

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MARINA PINHEIRO DE SOUZA FREITAS E RICARDO CAUDURO AMORIM FILHO

LEUCOPLASIA ORAL PÓS-INFECÇÃO POR COVID-19: RELATO DE CASO

RIO DE JANEIRO

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MARINA PINHEIRO DE SOUZA FREITAS E RICARDO CAUDURO AMORIM FILHO

LEUCOPLASIA ORAL PÓS-INFECÇÃO POR COVID-19: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico

Orientadora: Professora Ana Carolina Rebelo Vomhof

RIO DE JANEIRO

2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MARINA PINHEIRO DE SOUZA FREITAS E RICARDO CAUDURO AMORIM FILHO

LEUCOPLASIA ORAL PÓS-INFEÇÃO POR COVID-19: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico

Aprovado por: Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ de _____

RIO DE JANEIRO

2022

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho de conclusão de curso às nossas famílias, que não mediram esforços para que pudéssemos receber o melhor ensino possível e seguir o caminho da medicina com perseverança, doação, respeito e amor ao próximo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a toda nossa família – principalmente aos nossos pais, irmãos e avós – pelo suporte, carinho e amor durante essa jornada. Sabemos o esforço e as inúmeras abdições feitas por todos eles para que esse sonho pudesse se transformar em realidade.

Aos nossos amigos e companheiros, obrigado pela oportunidade de trilharmos juntos, mesmo que em caminhos diferentes. Sem vocês, nada disso faria sentido.

Aos nossos professores, agradecemos a excelência no ensino e dedicação em passarem tanto conhecimento com amor e profissionalismo. Em destaque, as professoras Hedi Marinho de Melo Guedes de Oliveira, Viviane Lozano Espasandin e Luciane Barreiro Lopez Vasques.

Agradecimento especial à professora Ana Carolina Rebelo Vomhof por toda a disponibilidade, orientação e conhecimento oferecido.

RESUMO

A Doença Coronavírus 2019 (COVID-19) se espalhou exponencialmente por todo o mundo desde seu surgimento no final de 2019. As suas manifestações típicas incluem febre, tosse seca, cefaléia e fadiga. Contudo, manifestações atípicas têm sido cada vez mais relatadas. O presente estudo descritivo tem como objetivo reconhecer a leucoplasia oral (LO) como uma possível manifestação clínica/sequela associada ao COVID-19. A LO é definida como uma placa branca não raspável, sendo considerada como uma lesão epitelial potencialmente maligna. Seu diagnóstico é obtido a partir da realização da análise histopatológica excluindo qualquer outra doença que clinicamente possa se apresentar de forma semelhante. O presente estudo trata-se de um relato de caso, com avaliação de prontuário, obtido em consultório otorrinolaringológico particular, de uma paciente que notou o surgimento de uma lesão esbranquiçada em sua cavidade oral, após ter sido infectada pelo coronavírus. Sendo assim, após extensa investigação clínica-laboratorial, condições mais comumente associadas à leucoplasia oral foram descartadas enquanto hipótese diagnóstica, permitindo estabelecer uma provável correlação entre a manifestação oral e a infecção pelo SARS-CoV-2. A literatura mundial ainda é escassa e a ocorrência de lesões orais parece ser subnotificada. Isso denota a importância do quadro citado, reforçando que o exame de cavidade oral de todos os pacientes com suspeita e/ou confirmação diagnóstica é fundamental para melhor compreensão e documentação das manifestações incomuns relacionadas ao COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Leucoplasia oral; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) has spread exponentially throughout the world since its emergence in late 2019. Its typical manifestations include fever, dry cough, headache, and fatigue. However, atypical presentations are increasingly reported. The present descriptive study aims to recognize oral leukoplakia (OL) as a possible clinical manifestation/sequel associated with COVID-19. LO is defined as a non-scrapeable white plaque, being considered a potentially malignant epithelial lesion. The diagnosis is obtained from the histopathological analysis, excluding any other disease that may be clinically similar. The present study is a case report, with an evaluation of medical records, obtained in a private otorhinolaryngological office, of a patient who noticed the emergence of a whitish lesion in her oral cavity, after being infected by the coronavirus. Therefore, after extensive clinical and laboratory investigation, conditions most commonly associated with oral leukoplakia were ruled out as a diagnostic hypothesis, allowing the establishment of a probable correlation between oral manifestation and SARS-CoV-2 infection. The world literature is still scarce and the occurrence of oral lesions seems to be underreported. This demonstrates the importance of the above-mentioned picture, reinforcing that the examination of the oral cavity of all patients with suspected and/or confirmed diagnosis is essential for a better understanding and documentation of the unusual manifestations related to COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Oral leukoplakia.

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

Anti-HBC	Anticorpo contra o antígeno do Core viral da Hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra o Vírus da Hepatite C
Anti-HIV	Anticorpo contra o Vírus da Imunodeficiência Humana
Anti-HVA	Anticorpo contra o Vírus da Hepatite A
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Doença Coronavírus 2019)
dL	Decilitro
EBV	Vírus Epstein-Barr
ECA-2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
FAN	Fator Antinuclear
fL	Femtolitro
HBsAg	Antígeno de Superfície da Hepatite B
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papiloma Vírus Humano
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
g	Gramma
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
mg	Miligrama
ml	Mililitro
ng	Nanograma
OMS	Organização Mundial da Saúde
PaFi	Razão entre a Pressão parcial de oxigênio e a Fração inspirada de oxigênio
PBMT	Terapia de Biofotomodulação
pg	Picograma
RJ	Rio de Janeiro
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Transcrição Reversa – Reação em Cadeia da Polimerase
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2
SciELO	Scientific Electronic Library Online
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

UI	Unidades Internacionais
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory (Estudo Laboratorial de Doenças Venéreas)
μL	Microlitro

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Exames sorológicos realizados em 08/12/2020.....	25
Quadro 2	Exames laboratoriais realizados em 15/12/2020.....	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Leucoplasia em bordos laterais da língua em 07/12/2020.....	24
Figura 2	Ausência de leucoplasia em bordos laterais da língua em 24/04/2021.....	27

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	13
2 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS	15
3 – MATERIAL E MÉTODOS	22
3.1 – DESENHO	22
3.2 - METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	22
4 – RELATO DE CASO	23
5 - DISCUSSÃO	27
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
8 - APÊNDICES	34

1 – INTRODUÇÃO

O novo coronavírus surgiu em dezembro de 2019, como um surto de pneumonia de origem desconhecida relatado em Wuhan, província de Hubei, China. Por uma questão epidemiológica, os casos de pneumonia foram associados ao mercado de frutos do mar de Huanan. Foram inoculadas amostras respiratórias em células epiteliais das vias aéreas humanas, que resultaram no isolamento desse vírus respiratório cuja análise do genoma mostrou ser um novo coronavírus relacionado ao SARS-CoV e, portanto, chamado de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2).¹

