2022; Fakhruddin et al., 2022; Nijakowski et al., 2022; Sharma et al., 2022). Dentre as lesões orais, as úlceras são as mais relatadas, podendo ser encontradas, ainda, petéquias, máculas avermelhadas, sangramentos, língua geográfica, angina bolhosa, lesões vesículo-bolhosas causadas pelo vírus da herpes simples, candidíase e lesões semelhantes a eritema multiforme (Amorim Dos Santos et al., 2021; Brandini et al., 2021; Soares et al., 2022).

Os sítios anatômicos mais comumente afetados são relatados em algumas revisões sistemáticas. A língua é um dos locais mais acometidos pelas lesões orais (Hamed et al., 2021; Batista et al., 2022; Di Spirito et al., 2022; Reis et al., 2022). Di Spirito e colaboradores (2022) observaram que após a língua, a região bucal e labial, mucosa palatina e gengiva eram os locais mais encontrados em associação às lesões orais, dentre um total de 546 casos. A idade média dos pacientes afetados e o tempo de

permanência da lesão estão em torno de 75 anos e 15 dias, respectivamente (BATISTA et al., 2022).

Batista e colaboradores (2022) avaliaram 38 pacientes internados em UTI por COVID-19. Destes, 16 apresentaram lesões orais, sendo as úlceras as mais prevalentes. Dos pacientes com lesões orais, a média de estadia em UTI foi de 15 dias. Hipertensão arterial sistêmica e diabetes foram as condições sistêmicas mais encontradas. Todos os pacientes receberam corticóides e antibióticos.

Inicialmente, algumas hipóteses foram propostas para o desenvolvimento de lesões orais: 1) o vírus pode interagir com células da mucosa direta ou indiretamente e essas interações entre o vírus e as células epiteliais do hospedeiro podem prejudicar a integridade do tecido e causar a lesão; 2) reações desfavoráveis a medicamentos usados para tratar infecções virais podem facilitar o surgimento de lesões como herpes simples e candidíase; 3) as lesões também podem ser causadas por desregulação imunológica e coinfeção por doenças oportunistas por fungos, bactérias ou outros tipos de vírus principalmente durante o período de internação; 4) as lesões bucais poderiam estar relacionadas a problemas psicológicos, fatores como estresse relacionados ao trabalho ou limitação da interação social (Orilisi et al., 2021; Hussein et al., 2023).

Idade avançada e gravidade da doença COVID-19 parecem ser os fatores mais comuns que predizem a gravidade das lesões bucais nesses pacientes. A falta de higiene oral, infecções oportunistas, estresse, doenças subjacentes (diabetes mellitus, imunossupressão), trauma (secundário à intubação), comprometimento vascular e resposta hiperinflamatória secundária ao COVID-19 podem ser os fatores predisponentes mais importantes para o desenvolvimento de lesões bucais em pacientes com COVID-19 (Iranmanesh et al., 2021).

A latência das manifestações orais, desde o início dos sintomas varia em torno de dois dias antes início dos sintomas sistêmicos até 70 dias após esses sintomas (Reis et al., 2022; Fakhruddin et al., 2022). Uma vez que as características clínicas das lesões vistas em COVID-19 são altamente heterogêneas, os tratamentos diferem consideravelmente na literatura. Algumas estratégias terapêuticas, como enxaguatórios bucais, medicamentos tópicos ou sistêmicos (antifúngicos, antibióticos, antivirais, corticóides) e terapia de fotobiomodulação (PBMT) tem sido usada para tratar essas lesões orofaciais, apresentando eficácia variada. (Baeder et al., 2021; Brandão et al., 2021; De Paula Eduardo et al., 2021; Teixeira et al., 2021; Berlingieri et al., 2022; Fakhruddin et al., 2022; Sachet et al., 2022).

A característica histopatológica dessas lesões erosivas e ulcerativas é a vacuolização de células epiteliais orais, que, à semelhança das alterações microscópicas observadas em outras infecções por vírus epiteliotrópicos, incluindo aqueles pertencentes à família Herpesviridae, poderia constituir o epifenômeno do efeito citopático direto operado pelo SARS-CoV-2 (Di Spirito et al., 2022). Fenômenos necróticos, leucocitose e ativação de células de Langerhans também foram descritas no epitélio oral. No tecido conjuntivo subjacente, semelhante às biópsias cutâneas e pulmonares, múltiplos microtrombos com consequente oclusão parcial ou total de vasos de pequeno e médio calibre foram descritos, juntamente com infiltração maciça de células inflamatórias em áreas perivasculares e locais periglandulares, bem como com distribuição liquenoide em forma de faixa e hiperplasia vascular e fibrose perivascular (Favia et al., 2021; Dos Santos et al., 2021; Silveira et al., 2022). Soares e colaboradores (2022) observaram, ainda, a ausência de HHV-1, HHV-2, CMV, *Treponema pallidum* e EBV determinados por hibridização in situ. Já a positividade para a proteína spike do SARS-CoV-2 foi relatada (Soares et al., 2022)

1.3 Laserterapia de baixa potência e fotobiomodulação

A PBMT, do inglês photobiomodulation therapy, promove alterações fotoquímicas nos tecidos-alvo sem que ocorra perda estrutural, através da manipulação das atividades moleculares e celulares de um tecido irradiado pela energia fotônica de uma fonte de luz não ionizante (interação luz-tecido biológico), que gera um efeito terapêutico não térmico (Freitas et al., 2015; Hanna et al., 2020). A PBMT é uma modalidade não invasiva, que possui efeitos analgésico, anti-inflamatório e de biomodulação, já sendo amplamente usada na odontologia como prevenção e tratamento das mucosites orais. Assim, visando o processo de cicatrização das lesões orais em pacientes COVID, esta terapia pode constituir uma importante ferramenta de baixo custo e não invasiva, refletindo, inclusive, na qualidade de vida durante a internação desses pacientes.

No caso de minimizar essas manifestações secundárias causadas pela infecção pelo Sars-CoV-2, a PBMT surge como uma ferramenta prática e se caracteriza por não ser invasiva aos tecidos biológicos, que através de um comprimento de onda

(vermelho ou infravermelho) estimula respostas ao tecido lesionado promovendo efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e cicatrizantes. A fotobiomodulação é capaz de regular as defesas antioxidantes e reduzir o estresse oxidativo (Cassol-Spanemberg et al., 2016).

Alguns estudos relataram a aplicabilidade da PBMT em casos de lesões orais causadas por SARS-CoV-2 (Brandão et al., 2021; Baeder et al. 2021; De Paula et al., 2021; Teixeira et al., 2021; Berlingieri et al., 2022; Sachet et al., 2022). A PBMT age reduzindo a concentração de moléculas sinalizadoras como fator nuclear kappa beta e fator de necrose tumoral alfa e inibe a prostaglandina E2, ciclooxigenase-2 e interleucina 1 beta, o que resulta diretamente em analgesia e atenuação do processo inflamatório (Ramires et al., 2021). Brandão et al. (2021), após não observar melhora nas lesões vesiculares com o uso de terapia antiviral com aciclovir intravenoso (250 mg), 3 vezes ao dia por 7 dias, fez uso da PBMT (Twin Flex, MMOptics, São Carlos, Brasil) com o protocolo terapêutico para mucosite oral, por 10 segundos por local, operando em um comprimento de onda de 660 nm, 40 mW de potência média, 0,04 cm² de área do feixe, irradiância de 1 W/cm², 0,4 J de energia e 10 J/cm² de fluência, aplicado por 10 dias consecutivos. Houve relato de melhora da queixa álgica do paciente no segundo dia de aplicação e resolução total da lesão em 11 dias.

Pacheco e colaboradores (2022) buscaram avaliar, por meio de uma revisão sistemática que incluiu 5 artigos com 11 casos no total, a PBMT e aPDT (Antimicrobial Photodynamic Therapy) como estratégias terapêuticas para regressão de lesões orais e sintomas dolorosos. Os resultados mostram favorecimento ao uso associado de PBMT com aPDT ($p=0,004$), e o uso isolado de PBMT com resultado significativo ($p=0,005$) e com bom intervalo de confiança em lesões ulcerativas, áreas herpéticas, aftosas, eritematosas, petéquias além de áreas necróticas.

Os potenciais efeitos positivos da PBMT na regeneração de tecidos danificados de pacientes com COVID-19 foram destacados em relatos de casos na literatura. Nos casos relatados, a introdução da PBMT pelos seus efeitos analgésicos, moduladores da inflamação e reparadores pode ter ajudado a reduzir a dor e a acelerar o processo de cicatrização. Os protocolos de aplicação da fotobiomodulação são bastantes variados e incluem a incidência de energia de 0,4J a 2J, no comprimento de onda de 660 nm, em lesões ulceradas. Os protocolos mais relatados são os que utilizam 1J e 2J de aplicação, por 10 segundos e 20 segundos respectivamente, no comprimento de onda

vermelho, nas lesões bucais (Baeder et al., 2021; Brandão et al., 2021; De Paula Eduardo et al., 2021; Garcez et al., 2021; Ramires et al., 2021; Teixeira et al., 2021; Berlingieri et al., 2022; Sachet et al., 2022). Outros estudos que avaliaram a eficácia de protocolos de fotobiomodulação para o tratamento de herpes simples e mucosite oral ressaltam que protocolos de 1J e 2J, no comprimento de onda vermelho, possui eficácia (ZANIN et al., 2010; ZANELLA et al., 2022). Baseado nesses protocolos de fotobiomodulação e visando avaliar a superioridade de algum deles, esse estudo buscou compará-los por meio do primeiro ensaio clínico randomizado duplo-cego em pacientes COVID-19.

2 JUSTIFICATIVA

Diante do cenário de pandemia, diversas evidências foram apresentadas ao mundo sobre o curso clínico da doença, bem como suas possibilidades de tratamento e prevenção. Sua manifestação clínica é diversa e multiorgânica, afetando, inclusive, a cavidade oral. Inúmeras manifestações orais foram relatadas na literatura, desde o surgimento da disgeusia e perda de paladar até o aparecimento de úlceras e petéquias em cavidade oral (Aragoneses et al., 2021; Bhujel et al., 2021; Cuevas-Gonzalez et al., 2021; Orilisi et al., 2021; Tuter et al., 2021; Di Spirito et al., 2022; Erbas et al., 2022; Fakhruddin et al., 2022; Nijakowski et al., 2022; Sharma et al., 2022), tornando imprescindível a presença do cirurgião-dentista para avaliação e tratamento dessas lesões bucais.

A presença de lesões bucais em pacientes hospitalizados afeta diretamente a qualidade de vida, devido a presença de úlceras dolorosas e quadros de odinofagia. Isso afeta, inclusive, o tempo de internação, aumentando o prazo para recuperação total do paciente e, assim, aumentando os custos da internação hospitalar, como já foi visto em pacientes oncológicos apresentando mucosite oral (Campos et al., 2020; Lopes Martins et al., 2021).

A terapia de fotobiomodulação é uma modalidade não invasiva, que possui efeitos analgésico, anti-inflamatório e de biomodulação, já sendo amplamente usada na odontologia como prevenção e tratamento das mucosites orais. Assim, visando potencializar o processo de cicatrização das lesões orais em pacientes COVID e diminuir o tempo de cicatrização dessas lesões, esta terapia pode constituir uma importante ferramenta de baixo custo e não invasiva, refletindo, inclusive, na qualidade de vida durante a internação desses pacientes. Porém, não há uma padronização dos protocolos aplicados. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho visa comparar dois protocolos de fotobiomodulação nas lesões bucais de pacientes hospitalizados com COVID-19.

3 HIPÓTESES

1.1 HIPÓTESE I:

H0 = A severidade das alterações bucais em pacientes COVID-19 não sofre benefício do tratamento com fotobiomodulação

H1 = A severidade das alterações bucais em pacientes COVID-19 sofre benefício do tratamento com fotobiomodulação

1.2 HIPÓTESE II:

H0 = Não há superioridade de um dos protocolos de fotobiomodulação aplicados nas lesões bucais de pacientes com COVID-19.

H1 = Há superioridade de um dos protocolos de fotobiomodulação aplicados nas lesões bucais de pacientes com COVID-19.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- Avaliar a eficácia terapêutica da fotobiomodulação nas lesões bucais de pacientes hospitalizados com COVID-19.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar a incidência de lesões bucais em pacientes hospitalizados por COVID-19 e categorizá-las;
- Avaliar os fatores de risco associados à presença de lesões bucais dos pacientes com COVID 19;
- Comparar dois diferentes protocolos de tratamento com fotobiomodulação em lesões bucais dos pacientes diagnosticados e hospitalizados com COVID 19;
- Correlacionar o tempo de cicatrização das lesões bucais com dois diferentes protocolos de tratamento de laserterapia de baixa potência;

5 CAPÍTULO

Esta dissertação está baseada no Artigo 46, do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, que regulamenta o formato alternativo para trabalhos de conclusão de mestrado e doutorado (dissertações e teses) e permite a inserção de artigos científicos de autoria do candidato.

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza protocolado com número 4.950.592 (ANEXO I). Serão respeitados todos os aspectos éticos expressos na Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde /Ministério da Saúde, que traz as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisas com seres humanos e em conformidade com a norma do CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa)(Anexo).

Desta forma, a presente dissertação é composta por um artigo científico redigido de acordo com a revista científica escolhida.

5.1 Capítulo 1

“Efeito terapêutico da fotobiomodulação nas lesões bucais de pacientes hospitalizados com covid-19” (*Photobiomodulation (PBMT) in oral lesions of patients infected by Sars-Cov-2: comparing two protocol study in a double-blind, randomized controlled clinical trial.*).

Este artigo seguiu as normas de publicação do periódico: *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* (ISSN: 1572-1000)

Resumo

Introdução: As manifestações orais em pacientes positivos para COVID-19 são amplamente relatadas na literatura, sendo as úlceras orais as lesões bucais mais encontradas. A laserterapia se apresenta como um tratamento para tais lesões por seus efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e cicatrizantes. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi o de comparar dois diferentes protocolos de fotobiomodulação nas lesões bucais de pacientes hospitalizados com COVID-19. **Materiais e métodos:** Um estudo observacional dividido em duas fases, uma transversal retrospectiva e descritiva (avaliação da prevalência de lesões bucais em tecido mole) e uma intervencionista (avaliação da influência da fotobiomodulação no reparo das lesões orais em tecido mole) foi realizado, que incluiu pacientes diagnosticados com COVID-19 e acima de 18 anos em tratamento no Hospital Geral de Fortaleza (HGF). Os pacientes selecionados foram submetidos à laserterapia, após randomização para aplicação do protocolo A (1J, V, ponto a ponto, sem espaçamento) ou protocolo B (2J, V, com espaçamento de 1 cm). Dados clínico-patológicos como idade, tempo de internação, estadiamento de gravidade da doença, comorbidades, terapêutica medicamentosa em uso, utilização ou não de ventilação mecânica, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, proteína C reativa, D-dímero, tipo de lesão oral e conduta foram coletados. A avaliação da cicatrização das lesões bucais com a fotobiomodulação foi realizada diariamente, à beira-leito, por meio dos seguintes parâmetros: pontos aplicados, melhora ou piora em relação ao dia anterior e escore de severidade da lesão. Os dados foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual ou média e desvio-padrão e comparados por meio dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson e t de Student e ANOVA/Bonferroni, respectivamente. **Resultados:** Cento e noventa dois pacientes foram incluídos na pesquisa, sendo a grande maioria das lesões bucais encontradas em pacientes do estado crítico e grave ($p=0,009$). Antibioticoterapia também esteve relacionada a maior frequência de manifestações ($p=0,020$), bem como a ventilação mecânica ($p=0,009$). Das lesões avaliadas, as úlceras foram as mais prevalentes (30,2%). Ambos os protocolos de fotobiomodulação se mostraram eficazes na cicatrização dessas lesões, tendo o protocolo A apresentado superioridade em relação ao protocolo B.