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus pertencente ao subgênero Sarbecovirus, da família Coronaviridae e é o sétimo coronavírus conhecido a infectar seres humanos.² A sua disseminação global e as consequentes milhares de mortes causadas, levaram a Organização Mundial da Saúde a declarar uma pandemia em 11 de março de 2020. Por todo o mundo, os governos decretaram o fechamento de fronteiras e ordenaram o recolhimento das suas populações em casa, sendo imposto o confinamento obrigatório e o distanciamento social. Desde então, o mundo vem pagando um alto preço por essa pandemia em termos de vidas humanas perdidas, repercussões econômicas e aumento da pobreza.¹

No contexto atual, sabe-se que pacientes com COVID-19 podem apresentar lesões orais que norteariam os médicos a identificar casos suspeitos. Entretanto, estas manifestações são morfológicamente diversas e podem estar presentes em outros processos patológicos, exigindo um diagnóstico diferencial cuidadoso. Ademais, por ser uma nova doença, as manifestações orais podem ainda ser desconhecidas e, portanto, subnotificadas.³

A Leucoplasia Oral (LO) foi descrita pela primeira vez na literatura por Erno Schwimmer, em 1877, como uma lesão de coloração branca localizada na língua com provável associação à sífilis (glossite sífilítica).⁴ Entretanto, atualmente, sabe-se, que não pode estar associada a outra doença e não pode ser diagnosticada histopatologicamente, em virtude dos inúmeros aspectos possíveis que possui neste âmbito.⁵

Apesar da LO não estar associada a um diagnóstico anatomopatológico específico, é considerada como uma lesão com potencial de sofrer transformação maligna, com uma frequência dessa transformação maior do que o risco associado a uma mucosa normal. Microscopicamente, a LO pode ou não apresentar displasia epitelial, assim como já pode determinar a presença de um carcinoma in situ.⁴

Existem evidências de que os fatores de risco para a LO são semelhantes aos fatores de risco para o carcinoma de células escamosas, a neoplasia maligna mais frequente na cavidade

oral mundialmente. Sendo assim, fica clara a associação dessas lesões, que tem em comum o tabaco e o álcool como fatores de risco mais importantes em ambos, separada ou sinergicamente. Além disso, outros fatores predisponentes incluem: sexo masculino, radiação ultravioleta, infecção fúngica e infecção pelo Papiloma vírus humano (HPV).⁴

Nessa perspectiva, o achado da LO no contexto pós infeccioso pelo COVID-19 é de suma importância por ser um caso ainda não descrito na literatura. A infecção pelo SARS-COV-2 ainda representa um grande desafio para a comunidade médica e suas manifestações e consequências ainda são desconhecidas em suas totalidades.¹

O objetivo central do relato de caso proposto é trazer informações sobre a provável associação de uma manifestação clínica otorrinolaringológica (LO) à infecção pelo coronavírus. Além disso, visa tornar os profissionais de saúde mais capacitados/aptos a identificar e vincular tais achados.

2 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs a primeira definição para a leucoplasia oral em 1978, definindo-a como uma mancha ou placa branca da mucosa bucal, não removível à raspagem, que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como outra enfermidade.⁴ Há de se salientar, entretanto, que este termo é estritamente clínico e não traz qualquer conotação quanto às alterações histopatológicas.^{4,6}

A leucoplasia tem sua coloração branca como resultado de um espessamento da camada superficial de queratina.⁷ É constituída, geralmente, por um tecido benigno, no entanto, é uma desordem potencialmente maligna, sendo a mais comum das lesões com potencial de malignização que podem ocorrer na cavidade oral.⁴

Muitas leucoplasias têm sua etiologia relacionada ao uso de tabaco com ou sem fumaça, podendo regredir após a interrupção do hábito do tabagismo, outras vezes é considerada idiopática.^{6,8} Geralmente afeta indivíduos acima dos 40 anos e a sua prevalência aumenta rapidamente com a idade, especialmente para os homens, com razão de 2:1.⁴ Entretanto, estudos questionam se este fato decorre da associação com o tabagismo, praticado com maior frequência pelos homens, do que propriamente uma diferença sexual biológica.⁶ Ainda faltam dados definitivos para que o álcool seja considerado um fator de risco independente, sendo mais aceito que haja um efeito sinérgico ao tabaco no desenvolvimento tanto da leucoplasia quanto do câncer oral.⁴

Outros fatores, como trauma e a infecção por *Candida albicans*, a radiação ultravioleta e o papilomavírus humano (HPV) podem ter um papel no desenvolvimento da leucoplasia.^{4,8} Fatores carenciais nutricionais são relevantes e estão especialmente relacionados com a anemia ferropriva e o desenvolvimento da disfagia sideropênica (síndrome de Plummer-Vinson, também denominada síndrome de Paterson-Kelly).⁸

À inspeção visual, a leucoplasia pode variar da forma de uma lesão branca, com uma base não inflamada de tecido aparentemente normal, a uma lesão branca espessa, coriácea, fissurada ou verrucosa. À palpação, as lesões podem ser macias, lisas ou finamente granulares. Eventualmente, podem ser ásperas, nodulares ou endurecidas.⁸

Os locais preferenciais de acometimento mudaram ao longo dos anos. Em um primeiro momento, a língua era o local mais comum de ocorrência da leucoplasia, mas esta área deu lugar à mucosa alveolar inferior e à mucosa jugal, que correspondem à quase metade dos casos de leucoplasia. A leucoplasia dos lábios também exibe um percentual relativamente elevado de casos com alterações displásicas ou neoplásicas. O palato, o rebordo alveolar superior e o lábio

inferior são, de alguma forma, menos frequentemente envolvidos, assim como o assoalho da boca e a região retromolar.⁸

Microscopicamente, as características histopatológicas variam de hiperqueratose (80%), displasia (12%) e carcinoma in situ (3%) a carcinoma de células escamosas (5%). O termo displasia indica um epitélio anormal e um crescimento desordenado. Até o momento, ainda não existe nenhuma forma microscopicamente conhecida de prever quais displasias, independente do grau, irão progredir para carcinoma de células escamosas. As chances de evolução da lesão para câncer dependem da intensidade da displasia, sendo maior a chance quanto mais displásica for a lesão.⁸

Atualmente, para detectar lesões como a LO deve ser feita uma inspeção visual da cavidade oral e palpação dos linfonodos de cabeça e pescoço.⁴ O processo de diagnóstico da leucoplasia tem uma elevada complexidade, não só pela diversidade do seu aspecto clínico, mas também pela ausência de sintomatologia, sendo geralmente descoberta em exames de rotina. Por isso, torna-se necessário fazer um diagnóstico por exclusão de outras lesões que se apresentam como placas brancas na mucosa bucal.^{4,9}

Provisoriamente, deve ser chamada de leucoplasia toda lesão branca na mucosa, devendo ser identificados fatores irritativos e, posteriormente, os fatores devem ser afastados do paciente. Caso haja desaparecimento, a lesão provavelmente tem relação com os fatores identificados e um baixo potencial maligno.⁴

O primeiro passo para estabelecer um diagnóstico diferencial é definir se a lesão pode ou não ser removida com uma gaze ou espátula de madeira. Se a lesão puder ser removida, isso pode indicar a presença de uma pseudomembrana, uma colônia de fungos ou resíduos.⁸ No diagnóstico diferencial com a queimadura da mucosa, é fundamental obter uma história exata, com a identificação de um agente químico capaz de causar tal dano tecidual.¹⁰

Em caso de envolvimento bilateral da mucosa jugal, devem ser consideradas condições hereditárias, mordedura crônica da mucosa jugal, líquen plano e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Lesões cutâneas concomitantes fariam a favor das duas últimas. Se o paciente relatar durante a anamnese tabagismo ou hábito de trauma crônico, o diagnóstico deve ser conduzido para uma hiperqueratose associada ao tabaco e hiperqueratose friccional, respectivamente. Quando localizada na língua, a língua geográfica e a leucoplasia pilosa também devem ser incluídas no diagnóstico diferencial.⁸

A denominada leucoplasia pilosa, é uma lesão branca localizada ao longo da borda da língua, identificada predominantemente em homens homossexuais. Representa uma infecção oportunista relacionada com a presença do vírus Epstein-Barr (EBV), sendo observada quase

que exclusivamente em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A leucoplasia pilosa também pode ser observada em pacientes imunossuprimidos por neoplasias malignas hematológicas ou por uso de medicamentos. Dessa forma é necessário descartar infecção pelo HIV, EBV e outras formas de imunossupressão.⁸

A Leucoplasia idiopática é uma possibilidade nos casos em que a lesão não seja removível ou não tenha desaparecido e seu diagnóstico clínico não seja possível, sendo indicada a realização de biópsia.⁸

Os tratamentos atualmente escolhidos incluem a excisão cirúrgica e outras formas de ablação. Apesar disso, não é garantido a eliminação completa da lesão, podendo haver recorrência ou transformação maligna. Já o uso de agentes tópicos não se mostrou eficaz no manejo de lesões displásicas.⁸

Vale ressaltar que, em caso de dúvida diagnóstica, outras condições infecciosas que podem cursar com lesões orais devem ser investigadas. São algumas delas: Hepatite A, Hepatite B, Hepatite C, Sífilis, Citomegalovírus, Toxoplasmose, Sarampo, Caxumba.⁸ Finalmente, num contexto de pandemia, deve-se cogitar uma possível associação com o novo Coronavírus, visto que é uma doença cujas manifestações são diversas, potencialmente desconhecidas e, portanto, subnotificadas.¹

Assim como outros vírus respiratórios, a transmissão do SARS-CoV-2 ocorre com alta eficácia e infectividade, principalmente pela via respiratória. Sua transmissão se dá, principalmente, por gotículas, embora os aerossóis possam representar outra via importante.¹

O RNA do SARS-CoV-2 foi detectado em superfícies inanimadas, portanto, ao entrar em contato com superfícies contaminadas e posteriormente tocar seus olhos, boca ou nariz, um indivíduo pode ser contaminado. A via oral-fecal pode ser outra via de transmissão do vírus pois detectaram seu RNA nas fezes de pacientes com pneumonia por COVID-19.¹ Vale ressaltar que a transmissão vertical ainda não é muito bem definida, entretanto, sabe-se que o aleitamento materno é seguro.¹¹

Após a transmissão, tem-se o período de incubação que é o intervalo entre a data de contato com o vírus até o início dos sintomas. Estas pessoas podem ter sido infectadas e estar eliminando vírus, mas ainda não desenvolveram sintomas (transmissão pré-sintomática). Portanto, a determinação do período de incubação da infecção por SARS-CoV-2 é crucial para estabelecer a duração da quarentena e para rastreio dos contactantes. No caso da COVID-19, o período de incubação médio é de 4 a 5 dias, com intervalos que chegam a 11 dias, período em que os primeiros sintomas levam para aparecer desde a infecção. Por essa razão, após o contato

com um paciente infectado, as autoridades de saúde recomendam um período de 14 dias de monitoramento ativo.^{1, 12}

De acordo com a OMS, 80% das pessoas que contraem a doença têm sintomas leves ou moderados, recuperando-se sem a necessidade de internação em ambiente hospitalar. Entre os casos que necessitam de hospitalização, cerca de 15% podem desenvolver sintomas graves que requerem suporte de oxigênio e 5% evoluem para a forma crítica da doença.¹³ A prevalência de pacientes assintomáticos difere de acordo com a faixa etária. Na população adulta é de 1,2%; enquanto na população pediátrica é de 15,8%.¹⁴

A gravidade clínica do COVID-19 pode ser dividida em cinco grupos, cada um com suas características clínicas particulares:¹⁴

1. Assintomático: sem sintomas aparentes ou alterações de imagem, mas com RT-PCR positivo.¹⁴
2. Leve: caracterizado a partir da presença de sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguido ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaléia.² Sem alterações de imagem e RT-PCR positivo.¹⁴
3. Moderado: pacientes com sinais de pneumonia, alterações de imagem e RT-PCR positivo.¹⁴ Os sintomas mais frequentes podem incluir desde sinais leves da doença, até sinais de piora progressiva de outro sintoma relacionado à covid-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia).²
4. Grave: é a Síndrome respiratória Aguda Grave (síndrome gripal que evolui com disfunção respiratória grave). Pacientes graves apresentam dispneia e frequência respiratória ≥ 30 ciclos/min, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ (em repouso) ou PaFi ≤ 300 mmHg. As lesões de imagem progridem $> 50\%$ em um período de 24-48 horas e RT-PCR positivo.¹⁴
5. Crítico: Progressão rápida da doença acompanhada de manifestações como: sepse, choque séptico, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva e RT-PCR positivo.^{2,14}

Ademais, alguns indivíduos infectados com a covid-19 podem sofrer com efeitos persistentes, após a fase aguda da doença, em vários sistemas, incluindo cardiovasculares, pulmonares, nervosos e até mesmo sintomas psicológicos. Essas alterações, denominadas “condições pós-covid-19”, ainda são tema de discussão e investigações para melhor esclarecimento, entretanto, não parecem estar relacionadas à gravidade da infecção.²

Algumas condições/comorbidades são fatores de risco de evolução para o espectro grave da doença, como por exemplo: idade igual ou superior a 60 anos, tabagismo, obesidade, doenças

crônicas, cromossômicas e gestação.² Além disso, algumas alterações nos parâmetros laboratoriais, associadas a um estado pró-inflamatório e pró-coagulante, são indicadores de mau prognóstico.¹²