Palavras-chave (DeCS): COVID-19; Úlceras orais; Terapia com Luz de Baixa Intensidade

Abstract

Introduction: Oral manifestations COVID-19 patients are widely reported in the literature, with oral ulcers being the most common oral lesions. Laser therapy is a treatment for such injuries due to its analgesic, anti-inflammatory and healing effects. Therefore, the aim of the present study was to compare two different photobiomodulation protocols in the treatment of oral lesions of patients hospitalized with COVID-19.

Materials and methods: An observational study divided into two phases, a retrospective and descriptive cross-sectional (evaluation of the prevalence of oral soft tissue lesions) and an interventional one (evaluation of the influence of photobiomodulation on the repair of oral soft tissue lesions) was carried out, which patients diagnosed with COVID-19, over 18 years of age, undergoing treatment at the Hospital Geral de Fortaleza (HGF) were included. The selected patients underwent laser therapy, after randomization to the application of protocol A (1J/cm², R, point to point, without spacing) or protocol B (2J/cm², R, with a spacing of 1 cm). Clinicopathological data such as age, length of stay, disease severity, comorbidities, therapeutic medications in use, use or not of mechanical ventilation, hemoglobin, leukocytes, platelets, C-reactive protein, D-dimer, type of oral lesion and conduct were collected. The assessment of the healing of oral lesions with photobiomodulation was carried out daily, at the bedside, using the following parameters: applied points, improvement or worsening in relation to the previous day and injury severity score. Data were expressed as absolute frequency and percentage or mean and standard deviation and compared using Fisher's exact test or Pearson's chi-square and Student's t and ANOVA/Bonferroni, respectively. Results: One hundred and ninety-two patients were included in the research, with the vast majority of oral lesions found in critical and severe patients (p=0.009). Antibiotic therapy was also related to a higher frequency of manifestations (p=0.020), as well as mechanical ventilation (p=0.009). Of the injuries evaluated, ulcers were the most prevalent (30.2%). Both photobiomodulation protocols proved to be effective in healing these injuries, with protocol A showing superiority in relation to protocol B.

Keywords (DeCS): COVID-19; Oral ulcers; Low-Level Laser Therapies.

Introdução

A doença COVID-19 é uma infecção do trato respiratório superior, cuja primeira fase dura aproximadamente 5-7 dias. Os sintomas da doença não grave são os mesmos do resfriado comum. As queixas mais comuns são febre, tosse, e desconforto respiratório e, menos frequentemente, distúrbios gastrointestinais. Além disso, há relatos de alterações do paladar e distúrbios olfativos documentados nesse período [1]. A segunda fase ocorre na segunda semana de doença e envolve infecção dos pulmões. Em casos críticos a graves, pneumonia viral, insuficiência respiratória hipoxêmica e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) estão presentes, sendo a insuficiência respiratória hipoxêmica o motivo mais comum de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) [1,2].

À medida que a doença avança, manifestações de outros órgãos podem estar presentes, como inflamação do miocárdio, podendo progredir posteriormente para inflamação sistêmica com risco de vida, devido à reação imunológica fisiológica do sistema imune inato que pode causar uma liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas [1,3]. A cavidade oral também é afetada tendo sido descritas diversas manifestações bucais que variam desde alteração de paladar à úlceras orais [4-12].

Alguns estudos começaram a levantar a hipótese que o SARS-CoV-2 se liga a receptores como o da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente em diversos órgãos humanos. Alta expressão de ECA2 foi identificada nos pulmões, esôfago, íleo, cólon, rim, miocárdio, bexiga, e, mais recentemente, na mucosa oral [13, 14].

A interação entre SARS-CoV-2 e ECA2 pode interromper a função dos queratinócitos orais e do revestimento epitelial dos ductos das glândulas salivares, resultando em úlceras orais dolorosas [15]. Algumas dessas lesões podem ser atribuídas a outras causas além dos efeitos diretos do SARSCoV-2, como reações a drogas e lesões causadas por trauma no momento da intubação. Apesar disso, há evidências crescentes de que um número substancial de lesões na COVID-19 esteja diretamente relacionado com o quadro patológico da doença [4].

Diversas revisões sistemáticas categorizaram essas manifestações. As principais manifestações orais relatadas são xerostomia, lesões semelhantes a úlceras aftosas,

úlceras, despapilação da língua, gengivite necrosante, alteração de paladar e infecções das glândulas salivares [4-12]. Dentre as lesões orais, as úlceras são as mais relatadas. Alguns estudos relataram a aplicabilidade da fotobiomodulação (PBMT) em casos de lesões orais causadas por SARS-CoV-2 [16-22]. A PBMT age reduzindo a concentração de moléculas sinalizadoras como fator nuclear kappa beta e fator de necrose tumoral alfa e inibe a prostaglandina E2, ciclooxigenase-2 e interleucina 1 beta, o que resulta diretamente em analgesia e atenuação do processo inflamatório [20, 21].

Os protocolos de PBMT para o tratamento de lesões bucais em pacientes diagnosticados com COVID-19 são bastante variados. Os mais utilizados se baseiam na incidência de 1J ou 2J, no comprimento de onda de 660 nm, durante 10 segundos e 20 segundos, respectivamente [20-24]. Outros estudos que avaliaram a eficácia de protocolos de fotobiomodulação para o tratamento de herpes simples e mucosite oral ressaltam que protocolos de 1J e 2J, no comprimento de onda vermelho, possui eficácia [25, 26]. Baseado nesses protocolos de fotobiomodulação e visando avaliar a superioridade de algum deles, esse estudo buscou compará-los por meio do primeiro ensaio clínico randomizado duplo-cego em pacientes COVID-19 internados em Unidades de Terapia Intensiva.

Materiais e métodos

Desenho do estudo e Considerações Éticas

Trata-se de um estudo observacional dividido em duas fases, uma fase transversal retrospectiva e descritiva (avaliação da prevalência de lesões orais em tecido mole) e uma fase intervencionista (avaliação da influência da fotobiomodulação no reparo das lesões orais em tecido mole), na qual foram comparados dois protocolos de tratamento de laserterapia em pacientes acometidos por COVID-19 que apresentaram lesões bucais.

Foram coletados dados clínico-patológicos e laboratoriais para a correlação de gravidade da doença COVID e o aparecimento de lesões orais.

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) protocolado com número 4.950.592 (ANEXO I). Foram respeitados todos os aspectos éticos expressos na Resolução nº 466 de 2012, do Conselho

Nacional de Saúde /Ministério da Saúde, que traz as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisas com seres humanos e em conformidade com a norma do CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa).

Participantes e cenário clínico: critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os pacientes diagnosticados com COVID-19, com idade igual ou superior a 18 anos, apresentando swab detectável para SARS-COV-2, em tratamento no Hospital Geral de Fortaleza, no período de agosto de 2021 a março de 2022. Aqueles que foram transferidos para outro hospital antes da alta odontológica com consequente perda de acompanhamento foram retirados da amostra. Pacientes que não tivessem swab detectável para SARS-COV-2 foram excluídos.

Grupos de estudo e protocolo experimental

Após aceite pelos responsáveis em participar do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice I) foram coletados os dados clínico-patológicos (Apêndice II) e exames hematológicos (D-dímero, hemoglobina, plaquetas, leucócitos e PCR) (Apêndice II).

Os pacientes com diagnóstico de COVID-19 que apresentaram lesões orais ulceradas identificadas no primeiro dia de aparecimento (D0) foram selecionados e submetidos a dois protocolos de laserterapia. O equipamento usado na pesquisa foi o Laser Duo (comprimento de onda: 660nm; potência: 100 mW; área da ponteira: 0,03 cm²), MMOptics, cujo registro na ANVISA corresponde ao número 80051420022. O protocolo A (Apêndice III) consistiu na aplicação de 1J de energia, por 10 segundos, comprimento de onda vermelho, aplicados ponto-a-ponto ao longo das lesões. O protocolo B (Apêndice IV) baseou-se na aplicação de 2J, por 20 segundos, comprimento de onda vermelho, aplicados com um espaçamento de 1cm ao longo das lesões, assim ambos os grupos receberam a mesma quantidade de energia total sobre as lesões (Figura 1). Os protocolos foram baseados naqueles mais relatados na literatura e em estudos prévios para tratamento de mucosite oral e herpes simples [22-26]. Pacientes apresentando mais de uma lesão em cavidade oral foram submetidos ao mesmo protocolo de tratamento para todas as lesões. A frequência de aplicação do laser foi diária. O uso de

agentes locais como hemostáticos ou pó de hidrocoloide nas lesões sangrantes também foi registrado.

O equipamento usado na pesquisa foi o Laser Duo, MMOptics, cujo registro na ANVISA corresponde ao número 80051420022. Os riscos da terapia de fotomodulação são mínimos e incluem alterações visuais. Para completa segurança da equipe e dos pacientes, foram utilizados pelos profissionais diretamente em contato com o laser, óculos de proteção específicos que já compõe o equipamento adquirido, previamente, pelo setor de Odontologia do Hospital Geral de Fortaleza. As normas de biossegurança foram respeitadas por meio de lavagem dos óculos de proteção com água e sabão neutro, bem como a utilização de plástico insulfilm para isolamento do aparelho de laser, com o cuidado de deixar uma película de espessura fina na ponteira aplicadora para que não ocorra interferência na aplicação. Após uso em um paciente, foi realizado o descarte do plástico, bem como a descontaminação do aparelho com álcool 70%.

Os escores de severidade das lesões ulceradas foram classificados baseados na escala para mucosite preconizada pelo National Cancer Institute (NCI) que avalia as lesões e níveis de severidade conforme descrito: grau 0: sem alteração da mucosa; grau 1: eritema da mucosa; grau 2: reação pseudomembranosa focal (zonas e/ou áreas geralmente \leq que 1,5 cm de diâmetro e não contíguas); grau 3: reação pseudomembranosa confluyente (zonas e/ou áreas contíguas, geralmente $>$ que 1,5 cm de diâmetro); grau 4: necrose ou ulceração profunda pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão [27].

O exame clínico dessas lesões ulceradas foi realizado pelo pesquisador principal com o auxílio de lanterna, gaze e espátula de madeira, por meio de inspeção visual e palpação digital. A avaliação da cicatrização das lesões orais com a fotobiomodulação foi realizada diariamente, à beira-leito, por meio dos seguintes parâmetros: quantidade de pontos aplicados nas lesões, melhora ou piora em relação à aplicação do dia anterior baseados nos índices de escore de severidade e números de pontos aplicados, escore de severidade e tempo de tratamento com fotobiomodulação. Ao final, os dados de ambos os protocolos foram comparados.

Desfechos e análises de dados

Dados clínico-patológicos e laboratoriais de todos os participantes da pesquisa foram obtidos através de busca ativa e/ou prontuários e sistema VITAE. Os

dados foram registrados na ficha clínica padrão elaborada para fins desta pesquisa (APÊNDICE II).

Em relação à história médica pregressa e atual dos indivíduos estudados foram coletados: tempo de internação, resultado do exame *swab* para COVID 19, estadiamento de gravidade da doença, comorbidades, terapêutica medicamentosa em uso, utilização ou não de ventilação mecânica e dispositivo em uso, gasometria arterial do dia do exame, saturação de oxigênio admissional e porcentagem de comprometimento pulmonar contido em laudo radiográfico do raio X de tórax ou tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Também foram observados os exames hematológicos (D-dímero, hemoglobina, plaquetas, leucócitos e PCR).

Os pacientes foram classificados em assintomáticos, leves, moderados, graves e críticos de acordo com as diretrizes do National Institute of Health (NIH), baseado em Wu e McGoogan (2020). Foram considerados pacientes com sintomas leves aqueles que apresentam sintomas gripais, sem dispneia, com frequência respiratória normal, saturação de oxigênio maior e/ou igual a 96%, sem alterações nas imagens de raio X torácico ou TCAR pulmonar. Os pacientes moderados foram aqueles que apresentam tosse, dispneia a esforços físicos, frequência respiratória entre 20 e 30, saturação de oxigênio entre 94 e 95% e imagem radiográfica ou tomográfica apresentando comprometimento pulmonar menor que 50%. Os pacientes graves apresentavam dispneia sem esforços físicos, frequência respiratória maior ou igual a 30, saturação de oxigênio menor que 93% e laudo da imagem radiográfica ou tomográfica apresentando comprometimento pulmonar maior que 50%. Por fim, os pacientes considerados como críticos foram os que evoluíram para uma insuficiência respiratória grave, choque circulatório e/ou disfunção múltipla de órgãos [28].

Randomização

Os pacientes foram aleatoriamente divididos nos dois grupos de protocolos de tratamento de laserterapia em pacientes COVID e a aleatorização (simples) foi realizada por um colaborador utilizando o comando `=aleatório()` do Microsoft Excel (Microsoft Corporation®). Após a aleatorização, os números de randomização foram impressos em envelopes lacrados com a identificação de qual grupo fazia parte no

seu interior e foram abertos unicamente pelo pesquisador principal do estudo no momento da aplicação do tratamento. Ao final, os grupos de pacientes submetidos ao protocolo A e ao protocolo B foram comparados para a avaliação da cicatrização entre os grupos.

Análise estatística

Os dados foram tabulados em uma planilha base no Microsoft Excel e exportados para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20.0 para Windows, no qual as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95%. Foram calculados a frequência absoluta e o percentual de cada dado, e em seguida, associados com a presença de lesões orais em pacientes com COVID 19 por meio dos testes de Fisher ou qui-quadrado de Pearson. Variáveis com $p < 0,200$ foram submetidas a modelo de regressão logística multinominal (análise multivariada).

Resultados

Perfil epidemiológico e associação com a presença de lesões orais

Um total de 198 pacientes foram avaliados e 192 incluídos na pesquisa. Destes, 150 (78,1%) se classificavam no estágio crítico e grave (Tabela 1). A maior prevalência de lesões orais foi encontrada nesse grupo, quando comparados aos pacientes moderados ($p=0,009$).

A maioria dos pacientes apresentava idade superior a 51 anos (63%, $n = 121$) e eram do sexo masculino (57,8%, $n = 111$).

Quanto ao tempo de internação, a variação foi de 0 até >21 dias, 75 (39.1%) pacientes ficaram até 7 dias, 75 (39.1%) pacientes entre 7 e 21 dias, apenas 42 (21.9%) permaneceram em internação hospitalar por mais 21 dias. Ainda, nos exames complementares, foi observado que 74 (38,5%) pacientes apresentavam comprometimento pulmonar entre 0-25% de acordo com os laudos dos exames de imagem, 166 (86.9%) com os parâmetros de hemoglobina <12 e, aproximadamente metade da amostra (50,9%), apresentavam leucocitose (leucócitos >11.000). O D-dímero <10 apresentou associação significativa para o desenvolvimento de manifestações orais (Tabela 2).

Na tabela 3 é possível verificar o perfil sistêmico dos pacientes. A maior parte da amostra (77,1%) tinha pelo menos uma comorbidade, sendo a hipertensão arterial sistêmica, a mais prevalente. Não houve correlação das manifestações orais com as comorbidades.

O uso de corticoides e anticoagulantes não foi associado à prevalência das lesões orais (Tabela 4). No entanto, a antibioticoterapia (46,9%) foi estatisticamente significativa em relação à presença de lesões orais, sem nenhuma associação com algum antibiótico específico (Tabela 4).

A maioria dos pacientes (88,5%) se encontrava em uso de ventilação mecânica (VM). Aqueles que passaram mais de 7 dias em uso de VM (22,4%) apresentaram um aumento da frequência das manifestações orais (Tabela 5).

Na análise multivariada (Tabela 6), ao compararmos as quatro variáveis que estão relacionadas à presença de manifestações bucais, observamos que o D-dímero abaixo de 10 aumenta em 2,84 vezes a prevalência dessas manifestações.

Caracterização das manifestações orais e comparação dos protocolos de tratamento com PBMT

As manifestações orais foram encontradas em 98 pacientes (51%), sendo as ulcerações as mais frequentes (30,2%), seguidas por petéquias (17,7%) e sangramento (15,7%). A localização mais acometida foi o lábio inferior (20,3%), seguido por lábio superior (15,1%). A maioria das lesões se manifestou em mais de um sítio anatômico (26,6%). Dos 58 pacientes que apresentaram ulcerações, 36 (18,75%) foram identificados no D0 de aparecimento das lesões ulceradas e, dessa forma, foram submetidos à laserterapia de baixa potência para auxílio na cicatrização dessas lesões (Tabela 7).

Dos pacientes submetidos ao tratamento com PBMT, a maioria era do sexo masculino (66,6%) e a média de idade foi de 50 anos. O tempo de tratamento com PBMT dos pacientes selecionados variou de 2 a 33 dias até completa cicatrização. O lábio superior foi o local mais afetado pelas lesões ulceradas selecionadas para tratamento com PBMT. Dos 36 pacientes em tratamento com PBMT, 26 (72,2%) evoluíram a óbito e a grande maioria se classificava em estado crítico (91,7%).

Os grupos A e B não apresentaram diferenças em nenhuma das características iniciais estudadas (Tabelas 8 e 9). O tempo de tratamento das lesões em pacientes do protocolo A teve uma média de 6,4 dias e o do protocolo B de 7,38 dias, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 9). Os pacientes do grupo B apresentaram menores escores de severidade da lesão do que os pacientes do grupo A, porém não houve variação significativa no status da lesão em relação à avaliação anterior nos dois grupos ($p=0,059$). O grupo A apresentou menor frequência de piora da lesão em algum momento que o grupo B ($p=0,036$). Não houve diferença no agente local, hemostático ou pó de hidrocoloide, utilizado entre os dois grupos ($p=0,327$) e a diferença média do número de pontos foi de $0,96\pm 0,14$ pontos ($p<0,001$) (Tabela 10).

Nos dias 1 ($p=0,049$), 3 ($p=0,003$) e 4 ($p=0,021$) o grupo B apresentou escores de severidade da lesão significativamente menores. Da mesma forma nos quatro primeiros dias ($p<0,05$) o número médio de pontos de aplicação de laser foi significativamente menor no grupo B (Tabela 11).

A diferença média entre o número de pontos aplicados foi em torno ponto. No entanto, como o protocolo B leva metade dos pontos do protocolo A, a diferença seria de 1.36 pontos, ou seja, as lesões submetidas ao protocolo B receberam em média 0.4 pontos a mais que as lesões A, o que denota que, apesar dos escores de severidade da lesão serem menores, a extensão das lesões, medida indiretamente por meio do número de pontos aplicados, era maior no grupo B. Ambos os grupos apresentaram melhora da lesão a partir do dia 4.

Na análise intragrupo, foi observado que ambos os grupos apresentaram melhora da lesão a partir de D4, mas enquanto no grupo A houve redução dos escores de severidade da lesão a partir de D5 ($p=0,012$), no grupo B a variação dos escores de severidade ao longo do protocolo não foi significativa ($p=0,891$) (Tabela 12).

Foi realizada uma breve revisão da literatura acerca dos protocolos de fotobiomodulação utilizados para o tratamento de lesões bucais em pacientes diagnosticados com COVID-19 por meio dos descritores “Low Level Laser Therapy”, “COVID-19” e “Oral Manifestations” na base de dados Pubmed. Os protocolos são bastante variados, tanto em relação ao uso do aPDT associado, bem como à quantidade de energia aplicada. A aplicação de energia variou desde 0,4J por ponto a 9J, nos comprimentos de 606 nm e 808 nm, respectivamente. Os protocolos mais adotados de

fotobiomodulação são aqueles que utilizam 1J ou 2J no comprimento de onda de 660 nm (Tabela 13).

Discussão

O presente estudo buscou avaliar a prevalência de lesões bucais associadas a COVID-19 e seus fatores de risco, bem como comparar dois protocolos de tratamento dessas lesões com fotobiomodulação. As lesões ulceradas são as mais prevalentes e fatores de risco como antibioticoterapia, presença de ventilação mecânica e estadiamentos grave e crítico foram significativamente associados à presença dessas lesões. A fotobiomodulação se apresentou como uma terapia eficaz no auxílio da cicatrização das úlceras.

Batista e colaboradores (2022) buscaram avaliar, através de um estudo observacional, a prevalência de lesões orais em pacientes com COVID-19 que estavam internados em UTI. Todos os pacientes foram classificados com o estágio severo da doença, conforme os parâmetros de saturação de oxigênio $<94\%$, frequência respiratória ≥ 30 respirações/min e infiltração pulmonar visualizada em exames de imagem $> 50\%$, ou ainda em estado crítico, quando apresentavam insuficiência respiratória, choque e disfunção de órgão. Foi observado que 42,1% dos 38 pacientes apresentavam lesões orais. A idade média desses pacientes foi de 75 anos, o tempo de internação em UTI foi de 15 dias e hipertensão e diabetes foram as condições pré-existentis mais encontradas [29, 30]. O perfil dos pacientes avaliados é bem similar ao do presente estudo, no qual foi verificada uma prevalência de 51% de manifestações orais em 192 pacientes avaliados, com a média de idade acima de 50 anos naqueles que apresentavam lesões orais e tempo de internação de 7 a 21 dias, em média. Ainda, a hipertensão também foi a condição sistêmica com maior frequência nos pacientes com lesões orais e COVID-19. Apesar da presença de pelo menos uma condição sistêmica agravar o quadro da doença, aumentando o risco de hospitalização e de óbito [31], esse não foi um fator significativo para o desenvolvimento de lesões orais.

Longos períodos de internação podem aumentar significativamente o risco de desenvolvimento de lesões orais [29, 32]. Na amostra desse trabalho, os pacientes foram classificados nos estadiamentos moderados, graves e críticos, sendo 78,1% encontrados em estágios graves e críticos e estes apresentaram maior prevalência de

manifestações bucais quando comparados aos pacientes do estágio moderado ($p=0,009$). O maior tempo de internação está associado a maior gravidade do quadro geral da doença, o que está de acordo com os achados da pesquisa que englobou a maioria dos pacientes nos estágios críticos e graves da doença. Liu e colaboradores (2020) observaram que idosos são mais propensos a apresentar manifestações orais graves da COVID-19 o que corrobora o fato de 121 (63%) pacientes da pesquisa apresentavam idade acima de 51 anos [33].

O uso de corticóides, anticoagulantes e antibióticos foi amplamente descrito como tratamento para a doença COVID-19. Apesar dos corticoides serem fatores bem conhecidos que podem levar à imunossupressão e à reativação do herpesvírus humano (HSV) que se manifestam como úlceras herpéticas [32], não foi observada associação dessa classe de medicamentos com as lesões orais. No entanto, o uso de antibióticos ($p=0,020$) apresentou relevância estatística com a ocorrência de lesões orais. Levando em consideração o potencial de co-infecções que ocorrem, já comprovado com a presença de microrganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterococcus fecalis* em cultura de swabs de nasofaringe e linguais [34], o uso antibióticos pode aumentar a desregulação imunológica.

Ao relacionar marcadores laboratoriais com a severidade da doença COVID-19, Chen et al. (2021) ressaltou que os níveis de PCR, D-dímero e LDH foram significativamente maiores nos casos graves/críticos quando comparado aos casos leves/moderado [35]. O nível de dímero D é uma das medidas utilizadas em pacientes para detectar trombose. Estudos relataram um aumento nas concentrações de dímero D e fibrinogênio nos estágios iniciais da doença COVID-19, e um aumento de 3 a 4 vezes nos níveis de D-dímero está associado a um mau prognóstico [36]. No presente estudo, o D-dímero se comportou como um fator de risco e estando abaixo de 10 aumenta em 2,84 vezes a prevalência de manifestações bucais. No entanto, os diferentes períodos da coleta desse exame pode ter tido influência nesse resultado, visto que algumas coletas foram realizadas na admissão do paciente e outras durante o surgimento e tratamento das lesões orais.

Um estudo publicado em fevereiro de 2022, avaliou a utilidade do D-dímero como marcador preditivo de mortalidade em pacientes com COVID-19 hospitalizados durante a primeira onda na Itália. Os resultados sugerem que o valor preditivo do D-dímero sozinho foi moderado, mas a adição de D-dímero a um modelo contendo características clínicas básicas não levou a nenhuma melhora significativa no

desempenho do modelo [36]. Dos 36 pacientes da presente pesquisa submetidos a laserterapia para a cicatrização de lesões orais, 26 evoluíram a óbito durante o tratamento. Embora os níveis de d-dímero não tenham apresentado correlação com a presença de lesões orais, os quadros críticos e graves dos pacientes manifestaram essa associação, o que explica que outros fatores em combinação devam ser levados em consideração.

Outro estudo publicado em março de 2022 avaliou a precisão diagnóstica do D-dímero ajustado por idade para prever o diagnóstico de embolia pulmonar em pacientes com suspeita de COVID-19 no Departamento de Emergência. Os resultados indicam que o uso do D-dímero ajustado por idade teve sensibilidade e especificidade semelhantes ao limiar absoluto mais sensível de 500 ng/mL para prever o diagnóstico de embolia pulmonar em pacientes com suspeita de COVID-19, principalmente nos ajustes realizados nos pacientes com idade superior a 50 anos [37]. No nosso estudo, tanto a idade como o D-dímero foram avaliados de forma isolada e não apresentaram estatísticas significantes, embora a maior parte da amostra fosse composta de pacientes com idade superior a 50 anos.

As revisões sistemáticas relatam que as úlceras orais foram as lesões mais frequentes nesse perfil de paciente [5, 6, 7, 9, 11]. Di Spirito et al (2022) verificaram uma frequência de úlceras em 48,96% dos casos relatados em 12 artigos selecionados. Essas úlceras não apresentavam características específicas (38,24%) ou eram descritas como aftosas (16,76%), eritema multiforme-like (1,89%) ou herpetiformes (1,07%). No presente estudo, as úlceras (30,2%) também foram as lesões mais prevalentes, não apresentando um padrão específico, em sua maioria. Máculas, petéquias e sangramentos foram outras lesões descritas na literatura igualmente encontradas nesse estudo. A língua é o local mais afetado conforme a literatura [9], representando cerca de 18% dos sítios mais acometidos em algumas revisões de literatura, sendo o lábio inferior a localização mais frequente em nosso levantamento. Essas lesões ulceradas diferem em quantidade, tamanho e aparência, tanto em lesões únicas quanto múltiplas. Alguns estudos não encontraram predileção anatômica intraoral específica, e uma proporção igual de lesões estava presente tanto na mucosa queratinizada quanto na mucosa não queratinizada [11].

Elamrousy e colaboradores (2021) avaliaram 124 pacientes com COVID-19 e encontraram uma prevalência de 90,3% de manifestações orais na amostra. Destes, 92,8% apresentaram úlceras orais com aspecto descrito como “semelhantes a aftas”. O

levantamento de medicamentos em uso, dentre os quais corticoides, anticoagulantes e antibióticos foram relatados, e comorbidades também foi avaliado, onde não foi encontrada correlação estatisticamente significativa com a manifestação de lesões orais. Nem todos os pacientes que apresentaram lesões orais receberam o mesmo tratamento para a COVID-19 [37]. A variedade de medicamentos e a falta de associação direta com comorbidades associadas à presença de lesões orais fortalece a teoria de que o curso da infecção por SARS-CoV-2 afeta adversamente a resposta imunológica e leva à alta liberação de mediadores inflamatórios responsáveis pelo desenvolvimento de muitas lesões orais, além de facilitar a co-infecção por agentes oportunistas.

As alterações vasculares vistas em biópsias das lesões orais com infiltrações linfocíticas profundas são argumentos levantados para a teoria de que essas lesões ocorreriam devido a mecanismos do próprio vírus e sua interação com os receptores ECA2 expressos na cavidade oral. Outras explicações para lesões orais em pacientes com COVID-19 incluem “coinfecção” com HSV ou agentes bacterianos como aqueles encontrados na gengivite necrosante aguda. Pelo menos 9 casos de reativação oral do HSV foram relatados na literatura; no entanto, apenas alguns tiveram resultados de testes definitivos para confirmar HSV e descartar SARS-CoV-2 [38]. Devido aos protocolos estabelecidos pelo próprio hospital no cenário pandêmico, os pacientes não foram testados quanto a sorologia para herpes simples, denotando esta uma limitação do presente estudo.

Outra hipótese a ser considerada no presente estudo é que as lesões orais possam ser causadas por traumas associadas à ventilação mecânica. Foi observada uma correlação dos pacientes que passaram mais do que 7 dias em ventilação mecânica e a presença de lesões orais ($p = 0,009$). Reaper et al. (2017) relataram que os pacientes com intubação orotraqueal estão em risco de desenvolver lesões por pressão na boca e lábios pelos tubos orotraqueais [39].