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por testes de biologia molecular, sorologia ou testes rápidos. A técnica laboratorial clínica RT-PCR (biologia molecular) é o principal teste diagnóstico para detectar a presença do SARS-CoV-2. Podem ser utilizadas amostras coletadas de swabs nasais ou faríngeos, lavados brônquios-alveolares ou swabs retais. Entretanto, a faixa de sensibilidade do RT-PCR está entre 30 e 60% e, por isso, testes sorológicos para detecção de anticorpos IgG/IgM podem servir como complemento, orientando a resposta imune e o prognóstico. Os testes sorológicos detectam se o paciente teve ou tem COVID-19, com elevações de IgM no início da infecção e elevações de IgG no meio e no final da doença.¹² Por último, existem 2 tipos de testes rápidos: Os testes rápidos para detecção de antígenos virais e os testes rápidos para detecção de anticorpos IgM e IgG. O primeiro detecta o SARS-CoV-2 em amostras nasais ou da nasofaringe e deve ser utilizado para a identificar a fase ativa/aguda da infecção. O segundo deve ser utilizado com amostras de sangue total obtido por punção digital, soro ou plasma e, pela dinâmica da resposta imunológica, não deve ser empregado na fase aguda da doença, devendo ser reservado para a identificação na fase de convalescência ou na identificação de infecção prévia pelo vírus.²

Caso um indivíduo não possa realizar o exame laboratorial e este apresente sinais e sintomas característicos da COVID-19, o diagnóstico pode ser feito através de investigação clínico-epidemiológica, anamnese e exame físico adequado do paciente. Entretanto é obrigatório que haja histórico de contato próximo ou domiciliar nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais e sintomas com pessoas já confirmadas para COVID-19.²

O diagnóstico por imagem pode ser estabelecido através da tomografia computadorizada de alta resolução – TCAR e podem ser encontradas alterações como opacidade em vidro fosco, sinal do halo reverso ou outros achados de pneumonia em organização.²

O atendimento adequado dos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19 depende do reconhecimento precoce dos sinais e sintomas da doença, seguido de um monitoramento contínuo dos pacientes.² Poucas terapias medicamentosas mostraram-se eficazes no tratamento ambulatorial dos contaminados. À exceção dos anticorpos monoclonais que apresentaram algum benefício, outras terapias não mostraram benefício significativo na prevenção de desfechos clinicamente relevantes, como necessidade de hospitalização, evolução para ventilação mecânica e mortalidade.¹⁵

O tratamento de qualquer doença deve ser realizado mediante protocolos de pesquisa de estudos com delineamento adequado e potencial para responder às demandas da sociedade.¹⁵ Dessa forma, atualmente, os principais métodos de tratamento são o tratamento sintomático e de suporte, não havendo nenhuma medicação específica indicada para uso de rotina no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico da COVID-19.¹

De acordo com a OMS, as estratégias de prevenção e controle de infecções, as precauções padrão para todos os pacientes e para prevenção pública, incluem higiene das mãos e respiratória, uso de equipamentos de proteção individual adequados, gerenciamento seguro de resíduos, práticas seguras de injeção, roupas limpas, limpeza ambiental e esterilização de equipamentos de atendimento ao paciente.¹ Até o presente momento, existem 4 vacinas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil, disponíveis para prevenir a transmissão e as formas graves da COVID-19. São elas: ConoraVac, Astrazeneca, Pfizer e Janssen. A vacinação mundial é a melhor esperança para gerar uma imunização de rebanho e por um fim à pandemia.¹⁶

Como já citado anteriormente, as manifestações clínicas mais comumente relatadas incluem febre, tosse, dor de garganta, mialgia, artralgia, cefaléia, dispneia e produção de escarro. Pode-se concluir que a maioria de casos evolui tipicamente, no entanto, um número crescente de apresentações clínicas atípicas tem sido relatado, como sintomas gastrointestinais, manifestações dermatológicas e disfunções quimiossensoriais. Alguns estudos verificaram que as disfunções quimiossensoriais do paladar e do olfato foram os primeiros e únicos sinais da doença em uma fração considerável de pacientes. Além disso, estudos mais recentes relataram manifestações clínicas orais em pacientes positivos para COVID-19.¹⁷

A relação causa-efeito entre a infecção por coronavírus e o aparecimento de lesões orais ainda não pode ser estabelecida.¹⁸ Entretanto, pesquisas atuais sugerem que os danos do novo coronavírus às vias respiratórias e a outros órgãos podem estar relacionados à distribuição de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). A teoria afirma que células com receptor ECA-2 podem se tornar hospedeiras do vírus e causar reações inflamatórias em órgãos e tecidos relacionados, como a mucosa da cavidade oral, língua e glândulas salivares. Existem dois mecanismos que poderiam explicar o desenvolvimento de tais lesões: diretamente, através dos efeitos do vírus replicante e indiretamente, por meio do estresse físico e psicológico associados ao vírus ou secundário aos medicamentos utilizados em seu tratamento.¹⁹

Um estudo realizado encontrou diversas manifestações orais que variaram entre: úlcera, erosão, bolha, vesícula, pústula, áreas esbranquiçadas, língua fissurada ou despapilada, mácula, pápula, placa, pigmentação, halitose, crosta hemorrágica, necrose, petéquias, edema, eritema e

sangramento espontâneo. Os locais de envolvimento incluíram: língua (38%), mucosa labial (26%), palato (22%), gengiva (8%), mucosa bucal (5%), orofaringe (4%) e tonsila. (1%). As lesões orais foram sintomáticas (dor, ardor ou prurido) em 68% dos casos, sendo quase iguais em ambos os sexos (49% feminino, 51% masculino). O tempo de latência entre o aparecimento dos sintomas sistêmicos e as lesões foi de 4 dias anteriores até 12 semanas posteriores ao início dos sintomas sistêmicos. Esse estudo afirma que lesões aftosas, lesões herpetiformes, candidíase e lesões orais da doença de Kawasaki são as manifestações orais mais comuns da doença de COVID-19. A idade avançada e a gravidade da doença parecem ser os fatores mais comuns que predizem a gravidade das lesões orais nesses pacientes. Além disso, a falta de higiene bucal, infecções oportunistas, estresse, doenças subjacentes (diabetes mellitus, imunossupressão), trauma (secundário à intubação), comprometimento vascular e resposta hiperinflamatória secundária ao COVID-19, também podem ser fatores predisponentes importantes. Diferentes tipos de terapias, foram empregadas, dependendo da etiologia da lesão, incluindo bochechos com clorexina, nistatina, fluconazol oral, corticosteroides tópicos ou sistêmicos, antibióticos sistêmicos, aciclovir sistêmico, saliva artificial e terapia de fotobiomodulação (PBMT). A cicatrização ocorreu entre 3 e 28 dias após o surgimento das lesões.²⁰

Em outro estudo realizado, foram reveladas lesões ulcerativas e vesicobolhosas, pápulas eritematosas, lesões tipo petéquias, xerostomia, quelite, síndrome da boca ardente, glossite, aftas, lesões eritematosas e papilite linguística transitória, como as lesões mais comuns na COVID-19. Sendo os locais mais acometidos por essas manifestações estomatológicas: palato duro, dorso da língua e da mucosa labial.²¹

No entanto, esses achados precisam de mais evidências e um acompanhamento a longo prazo dos pacientes para documentar e estabelecer com precisão o significado do acometimento da mucosa oral na COVID-19, já que essas lesões podem estar associadas à diversas outras patogenias.²¹ As razões para a ausência de evidências científicas suficientes podem ser justificadas pela situação de confinamento, falta de acesso ao teste para confirmação do diagnóstico e ao fato de a maioria dos dentistas, em decorrência do alto risco de contágio, terem sido mantidos fora do sistema de saúde durante um longo período. É importante considerar que um exame intraoral exaustivo deve ser realizado em pacientes que foram diagnosticados com o vírus para encontrar qualquer manifestação oral que possa estar relacionada.¹⁸