A PBMT demonstrou resultados favoráveis no tratamento das lesões orais associadas à COVID-19, seja em associação com a aPDT, seja isolada. Ramires et al (2021) relataram um caso no qual houve remissão total da lesão ulcerada em lábio inferior e superior em 4 dias com o uso de aPDT e PBMT, sem qualquer administração de medicamentos. Azul de metileno 0,01 % foi aplicado por 5 minutos, nos dois primeiros dias, com incidência de 9J/ ponto de luz vermelha. PBMT foi aplicada nos demais dias conforme o protocolo de 1J ponto a ponto [24]. Tal protocolo foi baseado em um relato anterior de infecção por citomegalovírus em um paciente com

comprometimento sistêmico [40].

Em uma série de 8 casos de úlceras, nos quais foi aplicado PBMT, que afetava pacientes em estágios leves, severos e moderados da doença, o tratamento foi considerado eficaz. O tempo de aplicação de laser variou de 5 a mais de 15 dias com a energia de 0,4J/ ponto aplicada. O padrão de úlceras necróticas semelhantes a HSV-1 foi observado nos casos mais graves de pacientes imunossuprimidos. A proteína-C reativa foi um dos parâmetros observados que variou desde 3,45 mg/dL a 23,4 mg/dL, nos casos em que a informação foi apresentada. HSV-1 foi confirmada em 3 casos que entraram em uso de aciclovir e PBMT. Houve 1 caso no qual não houve regressão da lesão, mesmo após a aplicação diária de PBMT durante 15 dias [17]. No caso da presente pesquisa com maior período de aplicação de laserterapia, o paciente foi submetido à aplicações diárias de laser com o protocolo de 2J com espaçamento de 1cm entre as aplicações durante 33 dias. Além disso, a PCR e D-dímero se encontravam em 168,14 e 2,47, respectivamente.

A PBMT e aPDT podem ser eficazes no tratamento de lesões orais de pacientes infectados pelo Sars-Cov-2 em curto período de tempo e o presente ensaio clínico corrobora os achados de Pacheco et al. (2022) que buscaram avaliar o uso de terapias fotodinâmicas nessas lesões orais. Os resultados da revisão sistemática mostram favorecimento ao uso associado de PBMT com aPDT ($p = 0,004$) com resultados de alívio dos sintomas dolorosos nas primeiras 24 horas e cicatrização da lesão em 4 dias [41]. Isso se deve ao potencial de inativar microrganismos, encontrados em co-infecções, através do uso de azul de metileno e luz vermelha. A amostra do nosso estudo era majoritariamente composta por pacientes que estavam internados em UTI, em estado grave, que necessitavam de atendimentos rápidos. Visto que a aPDT necessita de um maior tempo de aplicação, foi preferível o uso apenas da fotobiomodulação. Ainda, o escore de dor não pôde ser avaliado porque todos os pacientes encontravam-se sob sedação.

O uso isolado de PBMT também foi avaliado por Pacheco et al. (2022) demonstrando resultado ($p= 0,005$) significativo e com bom intervalo de confiança em lesões ulcerativas, áreas herpéticas, aftosas, eritematosas, petéquias e áreas necróticas [41]. Os alívios de sintomas dolorosos ocorreram entre 2 e 14 dias com cicatrização total da lesão [17, 18]. A regressão espontânea da lesão tende a ocorrer em períodos longos que ultrapassam 16 dias [18]. O nosso estudo avaliou dois protocolos de fotobiomodulação e a cicatrização das lesões ocorreu, em média, entre 6 e 7 dias,

independente do protocolo aplicado, demonstrando a eficácia da potencialização do processo de cicatrização.

Os protocolos de fotobiomodulação em casos de lesões orais associadas a COVID-19 são bem variados. Os parâmetros de PBMT mais frequentemente utilizados para cicatrização de feridas e analgesia se baseiam no comprimento de onda de 660 nm, potência de 100 mW, 1J de energia e 10s por ponto de aplicação (Tabela 13). Este é o primeiro ensaio clínico comparativo que buscou avaliar a cicatrização dessas lesões com o protocolo aplicado.

A maior discrepância entre os protocolos de fotobiomodulação ocorre na aplicação da aPDT. É possível observar que os protocolos variam tanto no tempo de aplicação do azul de metileno, como também na energia aplicada, que variou de 0,4J a 9J. Em relação aos protocolos da PBMT, também se observa uma grande variação. No entanto, a maioria dos protocolos, associados ou não à aPDT, aplicou a incidência de 1J de energia, apresentando resultados favoráveis, corroborando com o nosso estudo, no qual foi observada a superioridade do protocolo A (1J/cm², ponto-a-ponto) em relação ao protocolo B (2J, com espaçamento de 1cm entre os pontos).

A diferença média entre o número de pontos foi utilizada como uma forma de medir a extensão das lesões nos nossos protocolos. A diferença entre os dois grupos foi de aproximadamente 1 ponto. Visto que o protocolo B se baseia no espaçamento de 1 cm entre pontos, levando metade dos pontos do protocolo A, fica nítida a superioridade do protocolo de incidência ponto a ponto.

Como limitação desse estudo, ressalta-se a dificuldade no diagnóstico de lesões de base viral, como herpes simples, devido a logística instaurada no próprio hospital, um dos maiores hospitais de referência no atendimento de pacientes COVID-19, diante do cenário pandêmico que exigia tratamento eficaz emergencial da doença principal.

Ainda assim, a fotobiomodulação se apresentou como uma alternativa eficaz para o tratamento de lesões bucais em pacientes diagnosticados com COVID-19.

Conclusão

A maioria dos pacientes com COVID-19 respondeu de forma satisfatória a ambos os protocolos de PBMT no tratamento de lesões orais, apesar da alta heterogeneidade das manifestações.

O protocolo A, de 1J aplicado ponto-a-ponto, apresentou superioridade em relação ao protocolo B (2J com espaçamento de 1cm entre os pontos), com redução dos escores de severidade da lesão a partir de D5.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de lesões orais são o estadiamento grave e crítico, o uso de antibioticoterapia e a presença de ventilação mecânica.

Referências

1. Stratton CW, Tang YW, Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol*. 2021;93(3):1320-1342. doi:10.1002/jmv.26610
2. Long B, Carius BM, Chavez S, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022;54:46-57. doi:10.1016/j.ajem.2022.01.028
3. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Public Health*. 2021;9:711616. Published 2021 Sep 28. doi:10.3389/fpubh.2021.711616
4. Aragonese J, Suárez A, Algar J, Rodríguez C, López-Valverde N, Aragonese JM. Oral Manifestations of COVID-19: Updated Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:726753. Published 2021 Aug 25. doi:10.3389/fmed.2021.726753
5. Bhujel N, Zaheer K, Singh RP. Oral mucosal lesions in patients with COVID-19: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2021;59(9):1024-1030. doi:10.1016/j.bjoms.2021.06.011
6. Cuevas-Gonzalez MV, Espinosa-Cristóbal LF, Donohue-Cornejo A, et al. COVID-19 and its manifestations in the oral cavity: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(51):e28327. doi:10.1097/MD.00000000000028327
7. Orilisi G, Mascitti M, Togni L, et al. Oral Manifestations of COVID-19 in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12511. Published 2021 Nov 27. doi:10.3390/ijerph182312511
8. Tuter G, Yerebakan M, Celik B, Kara G. Oral manifestations in SARS-CoV-2 infection. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022;27(4):e330-e339. Published 2022 Jul 1. doi:10.4317/medoral.25259
9. Di Spirito F, Iandolo A, Amato A, et al. Prevalence, Features and Degree of Association of Oral Lesions in COVID-19: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(12):7486. Published 2022 Jun 18. doi:10.3390/ijerph19127486
10. Erbaş GS, Botsali A, Erden N, et al. COVID-19-related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2 patients: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2022;61(1):20-32. doi:10.1111/ijd.15889

11. Fakhruddin KS, Samaranayake LP, Buranawat B, Ngo H. Oro-facial mucocutaneous manifestations of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A systematic review. *PLoS One*. 2022;17(6):e0265531. Published 2022 Jun 1. doi:10.1371/journal.pone.0265531
12. Nijakowski K, Wyzga S, Singh N, Podgórski F, Surdacka A. Oral Manifestations in SARS-CoV-2 Positive Patients: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(8):2202. Published 2022 Apr 14. doi:10.3390/jcm11082202
13. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. Doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
14. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753-758. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138234
15. Chmielewski M, Załachowska O, Rybakowska W, et al. COVID-19 in dental care: What do we know?. *J Oral Microbiol*. 2021;13(1):1957351. Published 2021 Jul 29. doi:10.1080/20002297.2021.1957351
16. Sharma P, Malik S, Wadhwan V, Gotur Palakshappa S, Singh R. Prevalence of oral manifestations in COVID-19: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2022;32(6):e2345. doi:10.1002/rmv.2345
17. 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(2):e45-e51. doi:10.1016/j.oooo.2020.07.014
18. Baeder FM, Albuquerque ACL, Corazza PFL et al. Oral lesions in patients infected with SARS-CoV-2: a case series. *Res Soc Dev*. 2021; 10(4):e45410414349. doi.org/ 10.33448/rsd-v10i4.14349
19. Teixeira IS, Leal FS, Tateno RY, Palma LF, Campos L. Photobiomodulation therapy and antimicrobial photodynamic therapy for orofacial lesions in patients with COVID-19: A case series. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;34:102281. doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102281
20. Berlingieri G, Alvares CMA, Serrano RV, Palma LF, Campos L. Phototherapies for COVID-19-associated opportunistic oral infections. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;37:102678. doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102678
21. Sachet P, Rocha BA, Lima FS, et al. Management of orofacial lesions with antimicrobial photodynamic therapy and photobiomodulation protocols in

- patients with COVID-19: A multicenter case series. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;38:102743. doi:10.1016/j.pdpdt.2022.102743
22. de Paula Eduardo F, Gobbi MF, Bergamin LG, Migliorati CA, Bezinelli LM. Oral care and photobiomodulation protocol for the prevention of traumatic injuries and lip necrosis in critically ill patients with COVID-19: an observational study. *Lasers Dent Sci.* 2021;5(4):239-245. doi:10.1007/s41547-021-00144-9
 23. Garcez AS, Delgado MGT, Sperandio M et al (2021) Photobiomodulation, photomedicine and laser. *Surgery* 39(6):386–389. <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4977>
 24. Ramires MCCH, Mattia MB, Tateno RY, Palma LF, Campos L. A combination of phototherapy modalities for extensive lip lesions in a patient with SARS-CoV-2 infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;33:102196. doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102196
 25. Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(2):233-237. doi:10.1089/pho.2008.2242
 26. Zanella PA, Onuchic LF, Watanabe EH, et al. Photobiomodulation for Preventive Therapy of Recurrent Herpes Labialis: A 2-Year In Vivo Randomized Controlled Study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2022;40(10):682-690. doi:10.1089/photob.2022.0054
 27. National Institutes of Health et al. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2.0, Appendix IV. RTOG/EORTC Late radiation morbidity scoring scheme, 1999.
 28. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
 29. Batista AAF, Ramos KPP, Amaral MASD, et al. Oral lesions in patients with COVID-19 hospitalized in an intensive care unit: a case-series study. *Braz Oral Res.* 2022;36:e108. Published 2022 Aug 8. doi:10.1590/1807-3107bor-2022.vol36.0108
 30. Fakhruddin KS, Samaranyake LP, Buranawat B, Ngo H. Oro-facial mucocutaneous manifestations of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A

- systematic review. *PLoS One*. 2022;17(6):e0265531. Published 2022 Jun 1. doi:10.1371/journal.pone.0265531
31. Martynowicz H, Jodkowska A, Poręba R, Mazur G, Więckiewicz M. Demographic, clinical, laboratory, and genetic risk factors associated with COVID-19 severity in adults: A narrative review. *Dent Med Probl*. 2021;58(1):115-121. doi:10.17219/dmp/131795
 32. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A 6-Month Update. *J Dent Res*. 2021;100(12):1321-1329. doi:10.1177/00220345211029637
 33. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020;80(6):e14-e18. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.005
 34. Hocková B, Riad A, Valky J, et al. Oral Complications of ICU Patients with COVID-19: Case-Series and Review of Two Hundred Ten Cases. *J Clin Med*. 2021;10(4):581. Published 2021 Feb 4. doi:10.3390/jcm10040581
 35. Chen Z, Zhang F, Hu W, et al. Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: A retrospective study. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(1):e23644. doi:10.1002/jcla.23644
 36. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(11):1265-1275. doi:10.1080/17474086.2020.1831383
 37. Elamrousy WAH, Nassar M, Issa DR. Prevalence of Oral Lesions in COVID-19 Egyptian Patients. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2021;11(6):712-720. Published 2021 Nov 30. doi:10.4103/jispcd.JISPCD_221_21
 38. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Renault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):e299-e300. doi:10.1111/jdv.16519
 39. Reaper S, Green C, Gupta S, Tiruvoipati R. Inter-rater reliability of the Reaper Oral Mucosa Pressure Injury Scale (ROMPIS): A novel scale for the assessment of the severity of pressure injuries to the mouth and oral mucosa. *Aust Crit Care*. 2017;30(3):167-171. doi:10.1016/j.aucc.2016.06.003
 40. Rezende SB, Campos L, Palma LF, et al. Photobiomodulation and antimicrobial photodynamic therapy for oral cytomegalovirus reactivation following acute

- graft-versus-host disease. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;32:101849. doi:10.1016/j.pdpdt.2020.101849
41. Pacheco JA, Molena KF, Martins CROG, Corona SAM, Borsatto MC. Photobiomodulation (PBMT) and antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in oral manifestations of patients infected by Sars-CoV-2: systematic review and meta-analysis. *Bull Natl Res Cent.* 2022;46(1):140. doi:10.1186/s42269-022-00830-z
42. Garcez AS, Delgado MGT, Sperandio M et al (2021) Photobiomodulation, photomedicine and laser. *Surgery* 39(6):386–389. [https:// doi. org/ 10. 1089/photob. 2020. 4977](https://doi.org/10.1089/photob.2020.4977)

TABELAS

Tabela 1 - Associação entre manifestações bucais e o perfil dos pacientes avaliados.

	Total	Manifestações bucais		p-Valor
		Não	Sim	
Total	192	94 (49.0%)	98 (51.0%)	
Sexo				
Feminino	81 (42.2%)	40 (42,6%)	41 (41.8%)	0,920
Masculino	111 (57.8%)	54 (57,4%)	57 (58.2%)	
Estágio				
Moderado	42 (21.9%)	28 (29.8%)*	14 (14.3%)	0,009*
Crítico/Grave	150 (78.1%)	66 (70.2%)	84 (85.7%)*	
Idade				
Até 50	71 (37.0%)	34 (36.2%)	37 (37.8%)	0,820
>50	121 (63.0%)	60 (63.8%)	61 (62.2%)	
Tempo entre internação e atendimento odontológico				
Até 7 dias	75 (39.1%)	42 (44.7%)	33 (33.7%)	0,292
7-21 dias	75 (39.1%)	33 (35.1%)	42 (42.9%)	
>21 dias	42 (21.9%)	19 (20.2%)	23 (23.5%)	

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 2 - Associação das manifestações bucais exames complementares.

	Total	Manifestações bucais		p-Valor
		Não	Sim	
Acometimento pulmonar				
0-25%	74 (38.5%)	41 (43.6%)	33 (33.7%)	0,449
26-50%	44 (22.9%)	18 (19.1%)	26 (26.5%)	
51-75%	51 (26.6%)	25 (26.6%)	26 (26.5%)	
75-100%	23 (12.0%)	10 (10.6%)	13 (13.3%)	
Hemoglobina				
<13	166 (86.9%)	81 (86.2%)	85 (87.6%)	0,765
13 ou mais	25 (13.1%)	13 (13.8%)	12 (12.4%)	
Leucócitos				
Até 11.000	85 (49.1%)	47 (55.3%)	38 (43.2%)	0,111
>11.000	88 (50.9%)	38 (44.7%)	50 (56.8%)	
Plaquetas				
<150.000	33 (20.1%)	15 (18.3%)	18 (22.0%)	0,390
150-400.000	121 (73.8%)	60 (73.2%)	61 (74.4%)	
>400.000	10 (6.1%)	7 (8.5%)	3 (3.7%)	
PCR				
<10	15 (7.8%)	9 (9.6%)	6 (6.1%)	0,659
10-100	68 (35.4%)	32 (34.0%)	36 (36.7%)	
>100	109 (56.8%)	53 (56.4%)	56 (57.1%)	
D dimero				
Até 10	149 (83.2%)	66 (76.7%)	83 (89.2%)*	0,025*
>10	30 (16.8%)	20 (23.3%)*	10 (10.8%)	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 3 - Associação entre manifestações bucais e condições sistêmicas.

	Total	Manifestações bucais		p-Valor
		Não	Sim	
Comorbidades	148 (77.1%)	74 (78.7%)	74 (75.5%)	0,596
Hipertensão arterial sistêmica	84 (43.8%)	43 (45.7%)	41 (41.8%)	0,585
Diabetes mellitus	50 (26.0%)	24 (25.5%)	26 (26.5%)	0,875
Dislipidemia	5 (2.6%)	2 (2.1%)	3 (3.1%)	0,685
Cardiopatias	15 (7.8%)	10 (10.6%)	5 (5.1%)	0,153
Doenças neurológicas	8 (4.2%)	5 (5.3%)	3 (3.1%)	0,434
Obesidade	33 (17.2%)	14 (14.9%)	19 (19.4%)	0,409
Insuficiência renal crônica	23 (12.0%)	13 (13.8%)	10 (10.2%)	0,439
Insuficiência hepática	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0,326
Doença autoimune	3 (1.6%)	2 (2.1%)	1 (1.0%)	0,536
Doença hematológica	4 (2.1%)	3 (3.2%)	1 (1.0%)	0,292
Doença respiratórias	6 (3.1%)	3 (3.2%)	3 (3.1%)	0,959
Neoplasia	3 (1.6%)	2 (2.1%)	1 (1.0%)	0,536
Puérpera	2 (1.0%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0,976
Grávida	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0,326
Retrovirose	1 (0.5%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0,306
Tabagista	11 (5.7%)	6 (6.4%)	5 (5.1%)	0,703
Ex-tabagista	15 (7.8%)	9 (9.6%)	6 (6.1%)	0,373
Etilista	6 (3.1%)	4 (4.3%)	2 (2.0%)	0,378
Ex-etilista	3 (1.6%)	2 (2.1%)	1 (1.0%)	0,536
Outros	31 (16.1%)	14 (14.9%)	17 (17.3%)	0,644

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 4 - Associação entre manifestações bucais e medicações utilizados durante a internação hospitalar.

	Total	Manifestações bucais		p-Valor
		Não	Sim	
Corticoides	192 (100%)	94 (49%)	98 (51%)	0,245
Não	43 (22.4%)	24 (25.5%)	19 (19.4%)	0,100
Dexametasona	96 (50.0%)	50 (53.2%)	46 (46.9%)	
Hidrocortisona	31 (16.1%)	11 (11.7%)	20 (20.4%)	
Prednisona	5 (2.6%)	4 (4.3%)	1 (1.0%)	
Prednisolona	14 (7.3%)	5 (5.3%)	9 (9.2%)	
Outros	3 (1.6%)	0 (0.0%)	3 (3.1%)	
Anticoagulantes	192 (100%)	94 (49%)	98 (51%)	0,267
Não	37 (19.3%)	17 (18.1%)	20 (20.4%)	0,833
Enoxaparina sódica	92 (47.9%)	47 (50.0%)	45 (45.9%)	
Heparina	47 (24.5%)	22 (23.4%)	25 (25.5%)	
Outros	16 (7.8%)	8 (7.4%)	8 (8.2%)	
Antibióticos	90 (46.9%)	36 (38.3%)	54 (55.1%)*	0,020
Meropenem	17 (8.9%)	6 (6.4%)	11 (11.2%)	0,238
Cloridrato de Vancomicina	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1,000
Azitromicina	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1,000
Clindamicina	6 (3.1%)	4 (4.3%)	2 (2.0%)	0,378
Ceftriaxona	13 (6.8%)	3 (3.2%)	10 (10.2%)	0,053
Teicoplanina	5 (2.6%)	1 (1.1%)	4 (4.1%)	0,189
Tazocin®	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0,326
Penicilina	7 (3.6%)	4 (4.3%)	3 (3.1%)	0,659
Sulfato de Polimixina B	20 (10.4%)	6 (6.4%)	14 (14.3%)	0,073
Sulfato de Amicacina®	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1,000
Levofloxacino	7 (3.6%)	2 (2.1%)	5 (5.1%)	0,272
Sultamicilina	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0,326
Cloridrato de Amiodarona	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1,000

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 5 - Associação entre manifestações bucais e ventilação mecânica.

	Total	Manifestações orais		p-Valor
		Não	Sim	
Ventilação mecânica				
Não	22 (11.5%)	17 (18.1%)*	5 (5.1%)	0,009*
Até 7 dias	127 (66.1%)	61 (64.9%)	66 (67.3%)	
>7 dias	43 (22.4%)	16 (17.0%)	27 (27.6%)*	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 6 – Análise multivariada e manifestações bucais.

	p-Valor	OR ajustada (IC95%)
Lesão bucal		
Estágio crítico/grave	0,337	1,56 (0,63-3,84)
D-dímero < 10	*0,018	2,84 (1,19-6,79)
Antibióticos	0,085	1,77 (0,92-3,40)
Ventilação mecânica	0,331	1,47 (0,68-3,19)

* $p < 0,05$, regressão logística multinomial; OR = odds ratio; IC95% = intervalo de confiança 95% da OR ajustada.

Tabela 7 - Caracterização das manifestações bucais, localização, quantidade de sítios e conduta.

	n (%)
Tipo de lesão	
Ulcerações	58 (30.2%)
Petéquias	34 (17.7%)
Sangramento	11 (5.7%)
Candidíase	8 (4.2%)
Despilação	5 (2.6%)
Descamação	3 (1.6%)
Herpes	1 (0.5%)
Nodulação	1 (0.5%)
Localização	
Lábio inferior	39 (20.3%)
Lábio superior	29 (15.1%)
Comissura direita	23 (12.0%)
Comissura esquerda	17 (8.9%)
Dorso lingual	15 (7.8%)
Ápice lingual	15 (7.8%)
Mucosa jugal esquerda	12 (6.3%)
Mucosa jugal direita	10 (5.2%)
Mucosa labial superior	9 (4.7%)
Palato duro	7 (3.6%)
Mucosa labial inferior	6 (3.1%)
Ventre lingual	5 (2.6%)
Vestíbulo superior direito	4 (2.1%)
Palato mole	3 (1.6%)
Gengiva inferior esquerda	3 (1.6%)
Vestíbulo superior esquerdo	2 (1.0%)
Gengiva superior esquerda	2 (1.0%)
Gengiva superior direita	2 (1.0%)
Gengiva inferior direita	2 (1.0%)
Vestíbulo inferior esquerdo	1 (0.5%)
Quantidade de sítios	
Um sítio	47 (24.5%)
Dois sítios ou mais	51 (26.6%)
Conduta	
Proservação	156 (81.25%)
Laserterapia	36 (18.75%)

*Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual. Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 8 - Caracterização dos parâmetros avaliados comparados aos protocolos de laserterapia aplicados.

	Protocolo		p- Valor
	A	B	
Sexo			
Feminino	6 (30.0%)	6 (37.5%)	0,635
Masculino	14 (70.0%)	10 (62.5%)	
Idade	59.50±17.40	53.31±13.32	0,249
Fototipo			
1	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0,649
2	7 (35.0%)	4 (25.0%)	
3	10 (50.0%)	9 (56.3%)	
4	2 (10.0%)	3 (18.8%)	
Estado COVID			
Leve	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0,514
Moderado	1 (5.0%)	1 (6.3%)	
Severo	19 (95.0%)	14 (87.5%)	
RX/TCAR tórax			
<25%	5 (26.3%)	1 (10.0%)	0,256
26-50%	3 (15.8%)	5 (50.0%)	
51-75%	6 (31.6%)	2 (20.0%)	
>75%	5 (26.3%)	2 (20.0%)	
Hb	9.45±2.08	9.70±2.88	0,762
Leucócitos	14775±9043	14363±7040	0,882
Plaquetas	213550±91980	233563±153851	0,631
PCR	142.68±101.03	166.77±92.22	0,465
D-dímero	4.67±4.93	3.41±3.47	0,396
Comorbidades			
HAS	9 (45.0%)	6 (37.5%)	0,650
DM	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1,000
DLP	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1,000
Medicações em uso			
Corticóide	14 (70.0%)	12 (75.0%)	0,739
Anticoagulante	16 (80.0%)	12 (75.0%)	0,720
Antibiótico	17 (85.0%)	14 (87.5%)	0,829
Ventilação mecânica	19 (95.0%)	16 (100.0%)	0,364

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %) ou t de Student (média±DP)

Tabela 9 – Localização por evento, desfecho e tempos de internamento e tratamento comparados aos protocolos de laserterapia aplicados.

	Protocolo		p- Valor
	A	B	
Desfecho			
Alta	6 (30.0%)	4 (25.0%)	0,739
Óbito	14 (70.0%)	12 (75.0%)	
Tempo internamento (dias)	34.55±31.28	37.06±30.52	0,810
Tempo tratamento laser (dias)	6.45±4.44	7.38±7.19	0,638
Localização da lesão tratada			
Língua	43 (12.1%)	42 (12.8%)	0,000
Comissura labial	85 (23.9%)	102 (31.2%)	
Lábio	203 (57.0%)	135 (41.3%)	
Mucosa jugal	4 (1.1%)	19 (5.8%)	
Palato	4 (1.1%)	5 (1.5%)	
Periorbicular	6 (1.7%)	0 (0.0%)	
Rebordo alveolar	3 (0.8%)	24 (7.3%)	
Ventre lingual	8 (2.2%)	0 (0.0%)	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %) ou t de Student (média±DP)

Tabela 10 – Avaliação da cicatrização quanto aos fatores de escore de severidade da lesão, melhora ou piora da lesão, uso de agente local e número de pontos aplicados comparados aos protocolos de laserterapia.

	Grupo		P-Valor
	A	B	
Escore de severidade da lesão			
0	28(8.0%)	29(9.5%)	0,000
1	87(24.7%)	123(40.2%)	
2	97(27.6%)	117(38.2%)	
3	121(34.4%)	32(10.5%)	
4	19(5.4%)	5(1.6%)	
Agente local			
Não	341(96.9%)	293(95.4%)	0,327
Solução hemostática	8(2.3%)	7(2.3%)	
Pó de hidrocoloide	3(0.9%)	7(2.3%)	
Número de pontos	2.72±2.05	1.76±1.30	0,000

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %) ou t de Student (média±DP)

Tabela 11 – Parâmetros de avaliação das lesões orais pelos dias avaliados

	D1		p- Valor	D2		p- Valor	D3		p- Valor	D4		p- Valor	D5		p- Valor
	A	B		A	B		A	B		A	B		A	B	
Escore de severidade da lesão															
0	0(0.0%)	0(0.0%)	0,049	1(2.0%)	1(2.5%)	0,055	4(8.0%)	5(12.8%)	0,003	1(2.6%)	5(15.2%)	0,021	4(12.1%)	3(10.7%)	0,623
1	8(15.4%)	15(37.5%)		8(15.7%)	16(40.0%)		7(14.0%)	13(33.3%)		11(28.9%)	10(30.3%)		9(27.3%)	13(46.4%)	
2	22(42.3%)	17(42.5%)		21(41.2%)	16(40.0%)		15(30.0%)	16(41.0%)		8(21.1%)	12(36.4%)		10(30.3%)	6(21.4%)	
3	19(36.5%)	7(17.5%)		19(37.3%)	6(15.0%)		24(48.0%)	4(10.3%)		18(47.4%)	5(15.2%)		9(27.3%)	5(17.9%)	
4	3(5.8%)	1(2.5%)		2(3.9%)	1(2.5%)		0(0.0%)	1(2.6%)		0(0.0%)	1(3.0%)		1(3.0%)	1(3.6%)	
Agente local															
Não	51(98.1%)	40(100.0%)	0,378	50(98.0%)	39(97.5%)	0,862	49(98.0%)	33(84.6%)	0,059	38(100.0%)	31(93.9%)	0,306	31(93.9%)	26(92.9%)	0,504
Solução hemostática	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	2(5.1%)		0(0.0%)	1(3.0%)		2(6.1%)	1(3.6%)	
Pó de hidrocoloide	1(1.9%)	0(0.0%)		1(2.0%)	1(2.5%)		1(2.0%)	4(10.3%)		0(0.0%)	1(3.0%)		0(0.0%)	1(3.6%)	
Número de pontos	3.25±2.34	2.45±1.68	0,035*	3.14±2.0	2.18±1.41	0,012*	2.92±1.	1.77±1.37	0,003*	2.68±1.63	1.82±1.49	0,023*	2.33±1.7	1.96±1.48	0,378