Essas são apenas algumas das muitas manifestações subdiagnosticadas e subnotificadas que o novo coronavírus ainda pode apresentar. Diante disso, é importante que todos os profissionais de saúde, aliados aos órgãos governamentais, tenham conhecimento das formas

atípicas de apresentação da doença, para que possam elaborar estratégias de reconhecimento precoce, encaminhamento e abordagem desses pacientes, a fim de evitar a transmissão do vírus, realizar tratamento imediato e, portanto, melhorar o prognóstico.¹⁸

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – DESENHO

Estudo descritivo do tipo relato de caso e revisão de literatura. A paciente, cujo caso está sendo relatado, foi atendida em consultório particular, na especialidade de Otorrinolaringologia, na cidade do Rio de Janeiro (RJ). Foram utilizados: entrevista médica, exame físico e exames complementares registrados em seu prontuário para o estudo em questão.

3.2 - METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A revisão de literatura foi elaborada utilizando artigos científicos indexados nas seguintes bases de dados: SciELO, ResearchGate e Medline, através do PubMed, no período de 2001 a 2022, contendo artigos em português, espanhol e inglês. O período de pesquisa foi estendido em virtude da literatura acerca da leucoplasia oral. Além disso, também foi realizada busca manual com achados em livros. Foram avaliados artigos que incluíram revisões sistemáticas, meta-análises e relatos de caso, sendo excluídos editoriais e artigos de opinião.

4 – RELATO DE CASO

Mulher de 50 anos, branca, sem comorbidades conhecidas, comparece à consulta ambulatorial na especialidade de Otorrinolaringologia em 07/12/2020 referindo aparecimento de lesões brancas na língua há cerca de 13 dias, sem prurido ou dor local. Informa quadro sugestivo de COVID-19 em torno de 20 dias prévios à consulta, relatando anosmia, disgeusia, febre, mialgia, diarreia, prostração e tosse. Fez uso de Ivermectina por conta própria para tratamento de COVID-19. Nega tabagismo, etilismo e medicações de uso contínuo. Ao exame, dentes em bom estado de conservação, sem uso de prótese dentária e presença de leucoplasia em bordo lateral da língua bilateralmente (Figura 1). Foram solicitados exames laboratoriais e prescrito o uso de Nistatina em suspensão oral 100.000 UI/ml, aplicar no local da lesão com gaze embebida na solução 3 vezes ao dia. Tal medicação foi prescrita, pois primeira hipótese diagnóstica foi candidíase oral.

Figura 1 – Leucoplasia em bordo lateral da língua bilateralmente em 07/12/2020.



Primeira foto: bordo lateral direito; Segunda foto: bordo lateral esquerdo.
Fonte: Prontuário médico da paciente.

Após uma semana do atendimento inicial, paciente retorna ao ambulatório sem qualquer melhora da leucoplasia bilateral com o uso de Nistatina. Segue com anosmia e hipogeusia pós COVID-19. Ao exame, paciente mantém lesão oral bilateral conforme consulta médica anterior, não ocorrendo nenhum grau de remissão. Traz exames sorológicos realizados em 08/12/2020

(Quadro 1), além de outros exames laboratoriais, dentro dos valores da normalidade, realizados em 15/12/2020 (Quadro 2). Paciente foi orientada a completar trinta dias de tratamento com Nistatina associada a Triancinolona acetônida tópica em pasta 1mg/g, sendo orientada a aplicar pequena quantidade sobre a lesão duas vezes ao dia, sem esfregar e até desenvolver uma película fina.

Quadro 1 – Exames sorológicos realizados em 08/12/2020

Exames sorológicos	Resultados	Valores de referência
IgG COVID-19	Reagente	Não reagente
Citomegalovírus, IgG e IgM	Não reagente	Não reagente
Epstein Barr, IgG e IgM	Não reagente	Não reagente
Anti-HIV	Não reagente	Não reagente
HBsAg	Não reagente	Não reagente
Anti-HBC total	Não reagente	Não reagente
Anti-HVA	Não reagente	Não reagente
Toxoplasmose, IgG e IgM	Não reagente	Não reagente
Anti-HCV	Não reagente	Não reagente
VDRL	Não reagente	Não reagente
FAN	Não reagente	Não reagente
Caxumba, IgG e IgM	Não reagente	Não reagente
Sarampo, IgG e IgM	Não reagente	Não reagente

Fonte: Prontuário médico da paciente.

Quadro 2 – Exames laboratoriais realizados em 15/12/2020

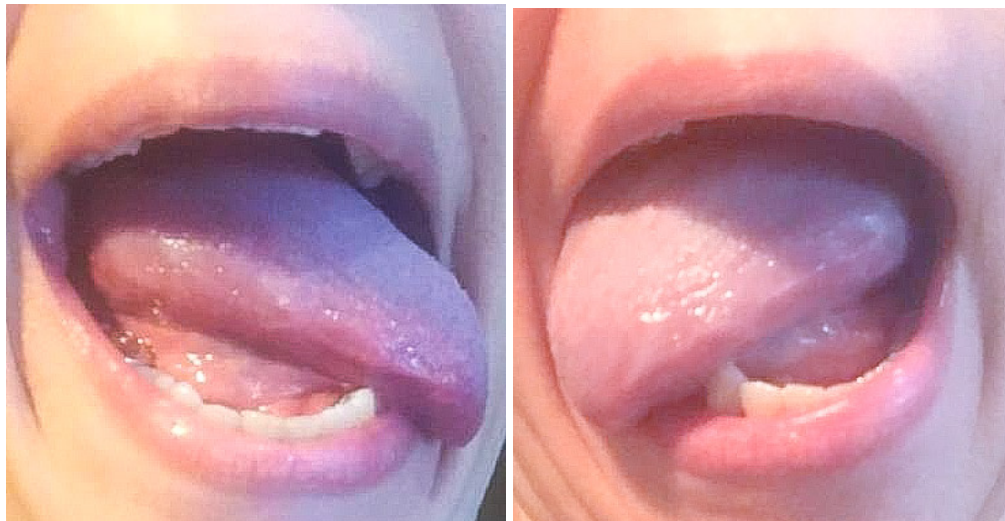
Exames laboratoriais	Resultados	Valores de referência
Eritrócitos	4,74 milhões/ μL	3,8 a 4,8 milhões/ μL
Hemoglobina	14,0 g/dL	12 a 15 g/dL
Hematócrito	43,1%	36 a 46 %
VCM	91,0 fL	83 a 101 fL
HCM	29,6 pg	27 a 32 pg
CHCM	32,6 g/dL	31 a 36 g/dL
RDW	13,1%	11,6 a 14 %
Leucócitos	8030 / μL	4000 a 10000 / μL
Neutrófilos	5460 / μL	1800 a 7800 / μL
Eosinófilos	329 / μL	20 a 500 / μL
Basófilos	32 / μL	20 a 100 / μL
Linfócitos	1815 / μL	1000 a 3000 / μL
Monócitos	393 / μL	200 a 1000 / μL
Plaquetas	290000 / μL	150000 a 450000 / μL
Vitamina D	40 ng/mL	20 a 60 ng/mL
Vitamina B12	602 pg/mL	200 a 900 pg/mL

Fonte: Prontuário médico da paciente.