	D6		p- Valor	D7		p- Valor	D8		p- Valor	D9		p- Valor
	A	B		A	B		A	B		A	B	
Escore de severidade da lesão												
0	3(10.3%)	1(5.3%)	0,330	3(14.3%)	0(0.0%)	0,129	3(16.7%)	1(5.6%)	0,148	7(41.2%)	0(0.0%)	0,117
1	9(31.0%)	11(57.9%)		7(33.3%)	12(66.7%)		7(38.9%)	12(66.7%)		3(21.4%)	5(29.4%)	
2	8(27.6%)	5(26.3%)		4(19.0%)	4(22.2%)		4(22.2%)	4(22.2%)		3(21.4%)	5(29.4%)	
3	8(27.6%)	2(10.5%)		6(28.6%)	2(11.1%)		2(11.1%)	1(5.6%)		3(21.4%)	0(0.0%)	
4	1(3.4%)	0(0.0%)		1(4.8%)	0(0.0%)		2(11.1%)	0(0.0%)		2(14.3%)	0(0.0%)	
Agente local												
Não Solução hemostática Pó de hidrocolóide	27(93.1%)	19(100.0%)	0,242	20(95.2%)	17(94.4%)	0,911	18(100.0%)	17(94.4%)	0,310	13(92.9%)	16(94.1%)	0,887
Número de pontos	2(6.9%)	0(0.0%)		1(4.8%)	1(5.6%)		0(0.0%)	1(5.6%)		1(7.1%)	1(5.9%)	
	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
	2.21±1.7			2.10±1.7	1.44±0.7			1.28±0.7		2.57±2.8	0.82±0.8	
	6	1.53±0.84	0,124	3	0	0,144	2.56±2.96	5	0,084	5	1	0,022

	D10		p- Valor	D11		p- Valor	D12		p- Valor	D13		p- Valor
	A	B		A	B		A	B		A	B	
Escore de severidade da lesão												
0	1(9.1%)	2(22.2%)	0,357	1(16.7%)	0(0.0%)	0,085	0(0.0%)	0(0.0%)	0,175	1(20.0%)	0(0.0%)	0,267
1	2(18.2%)	3(33.3%)		2(33.3%)	3(42.9%)		3(60.0%)	3(50.0%)		2(40.0%)	3(60.0%)	
3	4(36.4%)	4(44.4%)		0(0.0%)	4(57.1%)		0(0.0%)	3(50.0%)		0(0.0%)	2(40.0%)	
3	2(18.2%)	0(0.0%)		2(33.3%)	0(0.0%)		1(20.0%)	0(0.0%)		1(20.0%)	0(0.0%)	
4	2(18.2%)	0(0.0%)		1(16.7%)	0(0.0%)		1(20.0%)	0(0.0%)		1(20.0%)	0(0.0%)	
Agente local												
Não	9(81.8%)	9(100.0%)	0,178	6(100.0%)	7(100.0%)	1,000	5(100.0%)	6(100.0%)	1,000	5(100.0%)	6(100.0%)	1,000
Solução hemostática	2(18.2%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
Pó de hidrocoloide	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
Número de pontos	2.91±2.26	1.11±0.78	0,036	2.67±2.3	1.29±0.	0,153	2.80±2.0	1.33±0.	0,122	2.20±2	1.40±	0,447
				4	49		5	52		.17	0.55	

	D14		p- Valor	D15		p- Valor	D16		p- Valor	D17		p- Valor
	A	B		A	B		A	B		A	B	
Escore de severidade da lesão												
0	0(0.0%)	2(40.0%)	0,161	2(66.7%)	2(66.7%)	0,368	1(33.3%)	1(50.0%)	0,405	0(0.0%)	0(0.0%)	0,223
1	2(66.7%)	1(20.0%)		0(0.0%)	1(33.3%)		1(33.3%)	0(0.0%)		1(50.0%)	0(0.0%)	
2	0(0.0%)	2(40.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	1(50.0%)		0(0.0%)	1(100.0%)	
3	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		1(33.3%)	0(0.0%)		1(50.0%)	0(0.0%)	
4	1(33.3%)	0(0.0%)		1(33.3%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)				
Agente local												
Não	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
Hemostático												
local												
Pó de												
hidrocoloide	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
Número de		1.00±1.0		2.33±1.5	1.33±0.5		2.00±2.0				2.00±0.0	
pontos	2.33±1.53	0	0,180	3	8	0,349	0	1.00±1.41	0,591	3.00±1.41	0	0,667

	D18		p- Valor	D19		p- Valor	D20		p- Valor	D21		p- Valor
	A	B		A	B		A	B		A	B	
Escore de severidade da lesão												
0	0(0.0%)	0(0.0%)	0,223	0(0.0%)	0(0.0%)	0,223	1(50.0%)	0(0.0%)	0,223	0(0.0%)	0(0.0%)	0,157
1	1(50.0%)	0(0.0%)		1(50.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		1(100.0%)	0(0.0%)	
2	0(0.0%)	1(100.0%)		0(0.0%)	1(100.0%)		0(0.0%)	1(100.0%)		0(0.0%)	1(100.0%)	
3	1(50.0%)	0(0.0%)		1(50.0%)	0(0.0%)		1(50.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
4	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
Agente local												
Não	2(100.0%)	1(100.0%)	1,000	2(100.0%)	1(100.0%)	1,000	2(100.0%)	1(100.0%)	1,000	1(100.0%)	1(100.0%)	1,000
Solução hemostática	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
Pó de hidrocoloide	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
		2.00±0.0			2.00±0.0		1.50±2.1	2.00±0.0		1.00±0.0	2.00±0.0	
Número de pontos	2.50±2.12	0	0,879	2.50±2.12	00	0,879	2	0	0,879	00	00	1,000

	D22		p- Valor	Dia 23 - 33		p- Valor
	A	B		A	B	
Escore de severidade da lesão						
0	1(100.0%)	0(0.0%)	0,157	0(0.0%)	1(100.0%)	1,000
1	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
2	0(0.0%)	1(100.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
3	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
4	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
Agente local						
Não	0(0.0%)	1(100.0%)	1,000	0(0.0%)	1(100.0%)	1,000
Solução hemostática	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
Póde hidrocoloide	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)	0(0.0%)	
				0.00±0.0		
Número de pontos	0.00±0.00	2.00±0.00	1,000	0	2.00±0.00	1,000

Tabela 12 – Análise intragrupo dos principais fatores de associação com os protocolos de laserterapia.

	Análise intragrupo	
	A	B
Escore de severidade da		
lesão	p=0,012 (A partir de D5)	p=0,891
Melhora lesão	p<0,001 (A partir de D4)	p<0,001 (A partir de D4)
Agente local	p=0,936	p=1,000
Número de pontos	p=0,808	p=0,102

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %) ou ANOVA/Bonferroni (média±DP)

Sachet et al., 2022 ²¹	Caso 1 e 2: Grave Caso 3: Moderado	Caso 1, 2 e 3: Úlcera	Caso 1: Nariz Caso 2: Língua, lábio superior e lábio inferior Caso 3: Comissura labial, língua e palato	Caso 1: HAS Caso 2: Diabetes tipo 2; Hipotireoidismo Caso 3: NDN	Caso 1: NI Caso 2: NI Caso 3: leucócitos 24.750/mcL; ALT: 95.00 U/L; AST: 25,00 U/L; Creatinina: 1,23 mg/dL	Caso 1: 7 dias Caso 2: 7 dias Caso 3: >12 dias	Caso 1: aPDT + PBMT Caso 2: aPDT + PBMT Caso 3: aPDT + PBMT	Caso 1: aPDT: azul de metileno por 3 min, 4J/ponto, no 1° e 2° dia + PBMT, 1J/ponto do 3° ao 7° dia Caso 2: aPDT: azul de metileno por 3 min, 4J/ponto, no 1° e 2° dia + PBMT, 1J/ponto do 2° ao 7° dia Caso 3: aPDT: azul de metileno por 3 minutos, 4,8 J/ponto + PBMT, 2.4 J/ponto do 4° ao 15° dia.	Comprimento de onda 660 nm, potência de 100 mW
de Paula et al., 2021 ²²	Caso 1 e 2: Severo	Caso 1 e 2: Úlcera	Caso 1 e 2: Lábio superior Caso 2, 3 e 4: Lábio superior e inferior	Caso 1: Obesidade	Caso 1: D-dímero: 750 nd/mL; Proteína C reativa 92,2 mg/dL; hemoglobina 14,3 g/dL; 25 a 50% de comprometimento dos pulmões; Caso 2: D-dímero: 493 nd/mL, Proteína C reativa: 37,9 mg/dL; hemoglobina: 11 g/dL; 25 a 50% de comprometimento dos pulmões	Caso 1: 4 dias Caso 2: paciente veio à óbito	Caso 1 e 2: PBMT	Caso 1 e 2: PBMT, 1J, V, 10 s.	Comprimento de onda 660 nm, potência de 100 mW

Teixeira et al., 2021 ¹⁹	Caso 1, 2, 3 e 4: Grave	Caso 1, 2, 3 e 4: úlcera	Caso 1: Lábio superior Caso 2, 3 e 4: Lábio superior e inferior	Caso 1: HAS Caso 2: Diabetes tipo 2; Hipotireoidismo Caso 3: HAS, dislipidemia e hipotireoidismo Caso 4: HAS, obesidade, transtorno bipolar e hipotireoidismo	Caso 1, 2, 3 e 4: NI	Caso 1, 3: 3 dias Caso 2: 1 dia Caso 4: 4 dias	Caso 1, 2, 3, 4: PMT + aPDT Caso 3: Aciclovir associado	Caso 1, 2, 3, 4: PBMT: 0,5 J/ponto, 5 s, + azul de metileno por 3 min, + 4J/ponto	Comprimento de onda 660 nm, potência de 100 mW
Berlingieri et al., 2022 ²⁰	Leve	Úlceras e candidíase	Lábio inferior	NDN	NI	7 dias	aPDT + PBMT + nistatina	aPDT: azul de metileno por 5 minutos, 1J/ponto (43 pontos) no 1º dia e 5J/ponto no 3º dia + PBMT, 1J/ponto do 3º ao 7º dia	Comprimento de onda 660 nm, potência de 100 mW
Baeder et al., 2021 ¹⁸	Leve	Úlceras, eritema e vesículas	Gengiva e palato	Caso 1: NDN	NI	14 dias	PBMT + clorexidina 0,12%	PBMT: 3J a cada 48 horas por 7 dias	Comprimento de onda 660 nm
Ramires et al., 2021 ²⁴	Severo	Úlceras	Lábio superior e inferior	Obesidade, hipertensão e Diabetes Mellitus tipo 2	NI	4 dias	aPDT + PBMT	Apdt: Azul de metileno por 5 minutos, 9J/ponto, 9 s/ponto, no 1º e 2º dias + PBMT: 1J e 1s nos outros 2 dias com variação do comprimento de	Comprimento de onda 660 e 808 nm, potência de 100 mW.

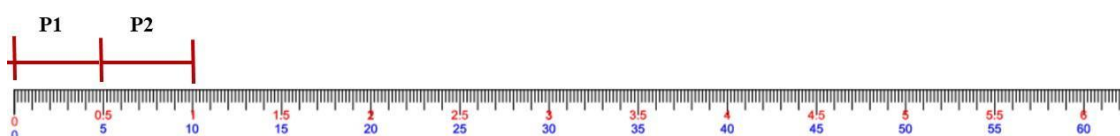
								onda entre 660 e 808 nm a cada 5 segundos.	
Garcez et al., 2021 ²³	Moderado	Úlceras, descamação, petéquias e candidíase e candidíase	Lábio superior e inferior, palato e língua	NI	NI	7 dias	aPDT + PBMT	Apdt: Azul de metileno por 1 minuto + PBMT 9J, V, por ponto (10 pontos) no 1º, 2º e 3º dia + PBMT, 2J, por ponto nos demais dias.	Comprimento de onda 660 nm, potência de 100 mW.
Nosso estudo	Severo	Úlceras	Principalmente, lábio inferior e lábio superior	HAS mais prevalente	Leucócito > 11.000; hemoglobina < 13; PCR > 100; D-dímero até 10	6-7 dias em média	PBMT	PBMT: Protocolo A: 1J, V, 10s Protocolo B: 2J, V, 20s	Comprimento de onda 660 nm, potência de 100mW

NDN: nada digno de nota; NI: não informado; HAS: hipertensão arterial sistêmica

FIGURAS

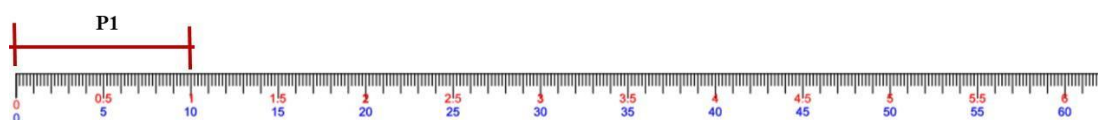
Figura 1: Representação da aplicação do laser segundo os protocolos A e B. O protocolo A consiste na aplicação de 1J de energia, por 10 segundos, aplicados ponto-a-ponto ao longo das lesões. O protocolo B consiste na aplicação de 2J, por 20 segundos, aplicados com um espaçamento de 1cm ao longo das lesões.

Protocolo A: 1J, V, 10s, Um ponto a cada 0,5 cm



Tamanho da Lesão (cm)	1 cm	2 cm	3 cm	4 cm	5 cm
Quantidade de pontos	2	4	6	8	10

Protocolo B: 2J, V, 20s, Um ponto a cada 1 cm



Tamanho da Lesão (cm)	1 cm	2 cm	3 cm	4 cm	5 cm
Quantidade de pontos	1	2	3	4	5

6 CONCLUSÃO GERAL

As úlceras são as lesões bucais mais frequentes associadas à infecção pelo SARS-CoV-2. Fatores de risco significativos como o estadiamento severo da doença, o uso de antibioticoterapia, presença de ventilação mecânica e o d-dímero abaixo de 10 se apresentaram relevantes.

Apesar da alta heterogeneidade das lesões orais, os protocolos utilizados foram considerados satisfatórios no tratamento das lesões orais em pacientes diagnosticados com COVID-19, sendo, o protocolo A (J/cm^2 , ponto-a-ponto, comprimento de onda vermelho), superior em relação ao protocolo B ($2J/cm^2$, com espaçamento de 1 cm entre os pontos, comprimento de onda vermelho), com redução dos escores de mucosite a partir de D5.

Dessa forma, a fotobiomodulação se apresenta como uma terapia não invasiva e de baixo custo no tratamento de lesões orais de pacientes hospitalizados com COVID-19.

7 REFERÊNCIAS

- AMORIM DOS SANTOS, J. et al. Oral manifestations in patients with COVID-19: a 6-month update. **Journal of dental research**, v. 100, n. 12, p. 1321-1329, 2021.
- ARAGONESES, J. et al. Oral manifestations of COVID-19: updated systematic review with meta-analysis. **Frontiers in medicine**, v. 8, p. 726753, 2021.
- BAEDER, F. M. et al. Oral lesions in patients infected with SARS-CoV-2: a case series. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e45410414349-e45410414349, 2021.
- BATISTA, A.A. F. et al. Oral lesions in patients with COVID-19 hospitalized in an intensive care unit: a case-series study. **Brazilian Oral Research**, v. 36, 2022.
- BERLINGIERI, G. et al. Phototherapies for COVID-19-associated opportunistic oral infections. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 37, p. 102678, 2022.
- BHUJEL, N.; ZAHEER, K.; SINGH, R. P. Oral mucosal lesions in patients with COVID-19: a systematic review. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 59, n. 9, p. 1024-1030, 2021.
- BRANDÃO, T. B. et al. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ?. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 131, n. 2, p. e45-e51, 2021.
- BRANDINI, D. A. et al. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association?. **Reviews in medical virology**, v. 31, n. 6, p. e2226, 2021.
- CAMPOS, T. M. et al. Photobiomodulation in oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis followed by a cost-effectiveness analysis. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, p. 5649-5659, 2020.
- CHAUX-BODARD, A.; DENEUVE, S.; DESOUTTER, A. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom?. **Journal of Oral Medicine and Oral Surgery**, v. 26, n. 2, p. 18, 2020.
- CHEN, Z. et al. Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: a retrospective study. **Journal of clinical laboratory analysis**, v. 35, n. 1, p. e23644, 2021.

CHMIELEWSKI, M. et al. COVID-19 in dental care: What do we know?. **Journal of oral microbiology**, v. 13, n. 1, p. 1957351, 2021.

CUEVAS-GONZALEZ, M. V. et al. COVID-19 and its manifestations in the oral cavity: A systematic review. **Medicine**, v. 100, n. 51, 2021.

DE PAULA EDUARDO, Fernanda et al. Oral care and photobiomodulation protocol for the prevention of traumatic injuries and lip necrosis in critically ill patients with COVID-19: an observational study. **Lasers in Dental Science**, v. 5, n. 4, p. 239-245, 2021.

DI SPIRITO, F. et al. Prevalence, features and degree of association of oral lesions in COVID-19: A systematic review of systematic reviews. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 12, p. 7486, 2022.

DOU, Q. et al. Cardiovascular manifestations and mechanisms in patients with COVID-19. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 31, n. 12, p. 893-904, 2020.

ELAMROUSY, W. A. H.; NASSAR, Mohamed; ISSA, Dalia Rasheed. Prevalence of oral lesions in COVID-19 Egyptian patients. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, v. 11, n. 6, p. 712, 2021.

ELROBAA, I. H.; NEW, K. J. COVID-19: pulmonary and extra pulmonary manifestations. **Frontiers in public health**, v. 9, p. 711616, 2021.

ERBAŞ, G. S. et al. COVID-19-related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2 patients: a systematic review. **International journal of dermatology**, v. 61, n. 1, p. 20-32, 2022.

FAKHRUDDIN, K. S. et al. Oro-facial mucocutaneous manifestations of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A systematic review. **Plos one**, v. 17, n. 6, p. e0265531, 2022.

FAVIA, G. et al. COVID-19 symptomatic patients with oral lesions: clinical and histopathological study on 123 cases of the University Hospital Policlinic of Bari with a purpose of a new classification. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 4, p. 757, 2021.

FERNANDES, Q. et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. **Annals of medicine**, v. 54, n. 1, p. 524-540, 2022.

FORCHETTE, L.; SEBASTIAN, W.; LIU, T. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. **Current medical science**, p. 1-15, 2021.

FREITAS, P. M.; SIMÕES A. "Lasers in dentistry: guideline for clinical practice" Willey Beckwell., v.49, n.1, p. 27-33, 2015.

GARCEZ, Aguinaldo S. et al. Photodynamic therapy and photobiomodulation on oral lesion in patient with coronavirus disease 2019: a case report. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 39, n. 6, p. 386-389, 2021.

HANNA, R. et al. Photobiomodulation therapy in oral mucositis and potentially malignant oral lesions: A therapy towards the future. **Cancers**, v. 12, n. 7, p. 1949, 2020.

HEDOU, M. et al. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n. 7, p. e299, 2020.

HOCKOVÁ, B. et al. Oral complications of ICU patients with COVID-19: case-series and review of two hundred ten cases. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 4, p. 581, 2021.

HUSSEIN, R. R. et al. Oral Changes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Multicentric Study. **International Journal of Dentistry**, v. 2023, 2023.

IRANMANESH, B. et al. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. **Dermatologic therapy**, v. 34, n. 1, p. e14578, 2021.

LIU, K. et al. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. **Journal of infection**, v. 80, n. 6, p. e14-e18, 2020.

LONG, B. et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. **The American journal of emergency medicine**, v. 54, p. 46-57, 2022.

LOPES MARTINS, A. F. et al. Cost-effectiveness randomized clinical trial on the effect of photobiomodulation therapy for prevention of radiotherapy-induced severe oral mucositis in a Brazilian cancer hospital setting. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, p. 1245-1256, 2021.

LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.

MARTYNOWICZ, H. et al. Demographic, clinical, laboratory, and genetic risk factors associated with COVID-19 severity in adults: A narrative review. **Dental and Medical Problems**, v. 58, n. 1, p. 115-121, 2021.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH et al. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2.0, Appendix IV. RTOG/EORTC Late radiation morbidity scoring scheme, 1999.

NIJAKOWSKI, K. et al. Oral manifestations in SARS-CoV-2 positive patients: a systematic review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 8, p. 2202, 2022.

OCHANI, R. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. **Infez Med**, v. 29, n. 1, p. 20-36, 2021.

ORILISI, G. et al. Oral manifestations of COVID-19 in hospitalized patients: a systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 23, p. 12511, 2021.

PACHECO, J. A. et al. Photobiomodulation (PBMT) and antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in oral manifestations of patients infected by Sars-CoV-2: systematic review and meta-analysis. **Bulletin of the National Research Centre**, v. 46, n. 1, p. 1-12, 2022.

RABAAN, A.A. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview. **Infez Med**, v. 28, n. 2, p. 174-184, 2020.

RAMIRES, M. C. C. H. et al. A combination of phototherapy modalities for extensive lip lesions in a patient with SARS-CoV-2 infection. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, v. 33, p. 102196, 2021.

REAPER, S. et al. Inter-rater reliability of the reaper oral mucosa pressure injury scale (ROMPIS): a novel scale for the assessment of the severity of pressure injuries to the mouth and oral mucosa. **Australian Critical Care**, v. 30, n. 3, p. 167-171, 2017.

REIS, V. P. et al. An integrative review of oral manifestations in patients with COVID-19: signs directly related to SARS-CoV-2 infection or secondary findings?. **International journal of dermatology**, v. 61, n. 3, p. 278-290, 2022.

REZENDE, S. B. et al. Photobiomodulation and antimicrobial photodynamic therapy for oral cytomegalovirus reactivation following acute graft-versus-host disease. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 32, p. 101849, 2020.

ROSTAMI, M.; MANSOURITORGHABEH, H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. **Expert review of hematology**, v. 13, n. 11, p. 1265-1275, 2020.

SACHET, P. et al. Management of orofacial lesions with antimicrobial photodynamic therapy and photobiomodulation protocols in patients with COVID-19: A multicenter case series. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 38, p. 102743, 2022.

SHARMA, P. et al. Prevalence of oral manifestations in COVID-19: A systematic review. **Reviews in medical virology**, v. 32, n. 6, p. e2345, 2022.

SILVEIRA, Felipe Martins et al. Morphological and tissue-based molecular characterization of oral lesions in patients with COVID-19: A living systematic review. **Archives of Oral Biology**, v. 136, p. 105374, 2022.

SOARES, C. D. et al. Oral manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a comprehensive clinicopathologic and immunohistochemical study. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 46, n. 4, p. 528, 2022.

SPANEMBERG, J. C. et al. Low-level laser therapy: a review of its applications in the management of oral mucosal disorders. **Altern Ther Health Med**, v. 22, n. 6, p. 24-31, 2016.

STRATTON, Charles W.; TANG, Yi-Wei; LU, Hongzhou. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 3, p. 1320-1342, 2021.

SUBRAMANIAM, Tulsi; NIKALJE, Monali R.; JADHAV, Sameer. Oral manifestations among COVID-19: an observational study of 713 patients. **Dental Research Journal**, v. 18, 2021.

SVYATCHENKO, V. A. et al. Antiviral photodynamic therapy: Inactivation and inhibition of SARS-CoV-2 in vitro using methylene blue and Radachlorin. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 33, p. 102112, 2021.

TEIXEIRA, I. S. et al. Photobiomodulation therapy and antimicrobial photodynamic therapy for orofacial lesions in patients with COVID-19: a case series. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, v. 34, p. 102281, 2021.

TUTER, G. et al. Oral manifestations in SARS-CoV-2 infection. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 27, n. 4, p. e330, 2022.

UMAKANTHAN, S. et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate medical journal**, v. 96, n. 1142, p. 753-758, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report – 22 (as of February 11, 2020). <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>. Acessado em 01 de outubro de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report – 22 (as of August 24, 2020). <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>. Acessado em 24 de agosto de 2023.

WU, Z.; MCGOOGAN, J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

ZANELLA, P. A. et al. Photobiomodulation for preventive therapy of recurrent herpes labialis: A 2-year in vivo randomized controlled study. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 40, n. 10, p. 682-690, 2022.

ZANIN, T. et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. **Photomedicine and laser surgery**, v. 28, n. 2, p. 233-237, 2010.

ZHANG, H. et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. **Allergy**, v. 78, n. 2, p. 369-388, 2023.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

APÊNDICE

APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) para participar, de forma voluntária, da pesquisa intitulada: **INFLUÊNCIA DA SEVERIDADE DE COVID-19 NA INCIDÊNCIA DE LESÕES BUCAIS EM TECIDO MOLE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS E INFLUÊNCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO EM SEU REPARO**, que está sob a responsabilidade do pesquisador: LUANDA ASHLEY MENEZES ESTÁCIO e tem como objetivos: Avaliar a influência da severidade de covid-19 na incidência de lesões bucais em pacientes hospitalizados e verificar influência da fotobiomodulação em seu reparo Para isso solicitamos autorização para acesso ao prontuário do paciente, de onde serão coletadas informações acerca da condição sistêmica geral. Além disso, solicitamos autorização para a realização de avaliação da condição bucal do paciente, e, em caso de identificação de lesões orais, solicitamos permissão para início de terapia fotobiomoduladora (laserterapia). Os dados serão tratados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o nome do paciente em qualquer fase do estudo. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas. Esta pesquisa poderá trazer benefícios acerca do conhecimento sobre as lesões orais que acometem pacientes COVID, bem como acerca da relação da condição de saúde oral e a gravidade da doença. Além disso, àqueles acometidos por lesões orais irão receber tratamento devido como benefício da pesquisa. A pesquisa com o paciente pode ser interrompida em qualquer momento mediante a pedido do próprio paciente ou da família. A participação é de caráter **voluntário**, isto é, a qualquer momento pode haver desistência e negação do consentimento, entrando em contato com a responsável pela pesquisa pelo telefone (85) 9 9969-7859. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é formado de um grupo de profissionais de diversas áreas, cuja função é avaliar as pesquisas com seres humanos. O CEP foi criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa. Qualquer dúvida ética o Sr. (Sra.) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza, fone: 3101 7078. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é feito em duas vias, no qual o Sr. (Sra.) terá uma via e não terá nenhum custo ou quaisquer compensações financeiras.



Digitais caso não assine

Fortaleza, _____ de _____ de _____

Participante da pesquisa:

Pesquisador responsável pela coleta dos dados

Rubrica:

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HGF
Rua Ávila Goulart, 900 Fone/Fax (85) 3101 7078
e-mail: cep@hgf.ce.go



APÊNDICE II – FICHA DE ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO COVID

FICHA DE INCIDÊNCIA DE LESÕES EM PACIENTES COM COVID-19: ___/___/___

NÚMERO: _____

FOTOTIPO: _____

NÍVEL DE CONSCIÊNCIA: CONSCIENTE INCONSCIENTE
 CONTACTUANTE NÃO CONTACTUANTE

ESTADIAMENTO COVID: _____

COMORBIDADES: _____

MEDICAÇÕES: CORTICÓIDE? _____ ANTICOAGULANTE? _____

ANTIBIÓTICO? _____ ANTIVIRAL? _____

IMUNOMODULADOR? _____

VENTILAÇÃO MECÂNICA? SIM NÃO

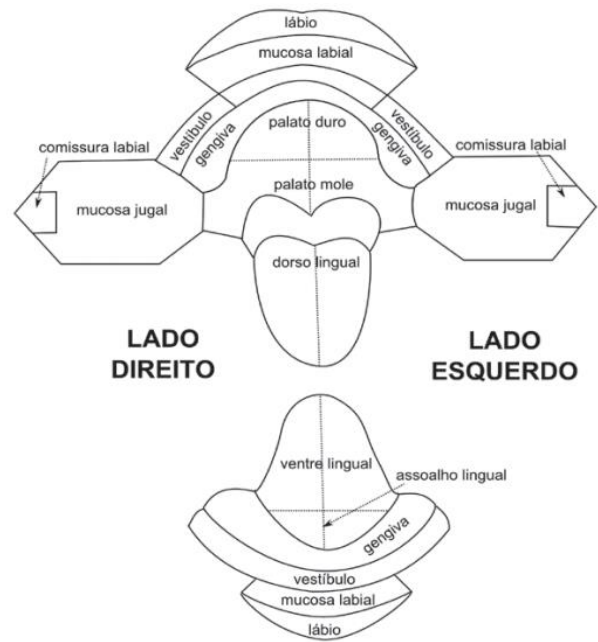
QUAL? _____

EXAMES	RESULTADO/DATA
SATURAÇÃO ADMISSIONAL	
RX/TCAR	
PCR	
HEMOGLOBINA	
LEUCÓCITOS	
LINFÓCITOS	
PLAQUETAS	
TAP	
TTPA	
PCR	

EXAMES	RESULTADO/DATA
GASOMETRIA	
ARTERIAL DO DIA	
TGO/TGP	
LHD	
CPK	
TROPONINA K	
UREIA	
CREATININA	
PROCALCITONINA	
D-DÍMERO	
FERRITINA	

LESÕES/ALTERAÇÕES ORAIS:

- HERPES SIMPLES
- CANDIDÍASE
- PETÉQUIAS _____
- ÚLCERAÇÃO _____
- ALTERAÇÃO DE COR
- DESPILAÇÃO
- DESCAMAÇÃO
- NODULAÇÃO
- SANGRAMENTO



OUTROS: _____

CONDUTA: _____

DATA	EVOLUÇÃO	RUBRICA

DATA DE ALTA: ___/___/_____

DATA DE ÓBITO: ___/___/_____

APENDICE III - FICHA DE ACOMPANHAMENTO LASERTERAPIA: ___/___/___
PROTOCOLO A – 1J 10 SEGUNDOS SEM ESPAÇO

Número: _____

Localização da lesão: _____

DIA	Escala mucosite	Pontos realizados	Piora da lesão	Melhora da lesão	Reparo total da lesão	Uso de agente local	Perda ou óbito
D1							
D2							
D3							
D4							
D5							
D6							
D7							
D8							
D9							
D10							
D11							
D12							
D13							

CONSIDERAÇÕES

APÊNDICE IV - FICHA DE

Classificação	Características
Grau 0	Nenhum
Grau 1	Eritema da mucosa
Grau 2	Reação pseudomembranosa focal (zonas e/ou áreas geralmente \leq que 1,5 cm de diâmetro e não contíguas)
Grau 3	Reação pseudomembranosa confluyente (zonas e/ou áreas contíguas, geralmente $>$ que 1,5 cm de diâmetro).
Grau 4	Necrose ou ulceração profunda pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão.