Em 11/01/2021, paciente refere uso correto das medicações prescritas com melhora significativa após os trinta dias de tratamento. Ao exame clínico, apresentou melhora de cerca de 30%, sendo a melhora mais significativa em bordo lateral esquerdo. Foi suspenso a Nistatina, foi mantido Triancinolona acetona tópica duas vezes ao dia, introduzido o Miconazol gel oral 20mg/g e solicitado retorno para avaliação em um mês.

Na consulta do dia 22/02/2021, após finalizado o tratamento recomendado, a paciente não apresentou nenhuma melhora da lesão ou mudança de sintomatologia. Foi solicitado biópsia local da leucoplasia oral. Entretanto, a paciente não conseguiu realizar a biópsia da lesão a tempo, uma vez que ocorreu a regressão completa da lesão em dois meses, evidenciada em exame da cavidade oral no dia 24/04/2021. Paciente referiu nessa última consulta que além da remissão completa da lesão em cavidade oral, ocorreu a melhora dos sintomas de disgeusia e anosmia que vinham persistindo pós quadro sugestivo de covid -19 em final de 2020.

Figura 2 – Ausência de leucoplasia em bordos laterais da língua em 24/04/2021.



Primeira foto: bordo lateral direito; Segunda foto: bordo lateral esquerdo.
Fonte: Prontuário médico da paciente.

5 – DISCUSSÃO

A paciente em destaque apresentou lesões compatíveis com leucoplasia oral em bordos laterais da língua, tornando extremamente importante a investigação a respeito da presença de condições que, habitualmente, possam cursar com a manifestação oral reportada.

As principais causas não infecciosas conhecidas associadas à leucoplasia oral podem ser descartadas como hipóteses diagnósticas, uma vez que a paciente nega tabagismo, etilismo e não faz uso de prótese dentária.^{4,10,22}

Em relação às causas infecciosas, a de maior importância epidemiológica é a infecção latente pelo vírus Epstein-Barr (EBV) que, ocasionalmente, pode gerar sintomatologia em situações de fragilidade imunológica. Na literatura é descrito a leucoplasia oral, do tipo pilosa, como a alteração relacionada à infecção oportunista pelo EBV em pacientes imunodeprimidos. Esse tipo de leucoplasia tem valor prognóstico e diagnóstico em pacientes portadores de HIV com SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida). O Anti-HIV não reagente, sem o relato de exposição recente à situação de risco para contaminação, evidencia que a paciente não é portadora de HIV. Isso, juntamente à pesquisa sorológica do IgG e IgM negativas para o EBV, contribui para enfraquecer essa causa como etiologia para o surgimento da lesão oral.^{4,5,8}

Uma vez que a paciente relatou uso prévio de uma medicação, deve-se cogitar uma possível relação causal da manifestação oral apresentada com a droga utilizada. A ivermectina é um medicamento antiparasitário de amplo espectro usado para tratar várias doenças tropicais negligenciadas - incluindo oncocercose, helmintíases e sarna. Para essas indicações, a ivermectina tem sido amplamente utilizada e geralmente bem tolerada.²³ Entretanto, o uso dessa droga não é aprovado pelos consensos internacionais e brasileiros de diferentes instituições - incluindo o Ministério da Saúde e a Sociedade Brasileira de Infectologia - para o tratamento de qualquer infecção viral, além de não recomendarem o uso para profilaxia pré e pós exposição.²⁴ As reações adversas relacionadas ao uso da ivermectina são de natureza leve e transitória, sendo mais presentes a diarreia, náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação, vômitos, tontura, sonolência, vertigem, tremor e prurido. Nessa perspectiva, desconsidera-se essa relação causal, pois não há casos relatados de lesões orais em virtude do uso de ivermectina.²⁵

Outras sorologias e testes foram solicitadas considerando a fisiopatologia mencionada, sendo elas: sorologia para COVID-19 IgG; sorologia para citomegalovírus IgG e IgM; Anti-HIV; HBsAg; Anti-HBC total; Anti-HVA; sorologia para toxoplasmose IgG e IgM; Anti-HCV; VDRL; FAN; sorologia para caxumba IgG e IgM; sorologia para sarampo IgG e IgM; hemograma completo.^{8, 17}

A sorologia para COVID-19 IgG reagente consegue indicar a infecção prévia pelo SARS-CoV-2, compatível com quadro clínico relatado pela paciente há 20 dias anteriores à consulta.¹³ As sorologias IgG e IgM negativas para citomegalovírus, toxoplasmose, caxumba e sarampo, auxiliam a descartar a hipótese diagnóstica relacionada a essas doenças infecciosas.^{26,27,38} O padrão sorológico HBsAg e Anti-HBC total negativos, indicam que a paciente não é infectada pelo vírus da hepatite B e nunca teve contato. O Anti-HVA e Anti-HCV não reagentes, em primeiro momento, permitem a exclusão do diagnóstico de hepatite A e hepatite C, respectivamente. O VDRL não reagente, enquanto teste não treponêmico, permite descartar o diagnóstico de sífilis.²⁹ O FAN (fator anti-núcleo) não é um exame com alta especificidade para doenças auto - imunes, porém associado com um quadro não sugestivo, pode-se por ora descartar uma condição auto - imune como, por exemplo, o LES. O hemograma completo, vitamina D e vitamina B12 com resultados dentro dos parâmetros da normalidade, indicam que não há hipovitaminoses de cobalamina e calcitriol, alterações hematológicas ou de células de defesa.³⁰

Estudos demonstraram que a mucosa da cavidade oral pode ser um sítio de alto risco para as manifestações da infecção pelo SARS-CoV-2. Apesar das alterações mais comumente relatadas serem os distúrbios do paladar, as lesões de mucosa – como úlceras, erosões, mucosites, bolhas, máculas e placas – também foram descritas.⁸ Sendo o palato duro, dorso da língua e da mucosa labial, os locais mais acometidos.⁹

No caso relatado, a informação que contribui para uma provável hipótese diagnóstica é a sorologia para COVID-19 reagente, associada às manifestações clínicas compatíveis, denotando infecção prévia recente pelo SARS-CoV-2. Observou-se nos artigos consultados que grande parte dos diagnósticos de lesões orais pelo coronavírus eram fundamentados em características clínicas, e não em exames histopatológicos.⁹ Além disso, outro dado importante que corrobora uma correlação entre o aparecimento da leucoplasia oral após infecção prévia por SARS-CoV-2, é o fato da paciente relatar remissão das queixas de disgeusia e anosmia de forma concomitante com o desaparecimento da lesão oral. Sendo assim, torna-se possível a relação entre a manifestação clínica da leucoplasia oral apresentada pela paciente com um quadro recente de infecção pela COVID-19.