ACOMPANHAMENTO
LASERTERAPIA: ___/___/___

PROTOCOLO B – 2J 20 SEGUNDOS COM ESPAÇO DE 1CM

Número: _____

Localização da lesão: _____

DIA	Escala mucosite	Pontos realizados	Piora da lesão	Melhora da lesão	Reparo total da lesão	Uso de agente local	Perda ou óbito
D1							
D2							
D3							
D4							
D5							
D6							
D7							
D8							
D9							
D10							
D11							
D12							
D13							

CONSIDERAÇÕES

Classificação	Características
Grau 0	Nenhum
Grau 1	Eritema da mucosa
Grau 2	Reação pseudomembranosa focal (zonas e/ou áreas geralmente ≤ que 1,5 cm de diâmetro e não contíguas)
Grau 3	Reação pseudomembranosa confluyente (zonas e/ou áreas contíguas, geralmente > que 1,5 cm de diâmetro).
Grau 4	Necrose ou ulceração profunda pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão.

ANEXO

ANEXO I – PARECER COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO HOSPITAL

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA - HGF/SUS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DA SEVERIDADE DE COVID-19 NA INCIDÊNCIA DE LESÕES BUCAIS EM TECIDO MOLE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS E INFLUÊNCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO EM SEU REPARO.

Pesquisador: Luanda Ashley Menezes Estácio

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50353021.5.0000.5040

Instituição Proponente: Hospital Geral de Fortaleza/SUS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.950.592

Apresentação do Projeto:

A doença por coronavírus 2019 (COVID-19) tem um impacto massivo em todo o mundo como resultado do modo de disseminação da infecção, da síndrome respiratória aguda grave resultante e do número global de mortes. Desde a identificação deste novo microrganismo infeccioso transportado pelo ar, coronavírus 2 (SARS-CoV-2) em Wuhan, China, milhões de casos foram diagnosticados em todo o mundo. Na literatura, ainda não está totalmente esclarecido se a gravidade dos pacientes diagnosticados com COVID 19 gera repercussões bucais. As lesões bucais relatadas até o momento apresentam diversas manifestações na literatura, mas ainda há a necessidade de realização de pesquisas para traçar o perfil desses pacientes e, assim, estabelecer um protocolo de tratamento, ou até mesmo, de prevenção para essas lesões. Conhecer a evolução dos pacientes acometidos com sintomas mais graves da doença permitirá compreender se existe alguma correlação quanto a gravidade desses pacientes e as lesões bucais que mais os acometem.

Há evidências crescentes de que a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), o principal receptor da célula hospedeira da síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2), é altamente expressa nas células epiteliais da língua e das glândulas salivares, o que pode explicar o desenvolvimento de disgeusia, e lesões da cavidade bucal, em pacientes com COVID-19. Portanto, é importante entender se o SARS-CoV-2 pode infectar e replicar em queratinócitos orais

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 Sala localizada e identificada, piso térreo do HGF, entrada pela portaria lateral do
Bairro: Papicu CEP: 60.191-070
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 E-mail: cephgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA - HGF/SUS



Continuação do Parecer: 4.950.592

e fibroblastos, causando ulcerações orais.

Diante disso são necessários mais estudos sobre as possíveis causas e mecanismos de desenvolvimento das lesões bucais encontradas, permitindo assim compreender a patogênese do SARS-CoV-2 e suas repercussões orais, afim de traçar uma terapêutica mais direcionada e assertiva.

Trata-se de um observacional dividido em duas fases, uma fase transversal retrospectiva e descritiva (avaliação da prevalência de lesões orais em tecido mole) e uma fase longitudinal prospectiva (avaliação da influência da fotobiomodulação no reparo das lesões orais em tecido mole). Para os pacientes com lesões bucais que forem submetidos ao protocolo de fotobiomodulação, realizaremos o acompanhamento prospectivo até a completa cicatrização.

Amostra, população estudada e critérios de inclusão e exclusão

Serão incluídos todos os pacientes diagnosticados com COVID-19 em tratamento no Hospital Geral de Fortaleza. Serão excluídos aqueles que forem transferidos para outro hospital antes da alta odontológica com consequente perda de acompanhamento do paciente e pacientes que não tenham swab detectável para SARS-COV-2.

Local e período do estudo

Local do estudo

O presente estudo ocorrerá no Hospital Geral de Fortaleza (HGF). O hospital em questão é o maior hospital público da rede estadual, referência em procedimentos de alta complexidade realizados em diversas áreas da medicina. Além disso, vem sendo um dos principais hospitais no combate à pandemia do Coronavírus. Em sua capacidade máxima o HGF atendeu com quatro unidades de terapia intensiva (UTI), três enfermarias exclusivas para o tratamento de pacientes com Covid-19 e o anexo, totalizando 285 leitos, atualmente conta com 178 leitos destinados a esses pacientes.

As enfermarias das alas C e I, as UTI II e III serão incluídas na parte retrospectiva da pesquisa através da avaliação dos prontuários e da ficha de acompanhamento odontológico (ANEXO I), já a enfermaria da ala J e as UTI's I e IV, juntamente com o anexo serão incluídos na parte retrospectiva e prospectiva, através dos prontuários dos pacientes, da ficha de acompanhamento odontológico (ANEXO I) e da ficha de incidência de lesões em pacientes com COVID-19 (APÊNDICE II).

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 Sala localizada e identificada, piso térreo do HGF, entrada pela portaria lateral do
 Bairro: Papicu CEP: 60.191-070
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3101-7078 E-mail: cephgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA - HGF/SUS



Continuação do Parecer: 4.950.592

Período do estudo

Em virtude do avanço da segunda onda da COVID-19 no Ceará, no dia 5 de março de 2021 foi decretado lockdown na capital do Ceará, Fortaleza, e no dia 11 de março foi decretado que a partir do 13 de março todo o Ceará estaria em lockdown. Diante do cenário, o período da pesquisa retrospectiva incluirá os meses de março a agosto de 2021 e após a aprovação do Comitê de Ética, a partir de agosto, conforme cronograma de execução, será realizada a avaliação prospectiva da pesquisa, compreendendo os meses de agosto de 2021 a agosto de 2022.

Coleta de dados

Avaliação geral

Informações como, idade e gênero de todos os sujeitos da pesquisa serão obtidas através de perguntas diretas e/ou prontuários e sistema VITAE. Os dados serão registrados na ficha clínica padrão elaborada para pesquisa (APÊNDICE II).

Os pacientes atendidos retrospectivamente terão seus prontuários levantados para coletas das informações. Em relação à história médica pregressa e atual dos indivíduos estudados serão coletados: tempo de internação, resultado do exame swab para COVID 19, estadiamento de gravidade da doença, comorbidades, terapêutica medicamentosa em uso, utilização ou não de ventilação mecânica e dispositivo em uso, gasometria arterial do dia do exame, saturação de oxigênio admissional e porcentagem de comprometimento pulmonar contido em laudo radiográfico do raio X de tórax ou tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). Também poderão ser observados os exames admissionais considerados pela equipe médica, como: hemograma completo, ferritina, tempo de atividade da protrombina (TAP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), proteína C reativa PCR, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), lactato desidrogenase (LDH), creatino fosfoquinase (CPK), troponina T, uréia, creatinina, procalcitonina e d-dímero.

Os pacientes serão classificados em assintomáticos, leves, moderados, graves e críticos de acordo com as diretrizes do National Institute of Health (NIH), baseado em Wu e McGoogan (2020).

São considerados pacientes com sintomas leves aqueles que apresentam sintomas gástricos, sem dispneia, com frequência respiratória normal, saturação de oxigênio maior e/ou igual a 96%, sem alterações nas imagens de raio X torácico ou TCAR pulmonar.

Os pacientes moderados são aqueles que apresentam tosse, dispneia a esforços físicos, frequência respiratória entre 20 e 30, saturação de oxigênio entre 94 e 95% e imagem radiográfica ou tomográfica apresentando comprometimento pulmonar menor que 50%.

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 Sala localizada e identificada, piso térreo do HGF, entrada pela portaria lateral do
 Bairro: Papicu CEP: 60.191-070
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3101-7078 E-mail: cepghf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA - HGF/SUS



Continuação do Parecer: 4.950.592

Os pacientes graves são aqueles com dispneia sem esforços físicos, frequência respiratória maior ou igual a 30, saturação de oxigênio menor que 94% e imagem radiográfica ou tomográfica apresentando comprometimento pulmonar maior que 50%. Por fim, o paciente considerado como crítico são os que evoluem para uma insuficiência respiratória grave, choque circulatório e/ou disfunção múltipla de órgãos (WU, MCGOOGAN, 2020).

Para os pacientes incluídos retrospectivamente, essas informações serão resgatadas do prontuário.

Exame bucal

O exame será realizado pelo pesquisador principal e por um examinador previamente treinado e calibrado e acontecerá nas enfermarias, unidades de tratamento intensivo e hospitais de campanha em atendimento à pacientes com COVID 19, com auxílio de lanterna, gaze e espátula de madeira. A mucosa será avaliada mediante a inspeção visual e palpação digital obedecendo a seguinte sequência: vermelhão e mucosa do lábio superior e inferior, mucosa jugal, assoalho de boca, língua, gengivas, palato duro e palato mole. Nesses sítios será investigada a presença e alterações da normalidade tais como: lacerações, lesões brancas, lesões vermelhas, nódulos, pápulas, descamação, vesículas ou bolhas, ulcerações, alterações de cor da mucosa e alterações de fluxo salivar.

Àqueles que forem diagnosticados com lesões orais serão acompanhados e, se possível, biopsiados. Nos casos de biópsias, estas serão encaminhadas para o laboratório de patologia bucal do HGF.

Para os pacientes incluídos retrospectivamente, essas informações serão resgatadas da ficha de avaliação do serviço de odontologia hospitalar (ANEXO I).

Protocolos de laserterapia

Todos os pacientes com lesões bucais, tais como lesões vesículo-bolhosas, ulcerações, petéquias, entre outras, serão tratados com fotobiomodulação. Ao serem constatadas lesões orais nos pacientes da amostra, os mesmos serão submetidos a uma randomização para estabelecimento de qual protocolo será realizado. O protocolo A (APÊNDICE III) consiste na aplicação de 1J de energia, por 10 segundos, aplicados ponto-a-ponto ao longo das lesões. O protocolo B (APÊNDICE IV) consiste na aplicação de 2J, por 20 segundos, aplicados com um espaçamento de 1cm ao longo das lesões, assim ambos os grupos receberão a mesma densidade de energia sobre as lesões. Pacientes apresentando mais de uma lesão em cavidade oral serão submetidos ao mesmo protocolo de tratamento para todas as lesões.

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 Sala localizada e identificada, piso térreo do HGF, entrada pela portaria lateral do
Bairro: Papicu CEP: 60.191-070
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 E-mail: cepghf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA - HGF/SUS



Continuação do Parecer: 4.950.592

As lesões serão classificadas de acordo com a escala para mucosite preconizada pelo National Cancer Institute (NCI) que avalia as lesões e níveis de severidade conforme descrito: grau 0: sem alteração da mucosa; grau 1: eritema da mucosa; grau 2: Reação pseudomembranosa focal (zonas e/ou áreas geralmente que 1,5 cm de diâmetro e não contíguas); grau 3: Reação pseudomembranosa confluenta (zonas e/ou áreas contíguas, geralmente > que 1,5 cm de diâmetro); grau 4: Necrose ou ulceração profunda pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão.

O tratamento será realizado diariamente até total remissão da lesão. Serão registrados os dias de tratamento, bem como critérios de melhora ou piora ao decorrer da terapia empregada e a quantidade de pontos realizados por lesão. Esse protocolo é exclusivo dos pacientes incluídos prospectivamente.

Cálculo amostral

Baseado no estudo de KAMEL et al que demonstrou que pacientes com COVID-19 severo apresentou frequência de boa saúde bucal (10,0%) comparado a pacientes com COVID-19 leve (30,7%), estima-se necessário avaliar 136 pacientes a fim de obter uma amostra que represente com 80% de poder e 95% de confiança a hipótese alternativa deste estudo.

Análise estatística

Os dados serão tabulados em uma planilha base no Microsoft Excel e exportados para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20.0 para Windows, no qual as análises serão realizadas adotando uma confiança de 95%. Serão calculadas as frequências absoluta e percentual de cada dado que serão associadas com a severidade do COVID 19 por meio dos testes de Fisher ou qui-quadrado de Pearson. Variáveis com $p < 0,200$ serão submetidas a modelo de regressão logística multinomial (análise multivariada).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

- Avaliar a influência da severidade de covid-19 na incidência de lesões bucais em pacientes hospitalizados e verificar os efeitos da fotobiomodulação em seu reparo.

Objetivos específicos

- Avaliar a incidência de lesões bucais em pacientes hospitalizados por COVID-19;
- Avaliar possíveis alterações e lesões bucais dos pacientes com COVID 19 e associar com o estadiamento de gravidade da doença;

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 Sala localizada e identificada, piso térreo do HGF, entrada pela portaria lateral do
Bairro: Papicu CEP: 60.191-070
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 E-mail: cephgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA - HGF/SUS



Continuação do Parecer: 4.950.592

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1782894.pdf	30/08/2021 17:27:07		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_CEP.docx	30/08/2021 17:26:45	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP.docx	30/08/2021 17:25:09	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP.docx	30/08/2021 17:21:14	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_1207.docx	12/07/2021 21:00:09	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito
Outros	chefia_IV.jpeg	12/07/2021 20:48:09	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	12/07/2021 20:47:32	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito
Outros	pesquisador.jpeg	12/07/2021 20:36:53	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito
Outros	ODONTOLOGIA.jpeg	12/07/2021 20:30:41	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito
Outros	NAC.jpeg	12/07/2021 20:26:34	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito
Outros	chefia.jpeg	12/07/2021 20:24:17	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura.jpeg	12/07/2021 20:19:49	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito
Folha de Rosto	autorizacao.pdf	06/07/2021 19:20:32	Luanda Ashley Menezes Estácio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 Sala localizada e identificada, piso térreo do HGF, entrada pela portaria lateral do Bairro: Papicu CEP: 60.191-070
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 E-mail: cepghf.ce@gmail.com