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista que a COVID-19 é uma emergência sanitária com um crescente número de casos em nosso país e no mundo, é necessário identificar a correlação entre essa doença e suas possíveis manifestações atípicas, como a leucoplasia oral. Não se deve, entretanto, subdiagnosticar outras causas mais comuns para essa apresentação clínica. Por isso, é de suma importância a realização de exames laboratoriais, de modo que a associação desta lesão ao coronavírus seja estabelecida após a investigação e o descarte de outras etiologias.

Apesar do constante crescimento do acervo literário médico, ainda não foi encontrado na literatura um relato de caso ou estudos que demonstrassem a associação da infecção pelo SARS-CoV-2 com o aparecimento da LO.

No trabalho exposto, pode ser observado uma paciente que após infecção pelo COVID-19 apresentou leucoplasia oral em bordo lateral da língua. Realizados diversos testes laboratoriais, concluiu-se que a única história de infecção que poderia explicar o aparecimento dessa lesão é pelo vírus SARS-CoV-2.

Ademais, o conhecimento trazido pelo aprofundamento das consequências desta infecção mundial e a investigação diagnóstica de uma lesão oral previamente conhecida, servem para atentar profissionais da área da saúde e enriquecer a rara literatura que aborda sintomas singulares e manifestações atípicas da doença.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ciotti Marco, Ciccozzi Massimo, Terrinoni Alessandro, Jiang WC, Wang CB, Bernardini Sergio. COVID-19 Pandemic and the Critical Role of the Clinical Laboratory. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* [Internet]. 2020 Jun 12 [cited 2022 Mar 8];57(6):365-388. DOI <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/10408363.2020.1783198?needAccess=true>
2. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. 4 ed. e atual. Brasília: MS; 2022. 136 p. 4 vol. ISBN: 978-65-5993-025-8.
3. Santos Júnior JC, Souza MS, Santos VS, Carvalho JM, Pires AL, Almeida CB. Lesões orais em pacientes com COVID-19: uma síntese de evidências atuais. *Journal of Dentistry & Public Health* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Nov 20];11(2):224. Available from: <https://doi.org/10.17267/2596-3368dentistry.v11i2.3223>
4. Ramos RT, Paiva CR, Filgueiras AM, Silva-Junior GO, Cantisano MH, Ferreira DD, Ribeiro M. Leucoplasia oral: conceitos e repercussões clínicas. *Revistas* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2021 Nov 15];74(1):51. Available from: <https://doi.org/10.18363/rbo.v74n1.p.51>
5. Dias EP, Spyrides KS, Silva Junior A, Rocha ML, Fonseca EC. Leucoplasia pilosa oral: aspectos histopatológicos da fase subclínica. *Pesquisa Odontológica Brasileira* [Internet]. 2001 Jun [cited 2021 Nov 20];15(2):104-11. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1517-74912001000200005>
6. Rodrigues Tânia, Costa Lino, Sampaio Maria, Rodrigues Fabiano, Costa Antônio. Leucoplasias bucais: relação clínico-histopatológica. *Pesquisa odontológica brasileira* [Internet]. 2001 Jan 12 [cited 2022 Feb 9];14(4):357-361. DOI <https://doi.org/10.1590/S1517-74912000000400009>. Available from: <https://www.scielo.br/j/pob/a/zh7LtTBgfhm53QJbkqPVMc/?lang=pt>
7. Pinotti FE, Maricheto PB, Zuanon AC. Leucoplasia oral: acompanhamento de um caso por três anos. *Revista de Odontologia da UNESP* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 7];42(especial):78. Available from: <https://www.revodontolunesp.com.br/article/5880197b7f8c9d0a098b518b/pdf/rou-42-Especial-5880197b7f8c9d0a098b518b.pdf>
8. Regezi Joseph, Sciubba James, Jordan Richard. *Patologia Oral: Correlações Clinicopatológicas*. 7th ed. atual. e aum. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. 496 p. ISBN: 978-85-352-8883-4.
9. Silveira Éricka, Lopes MF, Silva Leonardo, Ribeiro Betania, Lima Kenio, Queiroz Leila. Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2009 Aug 12 [cited 2022 Jan 12];45(3):233-238. DOI <https://doi.org/10.1590/S1676-24442009000300008>. Available from:

<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/jVXWYm6rLsxF3knSyqGWbpc/?format=pdf&lang=pt>

10. Cruz MC, Garcia JG, Braga Vanessa, Lopes Fernanda, Pereira Antonio. Lesões Brancas da Cavidade Oral: Uma Abordagem Estomatológica. *Revista da Faculdade de Odontologia* [Internet]. Nov 4 [cited 2022 Mar 21];50(1):5-8. DOI 10.22456/2177-0018.2451. Available from: https://www.researchgate.net/publication/335879631_Lesoes_brancas_da_cavidade_oral_-_uma_abordagem_estomatologica
11. Weffort VRS, Rodrigues BR, Prado Eduardo, Calapodopulos NV, Barbosa KC, Silva Kamimura, Cunali Valeria. Transmissão vertical da COVID-19: uma revisão integrativa. *Residência Pediátrica: Sociedade Brasileira de Pediatria* [Internet]. 2020 Jun 24 [cited 2022 Mar 14];10(2):247-251. DOI 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-343. Available from: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/v10n2a45.pdf>
12. Valverde Sánchez, Javier Alex, Temoche Miranda, Elena Cynthia, Caicedo Castillo, Rafaela Catty, Hernández Arellano, Betsabe Norma, Padilla Tixe, Magali Tania. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. *Revista Eugenio Espejo* [Internet]. 2021 Mar 19 [citado 2022 Feb 1];15(2):98-108. DOI <https://doi.org/10.37135/ee.04.11.13>. Available from: <https://scielo.senescyt.gob.ec/pdf/ree/v15n2/2661-6742-ree-15-02-00013.pdf>
13. Ministério da Saúde. Diretrizes para a Atenção Especializada no Contexto da Pandemia de COVID-19. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 59 p. 1 vol.
14. Jin Yuefei, Yang Haiyan, Ji Wangquan, Wu Weidong, Chen Shuaiyin, Zhang Weiguo, Duan Guangcai. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2022 Feb 8];12(4):1-17. DOI <https://doi.org/10.3390/v12040372>. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/4/372#cite>
15. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19. 1 ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. 154 p. 1 vol.
16. Vacinas para Covid-19: Uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development* [Internet]. 2022 Jan 10 [cited 2022 Mar 10];8(1):1880-1901. DOI 10.34117/bjdv8n1-121. Available from: <https://brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/42433/pdf>
17. Halboub E, Al-Maweri SA, Alanazi RH, Qaid NM, Abdulrab S. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Brazilian Oral Research* [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 15];34. Available from: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0124>
18. Rodríguez MD, Romera AJ, Villarroel Mariana. Oral manifestations associated with COVID-19. *Wiley: Oral diseases* [Internet]. 2020 Jul 22 [cited 2022 Feb

- 22];28(1):960-962. DOI 10.1111/odi.13555. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.13555>
19. Santos JA, Normando AGC, Silva RLC, Paula RM, Cembranel Allan, Santos-Silva AR, Guerra ENS. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations?. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 9 [cited 2022 Mar 14];97:326-328. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.012>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526392/>.
 20. Iranmanesh Behzad, Khalili Maryam, Amiri Rezvan, Zartab Hamed, Aflatoonian Mahin. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatologic Therapy* [Internet]. 2020 Nov 14 [cited 2022 Mar 14];34(1):1-13. DOI <https://doi.org/10.1111/dth.14578>. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dth.14578>
 21. Manifestações Oraís Após Contaminação Por Covid-19: Revisão De Literatura. *Brazilian Journal of Development* [Internet]. 2021 Nov 11 [cited 2022 Feb 14];7(11):104566-104580. DOI 10.34117/bjdv7n11-195. Available from: <https://brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/39428/pdf>
 22. American Cancer Society. Leukoplakia and erythroplakia (possible pre-cancer conditions) [Internet]. EUA: American Cancer Society; 2021 Mar 23 [revised 2021 Mar 23; cited 2021 Oct 14]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/about/what-is-oral-cavity-cancer.html>
 23. Omura Satoshi, Crump Andy. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends in Parasitology* [Internet]. 2014 Sep 01 [cited 2021 Oct 6];30(9):445-455. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2014.07.005>. Available from: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1471-4922%2814%2900126-3>
 24. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 [Internet]. 1st ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021 [cited 2021 Nov 24]. 100 p. 1 vol. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210517_Relatorio_Diretrizes_Brasileiras_COVID_Capitulo_2_CP_37.pdf
 25. Ivermectina [package insert on the Internet]. São Paulo: Germed Farmacêutica Ltda; 2022 [cited 2022 Jan 22]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=IVERMECTINA>.
 26. Franco RF, Montenegro RM, Machado AB, Paris Fernanda, Menezes DS, Manfro RC. Avaliação de métodos diagnósticos para infecção ativa por citomegalovírus em receptores de transplante renal. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* [Internet]. 2016 Dec 02 [cited 2022 Feb 9];39(1):46-54. DOI 10.5935/0101-2800.20170008. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/hbqRQtffgrZF8GsBvCtqqMc/?format=pdf&lang=pt>
 27. Ministério da Saúde. Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita [Internet]. 1st ed. São Paulo: Ministério da Saúde; 2018 [cited 2022 Jan 11]. 31 p. 6 vol. ISBN: 978-85-334-2655-9. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_notificacao_toxoplasmose_gestacional.pdf

28. Xavier AR, Rodrigues TS, Santos Lucas, Lacerda GS, Kanaan Salim. Diagnóstico clínico, laboratorial e profilático do sarampo no Brasil. J Bras Patol Med Lab [Internet]. 2019 Aug 20 [cited 2022 Mar 9];55(4):390-401. DOI 10.5935/1676-2444.20190035. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/d4HfzvcFGZ75SYHL9ZZhkkt/?format=pdf&lang=pt>
29. Ministério da Saúde. Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana [Internet]. 2nd ed. e atual. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013 [cited 2022 Apr 5]. 255 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_por.pdf;jsessionid=87C9F49A59134E1275F46E4D79519D4B?sequence=7
30. Dellavance Alessandra, Leser PG, Andrade LE. Análise Crítica do Teste de Anticorpos Antinúcleo (FAn) na Prática Clínica. Revista Brasileira de Reumatologia [Internet]. 2007 Aug 01 [cited 2022 Mar 16];47(4):265-275. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/cZCVtYJNLCyzFn9d6ftS6Yd/?format=pdf&lang=pt>

8 - APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: “LEUCOPLASIA ORAL PÓS-INFECÇÃO POR COVID-19: RELATO DE CASO”. Sua participação nesta pesquisa consistirá em autorizar o uso de dados clínicos, laboratoriais e imagens fotográficas do caso clínico que se encontram em ficha de prontuário médico para finalidades científicas. Sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador.

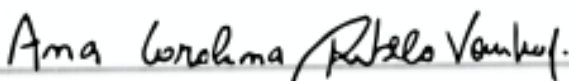
Os objetivos deste estudo trazer informações sobre a associação de uma manifestação clínica otorrinolaringológica (leucoplasia oral) ao COVID-19.

Os riscos relacionados com sua participação envolvem a quebra de sigilo e confidencialidade e, para tanto, os pesquisadores se comprometem em manter sigilo a sua identidade assim como dados que possibilitem a sua identificação a fim de garantir o anonimato.

Os benefícios da participação envolvem a contribuição para que indivíduos futuros que se encontrem na mesma situação possam ser diagnosticados e abordados terapêuticamente da forma adequada pelo conhecimento levantado na discussão deste relato de caso.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor (a), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento com os pesquisadores responsáveis: Ana Carolina Rebelo Vomhof, Marina Pinheiro de Souza Freitas ou Ricardo Cauduro Amorim Filho, no e-mail: marinapinhoersf@gmail.com ou no telefone: (21) 99876-0588.



Pesquisador Responsável: Prof. Ana Carolina Rebelo Vomhof

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNIGRANRIO, localizado na Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – CEP 25071-202 TELEFONE (21) 2672-7733 – ENDEREÇO ELETRÔNICO: cep@unigranrio.com.br

Rio de Janeiro, 14 de Novembro de 2021.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM E DEPOIMENTOS

Eu,

depois de conhecer e entender os objetivos, procedimentos metodológicos, riscos e benefícios da pesquisa, bem como de estar ciente da necessidade do uso de minha imagem e/ou depoimento, especificados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), AUTORIZO, através do presente termo, os pesquisadores Ana Carolina Rebelo Vomhof, Marina Pinheiro de Souza Freitas e Ricardo Cauduro Amorim Filho, do projeto de pesquisa intitulado "LEUCOPLASIA ORAL PÓS-INFECÇÃO POR COVID-19: RELATO DE CASO" a realizar as fotos que se façam necessárias e/ou a colher meu depoimento sem quaisquer ônus financeiros a nenhuma das partes.

Ao mesmo tempo, libero a utilização destas fotos (seus respectivos negativos) e/ou depoimentos para fins científicos e de estudos (livros, artigos, slides e transparências), em favor dos pesquisadores da pesquisa, acima especificados, obedecendo ao que está previsto nas Leis que resguardam os direitos das crianças e adolescentes (Estatuto da Criança e do Adolescente – ECA, Lei N.º 8.069/ 1990), dos idosos (Estatuto do Idoso, Lei N.º 10.741/2003) e das pessoas com deficiência (Decreto N.º 3.298/1999, alterado pelo Decreto N.º 5.296/2004).

Rio de Janeiro, 31 de Maio de 2022

Ana Carolina Rebelo Vomhof.

Pesquisador responsável pelo projeto

Participante da Pesquisa